

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Ramipril HEXAL plus Amlodipin 5 mg/5 mg Hartkapseln  
Ramipril HEXAL plus Amlodipin 10 mg/5 mg Hartkapseln  
Ramipril HEXAL plus Amlodipin 5 mg/10 mg Hartkapseln  
Ramipril HEXAL plus Amlodipin 10 mg/10 mg Hartkapseln

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Ramipril HEXAL plus Amlodipin 5 mg/5 mg*

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat 6,95 mg).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 0,048 mg Allurarot (E 129) und weniger als 23 mg Natrium pro Hartkapsel

*Ramipril HEXAL plus Amlodipin 10 mg/5 mg*

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat 6,95 mg).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 0,038 mg Allurarot (E 129) und weniger als 23 mg Natrium pro Hartkapsel

*Ramipril HEXAL plus Amlodipin 5 mg/10 mg*

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat 13,9 mg).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 0,25 mg Azorubin (E 122) und weniger als 23 mg Natrium pro Hartkapsel

*Ramipril HEXAL plus Amlodipin 10 mg/10 mg*

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat 13,9 mg).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 0,64 mg Azorubin (E 122) und weniger als 23 mg Natrium pro Hartkapsel

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

*Ramipril HEXAL plus Amlodipin 5 mg/5 mg*

Unmarkierte, selbstschließende Coni-Snap-Hartgelatine kapseln der Größe 2, mit undurchsichtigem, amethystfarbenen Kapselboden und undurchsichtiger, amethystfarbener Kapselkappe, gefüllt mit weißem oder fast weißem, geruchlosem oder fast geruchlosem Granulatpulver, ohne mechanische Verunreinigungen.

*Ramipril HEXAL plus Amlodipin 10 mg/5 mg*

Unmarkierte, selbstschließende Coni-Snap-Hartgelatine kapseln der Größe 0, mit undurchsichtigem, fleischfarbenen Kapselboden und undurchsichtiger, amethystfarbener Kapselkappe, gefüllt mit weißem oder fast weißem, geruchlosem oder fast geruchlosem Granulatpulver, ohne mechanische Verunreinigungen.

*Ramipril HEXAL plus Amlodipin 5 mg/10 mg*

Unmarkierte, selbstschließende Coni-Snap-Hartgelatine kapseln der Größe 0, mit undurchsichtigem, fleischfarbenen Kapselboden und undurchsichtiger, rotbrauner Kapselkappe, gefüllt mit weißem oder fast weißem, geruchlosem oder fast geruchlosem Granulatpulver, ohne mechanische Verunreinigungen.

## *Ramipril HEXAL plus Amlodipin 10 mg/10 mg*

Unmarkierte, selbstschließende Coni-Snap-Hartgelatine kapseln der Größe 0, mit undurchsichtigem, rotbraunem Kapselboden und undurchsichtiger, rotbrauner Kapselkappe, gefüllt mit weißem oder fast weißem, geruchlosem oder fast geruchlosem Granulatpulver, ohne mechanische Verunreinigungen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Ramipril HEXAL plus Amlodipin ist angezeigt als Substitutionstherapie zur Behandlung der Hypertonie bei Patienten, die bei gleichzeitiger Gabe beider Wirkstoffe als Einzeltabletten in gleicher Dosisstärke wie im Kombinationspräparat ausreichend eingestellt sind.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### **Dosierung**

Ramipril HEXAL plus Amlodipin ist angezeigt als Substitutionstherapie zur Behandlung der Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck ausreichend durch die gleichzeitige Einnahme der Einzelpräparate in der gleichen Dosisstärke wie in der Kombination kontrolliert wird.

Die empfohlene Tagesdosis ist 1 Hartkapsel der verordneten Stärke.

Die Einnahme des Kombinationspräparates eignet sich nicht zur Initialtherapie.

Falls eine Dosisanpassung notwendig ist, sollte dies nur über die Monopräparate erfolgen. Nach erfolgter Dosisanpassung ist der Wechsel zu dem entsprechenden Kombinationspräparat von Ramipril HEXAL plus Amlodipin möglich.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Mit Diuretika behandelte Patienten*

Bei Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, ist Vorsicht geboten, da es bei diesen Patienten zu Flüssigkeits- und/oder Salzverlust kommen kann. Nierenfunktion und Serumkalium sind regelmäßig zu kontrollieren.

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

Generell wird die Behandlung bei eingeschränkter Leberfunktion mit Ramipril HEXAL plus Amlodipin nicht empfohlen, da die Tageshöchstosis für diese Patientengruppe mit diesem Arzneimittel überschritten wird.

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

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

- Bei einer Kreatinin-Clearance von  $\geq 60$  ml/min ist eine Anpassung der Anfangsdosis nicht erforderlich; die Tageshöchstosis beträgt 10 mg.
- Bei einer Kreatinin-Clearance von  $< 60$  ml/min und bei hypertensiven Patienten unter Hämodialyse, wird Ramipril HEXAL plus Amlodipin nur bei Patienten empfohlen, die nach der Doseinstellung auf 5 mg Ramipril als optimale Erhaltungsdosis umgestellt wurden. Bei Hämodialyse-Patienten sollte das Arzneimittel wenige Stunden nach Abschluss der Hämodialyse verabreicht werden.

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

Amlodipin ist nicht dialysierbar. Bei dialysepflichtigen Patienten sollte *Amlodipin* nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Während der Behandlung mit Ramipril HEXAL plus Amlodipin ist eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion und des Serumkaliums notwendig. Falls sich die Nierenfunktion verschlechtert, wird empfohlen, die Behandlung mit Ramipril HEXAL plus Amlodipin abzubrechen und stattdessen die Einzelkomponenten in entsprechend angepasster Dosierung zu verabreichen.

## *Ältere Patienten*

Die Anfangsdosis von Ramipril sollte niedriger sein und die anschließende Dosiseinstellung allmählicher vorgenommen werden, da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen höher ist.

Eine Gabe von Ramipril HEXAL plus Amlodipin bei sehr alten und gebrechlichen Patienten wird nicht empfohlen.

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

## *Kinder und Jugendliche*

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

## **Art der Anwendung**

Ramipril HEXAL plus Amlodipin sollte 1-mal täglich zur selben Tageszeit zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Hartkapsel darf nicht zerkaugt oder zerstoßen werden. Die Hartkapseln sollten mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. reinem Wasser) eingenommen werden. Die Hartkapseln sollten nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

### **In Bezug auf Ramipril**

- Angioöedeme in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten [AIIRAs])
- gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Ramipril HEXAL plus Amlodipin darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5)
- extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5)
- signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- bei hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten.

Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril HEXAL plus Amlodipin mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

### **In Bezug auf Amlodipin**

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

### **In Bezug auf Ramipril HEXAL plus Amlodipin**

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

*Zusätzlich für Ramipril HEXAL plus Amlodipin 5 mg/10 mg/- 10 mg/10 mg*

- Überempfindlichkeit gegen Azorubin

Zusätzlich für Ramipril HEXAL plus Amlodipin 5 mg/5 mg/- 10 mg/5 mg

- Überempfindlichkeit gegen Allurarot

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### In Bezug auf Ramipril

#### Besondere Patientengruppen

##### Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern 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 ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

##### Patienten mit hohem Hypotonierisiko

- *Patienten mit stark erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems*

Es besteht das Risiko eines plötzlichen ausgeprägten Blutdruckabfalls und einer Verschlechterung der Nierenfunktion aufgrund der ACE-Hemmung. Dies gilt insbesondere, wenn ein ACE-Hemmer zum 1. Mal oder erstmals gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wird oder bei der 1. 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 2. funktionsfähigen Niere
  - Patienten mit manifestem oder latentem Flüssigkeits- oder Salzverlust (einschließlich Patienten unter Diuretika)
  - Patienten mit Leberzirrhose und/oder Aszites
  - Patienten, bei denen ein größerer operativer Eingriff durchgeführt wird oder während einer Anästhesie mit Arzneimitteln, die eine Hypotonie verursachen können
- Vor Beginn der Behandlung ist es generell empfehlenswert, eine Dehydratation, Hypovolämie oder einen Salzverlust auszugleichen (bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind diese Maßnahmen jedoch sorgfältig gegenüber dem Risiko einer Volumenüberlastung abzuwägen).

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

##### Ältere Patienten

Siehe Abschnitt 4.2

##### Operationen

Es wird empfohlen, die Behandlung mit ACE-Hemmern wie Ramipril möglichst 1 Tag vor einer Operation abubrechen.

##### Kontrolle der Nierenfunktion

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

##### Überempfindlichkeit/ Angioödem

Bei Patienten unter ACE-Hemmern, einschließlich Ramipril, wurde über 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 HEXAL plus Amlodipin begonnen werden. Eine Behandlung mit Ramipril HEXAL plus Amlodipin 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.

Bei Auftreten eines Angioödems ist die Behandlung abzubrechen.

Es ist sofort eine Notfallbehandlung einzuleiten. Der Patient ist für mindestens 12-24 Stunden zu beobachten und erst nach vollständigem Rückgang der Symptome zu entlassen.

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

#### Anaphylaktische Reaktionen während einer Hyposensibilisierung

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

#### Überwachung der Elektrolyte: Hyperkaliämie

Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmern wie Ramipril wurde das Auftreten einer Hyperkaliämie beobachtet. ACE-Hemmer können einen Hyperkaliämie auslösen, da sie die Freisetzung von Aldosteron hemmen. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, einem Alter über 70 Jahren, mit unkontrolliertem Diabetes mellitus, Zuständen wie Dehydrierung, akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose oder bei Patienten, die Kalium-Ersatzmittel (einschließlich Salz-Ersatzmittel), kaliumsparende Diuretika oder andere Wirkstoffe einnehmen, die den Plasmakaliumspiegel erhöhen (z. B. Heparin, Trimethoprim, Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprin/Sulfamethoxazol und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Hemmer), eine Hyperkaliämie auftreten. Wenn eine gleichzeitige Einnahme der oben genannten Substanzen angebracht ist, ist eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums notwendig. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Hemmer sollen mit Vorsicht bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten eingesetzt werden und der Kaliumspiegel und die Nierenfunktion sollten überwacht werden (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 Serumnatrium-Spiegel bei älteren Patienten und bei anderen Patienten mit dem Risiko einer Hyponatriämie regelmäßig zu kontrollieren.

#### Neutropenie/Agranulozytose

In seltenen Fällen wurden Neutropenie/Agranulozytose sowie Thrombozytopenie und Anämie beobachtet, auch über Knochenmarkdepression wurde berichtet. Zur Erkennung einer möglichen Leukopenie wird eine Kontrolle der Leukozytenwerte empfohlen. Eine häufigere Überwachung ist 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 Angioödeme als bei Patienten nicht schwarzer Hautfarbe.

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

#### Husten

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

## Patienten unter Diuretika-Therapie

Siehe Abschnitt 4.2

## 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.

## **In Bezug auf Amlodipin**

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

## Besondere Patientengruppen

### Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer placebokontrollierten Langzeitstudie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) wurden unter Amlodipin häufiger Lungenödeme berichtet als unter Placebo (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 Leberfunktionsstörungen

Die Halbwertszeit von Amlodipin ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verlängert und die AUC-Werte sind höher, es gibt bisher keine Dosierungsempfehlungen. Amlodipin sollte daher im unteren Dosierungsbereich begonnen und sowohl bei Therapiebeginn als auch bei einer Dosiserhöhung mit Vorsicht durchgeführt werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion können eine langsame Dosistitration sowie eine engmaschige Überwachung notwendig sein.

### Ältere Patienten

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

### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

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

### Besondere Warnhinweise in Bezug auf die sonstigen Bestandteile

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

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

### Ramipril HEXAL plus Amlodipin enthält Natrium

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### In Bezug auf Ramipril

#### Kontraindizierte Kombinationen

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

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 Abschnitte 4.3 und 4.5).

#### Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

*Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen (wie Angiotensin-II-Antagonisten, Tacrolimus, Ciclosporin, Heparin):*

Es kann zum Auftreten einer Hyperkaliämie kommen, daher muss das Serumkalium engmaschig überwacht werden.

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 oder kaliumhaltige Salzersatzmittel 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. Eine erhöhte Inzidenz von Hyperkaliämie bei Patienten, die ACE-Hemmer und Trimethoprim oder Trimethoprim in einer fest dosierten Kombination mit Sulfamethoxazol (Co-Trimoxazol) einnahmen, wurde beobachtet. 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 (siehe Abschnitt 4.4).

#### *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):*

Eine Verstärkung des Risikos eines Blutdruckabfalls ist zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2 über Diuretika).

#### *Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) mit ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren:*

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

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

Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks ist empfehlenswert.

*Allopurinol, Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Procainamid, Zytostatika und andere Wirkstoffe, die das Blutbild verändern können:*

Erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Lithiumsalze:*

ACE-Hemmer können die Lithium-Ausscheidung herabsetzen, so dass die toxische Wirkung von Lithium zunehmen kann. Eine regelmäßige Kontrolle des Lithium-Serumspiegels ist erforderlich.

## *Antidiabetika einschließlich Insulin:*

Es kann zu einer Hypoglykämie kommen. Eine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckerspiegels ist empfehlenswert.

## *Nichtsteroidale Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure:*

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

## *Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen:*

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit NEP-Inhibitoren (wie z. B. Racecadotril), mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und DPP-IV Inhibitoren (Vildagliptin) kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen. Bei Therapiebeginn ist Vorsicht angebracht (siehe Abschnitt 4.4).

## **In Bezug auf Amlodipin**

### Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Amlodipin

#### *CYP3A4-Inhibitoren:*

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

Clarithromycin ist ein Inhibitor von CYP3A4. Bei Patienten, die Clarithromycin zusammen mit Amlodipin erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für Hypotonie. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Amlodipin wird eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen.

#### *CYP3A4-Induktoren:*

Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [Hypericum perforatum]).

#### *Grapefruit und Grapefruitsaft:*

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

#### *Dantrolen (Infusion):*

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

### Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel

#### *Arzneimittel mit antihypertensiver Wirkung:*

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin kann die blutdrucksenkende Wirkung von anderen Antihypertensiva verstärken.

#### *Tacrolimus:*

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

## *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.

## *Simvastatin:*

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

## *Atorvastatin Digoxin, oder Warfarin:*

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

## *Mammalian Target Of Rapamycin (mTOR)-Inhibitoren:*

mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus sind CYP3A-Substrate. Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Bei einer gleichzeitigen Anwendung mit mTOR-Inhibitoren kann Amlodipin die Wirkung des mTOR-Inhibitors erhöhen.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### **Schwangerschaft**

#### **In Bezug auf Ramipril**

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

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der 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 untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4.).

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

Die Sicherheit von Amlodipin bei schwangeren Frauen konnte bisher 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 Fetus bedeutet.

## 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 Interquartilsbereich von 3 bis 7 % geschätzt, mit einem Maximum von 15 %. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Säuglinge hat.

Bei der Entscheidung, entweder weiterzustillen/abzustillen oder die Behandlung mit Amlodipin fortzusetzen/abzusetzen, sind der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Amlodipin für die Mutter zu berücksichtigen.

## Fertilität

### In Bezug auf Amlodipin

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

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

Einige Nebenwirkungen (z. B. Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit) 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. Das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen ist mehrere Stunden nach der 1. Dosis oder nachfolgenden Dosiserhöhungen nicht ratsam.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

#### Ramipril

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Ramipril sind Hyperkaliämie, Kopfschmerzen, Schwindel, Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkopen, trockener Husten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe, Magen-Darm-Entzündungen, Verdauungsstörungen, Verdauungsbeschwerden, Dyspepsie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag insbesondere makulopapulöser, Muskelkrämpfe, Myalgie, Schmerzen in der Brust, Müdigkeit.

Schwerwiegende Nebenwirkungen sind Agranulozytose, Panzytopenie, hämolytische Anämie, Myokardinfarkt, Angioödem, Vaskulitis, Bronchospasmus, akute Pankreatitis, Leberversagen, akutes Nierenversagen, Hepatitis, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme.

#### Amlodipin

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

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

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

|               |                                                                    |
|---------------|--------------------------------------------------------------------|
| Sehr häufig   | ( $\geq 1/10$ )                                                    |
| Häufig        | ( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )                                      |
| Gelegentlich  | ( $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$ )                                   |
| Selten        | ( $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ )                                |
| Sehr selten   | ( $< 1/10.000$ )                                                   |
| Nicht bekannt | (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |

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

| MedDRA Systemorganklasse                                   | Häufigkeit    | Ramipril                                                                                                                                                                                                                 | Amlodipin                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths                   | Gelegentlich  |                                                                                                                                                                                                                          | Tinnitus                                                                                                               |
|                                                            | Selten        | Hörstörungen, Tinnitus                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                        |
| Herzerkrankungen                                           | Häufig        |                                                                                                                                                                                                                          | Palpitationen                                                                                                          |
|                                                            | Gelegentlich  | Myokardischämie, einschl. Angina pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme                                                                                                   | Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardien und Vorhofflimmern)                                  |
|                                                            | Sehr selten   |                                                                                                                                                                                                                          | Myokardinfarkt                                                                                                         |
| Gefäßerkrankungen                                          | Häufig        | Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope                                                                                                                                                                      | Hautrötung mit Wärmegefühl                                                                                             |
|                                                            | Gelegentlich  | Flush                                                                                                                                                                                                                    | Hypotonie                                                                                                              |
|                                                            | Selten        | Gefäßstenose, Hypoperfusion, Vaskulitis                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                        |
|                                                            | Sehr selten   |                                                                                                                                                                                                                          | Vaskulitis                                                                                                             |
|                                                            | Nicht bekannt | Raynaud-Syndrom                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                        |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Häufig        | Trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe                                                                                                                                                                     | Dyspnoe                                                                                                                |
|                                                            | Gelegentlich  | Bronchospasmus, einschl. Verschlechterung eines Asthma bronchiale, verstopfte Nase                                                                                                                                       | Husten, Rhinitis                                                                                                       |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                    | Häufig        | Entzündungen des Magen-Darm-Traktes, Verdauungsstörungen, Verdauungsbeschwerden, Dyspepsie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen                                                                                               | Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspepsie, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Obstipation) |
|                                                            | Gelegentlich  | Pankreatitis (Todesfälle wurden in seltenen Ausnahmen in Verbindung mit ACE-Hemmern berichtet), Anstieg der Pankreasenzyme, Angioödem des Dünndarms, Oberbauchschmerzen einschl. Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit | Erbrechen, Mundtrockenheit                                                                                             |
|                                                            | Selten        | Glossitis                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |
|                                                            | Sehr selten   |                                                                                                                                                                                                                          | Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie                                                                            |
|                                                            | Nicht bekannt | Stomatitis aphthosa                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                        |
| Leber- und Gallenerkrankungen                              | Gelegentlich  | Erhöhung von Leberenzymen und/oder des konjugierten Bilirubins                                                                                                                                                           |                                                                                                                        |
|                                                            | Selten        | Cholestatische Gelbsucht, Leberzellschäden                                                                                                                                                                               |                                                                                                                        |
|                                                            | Sehr selten   |                                                                                                                                                                                                                          | Ikterus*, Hepatitis*, erhöhte Leberenzymwerte*                                                                         |
|                                                            | Nicht bekannt | Akutes Leberversagen, cholestatische oder zytolytische Hepatitis (in seltenen Ausnahmefällen mit Todesfolge)                                                                                                             |                                                                                                                        |

| MedDRA Systemorganklasse                                     | Häufigkeit    | Ramipril                                                                                                                                                                                                          | Amlodipin                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           | Häufig        | Ausschlag insbesondere makulopapulös                                                                                                                                                                              |                                                                                                                  |
|                                                              | Gelegentlich  | Angioödem; in seltenen Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstruktion aufgrund der Angioödeme tödlich sein, Pruritus, Hyperhidrosis                                                                                  | Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, Hyperhidrosis, Pruritus, Ausschlag, Exanthem, Urtikaria                       |
|                                                              | Selten        | Exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse                                                                                                                                                                     |                                                                                                                  |
|                                                              | Sehr selten   | Photosensitivität                                                                                                                                                                                                 | Angioödem, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Photosensitivität |
|                                                              | Nicht bekannt | Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, psoriasiforme Dermatitis, pemphigoides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, Alopezie | Toxische epidermale Nekrolyse                                                                                    |
| Skelettmuskulatur- und Bindegewbserkrankungen                | Häufig        | Muskelkrämpfe, Myalgie                                                                                                                                                                                            | Knöchelschwellungen, Muskelkrämpfe                                                                               |
|                                                              | Gelegentlich  | Arthralgie                                                                                                                                                                                                        | Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen                                                                             |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         | Gelegentlich  | Nierenfunktionsstörungen einschl. akutem Nierenversagen, gesteigerte Urinausscheidung, Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, Anstieg von Serumharnstoff, Anstieg von Serumkreatinin                  | Miktionsstörungen, Nykturie, vermehrtes Wasserlassen                                                             |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        | Gelegentlich  | Vorübergehende erektile Impotenz, verminderte Libido                                                                                                                                                              | Impotenz, Gynäkomastie                                                                                           |
|                                                              | Nicht bekannt | Gynäkomastie                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Sehr häufig   |                                                                                                                                                                                                                   | Ödeme                                                                                                            |
|                                                              | Häufig        | Brustschmerzen, Fatigue                                                                                                                                                                                           | Fatigue, Asthenie                                                                                                |
|                                                              | Gelegentlich  | Pyrexie                                                                                                                                                                                                           | Brustschmerzen, Schmerzen, Unwohlsein                                                                            |
|                                                              | Selten        | Asthenie                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                  |
| Untersuchungen                                               | Gelegentlich  |                                                                                                                                                                                                                   | Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme                                                                                 |

\* meistens in Verbindung mit Cholestase

## In Bezug auf Ramipril

### *Kinder und Jugendliche*

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

Tachykardie, verstopfte Nase und Rhinitis, „häufig“ (d. h.  $\geq 1/100$  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.

*Zusätzlich für Ramipril HEXAL plus Amlodipin 5 mg/5 mg/- 10 mg/5 mg*  
Allurarot kann allergische Reaktionen hervorrufen.

*Zusätzlich für Ramipril HEXAL plus Amlodipin 5 mg/10 mg/- 10 mg/10 mg*  
Azorubin kann allergische Reaktionen hervorrufen.

## 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, Elektrolytstörungen und Nierenversagen.

#### Behandlung

Der Patient sollte engmaschig überwacht werden und eine symptomatische und unterstützende Therapie erhalten. Zu möglichen Maßnahmen gehören eine primäre Detoxifikation (Magenspülung, Gabe eines Adsorptionsmittels) und Maßnahmen zur Wiederherstellung des hämodynamischen Gleichgewichts, wie die Gabe von  $\alpha_1$ -adrenergen Agonisten oder von Angiotensin II (Angiotensinamid). Ramiprilat, der aktive Metabolit von Ramipril, kann nur schlecht durch Dialyse aus dem allgemeinen Blutkreislauf entfernt werden.

### In Bezug auf Amlodipin

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit beabsichtigten Überdosierungen bei Menschen.

#### Symptome

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

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 Wiederbelebensmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberschuss) zum Erhalt der Durchblutung und der Herzleistung können Auslöser sein.

#### Behandlung

Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis Amlodipin bedarf es aktiver Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz und der Urinausscheidung. Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor verabreicht werden, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Kalziumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Kalziumkanalblockade von Nutzen sein.

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

Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht Erfolg versprechend.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Kalziumkanalblocker  
ATC-Code C09BB07

#### **Wirkmechanismus von Ramipril**

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

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

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

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

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

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

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt. Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar. Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit 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).

## *Kinder und Jugendliche*

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

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

## **Wirkmechanismus von Amlodipin**

Amlodipin ist ein Calciumantagonist vom Dihydropyridin-Typ (Blockade der langsamen Kalziumkanäle; Kalziumkanalblocker) und hemmt den transmembranen Einstrom von Kalziumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf dem direkten relaxierenden Einfluss auf die glatte Gefäßmuskulatur.

Bei Hypertonikern führt die 1-mal tägliche Gabe zu einer klinisch signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkeintritts ist nicht mit akutem Blutdruckabfall zu rechnen.

Unter Amlodipin kam es zu keinen unerwünschten Auswirkungen auf den Stoffwechsel oder Änderung der Blutfettwerte. Amlodipin ist auch zum Einsatz bei Patienten mit Asthma, Diabetes oder Gicht geeignet.

## **Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz**

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA Klasse II bis IV zeigten hämodynamische Studien und kontrollierte klinische Belastungsstudien keine klinische Verschlechterung durch Amlodipin in den Messparametern Belastbarkeit, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik. Eine placebokontrollierte Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA Grad III und IV, die mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, zeigte, dass Amlodipin zu keiner Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte. In einer anschließenden, langfristigen, placebokontrollierten Studie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA Grad III und IV ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrundeliegenden ischämischen Erkrankung, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, zeigte, dass Amlodipin keine Wirkung auf die gesamt kardiovaskuläre Mortalität hat. In der gleichen Patientenpopulation wurde Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödemen in Verbindung gebracht.

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

# Ramipril HEXAL® plus Amlodipin

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

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

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

## Kinder und Jugendliche (ab 6 Jahre und älter)

In einer Studie, die 268 Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren mit überwiegend sekundärer Hypertonie einschloss, zeigte der Vergleich einer 2,5-mg-Dosis und einer 5-mg-Dosis Amlodipin zu Plazebo, dass beide Dosierungen den systolischen Blutdruck signifikant stärker senkten als Plazebo. Der Unterschied zwischen den beiden Dosierungen war statistisch nicht signifikant.

Die Langzeiteffekte von Amlodipin auf das Wachstum, die Pubertät und die generelle Entwicklung wurden nicht untersucht. Die 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 Ramipril HEXAL plus Amlodipin für alle zugelassenen Indikationen in allen Subgruppen der pädiatrischen Population verzichtet (siehe Information zu Kinder und Jugendlichen in Abschnitt 4.2).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### **Ramipril**

#### Resorption

Ramipril wird nach oraler Anwendung schnell aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert: Maximale Plasmakonzentrationen von Ramipril werden innerhalb von 1 Stunde erzielt. Basierend auf 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 beträgt nach oraler Gabe von 2,5 mg und 5 mg Ramipril 45 %.

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

#### Verteilung

Die Serumproteinbindung beträgt für Ramipril etwa 73 %, für Ramiprilat ungefähr 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 größtenteils 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 der Ramiprilat-Konzentration beträgt nach wiederholter 1-mal täglicher Gabe von 5-10 mg Ramipril 13-17 Stunden und länger bei der Gabe der niedrigeren Dosen (1,25-2,5 mg). Dieser Unterschied beruht auf der Sättigungskapazität der Enzym-Ramiprilat-Bindung.

## Stillzeit

Nach oraler Verabreichung einer 10 mg Einzeldosis Ramipril wurden in der Muttermilch weder Ramipril noch dessen Metabolit nachgewiesen. Die Auswirkungen nach Mehrfachdosen sind jedoch nicht bekannt.

## Andere besondere Patientengruppen

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

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

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

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verzögert sich die Metabolisierung von Ramipril zu Ramiprilat aufgrund der geringeren Aktivität der hepatischen Esterasen. Diese Patienten weisen erhöhte Ramipril-Serumspiegel auf. Die maximale Plasmakonzentration von Ramiprilat ist bei diesen Patienten jedoch mit der von Lebergesunden identisch.

## *Kinder und Jugendliche*

Das pharmakokinetische Profil von Ramipril wurde bei 30 pädiatrischen Patienten mit Hypertonie im Alter von 2 – 16 Jahren und einem Körpergewicht  $\geq 10$  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 und Plasmaproteinbindung

Nach oraler Einnahme therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut absorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird 6-12 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 64-80 %.

Das Verteilungsvolumen beträgt 21 l/kg Körpergewicht. *In-vitro*-Studien konnten zeigen, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipins an Plasmaproteine gebunden ist.

Die Bioverfügbarkeit wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

### Biotransformation / Elimination

Die terminale Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt etwa 35-50 Stunden und entspricht der 1-mal täglichen Gabe. Amlodipin wird in der Leber größtenteils zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. 10 % der Substanz werden unverändert sowie 60 % der Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden.

### Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion

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

### Anwendung bei älteren Patienten

Die Zeitspanne bis zum Erreichen der maximalen Amlodipin-Plasmakonzentrationen ist bei älteren und jüngeren Patienten ähnlich. 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 entsprachen den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.

## Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### **In Bezug auf Ramipril**

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

Studien mit chronischer oraler Gabe wurden bei Ratten, Hunden und Affen durchgeführt. Dabei traten bei allen 3 Spezies Anzeichen von Elektrolytverschiebungen im Plasma und Blutbildveränderungen auf.

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

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

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

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

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

### **In Bezug auf Amlodipin**

#### Reproduktionstoxizität

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

#### Beeinträchtigung der Fertilität

Die Gabe von Amlodipin hatte keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit von Ratten (Gabe bei Männchen über 64 Tage und bei Weibchen über 14 Tage vor der Paarung). Die verabreichten Dosierungen betrugen bis zu 10 mg/kg/Tag. Dies entspricht dem 8-fachen der maximalen für Menschen empfohlenen Dosis von 10 mg, basierend auf mg/m<sup>2</sup>. In einer weiteren Studie an Ratten wurden männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in einer der Humandosierung vergleichbaren Dosisstärke (basierend auf mg/kg) behandelt. Dabei zeigten sich eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und der Testosteronwerte im Plasma sowie eine Abnahme der Spermiedichte und der Anzahl an reifen Spermatozoen und Sertoli-Zellen.

#### Kanzerogenes/mutagenes Potential

Bei Ratten und Mäusen, die über 2 Jahre Amlodipin im Futter erhielten in Dosierungen, die einer täglichen Dosis von 0,5 mg, 1,25 mg und 2,5 mg/kg/Tag entsprechen, zeigten sich keine Anzeichen von Kanzerogenität. Die höchste Dosis, die die Tiere dabei erhielten (bei Mäusen ähnlich, bei Ratten das 2-fache der maximal empfohlenen klinischen Dosierung\* von 10 mg basierend auf mg/m<sup>2</sup>), war dabei bei Mäusen ähnlich hoch wie die maximal tolerierte Dosis, nicht jedoch bei Ratten.

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

\* basierend auf einem 50 kg schweren Patienten

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Kapselfüllung

- Crospovidon (Typ B) (Ph.Eur.)
- Hypromellose
- mikrokristalline Cellulose
- Glyceroldibehenat (Ph.Eur.)

#### *Ramipril HEXAL plus Amlodipin 5 mg/5 mg*

#### Kapselboden und Kapselkappe

- Brillantblau FCF enthält Natrium (E 133)
- Allurarot enthält Natrium (E 129)
- Titandioxid (E 171)
- Gelatine

#### *Ramipril HEXAL plus Amlodipin 10 mg/5 mg*

#### Kapselboden

- Eisen(III)-oxid (E 172)
- Titandioxid (E 171)
- Gelatine

#### Kapselkappe

- Brillantblau FCF enthält Natrium (E 133)
- Allurarot enthält Natrium (E 129)
- Titandioxid (E 171)
- Gelatine

#### *Ramipril HEXAL plus Amlodipin 5 mg/10 mg*

#### Kapselboden

- Eisen(III)-oxid (E 172)
- Titandioxid (E 171)
- Gelatine

#### Kapselkappe

- Indigocarmin enthält Natrium (E 132)
- Azorubin enthält Natrium (E 122)
- Titandioxid (E 171)
- Gelatine

#### *Ramipril HEXAL plus Amlodipin 10 mg/10 mg*

#### Kapselboden und Kapselkappe

- Indigocarmin enthält Natrium (E 132)
- Azorubin enthält Natrium (E 122)
- Titandioxid (E 171)
- Gelatine

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10, 20, 30, 50, 90 oder 100 Hartkapseln in Al/OPA/Al/PVC-Blisterpackungen im Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Telefon: (08024) 908-0  
Telefax: (08024) 908-1290  
E-Mail: medwiss@hexal.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Ramipril HEXAL plus Amlodipin 5 mg/5 mg*  
84285.00.00

*Ramipril HEXAL plus Amlodipin 10 mg/5 mg*  
84286.00.00

*Ramipril HEXAL plus Amlodipin 5 mg/10 mg*  
84287.00.00

*Ramipril HEXAL plus Amlodipin 10 mg/10 mg*  
84288.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 24. Juli 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 25. Mai 2018

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig