



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Dynorm® 0,5, Filmtabletten
 Dynorm® 1,0, Filmtabletten
 Dynorm® 2,5, Filmtabletten
 Dynorm® 5,0, Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält:
 0,522 mg Cilazapril, entsprechend 0,5 mg wasserfreies Cilazapril
 1,044 mg Cilazapril, entsprechend 1 mg wasserfreies Cilazapril
 2,61 mg Cilazapril, entsprechend 2,5 mg wasserfreies Cilazapril
 5,22 mg Cilazapril, entsprechend 5 mg wasserfreies Cilazapril

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Jede Tablette enthält 82,028 mg Lactose-Monohydrat (0,5 mg)
 Jede Tablette enthält 81,506 mg Lactose-Monohydrat (1 mg)
 Jede Tablette enthält 124,39 mg Lactose-Monohydrat (2,5 mg)
 Jede Tablette enthält 121,78 mg Lactose-Monohydrat (5 mg)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten:

Weiß, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchrille auf einer Seite und der Prägung „CIL 0,5“ auf der anderen Seite.
 Hellgelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchrille auf einer Seite und der Prägung „CIL 1“ auf der anderen Seite.
 Rötlich, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchrille auf einer Seite und der Prägung „CIL 2,5“ auf der anderen Seite.
 Rotbraune, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchrille auf einer Seite und der Prägung „CIL 5“ auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dynorm ist für die Behandlung von Hypertonie indiziert.

Dynorm ist für die Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hypertonie

Die Anfangsdosis beträgt 1 mg/Tag. Der Blutdruck sollte gemessen und die Dosierung individuell entsprechend dem Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden. Die übliche Dosis von Dynorm liegt zwischen 2,5 mg bis 5,0 mg pro Tag.

Bei Patienten mit stark aktiviertem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (insbesondere solche mit Salz- und/oder Volumendepletion, kardialer Dekompensation oder schwerer Hypertonie) kann nach Einnahme der ersten Dosis ein übermäßiger Blutdruckabfall auftreten. Bei diesen Patienten werden deshalb eine niedrigere Anfangs-

dosis von 0,5 mg einmal täglich sowie ein Behandlungsbeginn unter medizinischer Aufsicht empfohlen.

Hypertensive Patienten, die Diuretika erhalten

Das Diuretikum sollte, wenn möglich, für 2–3 Tage abgesetzt werden, bevor die Therapie mit Dynorm begonnen wird, um die Wahrscheinlichkeit einer symptomatischen Hypotonie zu verringern. Das Diuretikum kann, falls erforderlich, später wieder eingenommen werden. Die empfohlene Anfangsdosis bei diesen Patienten beträgt 0,5 mg pro Tag.

Chronische Herzinsuffizienz

Die Therapie mit Dynorm sollte mit einer empfohlenen Anfangsdosis von 0,5 mg pro Tag, unter enger medizinischer Überwachung, begonnen werden. Diese Dosierung sollte ca. 1 Woche beibehalten werden. Bei guter Verträglichkeit kann die Dosierung anschließend in wöchentlichen Intervallen und dem klinischen Status des Patienten entsprechend auf 1,0 mg oder 2,5 mg erhöht werden. Die maximale Dosis beträgt bei diesen Patienten 5,0 mg. Die Dosierungsempfehlung für Cilazapril bei chronischer Herzinsuffizienz basiert eher auf den Effekten symptomatischer Verbesserung, als auf den Daten, die zeigen, dass Cilazapril die Morbidität und Mortalität in dieser Patientengruppe senkt (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Eine reduzierte Dosierung ist bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung erforderlich, abhängig von ihrer Kreatinin-Clearance (siehe Abschnitt 4.4). Der folgende Dosierungsplan wird empfohlen:

Siehe Tabelle 1

Bei gleichzeitiger renovaskulärer Hypertonie besteht ein erhöhtes Risiko schwerer Hypotonie und Niereninsuffizienz. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung und mit niedriger Dosierung sowie vorsichtiger Dosistitration begonnen werden. Da sich in diesem Fall eine Behandlung mit Diuretika nachteilig auswirken kann, sollten diese während der ersten Wochen der Dynorm Therapie abgesetzt werden und die Nierenfunktion sollte beobachtet werden.

Ergebnisse aus klinischen Studien zeigen, dass die Clearance von Cilazapril mit der Clearance von Kreatinin bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz korreliert. Die spezielle Dosierungsempfehlung sollte daher bei chronischen Herzinsuffizienzpatienten mit Nierenfunktionsstörung befolgt werden.

Leberzirrhose

Bei Patienten mit Leberzirrhose (aber ohne Aszites), welche eine Therapie der Hypertonie benötigen, sollte Cilazapril mit großer Vorsicht, 0,5 mg/Tag nicht überschreitend, dosiert werden und von einer sorgfältigen Überwachung des Blutdrucks begleitet werden, da eine signifikante Hypotonie auftreten kann.

Ältere Menschen mit Hypertonie

Die Behandlung mit Dynorm sollte mit einer Dosis zwischen 0,5 mg und 1,0 mg pro Tag begonnen werden. Danach muss die Erhaltungsdosis an die individuelle Verträglichkeit, das Ansprechen und den klinischen Status angepasst werden.

Ältere Menschen mit chronischer Herzinsuffizienz

Die empfohlene Anfangsdosis von Dynorm 0,5 mg muss strikt eingehalten werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cilazapril wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor. Deshalb kann keine Dosisempfehlung gegeben werden.

Art der Anwendung

Dynorm sollte einmal täglich eingenommen werden. Da die Nahrungsaufnahme keinen wesentlichen klinischen Einfluss auf die Resorption hat, kann die Einnahme von Dynorm unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die Dosis sollte immer etwa zur gleichen Tageszeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen andere ACE-Hemmer.
- Anamnestisch bekanntes angioneurotisches Ödem, infolge einer früheren ACE-Hemmer-Therapie.
- Erblisch oder idiopathisch angioneurotisches Ödem.
- 2. und 3. Trimenon in der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Einnahme von Dynorm mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5 und 5.1).
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Cilazapril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

Tabelle 1: Empfohlener Dosierungsplan für Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Kreatinin-Clearance	Anfangsdosis von Dynorm	Maximaldosis von Dynorm
> 40 ml/min	1 mg pro Tag	5 mg pro Tag
10–40 ml/min	0,5 mg pro Tag	2,5 mg pro Tag
< 10 ml/min	Nicht empfohlen	

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwangerschaft

Die Einnahme von ACE-Hemmern darf während einer Schwangerschaft nicht begonnen werden. Sofern eine fortgesetzte Behandlung mit ACE-Hemmern nicht als unverzichtbar beurteilt wird, sollten Patientinnen, die planen schwanger zu werden, auf alternative blutdrucksenkende Behandlungsoptionen mit erwiesener Anwendungssicherheit während der Schwangerschaft umgestellt werden. Bei nachgewiesener Schwangerschaft muss die Behandlung mit ACE-Hemmern sofort beendet werden und eine alternative Behandlung sollte begonnen werden, sofern diese zweckmäßig ist (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Hypotonie

ACE-Hemmer können eine schwere Hypotonie auslösen, besonders zu Beginn der Behandlung. Eine Hypotonie nach der ersten Dosis kommt am wahrscheinlichsten bei Patienten mit aktiviertem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System vor, wie z. B. bei renovaskulärer Hypertonie oder anderen Fällen von Hypoperfusion der Nieren, Natrium- oder Volumen-Mangel oder vorheriger Behandlung mit anderen Vasodilatoren. Diese Bedingungen können nebeneinander bestehen, besonders bei schwerer Herzinsuffizienz.

Eine Hypotonie sollte mit der Lagerung des Patienten in Rückenlage und der Erhöhung des Volumens behandelt werden. Cilazapril kann den Patienten nach vervollständigtem Volumen wieder verabreicht werden, jedoch sollte es in einer geringeren Dosis gegeben oder bei Fortbestehen der Hypotonie die Behandlung unterbrochen werden.

Bei Risikopatienten sollte die Behandlung mit Cilazapril unter medizinischer Aufsicht mit einer niedrigen Anfangsdosis und einer vorsichtigen Titration begonnen werden. Nach Möglichkeit sollte eine Diuretikum-Therapie zeitweise unterbrochen werden.

Die gleiche Vorsicht sollte man walten lassen bei Patienten mit Angina pectoris oder zerebrovaskulärer Verschlusskrankheit, bei denen Hypotonie eine myokardiale oder zerebrale Ischämie bewirken kann.

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 eine Therapie mit dualer Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte diese nur unter fachärztlicher Aufsicht 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.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung sollte die Dosierung von Cilazapril entsprechend der Kreatinin-Clearance angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Eine routinemäßige Überwachung von Kalium und Kreatinin ist Teil der normalen medizinischen Praxis bei diesen Patienten.

ACE-Hemmer haben einen bekannten nieren-schützenden Effekt, aber sie können aufgrund bilateraler Nierenarterienstenose, schwerer Herzinsuffizienz, Volumen-Mangel, Hyponatriämie, Einnahme hoher Dosen an Diuretika oder Behandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) eine reversible Beeinträchtigung der Nierenfunktion im Rahmen einer reduzierten Nierendurchblutung bewirken. Präventive Maßnahmen umfassen das völlige oder vorübergehende Absetzen von Diuretika, den Beginn der Therapie mit sehr geringen Dosen an ACE-Hemmern und eine vorsichtige Dosititration.

Bei Patienten mit Nierenarterienstenose hilft die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch eine herbeigeführte Verengung der efferenten Arterie, die Nierendurchblutung zu erhalten. Folglich führt die Blockade der Angiotensin-II-Bildung und möglicherweise auch ein Anstieg der Bildung von Bradykinin zu einer efferenten Arteriekta-sie, resultierend in einer Reduktion des glomerulären Filtrationsdrucks. Eine Hypotonie trägt ferner zu einer Reduktion der Nieren-perfusion bei (siehe Abschnitt 4.4 unter „Hypotonie“). Wie auch bei anderen Arzneimitteln, die eine Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System haben, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz, inklusive akutem Nierenversagen, wenn Patienten mit Nierenarterienstenose mit Cilazapril behandelt werden. Deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Wenn ein Nierenversagen auftritt, sollte die Behandlung unterbrochen werden.

Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem

Angioneurotische Ödeme wurden mit ACE-Hemmern, mit einer gemeldeten Inzidenz von 0,1 %–0,5 %, in Verbindung gebracht. Ein angioneurotisches Ödem kann infolge von ACE-Hemmern als rezidive Episode einer Gesichtsschwellung, welche nach Absetzen verschwindet, oder als akutes oropharyngeales Ödem und Atemwegsobstruktion, welche einer Notfallbehandlung bedarf und lebensbedrohlich sein kann, auftreten. Eine Variation ist das angioneurotische Ödem des Darms, welches dazu neigt innerhalb der ersten 24–48 Stunden der Behandlung aufzutreten. Das Risiko für ein angioneurotisches Ödem ist bei dunkelhäutigen Patienten größer als bei nicht dunkelhäutigen. Patienten mit einem angioneurotischen Ödem in der Anamnese können unabhängig von ACE-Hemmern ein größeres Risiko haben.

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Cilazapril begonnen werden. Eine Behandlung mit Cilazapril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

Anaphylaxie

Hämodialyse

Anaphylaxien traten bei Patienten auf, die mit High-Flux-Membranen (z. B. AN 69) dialysiert wurden und ACE-Hemmer erhielten. Es sollten bei solchen Patienten andere Arten von Dialysmembranen oder andere Klassen an antihypertensiven Substanzen in Betracht gezogen werden.

Lipoproteine niedriger Dichte (LDL)-Apherese

Bei Patienten, die während einer LDL-Apherese mit Dextransulfat ACE-Hemmer erhielten, sind lebensbedrohliche Anaphylaxien aufgetreten. Dies kann durch ein vorübergehendes Absetzen der ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese vermieden werden.

Desensibilisierung

Anaphylaktische Reaktionen traten bei Patienten auf, die sich einer Desensibilisierungstherapie mit Wespen- und Bienengift unterzogen, während sie ACE-Hemmer erhielten. Cilazapril muss vor Beginn der Desensibilisierungstherapie abgesetzt werden und sollte nicht durch einen β -Blocker ersetzt werden.

Leberfunktionsstörungen

Einzelne Fälle von Leberfunktionsstörungen, wie z. B. erhöhte Werte in Leberfunktionstests (Transaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatase, Gamma-GT) und cholestatische Hepatitis mit oder ohne Nekrose wurden berichtet. Patienten, die Cilazapril erhielten und einen Ikterus oder erhöhte Leberenzyme entwickelten, sollten die Einnahme von Cilazapril nicht fortsetzen und eine geeignete medizinische Behandlung erhalten.

Bei Patienten mit Leberzirrhose (jedoch ohne Aszites), die eine blutdrucksenkende Therapie benötigen, sollte die Behandlung mit Cilazapril bei niedrigerer Dosierung und unter besonderer Vorsicht erfolgen, da ein starker Blutdruckabfall auftreten kann (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit Aszites wird die Anwendung von Cilazapril nicht empfohlen.

Erkrankungen des Blutes

Thrombozytopenien, Neutropenien und Agranulozytosen wurden mit ACE-Hemmern in Verbindung gebracht. Agranulozytosen wurden insbesondere bei Patienten mit Nierenversagen oder vaskulärer Kollagenose berichtet, sowie bei jenen Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhielten. Eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl wird bei solchen Patienten empfohlen.

Serumkalium

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nieren-

funktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Diabetes

Die Gabe von ACE-Hemmern an Patienten mit Diabetes kann den blutzuckerreduzierenden Effekt von oralen hypoglykämischen Substanzen und Insulin potenzieren, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung. Bei solchen Patienten sollte während des Beginns der Behandlung mit ACE-Hemmern der Blutzuckerspiegel sorgfältig überwacht werden.

Chirurgie/Anästhesie

Anästhetika mit blutdrucksenkendem Effekt können bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, eine Hypotonie bewirken. Unter diesen Gegebenheiten kann die Hypotonie durch Volumenerhöhung korrigiert werden.

Aortenstenose/hypertrophische Kardiomyopathie

ACE-Hemmer sollten bei Patienten mit obstruktiven Herzerkrankungen (z. B. Mitralsstenose, Aortenstenose, hypertrophische Kardiomyopathie) mit Vorsicht angewendet werden, da die Herzleistung nicht erhöht werden kann, um die systemische Vasodilatation auszugleichen, und das Risiko einer schweren Hypotonie besteht.

Dynorm enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dynorm enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Ethnizität

ACE-Hemmer sind als Antihypertensiva bei dunkelhäutigen Patienten weniger wirksam. Diese Patienten haben auch ein höheres Risiko für ein Angioödem.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

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

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 Abschnitt 4.3, 4.4 und 5.1).

Wenn eine Therapie mit dualer Blockade durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten als absolut notwendig erachtet wird, sollte diese nur unter fachärztlicher Aufsicht und engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion, der Elektrolyte und des Blutdrucks erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Lithium

Reversible Anstiege der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität wurden während der gleichzeitigen Gabe von Lithium mit ACE-Hemmern berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziddiuretika kann das Risiko einer Lithiumtoxizität erhöhen und das bereits erhöhte Risiko der Lithiumtoxizität durch ACE-Hemmer steigern. Die Anwendung von Cilazapril mit Lithium wird nicht empfohlen. Sollte sich jedoch die Kombination als notwendig erweisen, muss der Lithiumspiegel sorgfältig überwacht werden.

Andere Antihypertensiva

Ein verstärkender Effekt kann beobachtet werden, wenn Cilazapril in Kombination mit anderen Antihypertensiva verabreicht wird.

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

Obwohl der Serum-Kalium-Wert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Cilazapril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serum-Kaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Cilazapril zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serum-Kalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Cilazapril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serum-Kaliums erfolgen.

Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Heparin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

Eine Vorbehandlung mit Diuretika in hoher Dosierung kann zu einem Volumenmangel und damit bei Beginn der Cilazapril-Therapie zum Risiko einer Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4). Die blutdrucksenkenden Wirkungen können durch Absetzen des Diuretikums, durch Volumenerhöhung oder Salzzufuhr oder durch einen Behandlungsbeginn mit Cilazapril in niedriger Dosierung gemildert werden.

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika/Narkotika

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Anästhetika, trizyklischer Antidepressiva und Antipsychotika zusammen mit ACE-Hemmern kann zu einem weiteren Blutdruckabfall führen (siehe Abschnitt 4.4).

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs)

inklusive Acetylsalicylsäure ≥ 3 g pro Tag
Wenn ACE-Hemmer gleichzeitig mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (z. B. Acetylsalicylsäure bei entzündungshemmendem Dosierungsprofil, COX-2 Hemmer und nicht-selektive NSAIDs) verabreicht werden, kann eine Abschwächung des antihypertensiven Effekts auftreten. Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und NSAIDs kann besonders bei Patienten mit einer schlechten vorbestehenden Nierenfunktion zu einem erhöhten Risiko der Verschlechterung der Nierenfunktion, inklusive eines möglichen akuten Nierenversagens und der Erhöhung des Serum-Kaliums führen. Die Kombination sollte mit Vorsicht angewendet werden, besonders bei älteren Patienten. Patienten sollten ausreichend mit Flüssigkeit versorgt werden und eine Überwachung der Nierenfunktion sollte nach Beginn einer gleichzeitigen Therapie, und danach periodisch, in Erwägung gezogen werden.

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkenden Wirkungen von ACE-Hemmern abschwächen.

Antidiabetika

Die Ergebnisse epidemiologischer Studien weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insuline, orale hypoglykämische Wirkstoffe) zu einer erhöhten Blutzuckersenkung mit dem Risiko einer Hypoglykämie führen kann. Die Wahrscheinlichkeit dieser Ereignisse scheint während der ersten Wochen der Kombinationsbehandlung und bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion erhöht zu sein.

Gold

Nitritoidreaktionen (Symptome beinhalten Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden selten bei Patienten mit injizierbarer Gold-Therapie (Natriumaurothiomalat) und gleichzeitiger ACE-Hemmer-Therapie berichtet.

Andere

Klinisch nicht bedeutsame Wechselwirkungen wurden beobachtet, wenn Cilazapril und Digoxin, Nitratre, Kumarin, Antikoagulationsstoffe und H₂-Rezeptorenblocker gleichzeitig verabreicht wurden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von ACE-Hemmern wie Cilazapril wird während des 1. Trimenons nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern wie Cilazapril ist während des 2. und 3. Trimenons kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Risikos der Teratogenität nach der Anwendung von ACE-Hemmern während des 1. Trimenons war nicht überzeugend; jedoch kann ein kleiner Anstieg des Risikos nicht ausgeschlossen werden. Sofern eine Fortsetzung der ACE-Hemmer-Therapie nicht als essenziell erachtet wird, sollten Patienten, die eine Schwangerschaft planen, auf eine andere antihypertensive Behandlung mit bekanntem Sicherheitsprofil für die Schwangerschaft umgestellt werden. Wenn eine Schwangerschaft diagnostiziert wird, sollte die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich beendet werden und, falls angebracht, eine andere Therapie begonnen werden.

Es ist bekannt, dass eine Exposition gegenüber einer ACE-Hemmer-Therapie während des 2. und 3. Trimenons beim Menschen zu einer Fötotoxizität (reduzierte Nierenfunktion, Oligohydramnie, Retardierung des Schädelknochenwachstums) und einer neonatalen Toxizität (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) führt. Sollte die Exposition gegenüber ACE-Hemmern ab dem 2. Trimenon aufgetreten sein, wird eine Ultraschalluntersuchung der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Kleinkinder, deren Mütter ACE-Hemmer genommen haben, sollten genau auf Hypotonie beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Da keine Informationen bezüglich der Unbedenklichkeit von Cilazapril während der Stillzeit vorliegen, wird Cilazapril nicht empfohlen, und eine alternative Behandlung mit besser bekanntem Sicherheitsprofil während der Stillzeit ist zu bevorzugen, besonders während des Stillens von Neugeborenen oder frühgeborenen Säuglingen.

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

Bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen sollte in Betracht gezogen werden, dass zeitweise Schwindel und Müdigkeit auftreten können, besonders zu Beginn der Therapie (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

(a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten dem Medikament zuzuschreibenden unerwünschten Nebenwirkungen, die bei Patienten, die ACE-Hemmer einnehmen, beobachtet wurden, sind Husten, Hautausschlag und Nierenfunktionsstörungen. Husten kommt häufiger bei

Frauen und Nichtrauchern vor. In den Fällen, in denen die Patienten den Husten ertragen können, kann ein Fortsetzen der Behandlung sinnvoll sein. In einigen Fällen kann die Reduzierung der Dosis helfen.

Bei weniger als 5 % der Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, treten hinreichend schwere behandlungsbezogene unerwünschte Nebenwirkungen auf, die zur Beendigung der Behandlung führen.

(b) Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die nachfolgenden Angaben zu den Nebenwirkungen basieren auf den Daten aus klinischen Studien und nach der Markteinführung im Umgang mit Cilazapril und/oder anderen ACE-Hemmern. Die Bewertung der Häufigkeit basiert auf dem Anteil der Patienten, die jede Nebenwirkung während klinischer Studien mit Cilazapril berichtet haben. Dies ergibt insgesamt eine Anzahl von 7171 Patienten. Nebenwirkungen, die nicht während einer klinischen Studie mit Cilazapril beobachtet wurden, aber im Zusammenhang mit anderen ACE-Hemmern berichtet worden sind oder sich aus Fallberichten nach Markteinführung ableiten lassen, sind als „Selten“ klassifiziert.

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien verwendet:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 und < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 und < 1/100
Selten	< 1/1.000

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten

Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich

Angioödem (kann das Gesicht, die Lippen, die Zunge, den Kehlkopf oder den Gastrointestinaltrakt umfassen) (siehe Abschnitt 4.4)

Selten

Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4)

Lupus-ähnliches Syndrom (die Symptome können Vaskulitis, Myalgie, Arthralgie/Arthritis, positive antinukleäre Antikörper, erhöhte Blutsenkung, Eosinophilie und Leukozytose einschließen)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig

Kopfschmerz

Gelegentlich

Dysgeusie

Selten

Zerebrale Ischämie, transitorische ischämische Attacke, ischämischer Schlaganfall

Periphere Neuropathie

Herzkrankungen

Gelegentlich

Myokardischämie, Angina pectoris, Tachykardie, Palpitationen

Selten

Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen

Gefäßkrankungen

Häufig

Schwindelgefühl

Gelegentlich

Hypotonie, orthostatische Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4). Die Symptome der Hypotonie können Ohnmacht, Schwäche, Schwindelgefühl und Sehbehinderung einschließen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig

Husten

Gelegentlich

Atemnot, Bronchospasmus, Rhinitis

Selten

Interstitielle Lungenerkrankung, Bronchitis, Sinusitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig

Übelkeit

Gelegentlich

Trockener Mund, Stomatitis aphthosa, verminderter Appetit, Diarrhö, Erbrechen

Selten

Glossitis, Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten

Abnormale Leberfunktionstests (einschließlich Transaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatasen, Gamma-GT)

Cholestatische Hepatitis mit oder ohne Nekrose

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich

Ausschlag, makulopapulöser Hautausschlag

Selten

Psoriasisartige Dermatitis, Psoriasis (Verschlimmerung), Lichen planus, exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, bullöses Pemphigoid, Pemphigus, Kaposi-Sarkom, Vaskulitis/Purpura, Photosensibilität, Alopezie, Onycholyse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich

Muskelkrämpfe, Myalgien, Arthralgien

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten

Nierenfunktionsstörungen, akutes Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4), Kreatinin im Blut erhöht, Blutharnstoff erhöht, Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Proteinurie, nephrotisches Syndrom, Nierenentzündung

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich

Impotenz

Selten

Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig

Müdigkeit

Gelegentlich

Übermäßiges Schwitzen, Hitzewallungen, Asthenie, Schlafstörungen

(c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypotonie und orthostatische Hypotonie können zu Beginn der Behandlung oder bei einer Dosiserhöhung auftreten, besonders bei Risikopatienten (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Nierenfunktionsstörung und akutes Nierenversagen sind wahrscheinlicher bei Patienten mit schwerwiegender Herzinsuffizienz, Nierenarterienstenose, vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen oder Volumenverlust (siehe Abschnitt 4.4).

Hyperkaliämie ist am wahrscheinlichsten bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und jenen, die kaliumsparende Diuretika oder Kalium-Ergänzungsmittel einnehmen.

Fälle von zerebraler Ischämie, transitorisch ischämischer Attacke und ischämischem Schlaganfall wurden selten in Verbindung mit ACE-Hemmern berichtet und können in Zusammenhang mit einer Hypotonie bei Patienten mit einer zugrundeliegenden zerebrovaskulären Erkrankung stehen. Gleichermaßen kann eine Myokardischämie in Zusammenhang mit einer Hypotonie bei Patienten mit einer zugrundeliegenden ischämischen Herzerkrankung stehen.

Kopfschmerz ist eine häufig berichtete Nebenwirkung, obwohl die Inzidenz von Kopfschmerz bei Patienten, die Placebo erhalten, größer ist, als bei jenen Patienten, die ACE-Hemmer erhalten.

(d) 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

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Daten zur Überdosierung beim Menschen vor.

Symptome

Symptome, die mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern in Verbindung gebracht werden, können Hypotonie, Kreislaufchock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindelgefühl, Angst und Husten umfassen.

Therapie

Die empfohlene Behandlung bei Überdosierung ist eine intravenöse Infusion einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%). Wenn eine Hypotonie auftritt, sollte der Patient in Schocklage gebracht werden. Falls verfügbar, sollte eine Behandlung mit einer Angiotensin-II-Infusion und/oder einer intravenösen Gabe eines Katecholamins in Erwägung gezogen werden.

Eine Therapie mit einem Herzschrittmacher ist bei einer therapieresistenten Bradykardie angezeigt. Vitalzeichen, Serumelektro-

lyte und Kreatinin-Konzentration müssen kontinuierlich überwacht werden.

Falls angezeigt sollte Cilazapril, die aktive Form von Cilazapril, durch Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer),
 ATC-Code: C09AA08

Pharmakodynamische Wirkungen

Dynorm ist ein spezifischer, langwirkender Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE), welcher das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und dadurch die Umwandlung vom inaktiven Angiotensin I zu der vasokonstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II unterdrückt. Mit der empfohlenen Dosis wird der Effekt von Dynorm bei hypertensiven Patienten und bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz für bis zu 24 Stunden erhalten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Hypertonie

Dynorm bewirkt eine Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowohl im Liegen als auch im Stehen, normalerweise ohne orthostatische Komponente. Dynorm ist in allen Schweregraden einer essenziellen Hypertonie sowie bei renaler Hypertonie wirksam. Der antihypertensive Effekt von Dynorm zeigte sich normalerweise innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme, die maximale Wirkung wurde nach 3 bis 7 Stunden nach der Dosierung erreicht. Im Allgemeinen bleibt die Herzfrequenz unverändert. Eine Reflex-Tachykardie wird nicht bewirkt, obwohl kleine, klinisch unbedeutende Veränderungen der Herzfrequenz auftreten können. Bei manchen Patienten verringert sich die Reduzierung des Blutdrucks gegen Ende des Dosierungsintervalls.

Der antihypertensive Effekt von Dynorm ist während einer Langzeittherapie konstant. Nach abruptem Absetzen von Dynorm wurde kein übermäßiger Blutdruckanstieg beobachtet.

Bei hypertensiven Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung kam es in der Regel mit Dynorm zu keinen Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate und der renalen Durchblutung, trotz einer klinisch signifikanten Blutdrucksenkung.

Wie auch mit anderen ACE-Hemmern, kann der blutdrucksenkende Effekt von Dynorm bei dunkelhäutigen Patienten weniger ausgeprägt sein als bei nicht dunkelhäutigen Patienten. Allerdings sind keine rassenspezifischen Unterschiede beim Ansprechen vorhanden, wenn Dynorm in Kombination mit Hydrochlorothiazid verabreicht wird.

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

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisar-

tan 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, Nierenfunktionsstörung).

Chronische Herzinsuffizienz

Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt, um den Effekt von Cilazapril auf Morbidität und Mortalität bei Herzinsuffizienz zu untersuchen.

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind im Allgemeinen das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und das sympathische Nervensystem aktiviert, was zu einer erhöhten systemischen Blutgefäßverengung und zu einer Förderung der Natrium- und Wasserretention führt. Durch Unterdrückung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems verbessert Dynorm die Belastungsverhältnisse bei der Herzinsuffizienz durch Reduktion des systemischen vaskulären Widerstands (Nachlast) und Wedgedrucks (Vorlast) bei Patienten unter Diuretika- und/oder Digitalis-Therapie. Des Weiteren verbessert sich die Belastbarkeit dieser Patienten erheblich. Die hämodynamischen und klinischen Effekte treten sofort und anhaltend auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Cilazapril wird effizient resorbiert und rasch in die aktive Form, Cilazaprilat, umgewandelt. Durch die Nahrungsaufnahme direkt vor der Einnahme von Dynorm verzögert und verringert sich die Resorption geringfügig, doch dies ist therapeutisch nicht von Belang. Die Bioverfügbarkeit von Cilazaprilat beträgt nach oraler Gabe von Cilazapril annähernd 60%, gemessen im Urin. Die Maximalkonzentration im Plasma stellt sich innerhalb von 2 Stunden nach Verabreichung ein und hängt direkt von der Dosis ab.

Elimination

Cilazaprilat wird unverändert über die Nieren ausgeschieden, mit einer effektiven Halbwertszeit von 9 Stunden nach einer 1 x täglichen Dosis von Dynorm.

Pharmakokinetik in besonderen Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurde eine höhere Plasmakonzentration an Cilazaprilat beobachtet als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, da die Arzneimittel-Clearance reduziert ist, wenn die Kreatinin-Clearance verringert ist. Bei Patienten mit einem vollständigen Nierenversagen kommt es zu keiner Elimination, aber eine Hämodialyse reduziert die Konzentration sowohl von Cilazapril als auch von Cilazaprilat um ein limitiertes Maß.

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten, deren Nierenfunktion normal ist für ihr Alter, kann die Plasmakonzentration von Cilazaprilat um bis zu 40% höher und die Clearance um 20% niedriger sein als bei jüngeren Patienten.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde eine erhöhte Plasmakonzentration und eine reduzierte Plasma- und Nieren-Clearance beobachtet, mit einer größeren Wirkung auf Cilazapril als auf den aktiven Metaboliten Cilazaprilat.

Chronische Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz korreliert die Clearance von Cilazaprilat mit der Clearance von Kreatinin. Deshalb sollte eine Dosisanpassung über die empfohlene Dosis für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2) nicht geboten sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

ACE-Hemmer, als Klasse, haben gezeigt, dass sie zu Nebenwirkungen bei der späten fötalen Entwicklung führen, was zum Tod des Fötus und zu kongenitalen Wirkungen führt, die besonders den Schädel beeinflussen. Fötotoxizität, intrauterine Wachstumsretardierung und offener Ductus arteriosus (Ductus Botalli) wurden ebenfalls berichtet. Diese Anomalien der Entwicklung werden gesehen als zum Teil bedingt durch

die direkte Wirkung der ACE-Hemmer auf das Renin-Angiotensin-System des Fötus und zum anderen Teil bedingt durch eine Ischämie, die aus einer mütterlichen Hypotonie resultiert, und zu einer geringeren Durchblutung der fötalen Plazenta und zu einer geringeren Sauerstoff-/Nährstoffzufuhr des Fötus führt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Dynorm 0,5, 1,0, 2,5 und 5,0, Filmtabletten:

Lactose-Monohydrat; Maisstärke; Hypromellose 3 cP; Talkum; Natriumstearylfumarat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Dynorm 0,5, Filmtabletten:

Hypromellose 6 cP; Talkum; Titandioxid (E 171)

Dynorm 1,0 Filmtabletten:

Hypromellose 6 cP; Talkum; Titandioxid (E 171); Eisenoxid gelb (E 172)

Dynorm 2,5, Filmtabletten:

Hypromellose 6 cP; Talkum; Titandioxid (E 171); Eisenoxid gelb (E 172) und Eisenoxid rot (E 172)

Dynorm 5,0, Filmtabletten:

Hypromellose 6 cP; Talkum; Titandioxid (E 171); Eisenoxid rot (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre (alle Stärken)

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

0,5 mg: Nicht über 25 °C lagern
 1 mg: Nicht über 25 °C lagern
 2,5 mg: Nicht über 25 °C lagern
 5 mg: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blister mit 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 Filmtabletten.
 Braunglasflaschen mit Originalitäts-Schraubverschluss aus Polyethylen mit 28, 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Packungsgrößen in Deutschland:

- Dynorm 0,5, Filmtabletten 30 Filmtabletten N 1
- Dynorm 1,0, Filmtabletten 30 Filmtabletten N 1
- Dynorm 2,5, Filmtabletten 100 Filmtabletten N 3
- Dynorm 5,0, Filmtabletten 100 Filmtabletten N 3

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
 Ziegelhof 24
 17489 Greifswald

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Dynorm 0,5, Filmtabletten: 26199.00.00
 Dynorm 1,0, Filmtabletten: 26199.01.00
 Dynorm 2,5, Filmtabletten: 26199.02.00
 Dynorm 5,0, Filmtabletten: 26199.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 Dynorm 0,5, Filmtabletten: 24. September 1991
 Dynorm 1,0, Filmtabletten: 24. September 1991
 Dynorm 2,5, Filmtabletten: 24. September 1991
 Dynorm 5,0, Filmtabletten: 24. September 1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 Dynorm 0,5, Filmtabletten: 06. Januar 2014
 Dynorm 1,0, Filmtabletten: 06. Januar 2014
 Dynorm 2,5, Filmtabletten: 06. Januar 2014
 Dynorm 5,0, Filmtabletten: 06. Januar 2014

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind für Deutschland auf den Internetseiten des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt