

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Ramipril/Amlodipin Pfizer 2,5 mg/2,5 mg Hartkapseln
Ramipril/Amlodipin Pfizer 5 mg/5 mg Hartkapseln
Ramipril/Amlodipin Pfizer 5 mg/10 mg Hartkapseln
Ramipril/Amlodipin Pfizer 10 mg/5 mg Hartkapseln
Ramipril/Amlodipin Pfizer 10 mg/10 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ramipril/Amlodipin Pfizer 2,5 mg/2,5 mg Hartkapseln

Eine Hartkapsel enthält 2,5 mg Ramipril und 2,5 mg Amlodipin (als Amlodipin besilat).

Ramipril/Amlodipin Pfizer 5 mg/5 mg Hartkapseln

Eine Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipin besilat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Hartkapsel enthält 0,048 mg Allurarot AC-FD Red 40 (E 129).

Ramipril/Amlodipin Pfizer 5 mg/10 mg Hartkapseln

Eine Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin (als Amlodipin besilat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Hartkapsel enthält 0,2542 mg Azorubin, Carmoisin (E 122).

Ramipril/Amlodipin Pfizer 10 mg/5 mg Hartkapseln

Eine Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipin besilat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Hartkapsel enthält 0,0384 mg Allurarot AC-FD Red 40 (E 129).

Ramipril/Amlodipin Pfizer 10 mg/10 mg Hartkapseln

Eine Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin (als Amlodipin besilat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Hartkapsel enthält 0,6355 mg Azorubin, Carmoisin (E 122).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Ramipril/Amlodipin Pfizer 2,5 mg/2,5 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapseln mit undurchsichtigem, fleischfarbenen (zartrosa) Kapselboden und undurchsichtiger, fleischfarbener (zartrosa) Kapselkappe; gefüllt mit weißem oder fast weißem Granulatpulver

Ramipril/Amlodipin Pfizer 5 mg/5 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapseln mit undurchsichtigem, amethystfarbenen (dunkelrosa) Kapselboden und undurchsichtiger, amethystfarbener (dunkelrosa) Kapselkappe; gefüllt mit weißem oder fast weißem Granulatpulver

Ramipril/Amlodipin Pfizer 5 mg/10 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapseln mit undurchsichtigem, fleischfarbenen (zartrosa) Kapselboden und undurchsichtiger, rotbrauner Kapselkappe; gefüllt mit weißem oder fast weißem Granulatpulver

Ramipril/Amlodipin Pfizer 10 mg/5 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapseln mit undurchsichtigem, fleischfarbenen (zartrosa) Kapselboden und undurchsichtiger, amethystfarbener (dunkelrosa) Kapselkappe; gefüllt mit weißem oder fast weißem Granulatpulver

Ramipril/Amlodipin Pfizer 10 mg/10 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapseln mit undurchsichtigem, rotbraunem Kapselboden und undurchsichtiger, rotbrauner Kapselkappe; gefüllt mit weißem oder fast weißem Granulatpulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ramipril/Amlodipin Pfizer wird angewendet als Substitutionstherapie zur Behandlung der Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck ausreichend durch die gleichzeitige Einnahme beider Produkte als Einzeltabletten in der gleichen Dosisstärke wie in der Kombination kontrolliert wird (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Einnahme von Ramipril/Amlodipin Pfizer ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck durch die Gabe der Einzelkomponenten in gleichen Dosierungen wie im empfohlenen Kombinationspräparat ausreichend kontrolliert wird (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 1 Hartkapsel der verordneten Stärke.

Das Kombinationspräparat eignet sich nicht zur Initialtherapie.

Falls eine Dosisanpassung notwendig ist, muss dies über die Monopräparate erfolgen. Nach erfolgter Dosisanpassung ist der Wechsel zu dem entsprechenden Fixdosis-Kombinationspräparat möglich.

Besondere Patientengruppen

Patienten unter Diuretika-Therapie

Bei Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, ist Vorsicht geboten, da es bei diesen Patienten zu Flüssigkeits- und/oder Salzverlust kommen kann. Nierenfunktion und Serumkaliumkonzentration müssen kontrolliert werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann die Elimination von Amlodipin verlängert sein. Da es für diese Patientengruppe bisher keine genauen Dosisempfehlungen für Amlodipin gibt, ist bei der Einnahme des Arzneimittels besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Behandlung mit Ramipril/Amlodipin Pfizer muss bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion unter strenger ärztlicher Aufsicht eingeleitet werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 2,5 mg Ramipril.

Ramipril/Amlodipin Pfizer wird nur bei Patienten empfohlen, die bereits auf 2,5 mg Ramipril als optimale Erhaltungsdosis eingestellt wurden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Um die optimale Anfangs- und Erhaltungsdosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu ermitteln, hat die Dosisanpassung für den Patienten individuell durch getrenntes Einstellen der Ramipril- und Amlodipin-Komponente zu erfolgen (Einzelheiten hierzu finden sich in den Fachinformationen der jeweiligen Einzelkomponenten).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung von Amlodipin erforderlich.

Amlodipin ist nicht dialysierbar. Bei dialysepflichtigen Patienten muss Amlodipin mit besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Tagesdosis von Ramipril muss bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion anhand der Kreatinin-Clearance bestimmt werden.

- Bei einer Kreatinin-Clearance von ≥ 60 ml/Min. ist eine Anpassung der Anfangsdosis nicht erforderlich; die Tageshöchstdosis beträgt 10 mg.
- Bei einer Kreatinin-Clearance von < 60 ml/Min. und bei hypertensiven Patienten unter Hämodialyse wird Ramipril/Amlodipin Pfizer nur bei Patienten empfohlen, die nach der Doseinstellung auf 2,5 mg oder 5 mg Ramipril als Erhaltungsdosis umgestellt wurden. Bei Hämodialysepatienten soll das Arzneimittel wenige Stunden nach Abschluss der Hämodialyse verabreicht werden.

Während der Behandlung mit Ramipril/Amlodipin Pfizer muss eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion und der Serumkaliumkonzentration erfolgen. Falls sich die Nierenfunktion verschlechtert, ist die Behandlung mit Ramipril/Amlodipin Pfizer abzubrechen und stattdessen sind die Einzelkomponenten in entsprechend angepasster Dosierung zu verabreichen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten können die üblichen Dosierungen von Amlodipin verabreicht werden. Bei einer Dosissteigerung ist jedoch Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Die Anfangsdosis von Ramipril muss niedriger sein, und die anschließende Doseinstellung soll allmählich vorgenommen werden, da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen höher ist.

Eine Gabe von Ramipril/Amlodipin Pfizer bei sehr alten und gebrechlichen Patienten wird nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Ramipril/Amlodipin Pfizer bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

Die derzeit verfügbaren Daten für Ramipril werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, es können aber keine Empfehlungen zur Dosierung gemacht werden.

Art der Anwendung

Ramipril/Amlodipin Pfizer muss 1 mal täglich zur selben Tageszeit zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Hartkapsel darf nicht zerkaut oder zerstoßen werden. Die Hartkapsel darf nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

In Bezug auf Ramipril

- Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRAs))
- gleichzeitige Anwendung mit Sacubitril/Valsartan
Ramipril darf nicht früher als 36 Stunden nach der letzten Dosis von Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5)

- signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- bei hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten

Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril/Amlodipin Pfizer mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Funktionsrate (GFR) < 60 ml/Min./1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

In Bezug auf Amlodipin

- schwere Hypotonie
- Schock (einschließlich kardiogener Schock)
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose)
- hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt

In Bezug auf Ramipril/Amlodipin Pfizer

- Überempfindlichkeit gegen Amlodipin, Dihydropyridin-Derivate, Ramipril oder andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, soll dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollen bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In Bezug auf Ramipril

Besondere Patientengruppen

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern wie Ramipril oder mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIRAs), soll nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil in der Schwangerschaft erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer/AIIRA ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern/AIIRAs unverzüglich zu beenden und, falls erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Patienten mit hohem Hypotonierisiko

- Bei Patienten mit stark erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems besteht das Risiko eines plötzlichen, ausgeprägten Blutdruckabfalls und einer Verschlechterung der Nierenfunktion aufgrund der ACE-Hemmung. Dies gilt insbesondere, wenn ein ACE-Hemmer zum ersten Mal oder erstmals gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wird oder bei der ersten Dosissteigerung.

Eine signifikante Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, die eine ärztliche Überwachung mit Kontrolle des Blutdrucks erfordert, ist z. B. bei folgenden Patienten zu erwarten:

- Patienten mit schwerer Hypertonie
- Patienten mit dekompensierter kongestiver Herzinsuffizienz
- Patienten mit hämodynamisch relevanter linksventrikulärer Ein- oder Ausflussbehinderung (z. B. Aorten- oder Mitralklappenstenose)
- Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose und einer zweiten funktionsfähigen Niere
- Patienten mit manifestem oder latentem Flüssigkeits- oder Salzverlust (einschließlich Patienten unter Diuretika)
- Patienten mit Leberzirrhose und/oder Aszites
- Patienten, bei denen ein größerer operativer Eingriff durchgeführt wird oder während einer Anästhesie mit Arzneimitteln, die eine Hypotonie verursachen

Vor Beginn der Behandlung ist es generell empfehlenswert, eine Dehydratation, Hypovolämie oder einen Salzverlust auszugleichen (bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind diese Maßnahmen jedoch sorgfältig gegenüber dem Risiko einer Volumenüberlastung abzuwägen).

- Transiente oder persistierende Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt
 - Patienten mit dem Risiko einer Myokard- oder Zerebralischämie bei akuter Hypotonie
- Während der Anfangsphase der Behandlung muss der Patient sorgfältig ärztlich überwacht werden.

Ältere Patienten

Siehe Abschnitt 4.2.

Operationen

Es wird empfohlen, die Behandlung mit ACE-Hemmern, wie Ramipril, möglichst einen Tag vor einer Operation abzubrechen.

Kontrolle der Nierenfunktion

Die Nierenfunktion sollte vor und während der Behandlung beurteilt und die Dosis insbesondere während der ersten Behandlungswochen angepasst werden. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bedürfen einer besonders engmaschigen Überwachung (siehe Abschnitt 4.2). Insbesondere bei Patienten mit dekompensierter kongestiver Herzinsuffizienz oder nach Nierentransplantation besteht das Risiko einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Überempfindlichkeit/Angioödem

Bei Patienten unter ACE-Hemmern, einschließlich Ramipril, wurde über das Auftreten von Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern gemeinsam mit Sacubitril/Valsartan ist aufgrund des erhöhten Risikos für Angioödem kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf nicht früher als 36 Stunden nach der letzten Dosis von Ramipril/Amlodipin begonnen werden. Eine Behandlung mit Ramipril/Amlodipin darf nicht früher als 36 Stunden nach der letzten Dosis von Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit Racecadotril, mTOR (mechanistic Target of Rapamycin)-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus), Vildagliptin oder Nephylisin(NEP)-Inhibitoren (wie etwa Racecadotril) kann zu einem erhöhten Risiko für Angioödem (z. B. Schwellungen der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atmungsbeeinträchtigung) führen (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist auch bei Beginn einer Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei einem Patienten geboten, der bereits einen ACE-Hemmer anwendet.

Bei Auftreten eines Angioödems muss die Behandlung mit Ramipril abgebrochen werden. Es ist sofort eine Notfallbehandlung einzuleiten. Der Patient ist für mindestens 12 - 24 Stunden zu beobachten und erst nach vollständigem Rückgang der Symptome zu entlassen.

Bei Patienten unter ACE-Hemmern, einschließlich Ramipril, wurde über das Auftreten von intestinalen Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Patienten litten unter Abdominalschmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen).

Anaphylaktische Reaktionen während einer Hyposensibilisierung

Unter ACE-Hemmung erhöhen sich die Wahrscheinlichkeit und der Schweregrad von anaphylaktischen und anaphylaktoiden Reaktionen auf Insektengift und andere Allergene. Vor einer Hyposensibilisierung sollte ein vorübergehendes Absetzen von Ramipril erwogen werden.

Überwachung der Elektrolyte: Hyperkaliämie

Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmern, einschließlich Ramipril, wurde das Auftreten einer Hyperkaliämie beobachtet. Patienten mit erhöhtem Risiko eine Hyperkaliämie zu entwickeln, sind Patienten mit Niereninsuffizienz, ältere Patienten (> 70 Jahre), nicht kontrollierter Diabetes mellitus oder Patienten, die Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen, anwenden (z. B. Heparin, Co-Trimoxazol – auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) oder Erkrankungen, wie eine Dehydratation, akute kardiale Dekompensation oder metabolische Azidose. Wenn eine gleichzeitige Einnahme der oben genannten Wirkstoffe als angemessen erachtet wird, ist eine regelmäßige Kontrolle der Serumkaliumkonzentration notwendig (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung der Elektrolyte: Hyponatriämie

Ein Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) und eine nachfolgende Hyponatriämie wurden bei einigen mit Ramipril behandelten Patienten beobachtet. Es wird empfohlen, die Serumnatriumwerte bei älteren Patienten und anderen Patienten mit Risiko für eine Hyponatriämie regelmäßig zu überwachen.

Neutropenie/Agranulozytose

In seltenen Fällen wurden Neutropenie/Agranulozytose sowie Thrombozytopenie und Anämie beobachtet, und auch über Knochenmarkdepression wurde berichtet. Zur Erkennung einer möglichen Leukopenie wird eine Kontrolle der Leukozytenwerte empfohlen. Eine häufigere Überwachung ist in der Anfangsphase der Behandlung ratsam, sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Kollagenose (z. B. Lupus erythematoses oder Sklerodermie) und allen Patienten, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die Veränderungen des Blutbildes verursachen können (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Ethnische Unterschiede

ACE-Hemmer verursachen bei Patienten schwarzer Hautfarbe häufiger Angioödeme als bei Patienten nicht schwarzer Hautfarbe.

Wie bei anderen ACE-Hemmern ist Ramipril bei Patienten schwarzer Hautfarbe möglicherweise weniger wirksam zur Blutdrucksenkung als bei Patienten nicht schwarzer Hautfarbe, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz von Hypertonie mit niedrigem Reninspiegel bei Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe.

Husten

Unter der Therapie mit ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Typischerweise ist der Husten nicht produktiv, persistierend und klingt nach Beendigung der Therapie ab. Durch ACE-Hemmer induzierter Husten sollte bei der Differentialdiagnose des Hustens berücksichtigt werden.

Mit Diuretika behandelte Patienten

Siehe Abschnitt 4.2.

In Bezug auf Amlodipin

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise ist bisher nicht erwiesen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer plazebokontrollierten Langzeitstudie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) wurden unter Amlodipin häufiger Lungenödeme berichtet als unter Plazebo (siehe Abschnitt 5.1).

Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

Patienten mit Leberfunktionsbeeinträchtigung

Die Halbwertszeit von Amlodipin ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verlängert und die AUC Werte sind erhöht. Es gibt bisher keine Dosierungsempfehlungen.

Die Behandlung mit Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten im unteren Dosierungsbereich begonnen und sowohl bei Therapiebeginn als auch bei einer Dosiserhöhung mit Vorsicht durchgeführt werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion können eine langsame Dosistitration sowie eine engmaschige Überwachung notwendig sein.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte die Dosierung nur mit Vorsicht erhöht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Amlodipin kann in dieser Patientengruppe in der üblichen Dosierung angewendet werden. Es besteht keine Korrelation zwischen dem Grad einer Nierenfunktionsstörung und den Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Sonstige Bestandteile

Ramipril/Amlodipin Pfizer 5 mg/5 mg und Ramipril/Amlodipin Pfizer 10 mg/5 mg Hartkapseln enthalten den Farbstoff Allurarot AC-FD&C Red 40 (E 129), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Ramipril/Amlodipin Pfizer 5 mg/10 mg und Ramipril/Amlodipin Pfizer 10 mg/10 mg Hartkapseln enthalten den Farbstoff Azorubin Carmoisin (E 122), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) mit ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypertonie, Hyperglykämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Wechselwirkungen in Bezug auf Ramipril

Kontraindizierte Kombinationen

Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt, wie Dialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen (z. B. Polyacrylnitrilmembranen) und Low-Density-Lipoprotein-Apherese mit Dextransulfat aufgrund eines erhöhten Risikos schwerer anaphylaktoider Reaktionen (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, muss die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder eine andere Antihypertensiva-Klasse erwogen werden.

Arzneimittel, die das Risiko für Angioödeme erhöhen: Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern gemeinsam mit Sacubitril/Valsartan ist kontraindiziert, da dies das Risiko für Angioödeme erhöht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Kaliumsalze, Heparin, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die die Serumkaliumkonzentration erhöhen (z. B. Tacrolimus, Ciclosporin): Es kann zum Auftreten einer Hyperkaliämie kommen, daher muss die Serumkaliumkonzentration engmaschig überwacht werden.

Trimethoprim und Trimethoprim in einer fest dosierten Kombination mit Sulfamethoxazol (Co-Trimoxazol): Bei Patienten, die ACE-Hemmer und Trimethoprim oder Trimethoprim in einer fest dosierten Kombination mit Sulfamethoxazol (Co-Trimoxazol) einnehmen, wurde eine erhöhte Inzidenz von Hyperkaliämie beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Antihypertensiva (z. B. Diuretika) und andere blutdrucksenkende Wirkstoffe (z. B. Nitrate, trizyklische Antidepressiva, Anästhetika, akute Alkoholaufnahme, Baclofen, Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Tamsulosin, Terazosin): Eine Verstärkung des Risikos eines Blutdruckabfalls ist zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2 über Diuretika).

Vasopressorische Sympathomimetika und andere Wirkstoffe (z. B. Isoproterenol, Dobutamin, Dopamin, Epinephrin), die die blutdrucksenkende Wirkung von Ramipril schwächen können: Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks ist empfehlenswert.

Allopurinol, Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Procainamid, Zytostatika und andere Wirkstoffe, die das Blutbild verändern können: Erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

Lithiumsalze: ACE-Hemmer können die Lithium-Ausscheidung herabsetzen, so dass die Toxizität von Lithium zunehmen kann. Eine Kontrolle des Lithium- Serumspiegels ist erforderlich.

Antidiabetika, einschließlich Insulin: Hypoglykämische Reaktionen können auftreten. Eine Kontrolle des Blutzuckerspiegels wird empfohlen.

Nichtsteroidale Antirheumatika und Acetylsalicylsäure: Eine Verminderung der antihypertensiven Wirkung von Ramipril ist zu erwarten. Außerdem kann die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und NSAR das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion und eines Anstiegs des Kaliumspiegels im Blut erhöhen.

Arzneimittel, die das Risiko für Angioödeme erhöhen: Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit Neprilysin(NEP)-Inhibitoren, wie etwa Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko für Angioödeme führen (siehe Abschnitt 4.4).

Wechselwirkungen in Bezug auf Amlodipin

Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Amlodipin

CYP3A4-Inhibitoren: Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei älteren Patienten ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden. Clarithromycin ist ein Inhibitor von CYP3A4. Bei Patienten, die Clarithromycin zusammen mit Amlodipin erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für Hypotonie. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Amlodipin wird eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen.

CYP3A4-Induktoren: Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten Induktoren von CYP3A4 können die Plasmaspiegel von Amlodipin unterschiedlich sein. Daher sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, und zwar sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe, insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [Hypericum perforatum]).

Grapefruit oder Grapefruitsaft: Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen Patienten erhöht sein kann, was zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führt.

Dantrolen (Infusion): Bei Tieren wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumkanalblockern wie Amlodipin bei Patienten, die anfällig für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden, zu vermeiden.

Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel

Arzneimittel mit antihypertensiver Wirkung: Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin kann die blutdrucksenkende Wirkung von anderen Arzneimitteln mit antihypertensiver Wirkung verstärken.

Atorvastatin, Digoxin oder Warfarin: In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin oder Warfarin.

Simvastatin: Die gleichzeitige Mehrfachgabe von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer 77 %igen Erhöhung der Simvastatin-Exposition. Bei Patienten, die Amlodipin erhalten, ist die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich zu beschränken.

Ciclosporin: Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Ciclosporin und Amlodipin bei gesunden Freiwilligen oder anderen Populationen, mit Ausnahme von Patienten mit Nierentransplantationen durchgeführt, wobei unterschiedliche Erhöhungen der Talkonzentrationen (im Durchschnitt 0 % - 40 %) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantationen, die mit Amlodipin und Ciclosporin behandelt werden, sollte in Erwägung gezogen werden, den Ciclosporinspiegel zu überwachen und nötigenfalls Dosisreduktionen vorzunehmen.

Tacrolimus: Bei gleichzeitiger Verabreichung von Amlodipin besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut. Um die Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei mit Tacrolimus behandelten Patienten, die Amlodipin erhalten, der Tacrolimusspiegel im Blut überwacht und gegebenenfalls die Tacrolimusdosis angepasst werden.

Inhibitoren von mTOR (mechanistic Target of Rapamycin): mTOR-Inhibitoren, wie Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus sind CYP3A-Substrate. Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Bei gleichzeitiger Anwendung von mTOR-Inhibitoren kann Amlodipin zu einer Erhöhung der Exposition mit mTOR-Inhibitoren führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In Bezug auf Ramipril

Die Anwendung von ACE-Inhibitoren wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Inhibitoren im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der Therapie mit ACE-Hemmern nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, falls erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Neugeborene, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten engmaschig auf Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie überwacht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4.).

In Bezug auf Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft ist bisher nicht erwiesen. In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird nur dann empfohlen, wenn keine sichereren Therapiealternativen zur Verfügung stehen und die Krankheit selbst ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.

Stillzeit

In Bezug auf Ramipril

Da nur unzureichende Erkenntnisse zur Anwendung von Ramipril in der Stillzeit vorliegen (siehe Abschnitt 5.2), wird Ramipril nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil während der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

In Bezug auf Amlodipin

Amlodipin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird in einem Interquartilbereich von 3 bis 7 % geschätzt, mit einem Maximum von 15 %. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Bei der Entscheidung, entweder weiterzustillen/abzustillen oder die Behandlung mit Amlodipin fortzusetzen/abzusetzen, sind der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Amlodipin für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

In Bezug auf Amlodipin

Bei einigen Patienten, die mit Calciumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch unzureichend. In einer Studie an Ratten zeigten sich negative Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Einige Nebenwirkungen (z. B. Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten beeinträchtigen und daher in Situationen, in denen diese Fähigkeiten besonders wichtig sind (z. B. beim Lenken von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen) ein Risiko darstellen.

Dies kann besonders zu Beginn der Behandlung der Fall sein oder beim Wechsel von anderen Arzneimitteln. Nach der ersten Dosis oder nach späteren Dosiserhöhungen ist es für einige Stunden nicht ratsam, ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Ramipril

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit **Ramipril** sind Hyperkaliämie, Kopfschmerzen, Schwindel, Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Synkopen, Reizhusten (unproduktiver Husten), Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe, Magen-Darm-Entzündungen, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag insbesondere makulopapulöser, Muskelkrämpfe, Myalgie, Schmerzen in der Brust, Müdigkeit. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind Agranulozytose, Panzytopenie, hämolytische Anämie, Myokardinfarkt, Angioödem, Vaskulitis, Bronchospasmus, akute Pankreatitis, Leberversagen, akutes Nierenversagen, Hepatitis, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme.

Amlodipin

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit **Amlodipin** sind Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Palpitationen, Flush, Bauchschmerzen, Übelkeit, Knöchelschwellungen, Ödeme und Müdigkeit. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind Leukopenie, Thrombozytopenie, Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardie, Vaskulitis, akute Pankreatitis, Hepatitis, Angioödem, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis und Steven-Johnson-Syndrom.

Den Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit den Einzelwirkstoffen aufgetreten sind, werden folgende Häufigkeitskategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

| MedDRA Systemorganklasse | Häufigkeit | Ramipril | Amlodipin |
|---|---------------|--|--------------------------------|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Gelegentlich | Eosinophilie | |
| | Selten | Abnahme der Leukozytenzahl (einschließlich Neutropenie oder Agranulozytose) Abnahme der Erythrozytenzahl verringerte Hämoglobinwerte Abnahme der Thrombozytenzahl | |
| | Sehr selten | | Leukopenie Thrombozytopenie |
| | Nicht bekannt | Knochenmarkinsuffizienz Panzytopenie hämolytische Anämie | |

| MedDRA Systemorganklasse | Häufigkeit | Ramipril | Amlodipin |
|--|-------------------|---|---|
| Erkrankungen des Immunsystems | Sehr selten | | Allergische Reaktionen |
| | Nicht bekannt | Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen Anstieg der antinukleären Antikörper | |
| Endokrine Störungen | Nicht bekannt | Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH) | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Häufig | Anstieg der Serumkaliumkonzentration | |
| | Gelegentlich | Anorexie Appetitlosigkeit | |
| | Sehr selten | | Hyperglykämie |
| | Nicht bekannt | Abfall der Natriumkonzentration im Blut | |
| Psychiatrische Erkrankungen | Gelegentlich | Depressive Verstimmungen Angst Nervosität Unruhe Schlafstörungen (einschließlich Somnolenz) | Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst) Schlaflosigkeit Depression |
| | Selten | Verwirrtheit | Verwirrung |
| | Nicht bekannt | Aufmerksamkeitsstörungen | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Häufig | Kopfschmerzen Schwindel | Kopfschmerzen Schwindel Schläfrigkeit (insbesondere zu Beginn der Behandlung) |
| | Gelegentlich | Vertigo Parästhesien Verlust des Geschmackssinns Geschmacksstörungen | Tremor Geschmacksstörungen Synkope Hypästhesien Parästhesien |
| | Selten | Tremor Gleichgewichtsstörungen | |
| | Sehr selten | | Erhöhter Muskeltonus periphere Neuropathie |
| | Nicht bekannt | Zerebrale Ischämie (einschließlich ischämischer Schlaganfall) | Extrapyramidale Erkrankung |

| MedDRA Systemorganklasse | Häufigkeit | Ramipril | Amlodipin |
|---|-------------------|---|--|
| | | und transitorischer ischämischer Attacken) Beeinträchtigung der psychomotorischen Fähigkeiten Gefühl des Brennens Geruchsstörungen | |
| Augenerkrankungen | Häufig | | Sehstörungen (einschließlich Diplopie) |
| | Gelegentlich | Sehstörungen (einschließlich verschwommenes Sehen) | |
| | Selten | Konjunktivitis | |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | Gelegentlich | | Tinnitus |
| | Selten | Hörstörungen, Tinnitus | |
| Herzerkrankungen | Häufig | | Palpitationen |
| | Gelegentlich | Myokardischämie (einschließlich Angina pectoris oder Myokardinfarkt) Tachykardie Arrhythmie Palpitationen periphere Ödeme | Arrhythmie (einschließlich Bradykardie ventrikuläre Tachykardien und Vorhofflimmern) |
| | Sehr selten | | Myokardinfarkt |
| Gefäßerkrankungen | Häufig | Hypotonie orthostatischer Blutdruckabfall Synkope | Flush |
| | Gelegentlich | Flush | Hypotonie |
| | Selten | Gefäßstenose Hypoperfusion Vaskulitis | |
| | Sehr selten | | Vaskulitis |
| | Nicht bekannt | Raynaud-Syndrom | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Häufig | Trockener Reizhusten Bronchitis Sinusitis Dyspnoe | Dyspnoe |
| | Gelegentlich | Bronchospasmus (einschließlich | Rhinitis Husten |

| MedDRA Systemorganklasse | Häufigkeit | Ramipril | Amlodipin |
|--|---------------|---|--|
| | | Verschlechterung eines Asthma bronchiale) Nasenverstopfung | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Häufig | Entzündungen des Magen-Darm-Traktes Verdauungsstörungen Bauchschmerzen Dyspepsie Durchfall Übelkeit Erbrechen | Übelkeit Bauchschmerzen Dyspepsie veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Obstipation) |
| | Gelegentlich | Pankreatitis (Todesfälle wurden in Ausnahmen in Verbindung mit ACE-Hemmern berichtet) Anstieg der Pankreasenzyme Angioödem des Dünndarms Schmerzen im Oberbauch (einschließlich Gastritis) Obstipation Mundtrockenheit | Erbrechen Mundtrockenheit |
| | Selten | Glossitis | |
| | Sehr selten | | Pankreatitis Gastritis Gingivahyperplasie |
| | Nicht bekannt | Stomatitis aphtosa | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Gelegentlich | Erhöhung von Leberenzymen und/oder des konjugierten Bilirubins | |
| | Selten | Cholestatische Gelbsucht Leberzellschäden | |
| | Sehr selten | | Gelbsucht* Hepatitis* erhöhte Leberenzymwerte* |
| | Nicht bekannt | Akutes Leberversagen cholestatische oder zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge) | |
| | Häufig | Ausschlag insbesondere makulo-papulös | |

| MedDRA Systemorganklasse | Häufigkeit | Ramipril | Amlodipin |
|---|---------------|---|--|
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Gelegentlich | Angioödem; in Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstruktion aufgrund der Angioödeme tödlich sein Pruritus Hyperhidrose | Alopezie Purpura Hautverfärbung Hyperhidrose Pruritus Ausschlag Exanthem |
| | Selten | Exfoliative Dermatitis Urtikaria Onycholyse | |
| | Sehr selten | Photosensibilität | Angioödem Erythema multiforme Urtikaria exfoliative Dermatitis Stevens-Johnson-Syndrom Quincke-Ödem Lichtempfindlichkeit |
| | Nicht bekannt | Toxische epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson-Syndrom Erythema multiforme Pemphigus Verschlimmerung einer Psoriasis psoriasisiforme Dermatitis pemphigoides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem Alopezie | Toxische epidermale Nekrolyse |
| Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen | Häufig | Muskelkrämpfe Myalgie | Knöchelschwellungen Muskelkrämpfe |
| | Gelegentlich | Arthralgie | Arthralgie Myalgie Rückenschmerzen |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Gelegentlich | Nierenfunktionsstörungen (einschließlich akutem Nierenversagen) gesteigerte Urinausscheidung Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie Anstieg von Serumharnstoff | Miktionsstörungen Nykturie vermehrtes Wasserlassen |

| MedDRA Systemorganklasse | Häufigkeit | Ramipril | Amlodipin |
|---|---------------|--|---|
| | | Anstieg von Serumkreatinin | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Gelegentlich | Vorübergehende erektile Impotenz verminderte Libido | Impotenz Gynäkomastie |
| | Nicht bekannt | Gynäkomastie | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Sehr häufig | | Ödeme |
| | Häufig | Brustschmerzen Müdigkeit | Müdigkeit Asthenie |
| | Gelegentlich | Fieber | Brustschmerzen Schmerzen Unwohlsein |
| | Selten | Asthenie | |
| Untersuchungen | Gelegentlich | | Gewichtszunahme Gewichtsabnahme |

* meistens in Verbindung mit Cholestase

In Bezug auf Ramipril

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Ramipril wurde in 2 klinischen Prüfungen bei 325 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 - 16 Jahren überwacht. Während Art und der Schweregrad der Nebenwirkungen ähnlich sind wie bei Erwachsenen, ist die Häufigkeit der folgenden Nebenwirkungen bei Kindern höher:

Tachykardie, Nasenverstopfung und Rhinitis – „häufig“ (d. h. $\geq 1/100$ bis $< 1/10$) bei Kindern und Jugendlichen und „gelegentlich“ (d. h. $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) bei Erwachsenen

Konjunktivitis – „häufig“ (d. h. $\geq 1/100$ bis $< 1/10$) bei Kindern und Jugendlichen und „selten“ (d. h. $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) bei Erwachsenen

Tremor und Urtikaria – „gelegentlich“ (d. h. $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) bei Kindern und Jugendlichen und „selten“ (d. h. $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) bei Erwachsenen

Das Gesamtsicherheitsprofil für Ramipril bei Kindern und Jugendlichen unterscheidet sich nicht signifikant vom Sicherheitsprofil bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 Wien
 Österreich
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

In Bezug auf Ramipril

Symptome

Zu den Symptomen einer Überdosierung von ACE-Hemmern gehören übermäßige Dilatation peripherer Gefäße (mit ausgeprägter Hypotonie, Schock), Bradykardie, Elektrolytstörungen und Nierenversagen.

Behandlung

Der Patient sollte engmaschig überwacht werden und eine symptomatische und unterstützende Therapie erhalten. Zu möglichen Maßnahmen gehören eine primäre Detoxifikation (Magenspülung, Gabe eines Adsorptionsmittels) und Maßnahmen zur Wiederherstellung der hämodynamischen Stabilität, wie die Gabe von α_1 -adrenergen Agonisten oder von Angiotensin II (Angiotensinamid). Ramiprilat, der aktive Metabolit von Ramipril kann nur schlecht durch Hämodialyse aus dem allgemeinen Blutkreislauf entfernt werden.

In Bezug auf Amlodipin

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit beabsichtigten Überdosierungen bei Menschen.

Symptome

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine erhebliche Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Es wurden Fälle von ausgeprägter und wahrscheinlich andauernder systemischer Hypotonie bis hin zum Schock, einschließlich Schock mit tödlichem Ausgang, berichtet.

Behandlung

Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis Amlodipin bedarf es aktiver Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz und der Urinausscheidung.

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor verabreicht werden, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann bei der Umkehr der Wirkungen der Calciumkanalblockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen hilfreich sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu 2 Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird.

Da Amlodipin in großem Umfang Proteingebunden ist, ist eine Dialyse nicht Erfolg versprechend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker

ATC-Code: C09BB07

Wirkmechanismus von Ramipril

Ramiprilat, der aktive Metabolit des Prodrugs Ramipril, hemmt das Enzym Dipeptidylcarboxypeptidase I (auch bekannt als Angiotensin-Converting-Enzyme oder Kininase II). Dieses Enzym katalysiert im Plasma und Geweben die Umwandlung von Angiotensin I in die aktive vasokonstriktorisch wirkende Substanz Angiotensin II und den Abbau des aktiven Vasodilatators Bradykinin. Eine verminderte Bildung von Angiotensin II und die Hemmung des Bradykininabbaus führen zur Vasodilatation.

Da Angiotensin II auch die Freisetzung von Aldosteron anregt, bewirkt Ramiprilat auch eine Verminderung der Aldosteronsekretion. Im Durchschnitt sprachen Hypertoniker schwarzer Hautfarbe (afrokaribische Patienten), schlechter auf eine Monotherapie mit ACE-Hemmern an als Patienten nicht schwarzer Hautfarbe, da es sich bei dieser Patientenpopulation normalerweise um Hypertoniker mit niedriger Reninaktivität handelt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Gabe von Ramipril bewirkt eine deutliche Abnahme des peripheren arteriellen Widerstands. In der Regel kommt es zu keinen wesentlichen Veränderungen des renalen Plasmaflusses und der glomerulären Filtrationsrate. Die Gabe von Ramipril führt bei Patienten mit Hypertonie zu einer Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen, ohne dass die Herzfrequenz kompensatorisch ansteigt.

Bei den meisten Patienten tritt die blutdrucksenkende Wirkung einer Einzeldosis 1 - 2 Stunden nach oraler Anwendung ein. Die maximale Wirkung einer Einzeldosis wird in der Regel 3 - 6 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die blutdrucksenkende Wirkung einer Einzeldosis hält in der Regel über 24 Stunden an.

Die maximale blutdrucksenkende Wirkung einer kontinuierlichen Behandlung mit Ramipril wird in der Regel nach 3 - 4 Wochen erreicht. Es ist belegt, dass die blutdrucksenkende Wirkung über eine 2-jährige Langzeittherapie erhalten bleibt.

Plötzliches Absetzen von Ramipril führt nicht zu einem schnellen und übermäßigen Blutdruckanstieg (Rebound).

Kardiovaskuläre Prophylaxe/Nierenprophylaxe

In einer plazebokontrollierten Studie zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse (HOPE*-Studie) wurden über 9.200 Patienten mit Ramipril als Zusatz zur Standardtherapie behandelt. In die Studie wurden Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen nach entweder atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung (KHK, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit in der Vorgeschichte) oder Diabetes mellitus mit mindestens einem zusätzlichen Risikofaktor (manifeste Mikroalbuminurie, Hypertonie, erhöhte Cholesterinwerte, niedriger HDL-Cholesterinwert oder Zigarettenrauchen) aufgenommen.

Die Studie zeigte, dass Ramipril die Inzidenz von Myokardinfarkt, kardiovaskulären Todesfällen und Schlaganfall im Vergleich zu Plazebo signifikant verringerte, und zwar sowohl die aller einzelnen Endpunkte als auch deren Kombination (kombinierte Ereignisse - primärer Endpunkt).

HOPE-Studie

Wichtigste Ergebnisse

| | Ramipril | Plazebo | Relatives Risiko (95 %-KI) | p-Wert |
|--|-----------------|----------------|---------------------------------------|---------------|
| | % | % | | |
| Alle Patienten | N = 4645 | N = 4652 | | |
| Primärer Endpunkt Kombinierte Ereignisse | 14,0 | 17,8 | 0,78 (0,70 bis 0,86) | < 0,001 |
| Myokardinfarkt | 9,9 | 12,3 | 0,80 (0,70 bis 0,90) | < 0,001 |
| Tod aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse | 6,1 | 8,1 | 0,74 (0,64 bis 0,87) | < 0,001 |
| Schlaganfall | 3,4 | 4,9 | 0,68 (0,56 bis 0,84) | < 0,001 |

| | Ramipril | Plazebo | Relatives Risiko (95 %-KI) | p-Wert |
|---|----------|---------|-------------------------------|--------|
| | % | % | | |
| Sekundäre Endpunkte | | | | |
| Tod jeglicher Ursache | 10,4 | 12,2 | 0,84 (0,75 bis 0,95) | 0,005 |
| Notwendigkeit einer Revaskularisation | 16,0 | 18,3 | 0,85 (0,77 bis 0,94) | 0,002 |
| Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris* | 12,1 | 12,3 | 0,98 (0,87 bis 1,10) | NS |
| Krankenhausaufenthalt wegen Herzversagen* | 3,2 | 3,5 | 0,88 (0,70 bis 1,10) | 0,25 |
| Komplikationen eines Diabetes | 6,4 | 7,6 | 0,84 (0,72 bis 0,98) | 0,03 |
| NS = nicht signifikant KI = Konfidenzintervall | | | | |

* Die Differenz des Prozentsatzes des sekundären Endpunkts „Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris“ zwischen der Ramipril- und Plazebo-Gruppe (jeweils 11,9 % und 12,1 %) in der HOPE-Studie im Vergleich zum Prozentsatz in der Fachinformation (SmPC) zu Tritace (jeweils 12,1 % und 12,3 %) ist auf ein Ab- bzw. Aufrunden zurückzuführen. Auch die Ergebnisse für den sekundären Endpunkt „Krankenhausaufenthalt wegen Herzversagen“ zwischen der Ramipril- und Plazebo-Gruppe (jeweils 3,0 % und 3,4 %) in der HOPE-Studie im Vergleich zum Prozentsatz in der Fachinformation (SmPC) zu Tritace (jeweils 3,2 % und 3,5 %) ist auf das Runden zurückzuführen.

In der Studie MICRO-HOPE, einer vordefinierten Substudie von HOPE, wurde der Effekt der zusätzlichen Gabe von Ramipril 10 mg verglichen mit Placebo zum bestehenden medizinischen Regime bei 3.577 Patienten ≥ 55 Jahren (ohne obere Altersgrenze) untersucht. Die meisten Patienten hatten Diabetes mellitus Typ 2 (mit mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor) und waren normo- oder hyperten.

In der Primäranalyse zeigte sich, dass 117 Teilnehmer (6,5 %) unter Ramipril und 149 Teilnehmer (8,4 %) unter Plazebo eine manifeste Nephropathie entwickelten, das entspricht einer relativen Risikoreduktion (RRR) von 24 %; 95 %-KI (3 bis 40), $p = 0,027$.

Die REIN-Studie[†], eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie, untersuchte die Wirkung von Ramipril auf die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei 352 Patienten mit normalem Blutdruck oder Hypertonie (im Alter von 18 bis 70 Jahren), die eine leichte (d. h. mittlere Proteinausscheidung im Urin > 1 und < 3 g/24 Stunden) oder schwere Proteinurie (≥ 3 g/24 Stunden) aufgrund einer chronischen, nicht-diabetischen Nephropathie aufwiesen. Beide Subpopulationen wurden prospektiv stratifiziert.

Die Hauptanalyse bei Patienten mit der schwersten Proteinurie (Stratum aufgrund eines deutlichen Vorteils in der Ramipril-Gruppe vorzeitig abgebrochen) zeigte, dass die mittlere Abnahme der GFR pro Monat unter Ramipril niedriger war als unter Plazebo: -0,54 (0,66) im Vergleich zu -0,88 (1,03) ml/min/Monat, $p = 0,038$. Die Differenz zwischen den Gruppen betrug somit 0,34 [0,03 bis 0,65] pro Monat und rund 4 ml/min/Jahr. 23,1 % der Patienten in der Ramipril-Gruppe erreichten den kombinierten sekundären Endpunkt - die Verdopplung der Serumkreatininkonzentration gegenüber Baseline und/oder terminale Niereninsuffizienz (ESRD = Bedarf einer Dialyse oder Nierentransplantation) - gegenüber 45,5 % in der Plazebo-Gruppe ($p = 0,02$).

[†] Die Differenz zwischen der mittleren Rate des GFR-Abnahme pro Monat im Ramipril-Arm der REIN-Studie (0,53 ml/Min./Monat), wie sie in der Publikation der *Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia* (GISEN) vorgestellt wird, und den 0,54 ml/Min./Monat, wie in der Fachinformation (SmPC) zu Tritace angegeben, ist auf ein Ab- bzw. Aufrunden zurückzuführen.

Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Studie mit 244 pädiatrischen Patienten mit Hypertonie (73 % primäre Hypertonie) im Alter von 6 - 16 Jahren erhielten die Patienten entweder eine niedrige Dosis, eine mittlere Dosis oder eine hohe Dosis von Ramipril, um so Plasmakonzentrationen von Ramiprilat zu erreichen, die einem Dosisbereich eines Erwachsenen von 1,25 mg, 5 mg und 20 mg auf Basis des Körpergewichts entsprachen. Nach Ende von 4 Wochen war Ramipril beim Endpunkt einer Senkung des systolischen Blutdrucks nicht wirksam, senkte aber den diastolischen Blutdruck mit der höchsten Dosis. Sowohl die mittleren als auch die hohen Dosen von Ramipril zeigten eine signifikante Senkung des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks bei Kindern mit nachweislicher Hypertonie.

Diese Wirkung wurde in einer 4-wöchigen, randomisierten, doppelblinden Entzugsstudie mit Dosiseskulation bei 218 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 - 16 Jahren (75 % primäre Hypertonie) nicht beobachtet, wobei sowohl der diastolische als auch der systolische Blutdruck mit allen drei geprüften Dosierungsbereichen [niedrige Dosis (0,625 mg - 2,5 mg, mittlere Dosis (2,5 mg - 10 mg) oder hohe Dosis (5 mg - 20 mg)] von Ramipril basierend auf dem Körpergewicht einen mäßigen Rebound zeigte, aber keine statistisch signifikante Rückkehr auf die Baseline-Werte. Ramipril zeigte bei der geprüften pädiatrischen Population keine lineare Dosiswirkung.

Wirkmechanismus von Amlodipin

Amlodipin ist ein Calciumantagonist vom Dihydropyridin-Typ, der den Einstrom von Calciumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (Blockade der langsamen Calciumkanäle; Calciumkanalblocker).

Der blutdrucksenkende Wirkungsmechanismus von Amlodipin beruht auf dem direkten, relaxierenden Einfluss auf die glatte Gefäßmuskulatur. Die genaue Wirkungsweise, durch die Amlodipin antianginös wirkt, ist noch nicht vollständig bekannt, es verringert die Ischämie jedoch durch folgende zwei Wirkungen:

- 1) Amlodipin erweitert periphere Arteriolen und senkt damit den peripheren Widerstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.
- 2) Der Wirkmechanismus von Amlodipin schließt auch wahrscheinlich eine Dilatation von koronaren Arterien und Arteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen ein. Durch diese Dilatation wird die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal oder Variantenangina) verstärkt.

Bei Hypertonikern führt die 1 Mal tägliche Gabe zu einer klinisch signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über ein 24-Stunden-Intervall. Aufgrund des langsamen Wirkeintritts ist bei Gabe von Amlodipin nicht mit einem akuten Blutdruckabfall zu rechnen.

Bei Patienten mit Angina pectoris bewirkt die 1 Mal tägliche Gabe eine Erhöhung der körperlichen Belastbarkeit, eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der Beschwerden der Angina pectoris, sowie bis zur nächsten ST-Streckensenkung um 1 mm sowie eine Senkung der Anfallshäufigkeit und des Glyceroltrinitrat-Bedarfs.

Unter Amlodipin kam es zu keinen unerwünschten metabolischen Wirkungen oder zu Veränderungen der Lipidwerte im Plasma. Es kann bei Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht angewendet werden.

Anwendung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

In einer unabhängigen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Multicenterstudie mit 1997 Patienten (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT) wurde die Wirksamkeit von Amlodipin auf die Verhinderung klinischer Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit überprüft. Über 2 Jahre wurden von diesen Patienten 663 Patienten mit 5 bis 10 mg Amlodipin behandelt, 673 Patienten wurden mit 10 bis 20 mg Enalapril behandelt und 655 Patienten erhielten Plazebo zusätzlich zu einer Standardtherapie mit Statinen, Betablockern, Diuretika oder Acetylsalicylsäure. Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Ergebnisse zeigen, dass es bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit unter der Behandlung mit Amlodipin zu weniger Krankenhauseinweisungen wegen Angina pectoris und Revaskularisierungsmaßnahmen kommt.

| Tabelle 1: Häufigkeit signifikanter klinischer Ergebnisse in CAMELOT | | | | | |
|---|------------------|----------------|------------------|---------------------------------|---------------|
| Kardiovaskuläre Ereignisse Anzahl (%) | | | | Amlodipin vs. Plazebo | |
| Ergebnisse | Amlodipin | Plazebo | Enalapril | Hazard Ratio 95 %-KI | p-Wert |
| Primärer Endpunkt | | | | | |
| Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse | 110 (16,6) | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54 bis 0,88) | 0,003 |
| Einzelne Ereignisse | | | | | |
| Revaskularisation der Koronararterien | 78 (11,8) | 103 (15,7) | 95 (14,1) | 0,73 (0,54 bis 0,98) | 0,03 |
| Krankenhauseinweisungen wegen Angina pectoris | 51 (7,7) | 84 (12,8) | 86 (12,8) | 0,58 (0,41 bis 0,82) | 0,002 |
| Nicht tödlicher Myokardinfarkt | 14 (2,1) | 19 (2,9) | 11 (1,6) | 0,73 (0,37 bis 1,46) | 0,37 |
| Apoplex oder transiente ischämische Attacke | 6 (0,9) | 12 (1,8) | 8 (1,2) | 0,50 (0,19 bis 1,32) | 0,15 |
| Kardiovaskulärer Tod | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 5 (0,7) | 2,46 (0,48 bis 12,7) | 0,27 |
| Krankenhauseinweisungen wegen kongestiver Herzinsuffizienz | 3 (0,5) | 5 (0,8) | 4 (0,6) | 0,59 (0,14 bis 2,47) | 0,46 |
| Herzstillstand mit Wiederbelebung | 0 | 4 (0,6) | 1 (0,1) | n. a. | 0,04 |
| Neu aufgetretene periphere Gefäßkrankheit | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 8 (1,2) | 2,6 (0,50 bis 13,4) | 0,24 |

KI: Konfidenzintervall

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA Grad II bis IV zeigten hämodynamische Studien und kontrollierte klinische Belastungsstudien keine klinische Verschlechterung durch Amlodipin in den Messparametern Belastbarkeit, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik.

Eine plazebokontrollierte Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA Grad III und IV, die mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, zeigte, dass Amlodipin zu keiner Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte.

In einer anschließenden, langfristigen, plazebokontrollierten Studie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA Grad III und IV ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrundeliegenden ischämischen Erkrankung, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, zeigte, dass Amlodipin keine Wirkung auf die gesamt kardiovaskuläre Mortalität hat. In der gleichen Patientenpopulation wurde Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödemen in Verbindung gebracht.

Treatment-to-Prevent-Heart-Attack (ALLHAT)-Studie

Um neuere Therapien zu vergleichen, wurden die Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität in einer randomisierten doppelblinden Studie (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) von täglich 2,5 bis 10 mg Amlodipin (Calciumkanalblocker) oder täglich 10 bis 40 mg Lisinopril (ACE-Hemmer) als First-Line-Therapie im Vergleich mit täglich 12,5 bis 25 mg Thiaziddiuretikum Chlortalidon bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie untersucht.

In diese Studie wurden insgesamt 33.357 Hypertoniepatienten ab einem Alter von 55 Jahren eingeschlossen und über durchschnittlich 4,9 Jahre beobachtet. Sie hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Apoplex in der Anamnese (> 6 Monate vor Einschluss in die Studie) bzw. eine andere nachgewiesene atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung (insgesamt 51,5 %), Typ 2 Diabetes (36,1 %) HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), durch EKG oder Echokardiographie bestätigte linksventrikuläre Hypertrophie (20,9 %), Zigarettenraucher (21,9 %).

Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus Tod durch koronare Herzkrankheit oder nicht tödlichem Myokardinfarkt. Zwischen der Amlodipin-Therapie und der Chlortalidon-Therapie ergab sich hinsichtlich des primären Endpunkts kein signifikanter Unterschied (RR 0,98; 95 % - KI 0,90 bis 1,07; $p = 0,65$). Bei den sekundären Endpunkten war die Häufigkeit von Herzinsuffizienz (Bestandteil eines zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipin-Gruppe im Vergleich mit der Chlortalidon-Gruppe signifikant höher (10,2 % vs. 7,7 %; RR 1,38; 95 % - KI 1,25 bis 1,52; $p < 0,001$). Bei der Gesamtmortalität gab es zwischen der Amlodipin-Therapie und der Chlortalidon-Therapie keine signifikanten Unterschiede (RR 0,96; 95 % - KI 0,89 bis 1,02; $p = 0,20$).

Kinder und Jugendliche (6 Jahre und älter)

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ramipril/Amlodipin Pfizer eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck ausreichend durch die gleichzeitige Einnahme beider Produkte als Einzeltabletten in der gleichen Dosisstärke wie in der Kombination kontrolliert wird, gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

In einer Studie, die 268 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit überwiegend sekundärer Hypertonie einschloss, zeigte der Vergleich einer 2,5-mg-Dosis und einer 5-mg-Dosis Amlodipin zu Plazebo, dass beide Dosierungen den systolischen Blutdruck signifikant stärker senkten als Plazebo. Der Unterschied zwischen den beiden Dosierungen war statistisch nicht signifikant. Die Langzeiteffekte von Amlodipin auf das Wachstum, die Pubertät und die generelle Entwicklung wurden nicht untersucht. Die Langzeitwirksamkeit von Amlodipin bei einer Behandlung in der Kindheit zur Verringerung kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter ist ebenfalls nicht erwiesen.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und /oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörungen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ramipril

Resorption

Ramipril wird nach oraler Anwendung schnell aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen von Ramipril werden innerhalb von 1 Stunde erzielt.

Basierend auf den Nachweis im Urin beträgt die Resorption mindestens 56 % und wird durch die Gegenwart von Nahrungsmitteln im Magen-Darm-Trakt nicht wesentlich beeinflusst. Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten Ramiprilat beträgt nach oraler Anwendung von 2,5 mg und 5 mg Ramipril 45 %.

Maximale Plasmakonzentrationen von Ramiprilat, dem einzigen aktiven Metaboliten von Ramipril, werden 2 - 4 Stunden nach der Einnahme von Ramipril erreicht. Steady-State-Plasmakonzentrationen von Ramiprilat werden bei 1 Mal täglicher Gabe der üblichen Ramipril-Dosierungen ungefähr am vierten Behandlungstag erreicht.

Verteilung

Die Serumproteinbindung beträgt für Ramipril etwa 73 % und für Ramiprilat ungefähr 56 %.

Biotransformation

Ramipril wird fast vollständig zu Ramiprilat sowie dem Diketopiperazinester, der Diketopiperazinsäure und Glucuroniden von Ramipril und Ramiprilat metabolisiert.

Elimination

Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt größtenteils renal.

Die Ramiprilat-Plasmakonzentrationen nehmen polyphasisch ab. Aufgrund der starken Sättigungsbindung an ACE und der langsamen Abspaltung vom Enzym zeigt Ramiprilat bei sehr niedrigen Plasmakonzentrationen eine verlängerte terminale Eliminationsphase.

Die effektive Halbwertszeit der Ramiprilatkonzentration beträgt nach wiederholter 1 Mal täglicher Gabe von 5 - 10 mg Ramipril 13 - 17 Stunden und länger bei der Gabe der niedrigeren Dosen von 1,25 - 2,5 mg. Dieser Unterschied beruht auf der Sättigungskapazität der Enzym-Ramiprilat-Bindung.

Stillzeit

Nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von 10 mg Ramipril, konnte Ramipril in der Muttermilch nicht nachgewiesen werden. Ob dies auch auf die Gabe von Mehrfachdosen zutrifft, ist nicht bekannt.

Andere spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die renale Ausscheidung von Ramiprilat vermindert, wobei sich die renale Ramiprilat-Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance verhält. Daraus resultieren erhöhte Plasmakonzentrationen von Ramiprilat, die langsamer abnehmen als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verzögert sich die Metabolisierung von Ramipril zu Ramiprilat aufgrund der geringeren Aktivität der hepatischen Esterasen. Diese Patienten weisen erhöhte Ramipril-Serumspiegel auf. Die maximale Plasmakonzentration von Ramiprilat bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion unterscheidet sich nicht von der bei Patienten mit normaler Leberfunktion.

Kinder und Jugendliche

Das pharmakokinetische Profil von Ramipril wurde bei 30 pädiatrischen hypertensiven Patienten im Alter von 2 - 16 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg untersucht. Nach Dosen von 0,05 bis 0,2 mg/kg wurde Ramipril rasch und umfassend zu Ramiprilat metabolisiert. Maximale Plasmakonzentrationen von Ramiprilat wurden innerhalb von 2 - 3 Stunden gemessen. Die Clearance von Ramiprilat stand in enger Korrelation mit dem Log des Körpergewichts ($p < 0,01$) sowie der Dosis ($p < 0,001$). Clearance und Verteilungsvolumen erhöhten sich mit zunehmendem Alter der Kinder in jeder Dosisgruppe. Die Dosis von 0,05 mg/kg bei Kinder erreichte Expositionswerte, die mit jenen bei mit 5 mg Ramipril behandelten Erwachsenen vergleichbar waren. Die Dosis von 0,2 mg/kg bei Kindern führte zu Expositionswerten, die höher waren als mit der maximal empfohlenen Tagesdosis von 10 mg bei Erwachsenen.

Amlodipin

Resorption, Verteilung, Plasmaproteinbindung

Nach oraler Anwendung therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut mit Spitzenkonzentrationen nach 6 bis 12 Stunden resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 64 bis 80 %. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaproteine gebunden sind.

Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Biotransformation/Elimination

Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 35 bis 50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung. Amlodipin wird in der Leber größtenteils zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. 10 % der Substanz werden unverändert sowie 60 % der Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden.

Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigen eine verringerte Clearance von Amlodipin, was zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer um ca. 40 bis 60 % erhöhten AUC führt.

Anwendung bei älteren Patienten

Die Zeitspanne bis zum Erreichen von maximalen Plasmakonzentrationen ist bei älteren und jüngeren Patienten vergleichbar. Bei älteren Patienten scheint die Amlodipin-Clearance herabgesetzt zu sein, was zu einer Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.

Kinder und Jugendliche

Es wurde eine Studie zur Populationskinetik mit 74 hypertensiven Kindern im Alter von 12 Monaten bis 17 Jahren (mit 34 Patienten im Alter von 6 bis 12 Jahren und 28 Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren) durchgeführt, die Amlodipin zwischen 1,25 mg und 20 mg entweder einmal oder zweimal täglich erhielten. Bei den Kindern von 6 bis 12 Jahren und bei den Jugendlichen von 13 bis 17 Jahren betrug die durchschnittliche orale Clearance (CL/F) 22,5 bzw. 27,4 l/Stunde bei den männlichen Patienten und 16,4 bzw. 21,3 l/Stunde bei den weiblichen Patienten. Es wurde eine große interindividuelle Variabilität der Exposition beobachtet. Die verfügbaren Daten bei Kindern unter 6 Jahren sind begrenzt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Bezug auf Ramipril

Die orale Gabe von Ramipril bei Nagern und Hunden zeigte keine akute Toxizität.

Studien mit andauernder oraler Gabe wurden an Ratten, Hunden und Affen durchgeführt. Dabei traten bei allen drei Spezies Anzeichen von Elektrolytverschiebungen im Plasma und Blutbildveränderungen auf.

Bei Hunden und Affen wurde ab einer Tagesdosis von 250 mg/kg/Tag als Ausdruck der pharmakodynamischen Aktivität von Ramipril eine erhebliche Vergrößerung des juxtaglomerulären Apparats beobachtet. Tagesdosen von 2 mg/kg Körpergewicht und Tag bei Ratten, 2,5 mg/kg Körpergewicht und Tag bei Hunden und 8 mg /kg Körpergewicht und Tag bei Affen zeigten keine schädlichen Wirkungen.

Bei sehr jungen Raten, die eine Einzeldosis von Ramipril erhielten, wurden irreversible Nierenschäden beobachtet.

In Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten, Kaninchen und Affen zeigten sich keine teratogenen Eigenschaften.

Weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten wurde die Fertilität beeinträchtigt.

Die Verabreichung von Ramipril in einer Tagesdosis von 50 mg/kg Körpergewicht und darüber an trächtige oder säugende Ratten führte bei den Nachkommen zu irreversiblen Nierenschädigungen (Nierenbeckenerweiterung).

Umfassende Studien zur Mutagenität an mehreren Testmodellen ergaben keine Anzeichen für mutagene oder genschädigende Eigenschaften von Ramipril.

In Bezug auf Amlodipin

Reproduktionstoxizität

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen ein verspäteter Geburtszeitpunkt, eine Verlängerung der Wehentätigkeit und eine erhöhte Mortalität der Nachkommen beobachtet. Dabei wurde Amlodipin in der 50fachen Dosierung der maximal für Menschen empfohlenen Dosis verabreicht (basierend auf mg/kg).

Beeinträchtigung der Fertilität

Die Gabe von Amlodipin hatte keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit von Ratten (Gabe bei Männchen über 64 Tage und bei Weibchen über 14 Tage vor der Paarung). Die verabreichten Dosierungen betragen bis zu 10 mg/kg/Tag. Dies entspricht dem 8fachen* der maximalen für Menschen empfohlenen Dosis von 10 mg, basierend auf mg/m². In einer weiteren Studie an Ratten wurden männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in einer der Humandosierung vergleichbaren Dosisstärke (basierend auf mg/kg) behandelt. Dabei zeigten sich eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und der Testosteronwerte im Plasma sowie eine Abnahme der Spermiedichte und der Anzahl an reifen Spermatozoen und Sertoli-Zellen.

Kanzerogenes/mutagenes Potential

Bei Ratten und Mäusen, die über 2 Jahre Amlodipin über das Futter in Dosierungen, die einer täglich Dosis von 0,5 mg, 1,25 mg und 2,5 mg/kg/Tag entsprechen, erhielten, zeigten sich keine Anzeichen

von Kanzerogenität. Die höchste Dosis, die die Tiere dabei erhielten (bei Mäusen ähnlich, bei Ratten das 2fache der maximal empfohlenen klinischen Dosierung* von 10 mg basierend auf mg/m²), war bei Mäusen ähnlich hoch wie die maximal tolerierte Dosis, nicht jedoch bei Ratten.

Mutagenitätsstudien zeigten weder auf Gen- noch auf Chromosomenebene einen Einfluss von Amlodipin.

* basierend auf einen 50 kg schweren Patienten

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapsel­füllung

Crospovidon
Hy­promellose
Mikro­kristalline Cellulose
Glyceroldibehenat

Kapselhülle (2,5 mg/2,5 mg)

Eisenoxid rot (E 172)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

Kapselhülle (5 mg/5 mg)

Brillantblau FCF-FD&C Blue 1 (E 133)
Allurarot AC-FD&C Red 40 (E 129)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

Kapselhülle (5 mg/10 mg)

Eisenoxid rot (E 172)
Titandioxid (E 171)
Azorubin, Carmoisin (E 122)
Indigocarmin FD&C Blue 2 (E 132)
Gelatine

Kapselhülle (10 mg/5 mg)

Eisenoxid rot (E 172)
Titandioxid (E 171)
Brillantblau FCF-FD&C blue 1 (E 133)
Allurarot AC-FD&C Red 40 (E 129)
Gelatine

Kapselhülle (10 mg/10 mg)

Azorubin, Carmoisin (E 122)
Indigocarmin FD&C Blue 2 (E 132)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC//Al-Blisterpackungen mit 10 oder 30 Hartkapseln in einem Umkarton verpackt.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ramipril/Amlodipin Pfizer 2,5 mg/2,5 mg Hartkapseln: 135105

Ramipril/Amlodipin Pfizer 5 mg/5 mg Hartkapseln: 135106

Ramipril/Amlodipin Pfizer 5 mg/10 mg Hartkapseln: 135107

Ramipril/Amlodipin Pfizer 10 mg/5 mg Hartkapseln: 135108

Ramipril/Amlodipin Pfizer 10 mg/10 mg Hartkapseln: 135109

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27.08.2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10.06.2018

10. STAND DER INFORMATION

November 2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

Ramipril/Amlodipin Pfizer 5 mg/5 mg Hartkapseln: 30 Hartkapseln

Ramipril/Amlodipin Pfizer 5 mg/10 mg Hartkapseln: 30 Hartkapseln

Ramipril/Amlodipin Pfizer 10 mg/5 mg Hartkapseln: 30 Hartkapseln

Ramipril/Amlodipin Pfizer 10 mg/10 mg Hartkapseln: 30 Hartkapseln