

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Coreyra 5 mg/5 mg Hartkapseln  
Coreyra 10 mg/5 mg Hartkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Coreyra 5 mg/5 mg Hartkapseln:

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und Amlodipinbesilat, entsprechend 5 mg Amlodipin.

### Coreyra 10 mg/5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und Amlodipinbesilat, entsprechend 5 mg Amlodipin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

### *Hartkapseln*

#### *Coreyra 5 mg/5 mg Hartkapseln*

Hartgelatinekapseln, Größe 1 mit opak rosa Kapselkappe und opak weißem Kapselboden. Kapselinhalt: weißes bis fast weißes Pulver.

#### *Coreyra 10 mg/5 mg Hartkapseln*

Hartgelatinekapseln, Größe 1 mit opak dunkelrosa Kapselkappe und opak weißem Kapselboden. Kapselinhalt: weißes bis fast weißes Pulver.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Diese fixe Kombination ist als Substitutionstherapie zur Behandlung der Hypertonie bei erwachsenen Patienten indiziert, deren Blutdruck bei gleichzeitiger Anwendung von Ramipril und Amlodipin als separate Arzneimittel in gleicher Dosisstärke ausreichend kontrolliert ist.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Coreyra eignet sich nicht zur Initialtherapie einer Hypertonie. Patienten sind individuell auf die Einzelkomponenten einzustellen in Abhängigkeit vom Profil des Patienten und der Blutdruckkontrolle. Falls eine Dosisanpassung notwendig ist, ist zuerst individuell das Dosierungsschema für die Einzelkomponenten Ramipril und Amlodipin festzulegen. Wenn der Patient auf dieses eingestellt ist, kann auf Coreyra umgestellt werden.

Die empfohlene Tagesdosis beträgt eine Hartkapsel. Die Tageshöchstdosis beträgt eine Hartkapsel zu 10 mg Ramipril/10 mg Amlodipin.

Dieses Arzneimittel ist in der Stärke von 10mg/10 mg nicht verfügbar, jedoch kann diese Stärke bei anderen Zulassungsinhabern erhältlich sein.

#### Besondere Patientengruppen

*Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Um die optimale Anfangs- und Erhaltungsdosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu ermitteln, muss eine individuelle Dosisanpassung durch getrenntes Einstellen der Ramipril- und Amlodipin-Komponente erfolgen.

Ramipril ist geringfügig dialysierbar. Bei Hämodialyse-Patienten ist das Arzneimittel wenige Stunden nach Abschluss der Hämodialyse zu verabreichen.

Amlodipin ist nicht dialysierbar. Bei dialysepflichtigen Patienten darf Amlodipin nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden

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

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Die Tageshöchstdosis beträgt 2,5 mg Ramipril.

Dieses Arzneimittel ist in der Stärke von 2.5 mg nicht verfügbar, jedoch kann diese Stärke bei anderen Zulassungsinhabern erhältlich sein.

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten wird eine niedrigere Anfangsdosis empfohlen und Dosissteigerungen müssen mit Vorsicht durchgeführt werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Coreyra wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht. Die derzeit verfügbaren Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1, 5.2 und 5.3 beschrieben, allerdings kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

#### Art der Anwendung

Da Nahrung die Resorption von Ramipril und Amlodipin nicht beeinflusst, kann Coreyra unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Es wird empfohlen, Coreyra immer zur selben Tageszeit einzunehmen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

#### In Bezug auf Ramipril

- Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril mit Aliskirin-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Anwendung von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (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,
- 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).

#### In Bezug auf Amlodipin

- schwere Hypotonie,
- Schock (einschließlich kardiogener Schock),

- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. hochgradige Aortenstenose),
- hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

##### 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, darf dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sind bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig anzuwenden.

##### Besondere Patientengruppen

##### *Schwangerschaft:*

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern darf nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch hat eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere zu 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 besonderem Hypotonierisiko:*

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

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

- schwere Hypertonie;
- dekompensierte kongestive Herzinsuffizienz;
- hämodynamisch relevante linksventrikulärer Ein- oder Ausflussbehinderung (z. B. Aorten- oder Mitralklappenstenose);
- einseitige Nierenarterienstenose und einer zweiten funktionsfähigen Niere,
- Leberzirrhose und/oder Aszites;
- Patienten, bei denen ein größerer operativer Eingriff durchgeführt wird oder während einer Anästhesie mit Arzneimitteln, die eine Hypotonie verursachen.

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

- Transiente oder persistierende Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt;
- Patienten mit dem Risiko einer Myokard- oder Zerebralischemie bei akuter Hypotonie.

Während der Anfangsphase der Behandlung muss der Patient sorgfältig ärztlich überwacht werden.

## Ältere Patienten

Siehe Abschnitt 4.2

## Operationen

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

## Kontrolle der Nierenfunktion

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

## Angioödeme

Bei Patienten unter ACE-Hemmern, einschließlich Ramipril, wurde über das Auftreten von Angioödemem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Auftreten eines Angioödems muss die Behandlung mit Ramipril abgebrochen werden.

Es ist sofort eine Notfallbehandlung einzuleiten. Der Patient ist für mindestens 12 bis 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 Angioödemem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Patienten litten unter Abdominalschmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen).

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 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.

## 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 ist ein vorübergehendes Absetzen von Ramipril zu erwägen.

## Serumkalium

Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmern einschließlich Ramipril wurde das Auftreten einer Hyperkaliämie beobachtet. Patientengruppen mit Risiko eine Hyperkaliämie zu entwickeln, schließen Patienten mit Niereninsuffizienz, ältere Patienten (> 70 Jahre), unkontrolliertem Diabetes oder Patienten, die Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Plasmakalium erhöhen, anwenden oder Bedingungen, wie Dehydratation, akute kardiale Dekompensation oder metabolische Azidose, ein.

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 und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer

erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn eine gleichzeitige Anwendung der oben genannten Substanzen angebracht ist, ist eine regelmäßige Kontrolle der Serumkaliumkonzentration notwendig (siehe Abschnitt 4.5).

#### 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 Anzahl an weißen Blutkörperchen empfohlen. Eine häufigere Überwachung ist in der Anfangsphase der Behandlung ratsam, sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Kollagenose (z. B. Lupus 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 schwarzer Hautfarbe häufiger Angioödeme als bei Patienten nicht schwarzer Hautfarbe. Wie bei anderen ACE-Hemmern ist Ramipril bei Patienten schwarzer Hautfarbe möglicherweise weniger wirksam zur Blutdrucksenkung als bei Patienten nicht schwarzer Hautfarbe, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz von Hypertonie mit niedrigem Reninspiegel bei Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe.

#### Husten

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

#### In Bezug auf Amlodipin

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

#### Besondere Patientengruppen

##### *Patienten mit Herzinsuffizienz*

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer plazebokontrollierten Langzeitstudie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) wurden unter Amlodipin häufiger Lungenödeme berichtet als unter Plazebo (siehe Abschnitt 5.1). Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, müssen bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

##### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

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

##### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten darf die Dosierung 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

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).

#### *Kontraindizierte Kombinationen*

Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ist streng kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

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

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

#### *Vorsichtsmaßnahmen bei der 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 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. 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): Eine Verstärkung des Risikos einer Hypotonie ist zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2 über Diuretika).

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

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

Lithiumsalze: ACE-Hemmer können die Lithium-Ausscheidung herabsetzen, so dass die toxische Wirkung von Lithium zunehmen kann. Eine Überwachung des Lithium-Spiegels ist erforderlich.

Antidiabetika, einschließlich Insulin: Es kann zu einer Hypoglykämie kommen. Eine Überwachung 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 zu einem erhöhten Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion und zu Hyperkaliämie führen.

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

mTOR (mammalian targets of rapamycin)-Inhibitoren oder DPP-IV-Inhibitoren: Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel wie mTOR-Inhibitoren (z. B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus) oder Vildagliptin einnehmen, besteht ein erhöhtes Risiko für Angioödeme. Bei Therapiebeginn ist Vorsicht angebracht.

### 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. Es besteht ein erhöhtes Risiko einer Hypotonie bei Patienten die Clarithromycin gemeinsam mit Amlodipin erhalten. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Amlodipin und Clarithromycin wird eine engmaschige Beobachtung der Patienten empfohlen.

*CYP3A4-Induktoren:* Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) könnte zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen. Eine gleichzeitige Anwendung von Amlodipin und CYP3A4-Induktoren ist daher mit Vorsicht durchzuführen.

*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 Anwendung von Calciumblockern wie Amlodipin bei Patienten, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden, zu vermeiden.

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.

#### *Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel*

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

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

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

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

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

### *Schwangerschaft*

#### Risiko in Bezug auf Ramipril

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

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 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 unbedingt notwendig erachtet wird, sind Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umzustellen. 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 die Anwendung von ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters beim Menschen fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe 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, müssen engmaschig auf Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.).

#### Risiko in Bezug auf Amlodipin

Beim Menschen konnte die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft bisher noch nicht nachgewiesen werden.

In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird nur dann empfohlen, wenn keine sichereren Therapiealternativen zur Verfügung stehen und die Krankheit ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.

### *Stillzeit*

#### Risiko in Bezug auf Ramipril



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

#### Risiko in Bezug auf Amlodipin

Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin in die Muttermilch übertritt. 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*

Bei einigen Patienten, die mit Calciumblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen berichtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind 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**

Coreyra kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Manche Nebenwirkungen (z.B. Symptome einer Senkung des Blutdrucks wie Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten beeinträchtigen und stellen daher in Situationen, in denen diese Fähigkeiten besonders wichtig sind (z.B. Bedienen eines Fahrzeuges oder von Maschinen) ein Risiko dar. Dies gilt insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei einem Wechsel des Präparats. Vorsicht ist besonders zu Beginn der Behandlung angezeigt.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### *Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Im Sicherheitsprofil von Ramipril sind anhaltender trockener Husten und Reaktionen aufgrund von Hypotonie genannt. Zu schweren Nebenwirkungen gehören Schlaganfall, Herzinfarkt, Angioneuödeme, Hyperkaliämie, Nieren- oder Leberschädigung, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen und Neutropenie/Agranulozytose.

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

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist nach folgender 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)

##### *Tabellarische Liste der Nebenwirkungen*

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Therapie mit Ramipril und Amlodipin unabhängig voneinander berichtet:

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ramipril	Amlodipin
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Gelegentlich	Eosinophilie	
	Selten	Rückgang der Leukozytenzahl (einschließlich Neutropenie oder Agranulozytose), Abnahme der	

		Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinwerte, Rückgang der Thrombozytenzahl	
	Sehr selten		Leukozytopenie, Thrombozytopenie
	Nicht bekannt	Knochenmarksversagen, Panzytopenie, hämolytische Anämie	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Sehr selten		Allergische Reaktionen
	Nicht bekannt	Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, Anstieg antinukleärer Antikörper	
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	Nicht bekannt		Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Häufig	Anstieg der Blutkaliumkonzentration	
	Gelegentlich	Anorexie, verminderter Appetit	
	Sehr selten		Hyperglykämie
	Nicht bekannt	Abfall der Blutnatriumkonzentration	
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Gelegentlich	Depressive Verstimmungen, Angst, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen einschl. Somnolenz	Insomnie, Stimmungsänderungen (einschließlich Angst), Depression
	Selten	Verwirrheitszustände	Verwirrtheit
	Nicht bekannt	Aufmerksamkeitsstörungen	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Häufig	Kopfschmerzen, Schwindel	Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen (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 Störungen

<b>Augenerkrankungen</b>	Gelegentlich	Sehstörungen, einschließlich verschwommenes Sehen	Sehstörungen (einschließlich Diplopie)
	Selten	Konjunktivitis	
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	Gelegentlich		Tinnitus
	Selten	Hörstörungen, Tinnitus	
<b>Herzerkrankungen</b>	Häufig		Palpitationen
	Gelegentlich	Myokardischämie, einschl. Angina pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme	
	Sehr selten		Myokardinfarkt, Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardien und Vorhofflimmern)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Häufig	Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope	Flush
	Gelegentlich	Flush	Hypotonie
	Selten	Gefäßstenose, Hypoperfusion, Vaskulitis	
	Sehr selten		Vaskulitis
	Nicht bekannt	Raynaud-Syndrom	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Häufig	Trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe	
	Gelegentlich	Bronchospasmus, einschl. Verschlechterung eines Asthma bronchiale, verstopfte Nase	Dyspnoe, Rhinitis
	Sehr selten		Husten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Häufig	Entzündungen des Magen-Darm-Traktes, Verdauungsstörungen, abdominale Beschwerden, Dyspepsie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen	Abdominalschmerzen, Übelkeit
	Gelegentlich	Pankreatitis (Todesfälle wurden in seltenen Ausnahmen in Verbindung mit ACE-Hemmern berichtet), Anstieg der Pankreasenzyme, Angioödeme des Dünndarms, Oberbauschmerzen einschl. Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit	Erbrechen, Dyspepsie, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Obstipation), Mundtrockenheit
	Selten	Glossitis	
	Sehr selten		Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie
	Nicht bekannt	Stomatitis aphthosa	

<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Gelegentlich	Erhöhung von Leberenzymen und/oder des konjugierten Bilirubins	
	Selten	Cholestatische Gelbsucht, Leberzellschäden	
	Sehr selten		Hepatitis, Ikterus, erhöhte Leberenzymwerte*
	Nicht bekannt	Akutes Leberversagen, cholestatische oder zytolytische Hepatitis (in seltenen Ausnahmefällen mit Todesfolge)	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Häufig	Ausschlag insbesondere makulo-papulös	
	Gelegentlich	Angioödem; in seltenen Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstruktion aufgrund der Angioödeme tödlich sein, Pruritus, Hyperhidrosis	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, Hyperhidrosis, Pruritus, Ausschlag, Exanthem
	Selten	Exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse	
	Sehr selten	Photosensitivität	Angioödem, Erythema multiforme, Urtikaria, 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	
<b>Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen</b>	Häufig	Muskelkrämpfe, Myalgie	Knöchelschwellungen
	Gelegentlich	Arthralgie	Arthralgie, Myalgie, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Gelegentlich	Nierenfunktionsstörungen einschl. akutem Nierenversagen, gesteigerte Urinausscheidung, Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, Anstieg von Blutharnstoff, Anstieg von Blutkreatinin	Miktionsstörungen, Nykturie, vermehrtes Wasserlassen
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Gelegentlich	Vorübergehende erektile Impotenz, verminderte Libido	Impotenz, Gynäkomastie
	Nicht bekannt	Gynäkomastie	
<b>Allgemeine Erkrankungen</b>	Häufig	Brustkorbschmerzen, Fatigue	Ödeme, Fatigue

<b>und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Gelegentlich	Pyrexie	Brustkorbschmerzen, Asthenie, Schmerzen, Unwohlsein
	Selten	Asthenie	
<b>Untersuchungen</b>	Gelegentlich		Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

\* meistens in Verbindung mit Cholestase

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

#### **Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen**

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

### In Bezug auf Ramipril

#### *Symptome*

Zu den Symptomen einer Überdosierung von ACE-Hemmern gehören übermäßige Dilatation peripherer Gefäße (mit ausgeprägter Hypotonie, Schock), Bradykardie, Elektrolytstörungen und Nierenversagen. Der Patient muss engmaschig überwacht werden und eine symptomatische und unterstützende Therapie erhalten.

#### *Behandlung*

Zu möglichen Maßnahmen gehören eine primäre Detoxifikation (Magenspülung, Anwendung eines Absorptionsmittels) und Maßnahmen zur Wiederherstellung der hämodynamischen Stabilität, wie die Anwendung von alpha1-adrenergen Agonisten oder von Angiotensin II (Angiotensinamid). Ramiprilat, der aktive Metabolit von Ramipril kann nur schlecht durch Dialyse aus dem allgemeinen Blutkreislauf entfernt werden.

### In Bezug auf Amlodipin

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit beabsichtigten Überdosierungen bei Menschen.

#### *Symptome*

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

#### *Behandlung*

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

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

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

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker

ATC-Code: C09BB07

#### Ramipril

##### *Wirkmechanismus*

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

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

##### *Pharmakodynamische Wirkungen*

###### *Blutdrucksenkende Eigenschaften:*

Die Anwendung 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 Anwendung von Ramipril führt bei Patienten mit Hypertonie zu einer Senkung des Blutdrucks in Rückenlage und im Stehen, ohne dass die Herzfrequenz kompensatorisch ansteigt. Bei den meisten Patienten tritt die blutdrucksenkende Wirkung einer Einzeldosis 1-2 Stunden nach der Einnahme ein. Die maximale Wirkung einer Einzeldosis wird in der Regel 3-6 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die blutdrucksenkende Wirkung einer Einzeldosis hält in der Regel 24 Stunden an. Die maximale blutdrucksenkende Wirkung einer kontinuierlichen Behandlung mit Ramipril wird in der Regel nach 3-4 Wochen erreicht. Es ist belegt, dass die blutdrucksenkende Wirkung über eine 2-jährige Langzeittherapie erhalten bleibt. Plötzliches Absetzen von Ramipril führt nicht zu einem schnellen und übermäßigen Blutdruckanstieg (Rebound).

##### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

###### *Kardiovaskuläre Prävention*

Bei einer placebokontrollierten Präventionsstudie (der HOPE-Studie) erhielten mehr als 9.200 Patienten Ramipril zusätzlich zur Standardtherapie. Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten mit einem erhöhten Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung nach entweder atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung (vorausgegangene koronare Herzerkrankung oder zerebraler Insult oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder Diabetes mellitus und zusätzlich mindestens einem Risikofaktor (manifeste Mikroalbuminurie, Hypertonie, erhöhter Gesamtcholesterinspiegel, niedriger HDL-Cholesterinspiegel oder Rauchen).

Die Studie belegt, dass Ramipril die Inzidenz von Myokardinfarkt, kardiovaskulär bedingtem Tod und zerebralem Insult alleine und zusammengefasst (im primären Endpunkt zusammengefasste Ereignisse) statistisch signifikant senkt.

<b>Tabelle 1. Die HOPE-Studie: die wichtigsten Ergebnisse</b>
---

	Ramipril %	Placebo %	Relatives Risiko (Konfidenzintervall 95 %)	p-Wert
<b>Alle Patienten</b>	n=4,645	N=4,652		
Im primären Endpunkt zusammengefasste Ereignisse	14.0	17.8	0.78 (0.70-0.86)	<0.001
Myokardinfarkt	9.9	12.3	0.80 (0.70-0.90)	<0.001
Kardiovaskulär bedingter Tod	6.1	8.1	0.74 (0.64-0.87)	<0.001
Zerebraler Insult	3.4	4.9	0.68 (0.56-0.84)	<0.001
<b>Sekundäre Endpunkte</b>				
Tod beliebiger Ursache	10.4	12.2	0.84 (0.75-0.95)	0.005
Notwendige Revaskularisierung	16.0	18.3	0.85 (0.77-0.94)	0.002
Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina	12.1	12.3	0.98 (0.87-1.10)	NS
Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz	3.2	3.5	0.88(0.70-1.10)	0.25
Diabetes-bedingte Komplikationen	6.4	7.6	0.84 (0.72-0.98)	0.03

In der MICRO-HOPE-Studie, einer genau abgegrenzten Substudie der HOPE-Studie, wurde die Wirkung der zusätzlichen Anwendung von 10 mg Ramipril zur bestehenden medizinischen Behandlung im Vergleich zu Placebo bei 3.577 normotonen oder hypertensiven Patienten mit einem Mindestalter von 55 Jahren (keine obere Altersbegrenzung) und mit in der Mehrzahl Diabetes mellitus Typ 2 (und zusätzlich mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor) untersucht. Die primäre Analyse ergab, dass 117 (6,5%) der Teilnehmer unter Ramipril und 149 (8,4%) unter Placebo eine manifeste Nephropathie entwickelten, was einem RRR (Relative Risikoreduktion) von 24% entsprach; Konfidenzintervall (KI): 95 % [3-40], p = 0,027.

#### 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 sind ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig anzuwenden.

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 wurden unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung) in der Aliskiren-Gruppe häufiger berichtet als in der Placebo-Gruppe.

#### Pädiatrische Population

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 Ramiprildosis 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 Ramiprildosen senkten signifikant den systolischen und diastolischen Blutdruck bei Kindern mit bestätigter 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) gesehen, in der sowohl der diastolische als auch der systolische 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-Wirkungsbeziehung bei den untersuchten Kindern und Jugendlichen.

#### Amlodipin

##### *Wirkmechanismus*

Amlodipin ist ein Inhibitor des Calciumioneneinstroms vom Dihydropyridin-Typ (Blockade der langsamen Kanäle; Calciumionen-Antagonist), der den transmembranen Einstrom von Calciumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt.

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

Amlodipin erweitert periphere Arteriolen. Damit wird der totale periphere Widerstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss, gesenkt. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.

Wahrscheinlich bewirkt Amlodipin auch eine Dilatation der koronaren Hauptarterien und Arteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen. Durch diese Dilatation wird die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal oder Variantenangina) verstärkt.

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

Amlodipin wurde mit keinen unerwünschten metabolischen Wirkungen oder Veränderungen der Plasmalipide assoziiert. 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 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 Lungenödemem in Verbindung gebracht.



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

Um neuere Arzneimitteltherapien zu vergleichen, wurden die Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität 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.

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

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

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

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 für Ramipril/Amlodipin eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen im zugelassenen Anwendungsgebiet gewährt (siehe Abschnitt 4.2 für weitere Informationen bezüglich Anwendung bei pädiatrischen Patienten).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Ramipril

#### *Resorption*

Ramipril wird nach oraler Anwendung schnell aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen von Ramipril werden innerhalb von 1 Stunde erzielt. Basierend auf den Nachweis im Urin beträgt die Resorption mindestens 56 % und wird durch die Gegenwart von Nahrungsmitteln im Magen-Darm-Trakt nicht signifikant beeinflusst. Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten Ramiprilat beträgt nach oraler Anwendung von 2,5 mg und 5 mg Ramipril 45 %. Maximale Plasmakonzentrationen von Ramiprilat, dem einzigen aktiven Metaboliten von Ramipril, werden 2-4 Stunden nach der Einnahme von Ramipril erreicht. Steady-State-Plasmakonzentrationen von Ramiprilat werden bei einmal täglicher Anwendung der üblichen Ramipril-Dosierungen ungefähr am vierten Behandlungstag erreicht.

#### *Verteilung*

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

#### *Biotransformation*

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

### *Elimination*

Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt größtenteils renal.

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

Die effektive Halbwertszeit der Ramiprilatkonzentration beträgt nach wiederholter einmal täglicher Anwendung von 5-10 mg Ramipril 13-17 Stunden und länger bei der Anwendung der niedrigeren Dosen von 1,25-2,5 mg. Dieser Unterschied beruht auf der Sättigungskapazität der Enzym-Ramiprilat-Bindung. Eine orale Einzeldosis Ramipril ergab keine nachweisbaren Spiegel von Ramipril und dessen Metabolit in der Muttermilch. Die Auswirkungen nach Mehrfachdosen sind jedoch nicht bekannt.

### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die renale Ausscheidung von Ramiprilat vermindert, wobei sich die renale Ramiprilat-Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance verhält. Daraus resultieren erhöhte Plasmakonzentrationen von Ramiprilat, die langsamer abnehmen als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

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-Plasmaspiegel auf. Die maximale Konzentration von Ramiprilat bei diesen Patienten unterscheidet sich jedoch nicht von der bei Patienten mit normaler Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

### *Stillzeit*

Eine orale Einzeldosis von 10 mg Ramipril ergab keine nachweisbaren Spiegel in der Muttermilch. Die Auswirkungen nach Mehrfachdosen sind jedoch nicht bekannt.

### *Pädiatrische Population*

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 2-3 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 Wirkstoffbelastung wie 5 mg Ramipril bei Erwachsenen. Die Dosis von 0,2 mg/kg resultierte bei Kindern in einer höheren Wirkstoffbelastung als die für Erwachsene empfohlene Maximaldosis von 10 mg pro Tag.

## Amlodipin

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

Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

### *Biotransformation/Elimination*

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

### *Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion*

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

#### *Anwendung bei älteren Patienten*

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

#### *Anwendung bei Kindern und Jugendlichen*

Es wurde eine Studie zur Populationskinetik mit 74 hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 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 und 16,4 bzw. 21,3 l/h bei den weiblichen Patienten. Es wurde eine große interindividuelle Variabilität der Exposition beobachtet. Die verfügbaren Daten bei Kindern unter 6 Jahren sind begrenzt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### In Bezug auf Ramipril

Die orale Anwendung von Ramipril bei Nagern und Hunden zeigte keine akute Toxizität. Studien mit andauernder oraler Anwendung wurden an Ratten, Hunden und Affen durchgeführt. Dabei traten bei allen drei Spezies Anzeichen von Elektrolytverschiebungen im Plasma und Blutbildveränderungen auf.

Bei Hunden und Affen wurde ab einer Tagesdosis von 250 mg/kg/Tag als Ausdruck der pharmakodynamischen Aktivität von Ramipril eine erhebliche Vergrößerung des juxtaglomerulären Apparats beobachtet. Ratten, Hunde und Affen tolerierten Tagesdosen von 2 mg/kg/Tag, 2,5 mg/kg/Tag bzw. 8 mg/kg/Tag ohne schädliche Wirkungen.

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

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

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

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

Irreversible Nierenschädigung wurde bei sehr jungen Ratten beobachtet, die eine Einmaldosis Ramipril erhielten.

#### In Bezug auf Amlodipin

##### *Reproduktionstoxizität*

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

##### *Beeinträchtigung der Fertilität*

Die Behandlung mit Amlodipin hatte keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit von Ratten (Anwendung bei Männchen über 64 Tage und bei Weibchen über 14 Tage vor der Paarung). Die verabreichten Dosierungen betragen bis zu 10 mg/kg/Tag. Dies entspricht dem 8fachen\* der maximalen für Menschen empfohlenen Dosis von 10 mg, basierend auf mg/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 Spermatisiden und Sertoli-Zellen.

#### *Kanzerogenes/mutagenes Potential*

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

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

\* basierend auf einem Patientengewicht von 50 kg

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### Kapselinhalt:

mikrokristalline Cellulose  
wasserfreies Calciumhydrogenphosphat  
pregelatinierte Maisstärke  
Natriumstärkeglycolat (Typ A)  
Natriumstearyl fumarat

#### Kapselhülle (5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg)

Eisenoxid rot (E172)  
Titandioxid (E171)  
Gelatine

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

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

Für dieses Arzneimittel sind, bezüglich der Temperatur, keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

PA/Aluminium/PVC/Aluminium Blisterpackungen.  
Packungsgrößen: 14, 28 oder 30 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 beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Swyssi AG  
14 Lyoner Strasse,  
60528 Frankfurt am Main,  
Deutschland  
Tel. +49 69 66554 162  
e-mail: info@swyssi.com

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Z.Nr.:137604 – 5 mg/ 5 mg  
Z.Nr.:137603 – 10 mg/ 5 mg

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 14.04.2017

## **10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2020

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig