

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Tonotec® 5 mg/5 mg Hartkapseln
 Tonotec® 5 mg/10 mg Hartkapseln
 Tonotec® 10 mg/5 mg Hartkapseln
 Tonotec® 10 mg/10 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tonotec 5 mg/5 mg Hartkapseln:

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 0,048 mg Allurarot (E 129)

Tonotec 5 mg/10 mg Hartkapseln:

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 0,2542 mg Azorubin (E 122)

Tonotec 10 mg/5 mg Hartkapseln:

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 0,0384 mg Allurarot (E 129)

Tonotec 10 mg/10 mg Hartkapseln:

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 0,6354 mg Azorubin (E 122)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Tonotec 5 mg/5 mg Hartkapseln:

Hartgelatine kapseln mit undurchsichtigem, amethystfarbenen (dunkel rosa) Kapselboden und undurchsichtiger, amethystfarbener (dunkel rosa) Kapselkappe; gefüllt mit weißem oder fast weißem Granulatpulver.

Tonotec 5 mg/10 mg Hartkapseln:

Hartgelatine kapseln mit undurchsichtigem, fleischfarbenen (zart rosa) Kapselboden und undurchsichtiger, rotbrauner Kapselkappe; gefüllt mit weißem oder fast weißem Granulatpulver.

Tonotec 10 mg/5 mg Hartkapseln:

Hartgelatine kapseln mit undurchsichtigem, fleischfarbenen (zart rosa) Kapselboden und undurchsichtiger, amethystfarbener (dunkel rosa) Kapselkappe; gefüllt mit weißem oder fast weißem Granulatpulver.

Tonotec 10 mg/10 mg Hartkapseln:

Hartgelatine kapseln mit undurchsichtigem, rotbraunem Kapselboden und undurchsichtiger, rotbrauner Kapselkappe; gefüllt mit weißem oder fast weißem Granulatpulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tonotec ist angezeigt als Substitutionstherapie zur Behandlung der Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck ausreichend durch die gleichzeitige Einnahme der Einzelpräparate 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 Tonotec ist bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck durch die Gabe der Einzelkomponenten in gleicher Dosisstärke wie im Kombinationspräparat ausreichend kontrolliert wird (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Die empfohlene Tagesdosis ist 1 Hartkapsel der verordneten Stärke.

Die Einnahme des Kombinationspräparats eignet sich nicht zur Initialtherapie. Falls eine Dosisanpassung notwendig ist, sollte dies nur über die Monopräparate erfolgen. Nach erfolgter Dosisanpassung ist der Wechsel zu dem entsprechenden 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 sollten regelmäßig kontrolliert werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Eine Behandlung mit Ramipril sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nur unter strenger ärztlicher Aufsicht eingeleitet werden. Generell wird die Behandlung mit Tonotec nicht empfohlen, da die Tageshöchst-dosis 2,5 mg Ramipril beträgt.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Um die optimale Anfangs- und Erhaltungsdosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu ermitteln, sollte eine individuelle Dosisanpassung durch getrenntes Einstellen der Ramipril- und Amlodipin-Komponente 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 sollte Amlodipin nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Tagesdosis von Ramipril sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion anhand der Kreatinin-Clearance bestimmt werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

- Bei einer Kreatinin-Clearance von ≥ 60 ml/min ist eine Anpassung der Anfangsdosis nicht erforderlich; die Tageshöchst-dosis beträgt 10 mg.
- Bei einer Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min und bei hypertensiven Patienten unter Hämodialyse, wird Tonotec nur bei Patienten empfohlen, die nach der Dosis-einstellung auf 5 mg Ramipril als Erhaltungsdosis umgestellt wurden. Bei Hämodialyse-Patienten sollte das Arzneimittel wenige Stunden nach Abschluss der Hämodialyse verabreicht werden.

Während der Behandlung mit Tonotec sollte eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion und der Serumkaliumkonzentration erfolgen. Falls sich die Nierenfunktion verschlechtert, ist die Behandlung mit Tonotec 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 sollte niedriger sein und die anschließende Dosis-einstellung sollte allmählich vorgenommen werden, da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen höher ist.

Eine Anwendung von Tonotec bei sehr alten und gebrechlichen Patienten wird nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Tonotec bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen. Die gegenwärtig verfügbaren Daten für Ramipril werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben. Es können aber keine spezifischen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Art der Anwendung

Tonotec sollte einmal täglich zur selben Tageszeit zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Hartkapseln dürfen nicht zerkaut oder zerstoßen werden. Die Hartkapseln sollten nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

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 (AIIAs)),
- 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),
- hypotensive oder hämodynamisch instabile Patienten,
- in Kombination mit Sacubitril/Valsartan aufgrund des erhöhten Risikos eines Angioödems.

Die gleichzeitige Anwendung von Tonotec mit Aliskirin-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (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 Tonotec

- Überempfindlichkeit gegen Amlodipin, Dihydropyridin-Derivate, Ramipril, 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

In Bezug auf Ramipril

Besondere Patientengruppen

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern wie Ramipril oder Angiotensin-II-Antagonisten (AIIIRAs) sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern/AIIIRAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern/AIIIRAs unverzüglich zu beenden und, wenn 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 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 können.

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 Zerebralschämie 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 überwacht und eine entsprechende Dosisanpassung sollte insbesondere während der ersten Behandlungswochen vorgenommen werden. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bedürfen einer besonders engmaschigen Überwachung (siehe Abschnitt 4.2). Insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder nach Nierentransplantation besteht das Risiko einer Nierenfunktionsstörung.

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 Abschnitte 4.5 und 5.1). Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

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

Hyperkaliämie

Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmern wie Ramipril wurde das Auftreten einer Hyperkaliämie beobachtet. Patienten mit erhöhtem Risiko eine Hyperkaliämie zu entwickeln, sind Patienten mit Niereninsuffizienz, ältere Patienten (> 70 Jahre), nicht oder unzureichend behandeltem Diabetes oder Patienten, die Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen, anwenden oder Bedingungen, die eine Dehydratation, akute kardiale Dekompensation oder metabolische Azidose verursachen. Wenn eine gleichzeitige Einnahme der oben genannten Substanzen angebracht ist, ist eine regelmäßige Kontrolle der Serumkaliumkonzentration notwendig (siehe Abschnitt 4.5).

Hyponatriämie

Das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) und eine nachfolgende Hyponatriämie wurden bei einigen mit Ramipril behandelten Patienten beobachtet. Es wird empfohlen, die Serumnatriumspiegel bei älteren Patienten und bei anderen Patienten

mit dem Risiko einer Hyponatriämie regelmäßig zu kontrollieren.

Angioödem

Bei Patienten unter ACE-Hemmern, einschließlich Ramipril, wurde über das Auftreten von Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dieses Risiko kann bei Patienten, die gleichzeitig mit mTOR- (mammalian target of rapamycin) Inhibitoren (z. B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus) oder Vildagliptin behandelt werden, erhöht sein.

Aufgrund des erhöhten Risikos eines Angioödems ist die Kombination von Ramipril mit Sacubitril/Valsartan kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis der Ramipril-Therapie begonnen werden. Nach Absetzen der Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf die Ramipril-Therapie frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis von Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Die gleichzeitige Einnahme anderer NEP(Nepriylsin)-Hemmer (z. B. Racecadotril) und ACE-Hemmer kann ebenso das Risiko eines Angioödems erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Daher ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung erforderlich, bevor die Behandlung mit NEP-Hemmern (z. B. Racecadotril) bei Patienten, die Ramipril einnehmen, begonnen wird.

Bei Auftreten eines Angioödems muss die Behandlung 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.

Neutropenie/Agranulozytose

In seltenen Fällen wurden Neutropenie/Agranulozytose sowie Thrombozytopenie und Anämie beobachtet, 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.

In Bezug auf Amlodipin

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise konnte bisher nicht bestätigt werden.

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 über 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 eingeschränkter Leberfunktion

Die Halbwertszeit von Amlodipin ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verlängert; 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 Niereninsuffizienz

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.

Besondere Warnhinweise in Bezug auf die sonstigen Bestandteile

Tonotec 5 mg/5 mg und Tonotec 10 mg/5 mg Hartkapseln enthalten den Farbstoff Allurarot (E 129), der zu allergischen Reaktionen führen kann.

Tonotec 5 mg/10 mg und Tonotec 10 mg/10 mg Hartkapseln enthalten den Farbstoff Azorubin (E 122), der zu allergischen Reaktionen führen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige 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, sollte die Verwendung einer anderen Dialysmembran oder eine andere Antihypertensiva-Klasse erwogen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril und Sacubitril/Valsartan ist kontraindiziert.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

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 Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

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

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. Isoprotterenol, 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 toxische Wirkung von Lithium zunehmen kann. Eine regelmäßige Kontrolle des Lithium-Serumspiegels ist erforderlich.

Antidiabetika, einschließlich Insulin: Es kann zu einer Hypoglykämie kommen. Eine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckerspiegels ist empfehlenswert.

Nichtsteroidale Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure: Eine Verminderung der antihypertensiven Wirkung von Ramipril ist zu erwarten. Außerdem kann die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und NSAIDs das Risiko einer Nierenfunktionsstörung und eines Anstiegs des Serumkaliumspiegels erhöhen.

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

Andere Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie ein Angioödem verursachen: Patienten, die gleichzeitig mit mTOR-Inhibitoren (z. B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus) oder Vildagliptin behandelt werden, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Angioödeme. Zu Beginn der Behandlung ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

NEP(Neprilysin)-Hemmer: Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril und Sacubitril/Valsartan ist kontraindiziert, da die gleichzeitige Hemmung von NEP und ACE das Risiko für ein Angioödem erhöhen kann. Die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis der Ramipril-Therapie begonnen werden. Eine Ramipril-Therapie darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Sacubitril/Valsartan-Dosis begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die gleichzeitige Einnahme anderer NEP-Hemmer (z. B. Racecadotril) und Ramipril kann ebenso das Risiko eines Angioödems erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

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: 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 CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen wer-

den, 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. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.

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 Calciumblockern wie Amlodipin bei Patienten, die empfänglich 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 Antihypertensiva verstärken.

Atorvastatin, Digoxin und 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.

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 Tacrolimuspiegel im Blut überwacht und gegebenenfalls die Tacrolimusdosis angepasst werden.

mTOR(mechanistic target of Rapamycin)-Inhibitoren: mTOR-Inhibitoren, wie z. B. Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus, sind CYP3A-Substrate und Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Amlodipin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit mTOR-Inhibitoren die mTOR-Inhibitoren-Exposition erhöhen.

Ciclosporin: Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Ciclosporin und Amlodipin an gesunden Probanden oder anderen Patientengruppen durchgeführt. Eine Ausnahme sind Patienten mit Nierentransplantation, bei denen variable Anstiege der Talspiegelkonzentrationen (durchschnittlich 0% bis 40%) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantation sollte unter Anwendung von Amlodipin eine Überwachung der Ciclosporinspiegel erwogen und, falls erforderlich, eine Dosisreduktion von Ciclosporin vorgenommen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In Bezug auf Ramipril

Tonotec wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4) und ist im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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 ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn 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.

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4.).

In Bezug auf Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher noch nicht nachgewiesen werden.

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 ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.

Stillzeit

In Bezug auf Ramipril

Da ungenügende Erkenntnisse zur Anwendung von Ramipril in der Stillzeit vorliegen, wird Tonotec nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in 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 Säuglinge 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 Calciumblockern 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

Tonotec kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Falls Patienten unter Behandlung mit Amlodipin an Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein. Vorsicht ist besonders zu Beginn der Behandlung angezeigt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In Bezug auf Ramipril

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Ramipril sind Hyperkaliämie, Kopfschmerzen, Schwindel, Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkopen, trockener Husten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe, Magen-Darm-Entzündungen, Verdauungsstörungen, Verdauungsbeschwerden, 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.

In Bezug auf Amlodipin

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Amlodipin sind Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen, Palpitationen, Hautrötung mit Wärmegefühl, Bauchschmerzen, Übelkeit, Knöchelschwellungen, Ödeme und Müdigkeit.

Schwerwiegende Nebenwirkungen sind Leukopenie, Thrombozytopenie, Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardie, Vaskulitis, akute Pankreatitis, Hepatitis, Angioödem, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse und Steven-Johnson-Syndrom.

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

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 6

In Bezug auf Ramipril

Kinder und Jugendliche

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

Tachykardie, verstopfte Nase und Rhinitis, „häufig“ (d. h. ≥ 1/100 bis < 1/10) bei Kindern und Jugendlichen und „gelegentlich“ (d. h. ≥ 1/1.000 bis < 1/100) bei Erwachsenen.

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

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

Das Gesamtsicherheitsprofil von 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Bezug auf Ramipril

Zu den Symptomen einer Überdosierung von ACE-Hemmern gehören übermäßige Dilatation peripherer Gefäße (mit ausgeprägter Hypotonie, Schock), Bradykardie, Elektrolytstörungen und Nierenversagen. Der Patient sollte engmaschig überwacht werden und eine symptomatische und unterstützende Therapie erhalten. Zu möglichen Maßnahmen gehören eine primäre Detoxifikation (Magenspülung, Gabe eines Absorptionsmittels) und Maßnahmen zur Wiederherstellung der hämodynamischen Stabilität, wie die Gabe von alpha1-adrenergen Agonisten oder von Angiotensin II (Angiotensinamid). Ramiprilat, der aktive Metabolit von Ramipril kann nur schlecht durch Dialyse 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 markante Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise Reflextachykardie führen kann. Ausgeprägte und möglicherweise anhaltende systemische Hypotonie bis hin zu und einschließlich einer tödlichen Schockreaktion wurden berichtet.

Als Folge einer Überdosierung mit Amlodipin wurde selten von nicht-kardiogenem Lungenödem berichtet, welches sich verzögert manifestieren kann (24–48 Stunden nach Einnahme) und Beatmungshilfe erforderlich macht. Frühzeitige Wiederbelebnungsmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberschuss) zum Erhalt der Durchblutung und der Herzleistung können Auslöser sein.

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 Effekte 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 an Plasmaproteine gebunden wird, 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 von 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 der Einnahme 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).

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

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Ramipril	Amlodipin
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Eosinophilie	
	Selten	Rückgang der Leukozytenzahl (einschließlich Neutropenie oder Agranulozytose), Abnahme der Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinwerte, Rückgang der Thrombozytenzahl	
	Sehr selten		Leukopenie, Thrombozytopenie
	Nicht bekannt	Knochenmarksversagen, Panzytopenie, hämolytische Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten		Allergische Reaktionen
	Nicht bekannt	Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, Anstieg antinukleärer Antikörper	
Endokrine Störungen	Nicht bekannt	Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Anstieg der Serumkaliumkonzentration	
	Gelegentlich	Anorexie, verminderter Appetit	
	Sehr selten		Hyperglykämie
	Nicht bekannt	Abfall der Serumnatriumkonzentration	
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Depressive Verstimmungen, Angst, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen einschl. Somnolenz	Stimmungsänderungen (einschließlich Angst), Insomnie, Depression
	Selten	Verwirrheitszustände	Verwirrtheit
	Nicht bekannt	Aufmerksamkeitsstörungen	
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel	Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz (insbesondere zu Beginn der Behandlung)
	Gelegentlich	Vertigo, Parästhesien, Ageusie, Dysgeusie	Tremor, Dysgeusie, Synkope, Hypästhesien, Parästhesien
	Selten	Tremor, Gleichgewichtsstörungen	
	Sehr selten		Erhöhter Muskeltonus (Hypertonus), periphere Neuropathie
	Nicht bekannt	Zerebrale Ischämie einschl. ischämischer Schlaganfall und transitorischer ischämischer Attacken, Beeinträchtigung der psychomotorischen Fähigkeiten, Gefühl des Brennens, Parosmie	Extrapyramidale Erkrankung
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, einschl. 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	Hautrötung mit Wärmegefühl
	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, einschl. Verschlechterung eines Asthma bronchiale, verstopfte Nase	Husten, Rhinitis

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Ramipril	Amlodipin
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Entzündungen des Magen-Darm-Traktes, Verdauungsstörungen, Verdauungsbeschwerden, Dyspepsie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen	Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspepsie, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Obstipation)
	Gelegentlich	Pankreatitis (Todesfälle wurden in seltenen Ausnahmen in Verbindung mit ACE-Hemmern berichtet), Anstieg der Pankreasenzyme, Angioödem des Dünndarms, Oberbauchschmerzen einschl. Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit	Erbrechen, Mundtrockenheit
	Selten	Glossitis	
	Sehr selten		Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie
	Nicht bekannt	Stomatitis aphthosa	
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Erhöhung von Leberenzymen und/oder des konjugierten Bilirubins	
	Selten	Cholestatische Gelbsucht, Leberschäden	
	Sehr selten		Ikterus, Hepatitis, erhöhte Leberenzymwerte*
	Nicht bekannt	Akutes Leberversagen, cholestatische oder zytolytische Hepatitis (in seltenen Ausnahmefällen mit Todesfolge)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag insbesondere makulo-papulös	
	Gelegentlich	Angioödem; in seltenen Ausnahmefällen kann die Atemwegobstruktion aufgrund der Angioödeme tödlich sein, Pruritus, Hyperhidrosis	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, Hyperhidrosis, Pruritus, Ausschlag, Exanthem, Urtikaria
	Selten	Exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse	
	Sehr selten	Photosensitivität	Angioödem, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Photosensitivität
	Nicht bekannt	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, psoriasiforme 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 einschl. akutem Nierenversagen, gesteigerte Urinausscheidung, Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, Anstieg von Serumharnstoff, Anstieg von Serumkreatinin	Miktionsstörungen, Nykturie, vermehrtes Wasserlassen
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	Brustkorbschmerzen, Fatigue	Fatigue, Asthenie
	Gelegentlich	Pyrexie	Brustkorbschmerzen, Schmerzen, Unwohlsein
	Selten	Asthenie	
Untersuchungen	Gelegentlich		Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

* meistens in Verbindung mit Cholestase

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 Aiskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie mit 244 pädiatrischen Patienten mit Hypertonie (73% primäre Hypertonie) im Alter von 6–16 Jahren erhielten die Patienten eine niedrige, mittlere oder hohe Ramipril-Dosis, um Ramiprilat-Plasmakonzentrationen zu erreichen, die dem Dosisbereich für Erwachsene von 1,25 mg, 5 mg und 20 mg auf Basis des Körpergewichts entsprachen. Nach 4 Wochen war Ramipril unwirksam bezüglich des Endpunktes systolische Blutdrucksenkung, senkte aber den diastolischen Blutdruck in der höchsten Dosis. Sowohl mittlere als auch hohe Ramipril-Dosen senkten signifikant den systolischen und diastolischen Blutdruck bei Kindern mit gesicherter Hypertonie.

Dieser Effekt wurde nicht in einer 4-wöchigen, randomisierten, doppelblinden Dosisescalationsstudie mit Absetzversuch bei 218 pädiatrischen Patienten im Alter von 6–16 Jahren (75% primäre Hypertonie) beobachtet, in der sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck einen mäßigen Reboundeffekt zeigte, jedoch keine statistisch signifikante Rückkehr zum Ausgangswert. Dies galt für alle drei geprüften Dosierungen (niedrige Dosis [0,625 mg–2,5 mg], mittlere Dosis [2,5 mg–10 mg] oder hohe Dosis [5 mg–20 mg] Ramipril basierend auf dem Körpergewicht). Ramipril hatte keine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung bei den untersuchten Kindern und Jugendlichen.

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).

Die blutdrucksenkende Wirkung 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) Periphere Arteriolen werden erweitert. Damit wird der periphere Widerstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss, gesenkt. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.
- 2) Wahrscheinlich bewirkt Amlodipin eine Dilatation von koronaren Arterien und Arteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen. Durch diese Dilatation wird die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spas-

men der Koronararterien (Prinzmetal oder Variantenangina) verstärkt.

Bei Hypertonikern führt die einmal tägliche Gabe zu einer klinisch signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkeintritts ist nicht mit einem akuten Blutdruckabfall zu rechnen.

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

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

Anwendung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

In einer unabhängigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multizenterstudie mit 1997 Patienten (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT) wurde die Wirkung 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 Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie mit Statinen, Betablockern, Diuretika oder Aspirin. 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.

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 placebokontrollierte 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, placebokontrollierten 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 Lungenödem in Verbindung gebracht.

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

Um neuere Therapieansätze zu vergleichen, wurden die Auswirkungen auf Mortalität und

Tabelle 1: Häufigkeit signifikanter klinischer Ergebnisse in CAMELOT

Ergebnisse	Kardiovaskuläre Ereignisse Anzahl (%)			Amlodipin vs. Placebo	
	Amlodipin	Placebo	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 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

Morbidity 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 (6 Jahre und älter)

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 Placebo, dass beide Dosierungen den systolischen Blutdruck signifikant stärker senkten als Placebo. 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 Langzeitwirkung von Amlodipin bei einer Behandlung in der Kindheit zur Verringerung kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter ist ebenfalls nicht bekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In Bezug auf 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 be-

einflusst. Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten Ramiprilat beträgt nach oraler Gabe 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 einmal täglicher Gabe der üblichen Ramipril-Dosierungen ungefähr am vierten Behandlungstag erreicht.

Verteilung

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

Metabolisierung

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 einmal 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 einer oralen Einzeldosis von 10 mg Ramipril konnte eine Konzentration von Ramipril oder dessen Metabolit in der Muttermilch nicht nachgewiesen werden. Die Auswirkungen nach Mehrfachdosen sind jedoch nicht bekannt.

Kinder und Jugendliche

Das pharmakokinetische Profil von Ramipril wurde bei 30 pädiatrischen Patienten mit Hypertonie im Alter von 2–16 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 10 kg untersucht. Nach Dosen von 0,05 bis 0,2 mg/kg wurde Ramipril schnell und umfangreich zu Ramiprilat metabolisiert. Maximale Plasmaspiegel von Ramiprilat traten innerhalb von 2 bis 3 Stunden auf. Die Ramiprilat-Ausscheidung korrelierte stark mit dem Logarithmus des Körpergewichts ($p < 0,01$) und mit der Dosis ($p < 0,001$). Die Clearance und das Verteilungsvolumen stiegen mit steigendem Kindesalter bei jeder Dosisgruppe an. Die Dosis von 0,05 mg/kg führte bei Kindern zu einer vergleichbaren Wirkstoffexposition wie 5 mg Ramipril bei Erwachsenen. Die Dosis von 0,2 mg/kg resultierte bei Kindern in einer höheren Wirkstoffexposition als die für Erwachsene empfohlene Maximaldosis von 10 mg pro Tag.

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 Krea-

tinin-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.

In Bezug auf Amlodipin

Resorption, Verteilung, Plasmaproteinbindung

Nach Einnahme therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut mit Spitzenkonzentrationen nach 6 bis 12 Stunden resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen 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.

Metabolisierung/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.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

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/h, bei den männlichen Patienten 16,4 bzw. 21,3 l/h bei den weiblichen Pa-

tienten. 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.

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 (Typ B)
Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Glyceroldibehenanat (Ph. Eur.)

Kapselhülle (5 mg/ 5 mg)

Brillantblau FCF (E 133)
Allurarot (E 129)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

Kapselhülle (5 mg/ 10 mg)

Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)
Azorubin (E 122)
Indigocarmin (E 132)
Gelatine

Kapselhülle (10 mg/ 5 mg)

Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)
Brillantblau FCF (E 133)
Allurarot (E 129)
Gelatine

Kapselhülle (10 mg/ 10 mg)

Azorubin (E 122)
Indigocarmin (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, 30, 60, 90 oder 100 Hartkapseln in Faltschachteln 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

APONTIS PHARMA Deutschland GmbH & Co. KG
Rolf-Schwarz-Schütte-Platz 1
40789 Monheim am Rhein
Deutschland
Telefon: 02173/8955-4949
Telefax: 02173/8955-4941

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Tonotec 5 mg/5 mg Hartkapseln:
88599.00.00
Tonotec 5 mg/10 mg Hartkapseln:
88600.00.00
Tonotec 10 mg/5 mg Hartkapseln:
88601.00.00
Tonotec 10 mg/10 mg Hartkapseln:
88602.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29. Juli 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
09. Oktober 2017

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

