

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ramipril/Amlodipin AL 5 mg/5 mg Hartkapseln  
 Ramipril/Amlodipin AL 5 mg/10 mg Hartkapseln  
 Ramipril/Amlodipin AL 10 mg/5 mg Hartkapseln  
 Ramipril/Amlodipin AL 10 mg/10 mg Hartkapseln

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

#### *Ramipril/Amlodipin AL 5 mg/5 mg Hartkapseln*

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin als Amlodipinbesilat.

#### *Ramipril/Amlodipin AL 5 mg/10 mg Hartkapseln*

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin als Amlodipinbesilat.

#### *Ramipril/Amlodipin AL 10 mg/5 mg Hartkapseln*

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin als Amlodipinbesilat.

#### *Ramipril/Amlodipin AL 10 mg/10 mg Hartkapseln*

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin als Amlodipinbesilat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Hartkapsel

#### *Ramipril/Amlodipin AL 5 mg/5 mg Hartkapseln*

Hartgelatinekapsel, hellblaue Kapsel, Inhalt besteht aus weißem oder fast weißem Pulver oder leicht verdichteten Agglomeraten; Kapselgröße ca. 15,9 mm × 5,8 mm (Nr. 3)

#### *Ramipril/Amlodipin AL 5 mg/10 mg Hartkapseln*

Hartgelatinekapsel, weißes Kapselunterteil und blaues Kapseloberteil, Inhalt besteht aus weißem oder fast weißem Pulver oder leicht verdichteten Agglomeraten; Kapselgröße ca. 19,4 mm × 6,9 mm (Nr. 1)

#### *Ramipril/Amlodipin AL 10 mg/5 mg Hartkapseln*

Hartgelatinekapsel, weißes Kapselunterteil und weißes Kapseloberteil, Inhalt besteht aus weißem oder fast weißem Pulver oder leicht verdichteten Agglomeraten; Kapselgröße ca. 19,4 mm × 6,9 mm (Nr. 1)

#### *Ramipril/Amlodipin AL 10 mg/10 mg Hartkapseln*

Hartgelatinekapsel, blaue Kapsel, Inhalt besteht aus weißem oder fast weißem Pulver oder leicht verdichteten Agglomeraten; Kapselgröße ca. 19,4 mm × 6,9 mm (Nr. 1)

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Hypertonie bei Erwachsenen.

Ramipril/Amlodipin AL wird angewendet als Substitutionstherapie bei Patienten, deren Blutdruck mit Ramipril und Amlodipin in derselben Dosiskombination wie im Kombi-

nationspräparat, aber als Einzeltabletten, ausreichend eingestellt sind.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Ramipril/Amlodipin AL sollte nicht als initiale Behandlung einer Hypertonie eingesetzt werden. Die Dosis jeder Komponente sollte gemäß dem Patientenprofil und der Blutdruckkontrolle individuell eingestellt werden. Wenn eine Dosisanpassung notwendig wird, muss die Dosierung zunächst individuell unter Verwendung der Einzelkomponenten Ramipril und Amlodipin bestimmt werden und sobald diese festgelegt ist, kann auf Ramipril/Amlodipin AL umgestellt werden.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Kapsel täglich. Die Tageshöchstdosis beträgt eine Kapsel 10 mg/10 mg.

##### Besondere Patientengruppen

###### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wird eine niedrigere Anfangsdosis empfohlen und die Dosissteigerung sollte vorsichtig erfolgen.

###### Eingeschränkte Nierenfunktion

Um die optimale Anfangsdosis und Erhaltungsdosis für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu finden, ist die Dosis individuell durch separate Titration der Einzelkomponenten Amlodipin und Ramipril einzustellen.

Die Tageshöchstdosis von Ramipril bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte anhand der Kreatinin-Clearance bestimmt werden:

- bei einer Kreatinin-Clearance  $\geq 60$  ml/min beträgt die Tageshöchstdosis 10 mg,
- bei einer Kreatinin-Clearance von 10–60 ml/min beträgt die Tageshöchstdosis 5 mg,
- hypertensive Patienten unter Hämodialyse: Ramipril ist kaum dialysierbar; die Tageshöchstdosis beträgt 5 mg; das Arzneimittel sollte wenige Stunden nach Abschluss der Hämodialyse verabreicht werden.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosierungsanpassung von Amlodipin erforderlich. Amlodipin ist nicht dialysierbar. Amlodipin muss bei Dialysepatienten mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Die Nierenfunktion und der Serum-Kaliumspiegel sind während der Behandlung mit Ramipril/Amlodipin AL zu überwachen. Bei Verschlechterung der Nierenfunktion muss die Anwendung von Ramipril/Amlodipin AL unterbrochen werden und durch die einzelnen Komponenten in angemessener Dosierung ersetzt werden.

###### Eingeschränkte Leberfunktion

Die Tageshöchstdosis beträgt 2,5 mg Ramipril. Dosierungen mit 2,5 mg Ramipril können nicht mit Ramipril/Amlodipin AL erreicht werden.

###### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ramipril/Amlodipin AL wurden bei Kindern noch nicht nachgewiesen. Die gegenwärtig verfügbaren Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1, 5.2 und 5.3 beschrieben. Es können aber keine spezifischen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

### Art der Anwendung

Ramipril/Amlodipin AL kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Bioverfügbarkeit nicht durch Nahrungsaufnahme beeinflusst wird. Es wird empfohlen, Ramipril/Amlodipin AL täglich zur selben Tageszeit einzunehmen.

### 4.3 Gegenanzeigen

#### In Bezug auf Ramipril/Amlodipin:

- Überempfindlichkeit gegen Ramipril, Amlodipin, andere ACE (Angiotensin-converting-Enzym)-Hemmer, Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### In Bezug auf Ramipril:

- Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril/Amlodipin AL mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Ramipril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden. (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten [AIIRAs]).
- 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 Bezug auf Amlodipin:

- Schwere Hypotonie,
- Schock (einschließlich kardiogener Schock),
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstakts (z.B. hochgradige Aortenstenose),
- hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alle Warnhinweise, die sich auf die einzelnen Wirkstoffe, wie unten aufgelistet, beziehen, gelten auch für die feste Kombination von Ramipril/Amlodipin.

Bei Patienten, die gleichzeitig Diuretika einnehmen, ist Vorsicht geboten, da es bei diesen Patienten zu Volumen- und/oder Salzverlust kommen kann. Nierenfunktion und Serumkalium sind zu kontrollieren.

#### In Bezug auf Ramipril

##### *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.

#### **Besondere Patientengruppen**

##### **Schwangerschaft**

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern wie Ramipril oder Angiotensin-II-Antagonisten (AIIAs) 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/AIIAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern/AIIAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

##### **Patienten mit hohem Hypotonierisiko**

#### **• Patienten mit erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems**

Bei Patienten mit 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 latenter 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 solche 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.**

In 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 Dosisanpassung, insbesondere in den ersten Behandlungswochen, entsprechend vorgenommen werden. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2) bedürfen einer besonders engmaschigen Kontrolle. Insbesondere bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz oder nach Nierentransplantation besteht das Risiko einer Einschränkung der Nierenfunktion.

##### **Angioödem**

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

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 Ramipril begonnen werden. Eine Behandlung mit Ramipril 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 mit 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.

Bei Auftreten eines Angioödems ist die Behandlung mit Ramipril abzubrechen.

Es ist sofort eine Notfallbehandlung einzuleiten. Der Patient ist mindestens 12 bis 24 Stunden zu beobachten und erst nach vollständiger Rückbildung der Symptome zu entlassen. Unter der Behandlung mit ACE-Hemmern wie Ramipril wurden Fälle von

intestinalen Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Patienten stellten sich mit Abdominalschmerz (mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen) vor.

#### **Anaphylaktische Reaktionen während einer Hyposensibilisierung**

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

#### **Überwachung der Elektrolyte: Hyperkaliämie**

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion, Älteren (>70 Jahre), nicht oder unzureichend behandelten Diabetikern oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmitteln), kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen (z.B. Heparin, Trimethoprim oder Cotrimoxazol, auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, oder bei Patienten mit Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation oder metabolische Azidose, 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).

#### **Überwachung der Elektrolyte: 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.

#### **Neutropenie/Agranulozytose**

Neutropenie/Agranulozytose sowie Thrombozytopenie und Anämie wurden selten beobachtet, und über Knochenmarkdepression wurde berichtet. Zur Erkennung einer möglichen Leukopenie wird eine Kontrolle der Leukozytenwerte empfohlen. Eine häufigere Überwachung ist ratsam in der Anfangsphase der Behandlung sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Kollagenose (z.B. Lupus erythematodes 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 mit schwarzer Hautfarbe häufiger Angioödem als bei Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe.

Wie bei anderen ACE-Hemmern ist es möglich, dass Ramipril bei schwarzen Patienten weniger effektiv zur Blutdrucksenkung beiträgt als bei nicht schwarzen Patienten, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz einer Hypertonie mit niedrigem Renin-Spiegel bei Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe.

#### **Husten**

Über Husten wurde unter der Therapie mit ACE-Hemmern berichtet. Typischerweise ist der Husten nicht produktiv, persistierend und klingt nach Beendigung der Therapie ab. Durch ACE-Hemmer induzierter Husten sollte in der Differenzialdiagnose des Hustens berücksichtigt werden.

#### **In Bezug auf Amlodipin**

Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise konnten noch nicht bestätigt werden.

#### **Besondere Patientengruppen**

##### Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer placebokontrollierten Langzeitstudie gab es im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) unter Amlodipin vermehrte Berichte von Lungenödemen (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

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind höher. Dosisempfehlungen bestehen nicht. Bei Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden und sowohl bei Therapiebeginn als auch bei einer Dosiserhöhung mit Vorsicht verabreicht werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion können eine langsame Dosistitration sowie engmaschige Überwachung notwendig sein.

##### Ältere Patienten

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### In Bezug auf Ramipril

##### Kontraindizierte Kombinationen

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) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

#### **Arzneimittel, die das Risiko für Angioödem erhöhen**

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

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

#### **Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel**

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

#### **Antihypertensiva (z.B. Diuretika) und andere blutdrucksenkende Wirkstoffe (z.B. Nitrate, trizyklische Antidepressiva, Anästhetika, akute Alkoholaufnahme, Baclofen, Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Tamsulosin, Terazosin)**

Mögliche Verstärkung des Risikos eines Blutdruckabfalls (siehe Abschnitt 4.2 über Diuretika).

Vasopressorische Sympathomimetika und andere Wirkstoffe (z.B. Isoproterenol, Dobutamin, Dopamin, Epinephrin), die die antihypertensive Wirkung von Ramipril schwächen können

Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks ist empfehlenswert.

#### **Allopurinol, Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Procainamid, Zytostatika und andere Substanzen, die das Blutbild beeinflussen können**

Erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Lithiumsalze**

ACE-Hemmer können die Lithiumausscheidung herabsetzen, sodass die toxische Wirkung von Lithium zunehmen kann. Es ist eine regelmäßige Kontrolle des Lithiumserumspiegels 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.

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

#### Im Zusammenhang mit Amlodipin

##### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Amlodipin

##### CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Protease-Inhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z.B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipinexposition führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

##### 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 werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]).

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)

Im Tierrmodell 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 den Patienten zu vermeiden, die anfällig für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

#### Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin verstärkt die Blutdrucksenkung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel.

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 Simvastatinexposition. Bei Patienten, die Amlodipin erhalten, ist die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich zu beschränken.

#### Tacrolimus

Es besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut bei gleichzeitiger Gabe mit Amlodipin. Um eine Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei der Verabreichung von Amlodipin an einen Patienten unter Tacrolimusbehandlung der Tacrolimuspiegel im Blut überwacht und die Tacrolimusedosis gegebenenfalls angepasst werden.

#### Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitoren

mTOR-Hemmer, wie z.B. Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus, sind CYP3A-Substrate und Amlodipine 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**

#### Auf Grundlage der die Schwangerschaft und Stillzeit betreffenden Wirkungen der einzelnen Kombinationskomponenten:

Ramipril/Amlodipin wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen und ist im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert.

Ramipril/Amlodipin wird nicht empfohlen während der Stillzeit. Bei der Entscheidung, entweder weiter zu stillen/abzustillen oder die Behandlung mit Amlodipin fortzusetzen/abzusetzen, sind der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der The-

rapie mit Amlodipin für die Mutter zu berücksichtigen.

#### Schwangerschaft

##### In Bezug auf Ramipril

Ramipril 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 Abschnitte 4.3 und 4.4).

##### In Bezug auf Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin während einer Schwangerschaft konnte bisher noch nicht bestätigt 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 Ramipril 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 weiter zu stillen/ 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

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 ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

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

Ramipril/Amlodipin kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Einige Nebenwirkungen (z.B. Symptome eines niedrigen Blutdrucks wie Schwindel, Kopfschmerzen, Ermüdung) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten einschränken und stellen somit in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z.B. Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen), ein Risiko dar. Dies gilt insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei einem Wechsel des Präparats. Vorsicht ist hier angezeigt, speziell zu Beginn der Behandlung.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Im Sicherheitsprofil von Ramipril sind anhaltender trockener Husten und Reaktionen aufgrund eines Blutdruckabfalls genannt. Zu schweren Nebenwirkungen gehören Schlaganfall, Myokardinfarkt, Angioödem, Hyperkaliämie, Nieren- oder Leberschädigung, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen und Neutropenie/Agranulozytose. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen der Behandlung mit Amlodipin sind Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Palpitationen, Hautrötung mit Wärmegefühl, Bauchschmerzen, Übelkeit, Knöchelschwellungen, Ödeme und Müdigkeit.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist gemäß der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Während der separaten Behandlung mit Ramipril und Amlodipin wurden die folgenden Nebenwirkungen beobachtet:

Siehe Tabelle auf Seite 5

#### Kinder und Jugendliche

##### In Bezug auf Ramipril

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

| Systemorganklasse                                          | Häufigkeit    | Ramipril                                                                                                                                                                                          | Amlodipin                                                                             |
|------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems               | Gelegentlich  | Eosinophilie                                                                                                                                                                                      |                                                                                       |
|                                                            | Selten        | Rückgang der Leukozytenzahl (einschließlich Neutropenie oder Agranulozytose) oder der Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinkonzentration, Rückgang der Thrombozytenzahl                        |                                                                                       |
|                                                            | Sehr selten   |                                                                                                                                                                                                   | Leukopenie, Thrombozytopenie                                                          |
|                                                            | Nicht bekannt | Knochenmarkdepression, Panzytopenie, hämolytische Anämie                                                                                                                                          |                                                                                       |
| Erkrankungen des Immunsystems                              | Sehr selten   |                                                                                                                                                                                                   | Allergische Reaktionen                                                                |
|                                                            | Nicht bekannt | Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, Anstieg antinukleärer Antikörper                                                                                                                  |                                                                                       |
| Endokrine Erkrankungen                                     | Nicht bekannt | Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH)                                                                                                                                  |                                                                                       |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                      | Häufig        | Anstieg des Serumkaliums                                                                                                                                                                          |                                                                                       |
|                                                            | Gelegentlich  | Anorexie, Appetitlosigkeit                                                                                                                                                                        |                                                                                       |
|                                                            | Sehr selten   |                                                                                                                                                                                                   | Hyperglykämie                                                                         |
|                                                            | Nicht bekannt | Abfall des Serumnatriums                                                                                                                                                                          |                                                                                       |
| Psychiatrische Erkrankungen                                | Gelegentlich  | Depressive Verstimmungen, Angst, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen einschließlich Somnolenz                                                                                                     | Depression, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst), Schlaflosigkeit             |
|                                                            | Selten        | Verwirrtheit                                                                                                                                                                                      | Verwirrung                                                                            |
|                                                            | Nicht bekannt | Aufmerksamkeitsstörungen                                                                                                                                                                          |                                                                                       |
| Erkrankungen des Nervensystems                             | Häufig        | Kopfschmerzen, Schwindel                                                                                                                                                                          | Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen (insbesondere zu Beginn der Behandlung)       |
|                                                            | Gelegentlich  | Vertigo, Parästhesien, Verlust des Geschmackssinns, Geschmacksstörungen                                                                                                                           | Tremor, Geschmacksstörungen, Synkope, Hypoästhesien, Parästhesien                     |
|                                                            | Selten        | Tremor, Gleichgewichtsstörung                                                                                                                                                                     |                                                                                       |
|                                                            | Sehr selten   |                                                                                                                                                                                                   | Erhöhter Muskeltonus, periphere Neuropathie                                           |
|                                                            | Nicht bekannt | Zerebrale Ischämie einschließlich ischämischen Schlaganfalls und transitorischer ischämischer Attacken, Beeinträchtigung der psychomotorischen Fähigkeiten, Gefühl des Brennens, Geruchsstörungen | Extrapyramidales Syndrom                                                              |
| Augenerkrankungen                                          | Gelegentlich  | Sehstörungen einschließlich verschwommenen Sehens                                                                                                                                                 | Sehstörungen (einschließlich Diplopie)                                                |
|                                                            | Selten        | Konjunktivitis                                                                                                                                                                                    |                                                                                       |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths                   | Gelegentlich  |                                                                                                                                                                                                   | Tinnitus                                                                              |
|                                                            | Selten        | Hörstörungen, Tinnitus                                                                                                                                                                            |                                                                                       |
| Herzerkrankungen                                           | Häufig        |                                                                                                                                                                                                   | Palpitationen                                                                         |
|                                                            | Gelegentlich  | Myokardischämie einschließlich Angina pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme                                                                       | Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikulärer Tachykardie und Vorhofflimmern) |
|                                                            | Sehr selten   |                                                                                                                                                                                                   | Myokardinfarkt                                                                        |
| Gefäßerkrankungen                                          | Häufig        | Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope                                                                                                                                               | Hautrötung mit Wärmegefühl                                                            |
|                                                            | Gelegentlich  | Flush                                                                                                                                                                                             | Hypotone Kreislaufreaktion                                                            |
|                                                            | Selten        | Gefäßstenose, Hypoperfusion, Vaskulitis                                                                                                                                                           |                                                                                       |
|                                                            | Sehr selten   |                                                                                                                                                                                                   | Vaskulitis                                                                            |
|                                                            | Nicht bekannt | Raynaud-Syndrom                                                                                                                                                                                   |                                                                                       |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Häufig        | Trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe                                                                                                                                              |                                                                                       |
|                                                            | Gelegentlich  | Bronchospasmus einschließlich Verschlimmerung eines Asthma bronchiale, Schwellungen der Nasenschleimhaut                                                                                          | Dyspnoe, Rhinitis                                                                     |
|                                                            | Sehr selten   |                                                                                                                                                                                                   | Husten                                                                                |

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

| Systemorganklasse                                            | Häufigkeit    | Ramipril                                                                                                                                                                                                          | Amlodipin                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | Häufig        | Entzündungen des Magen-Darm-Traktes, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen                                                                                               | Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung)          |
|                                                              | Gelegentlich  | Pankreatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge), Anstieg der Pankreasenzyme, Angioödem des Dünndarms, Schmerzen im Oberbauch einschließlich Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit                               | Erbrechen, Mundtrockenheit                                                                                                      |
|                                                              | Selten        | Glossitis                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                 |
|                                                              | Sehr selten   |                                                                                                                                                                                                                   | Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie                                                                                     |
|                                                              | Nicht bekannt | Stomatitis aphthosa                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                 |
| Leber- und Gallenerkrankungen                                | Gelegentlich  | Erhöhung von Leberenzymen und/oder konjugiertem Bilirubin                                                                                                                                                         |                                                                                                                                 |
|                                                              | Selten        | Cholestatische Gelbsucht, Leberzellschäden                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                 |
|                                                              | Sehr selten   |                                                                                                                                                                                                                   | Hepatitis, Ikterus, Anstieg hepatisches Enzym*                                                                                  |
|                                                              | Nicht bekannt | Akutes Leberversagen, cholestatische oder zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge)                                                                                                               |                                                                                                                                 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           | Häufig        | Exanthem, insbesondere makulopapulös                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                 |
|                                                              | Gelegentlich  | Angioödem (in Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstruktion aufgrund der Angioödem tödlich sein), Pruritus, Hyperhidrose                                                                                            | Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Ausschlag, Exanthem, Urtikaria                               |
|                                                              | Selten        | Exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                 |
|                                                              | Sehr selten   | Photosensibilität                                                                                                                                                                                                 | Angioödem, Erythema exsudativum multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Lichtempfindlichkeit |
|                                                              | 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-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen     | Häufig        | Muskelkrämpfe, Myalgie                                                                                                                                                                                            | Knöchelschwellungen, Muskelkrämpfe                                                                                              |
|                                                              | Gelegentlich  | Arthralgie                                                                                                                                                                                                        | Arthralgien, Myalgien, Rückenschmerzen                                                                                          |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         | Gelegentlich  | Nierenfunktionsstörungen einschließlich akuten Nierenversagens, gesteigerte Diurese, Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, Anstieg von Serumharnstoff, Anstieg von Serumkreatinin                    | Störungen beim Wasserlassen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz                                                                 |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        | Gelegentlich  | Vorübergehende erektile Impotenz, verminderte Libido                                                                                                                                                              | Impotenz, Gynäkomastie                                                                                                          |
|                                                              | Nicht bekannt | Gynäkomastie                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Sehr häufig   |                                                                                                                                                                                                                   | Ödeme                                                                                                                           |
|                                                              | Häufig        | Brustschmerzen, Müdigkeit                                                                                                                                                                                         | Müdigkeit, Schwächegefühl                                                                                                       |
|                                                              | Gelegentlich  | Fieber                                                                                                                                                                                                            | Thoraxschmerzen, Schmerzen, Unwohlsein                                                                                          |
|                                                              | Selten        | Asthenie                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                 |
| Untersuchungen                                               | Gelegentlich  |                                                                                                                                                                                                                   | Gewicht erhöht, Gewicht erniedrigt                                                                                              |

\* meistens im Zusammenhang mit Cholestase

wie bei Erwachsenen sind, ist die Häufigkeit der folgenden Nebenwirkungen bei Kindern höher:

- Tachykardie, verstopfte Nase und Rhinitis: „häufig“ (d.h.  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) bei Kindern und Jugendlichen und „gelegentlich“ (d.h.  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) bei Erwachsenen.
- Konjunktivitis: „häufig“ (d.h.  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) bei Kindern und Jugendlichen und „selten“ (d.h.  $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ) bei Erwachsenen.
- Tremor und Urtikaria: „gelegentlich“ (d.h.  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) bei Kindern und Jugendlichen und „selten“ (d.h.  $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ) bei Erwachsenen.

Das Gesamtsicherheitsprofil 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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### In Bezug auf Ramipril

#### Symptome

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

#### Behandlung

Der Patient muss engmaschig überwacht werden; die Therapie ist symptomatisch und unterstützend. Zu hilfreichen Maßnahmen gehören eine primäre Detoxifikation (Magenspülung, Gabe eines Adsorptionsmittels) und Maßnahmen zur Wiederherstellung des hämodynamischen Gleichgewichts, wie die Gabe von  $\alpha_1$ -adrenergen Agonisten oder von Angiotensin II (Angiotensinamid). Ramiprilat, der aktive Metabolit von Ramipril, ist kaum dialysierbar.

### In Bezug auf Amlodipin

Mit absichtlichen Überdosierungen beim Menschen gibt es nur begrenzte Erfahrungen.

#### Symptome

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine markante Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Ausgeprägte und möglicherweise anhaltende systemische Hypo-

tonie 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 Wiederbelebungsmaßnahmen (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 des 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 sinnvoll 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 erfolgversprechend.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-converting-Enzym-Hemmer und Calciumkanalblocker  
ATC-Code: C09 BB07

#### Ramipril

#### Wirkmechanismus

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

Da Angiotensin II auch die Freisetzung von Aldosteron stimuliert, verursacht Ramiprilat eine Verminderung der Aldosteronsekretion. Im Durchschnitt sprachen Hypertoniker mit schwarzer Hautfarbe (afrokaribische Patienten), generell eine hypertensive Population niedriger Renin-Aktivität, geringer auf eine Monotherapie mit ACE-Hemmern an als Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

##### Antihypertensive Eigenschaften:

Die Gabe von Ramipril bewirkt eine deutliche Verringerung 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 zeigt sich der Beginn der antihypertensiven Wirkung einer Einzeldosis ca. 1 bis 2 Stunden nach oraler Gabe. Die maximale Wirkung einer Einzeldosis wird gewöhnlich 3 bis 6 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Die blutdrucksenkende Wirkung einer Einzeldosis hält normalerweise 24 Stunden an.

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

Plötzliches Absetzen von Ramipril führt zu keinem schnellen, übermäßigen Blutdruckanstieg (Rebound).

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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 „ALITUDE“-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 Schlag-

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

#### **Kinder und Jugendliche**

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie mit 244 pädiatrische Patienten mit Hypertonie (73% primäre Hypertonie) im Alter von 6 bis 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 Endpunkts 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 Dosis-eskalationsstudie 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 Rebound-Effekt zeigte, jedoch keine statistisch signifikante Rückkehr zum Ausgangswert. Dies galt für alle 3 geprüften Dosierungen (niedrige Dosis [0,625–2,5 mg], mittlere Dosis [2,5–10 mg] oder hohe Dosis [5–20 mg] Ramipril basierend auf dem Körpergewicht). Ramipril hatte keine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung bei den untersuchten Kindern und Jugendlichen.

#### **Amlodipin**

##### **Wirkmechanismus**

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

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf der Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur.

Bei Hypertonikern führt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin zu einer signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist bei Amlodipin-Gabe nicht mit akutem Blutdruckabfall zu rechnen.

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 Herzinsuffizienz**

In einer langfristigen, placebokontrollierten Studie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien 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, ergab sich für Amlodipin kein Einfluss auf die gesamte kardiovaskuläre Mortalität. In der gleichen Patientenpopulation wurde Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödemen in Verbindung gebracht.

#### **Studie zur Vermeidung von Myokardinfarkt (ALLHAT)**

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

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

#### **Kinder und Jugendliche (ab 6 Jahren)**

In einer Studie, die 268 Kinder 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 mit 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.

Die Europäische Arzneimittelagentur hat auf die Pflicht zur Einreichung von Studienergebnissen mit dem Ramipril/Amlodipin enthaltenden Referenzarzneimittel für alle zugelassenen Indikationen in allen Subgruppen der pädiatrischen Population verzichtet (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### **Ramipril**

##### **Resorption**

Ramipril wird nach oraler Anwendung schnell aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert: Maximale Ramipril-Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 1 Stunde erzielt. Unter Berücksichtigung der Recovery im Urin beträgt die Resorption mindestens 56% und wird durch die Gegenwart von Nahrungsmitteln im Magen-Darm-Trakt nicht wesentlich beeinflusst. Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten Ramiprilat nach oraler Gabe von 2,5 mg und 5 mg Ramipril beträgt etwa 45%. Die maximalen Plasmakonzentrationen des einzigen aktiven Metaboliten von Ramipril, Ramiprilat, werden innerhalb von 2 bis 4 Stunden nach der Einnahme von Ramipril erreicht. *Steady-State*-Plasmakonzentrationen von Ramiprilat werden nach einmal täglicher Einnahme üblicher Ramipril-Dosen nach etwa 4 Behandlungstagen erreicht.

##### **Verteilung**

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

##### **Biotransformation**

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

##### **Elimination**

Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt vorwiegend renal.

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

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

#### **Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2)**

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

#### **Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)**

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verzögert sich die Aktivierung von Ramipril zu Ramiprilat aufgrund der geringeren Aktivität von hepatischen Esterasen.

Diese Patienten weisen erhöhte Ramipril-Plasmaspiegel auf. Die maximale Plasmakonzentration von Ramiprilat ist bei diesen Patienten jedoch mit der von Lebergesunden identisch.

#### Stillzeit

Nach einer 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 mit einem Körpergewicht von  $\geq 10$  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.

#### Amlodipin

#### **Resorption, Verteilung, Plasmaeiweißbindung**

Nach Einnahme therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen nach 6 bis 12 Stunden erreicht werden. 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 Amlodipins an Plasmaeiweiße gebunden sind.

Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

#### **Biotransformation/Elimination**

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

#### Eingeschränkte 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.

#### Ältere Patienten

Die Zeitspanne bis zum Erreichen von maximalen Plasmakonzentrationen ist bei älteren und jüngeren Patienten gleich. Bei älteren Patienten scheint die Amlodipin-Clearance herabgesetzt zu sein, was zu einer

Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.

#### Kinder und Jugendliche

Es wurde eine Studie zur Populationskinetik mit 74 hypertensiven Kindern im Alter von 12 Monaten bis 17 Jahren (mit 34 Patienten im Alter von 6 bis 12 Jahren und 28 Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren) durchgeführt, die Amlodipin zwischen 1,25 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 Personen und 16,4 bzw. 21,3 l/h bei den weiblichen Personen. Es wurde eine große Expositionsvariabilität zwischen den einzelnen Personen beobachtet. Die berichteten 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 chronischer oraler Gabe bei Ratten, Hunden und Affen ergaben Anzeichen von Elektrolytverschiebungen im Plasma und Blutbildveränderungen bei allen drei Spezies.

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

Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten, Kaninchen und Affen ergaben 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 tragende oder säugende Ratten führte bei den Nachkommen zu irreversiblen Nierenschädigungen (Nierenbeckenerweiterung).

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

Bei sehr jungen Ratten wurde eine irreversible Nierenschädigung nach einmaliger Ramipril-Gabe beobachtet.

#### In Bezug auf Amlodipin

#### **Reproduktionstoxizität**

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

#### **Beeinträchtigung der Fertilität**

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache\* der empfohlenen Maximaldosis

von 10 mg beim Menschen, bezogen auf  $\text{mg/m}^2$ ) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung).

In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermien-dichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

#### **Kanzerogenität, Mutagenität**

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse eine ähnlich hohe und für Ratten das Doppelte\* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf  $\text{mg/m}^2$ ) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder Chromosomen-Niveau.

\* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten.

### **6. Pharmazeutische Angaben**

#### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

##### Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose (E 460a)  
Hypromellose (E 464)  
Crospovidon (Typ B) (E 468)  
Glyceroldibehenat (Ph.Eur.)

##### Kapselhülle

Gelatine  
Titandioxid (E 171).  
Indigocarmin (E 132)

#### **Ramipril/Amlodipin AL 10 mg/5 mg Hartkapseln**

##### Kapselhülle

Gelatine  
Titandioxid (E 171).

#### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

#### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Al/OPA/Al/PVC-Blisterpackungen

Originalpackungen mit 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 200 und 300 Hartkapseln.

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 entsorgen.

**Ramipril/Amlodipin AL  
Hartkapseln**

**ALIUD PHARMA**

**7. Inhaber der Zulassung**

ALIUD PHARMA GmbH  
Gottlieb-Daimler-Str. 19  
D-89150 Laichingen  
Telefon: 07333 9651-0  
Telefax: 07333 9651-6004  
info@aliud.de

**Mitvertrieb**

STADAPHARM GmbH  
Stadastraße 2 – 18  
61118 Bad Vilbel  
Telefon: 06101 603-0  
Telefax: 06101 603-3888  
Internet: www.stadapharm.de

**8. Zulassungsnummern**

*Ramipril/Amlodipin AL 5 mg/5 mg Hartkapseln:*

99882.00.00

*Ramipril/Amlodipin AL 5 mg/10 mg Hartkapseln:*

99883.00.00

*Ramipril/Amlodipin AL 10 mg/5 mg Hartkapseln:*

99884.00.00

*Ramipril/Amlodipin AL 10 mg/10 mg Hartkapseln:*

99885.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/  
Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
26. März 2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
15.08.2023

**10. Stand der Information**

Mai 2025

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin