

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Delmuno 2,5/2,5 mg
Retardtabletten

Delmuno 5/5 mg
Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Delmuno 2,5/2,5 mg

1 Retardtablette enthält 2,5 mg Felodipin und 2,5 mg Ramipril.

Sonstige Bestandteile:

Jede Tablette enthält Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.) und 52 mg Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Delmuno 5/5 mg

1 Retardtablette enthält 5 mg Felodipin und 5 mg Ramipril.

Sonstige Bestandteile:

Jede Tablette enthält Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.) und 51,5 mg Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Delmuno 2,5/2,5 mg sind aprikosenfarbene, runde (Durchmesser ca. 9 mm), bikonvexe Tabletten mit der Einprägung $\frac{H}{OD}$ auf der einen Seite und der Kennzeichnung 2.5 auf der anderen Seite.

Delmuno 5/5 mg sind rötlich braune, runde (Durchmesser ca. 9 mm), bikonvexe Tabletten mit der Einprägung $\frac{H}{OE}$ auf der einen Seite und der Kennzeichnung 5 auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie. Die fixe Kombination Delmuno ist indiziert bei Patienten, deren Blutdruck mit Felodipin oder Ramipril allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene einschließlich älterer Patienten:

Eine Tablette Delmuno 2,5/2,5 mg oder Delmuno 5/5 mg einmal täglich. Die Maximaldosis beträgt zwei Tabletten Delmuno 2,5/2,5 mg bzw. eine Tablette Delmuno 5/5 mg einmal täglich.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Patienten, die schon mit Diuretika behandelt werden:

Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Eine individuelle Dosistitration mit den Einzelsubstanzen wird empfohlen. Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

Kinder und Jugendliche:

Aufgrund fehlender Erfahrungen wird eine Anwendung von Delmuno bei Kindern nicht empfohlen.

Art der Einnahme

Delmuno Tabletten sollten als Ganzes mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit geschluckt werden. Die Tabletten dürfen nicht geteilt, zerstoßen oder gekaut werden.

Die Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten oder nach einer leichten Mahlzeit, die fett- und kohlenhydratarm ist, eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Felodipin (oder andere Dihydropyridine), Ramipril, andere ACE-Hemmer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Angioödem in der Vorgeschichte,
- instabile hämodynamische Zustände: Kreislaufchock, unbehandelte Herzinsuffizienz, akuter Myokardinfarkt, instabile Angina Pectoris, Schlaganfall,
- hämodynamisch signifikante Herzklappenobstruktion,
- dynamische hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie,
- AV-Block II. oder III. Grades,
- Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion,
- stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance weniger als 20 ml/min) und Dialysepatienten,
- Schwangerschaft,
- Stillzeit.
- Die gleichzeitige Anwendung von Delmuno mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Angioödem

Ein Angioödem, das während der Behandlung mit einem ACE-Hemmer auftritt, erfordert das sofortige Absetzen des Arzneimittels. Ein Angioödem kann die Zunge, die Glottis oder den Kehlkopf betreffen und gegebenenfalls Notfallmaßnahmen erfordern.

Angioödeme des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Zunge, der Glottis oder des Kehlkopfs wurden während der Therapie mit ACE-Hemmern beobachtet. Notfallmaßnahmen sollten ergriffen werden, die die sofortige subkutane Gabe von Adrenalinlösung 1 : 1.000 (0,3–0,5 ml) oder langsame intravenöse Gabe von Adrenalin 1 mg/ml (Verdünnungsanweisung beachten!) unter EKG- und Blutdruckkontrolle umfassen, sich jedoch nicht unbedingt hierauf beschränken müssen. Der Patient sollte ins Krankenhaus eingewiesen und mindestens 12 bis 24 Stunden lang überwacht werden; er sollte erst entlassen werden, wenn die Symptome sich vollständig zurückgebildet haben.

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden, ist das Auftreten eines intestinalen Angioödems berichtet worden. Diese Patienten zeigten abdominale

Schmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen); in einigen Fällen traten in der Vorgeschichte keine Angioödeme des Gesichts auf und die C1-Esterase-Spiegel waren normal. Das Angioödem wurde durch Verfahren wie CT des Abdomens oder Ultraschall oder während einer Operation diagnostiziert. Die Symptome des intestinalen Angioödems verschwanden nach dem Absetzen des ACE-Hemmers. Das intestinale Angioödem sollte in die Differenzialdiagnose von Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt werden und abdominale Schmerzen zeigen, aufgenommen werden.

Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe wurde im Vergleich zu Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe eine höhere Inzidenz von Angioödem unter ACE-Hemmer-Therapie berichtet.

Das Risiko für das Auftreten von Angioödem kann bei Patienten, die gleichzeitig mit mTOR- (mammalian target of rapamycin-) Inhibitoren (z. B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus) oder Vildagliptin behandelt werden, erhöht sein.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Al-dosteron-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.

Nierenfunktion

Die Nierenfunktion sollte insbesondere in den ersten Wochen der Behandlung mit ACE-Hemmern überwacht werden. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit aktiviertem Renin-Angiotensin-System.

Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 20–60 ml/min) und Patienten, die schon mit Diuretika behandelt werden: Zur Dosierung siehe jeweilige Monopräparate.

Überwachung der Elektrolyte:

Hyperkaliämie

Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmern, wie Ramipril, wurde das Auftreten einer Hyperkaliämie beobachtet. Zu Patienten, bei denen das Risiko einer Hyperkaliämie besteht, gehören Patienten mit Niereninsuffizienz, Ältere (> 70 Jahre), nicht oder unzureichend behandelte Diabetiker oder Patienten, die Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen (z. B. Heparin, Trime-thoprim, Tacrolimus, Ciclosporin), anwenden,

oder Patienten mit Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation oder metabolischer Acidose. Wenn eine gleichzeitige Einnahme der oben genannten Substanzen angebracht ist, ist eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums notwendig (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung der Elektrolyte:

Hyponatriämie

Ein Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) und eine nachfolgende Hyponatriämie wurden bei einigen mit Ramipril behandelten Patienten beobachtet. Es wird empfohlen, die Serumnatriumspiegel bei älteren Patienten und bei anderen Patienten, die ein erhöhtes Risiko für eine Hyponatriämie haben, regelmäßig zu überwachen.

Proteinurie

Sie kann insbesondere bei Patienten mit bestehender Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder unter relativ hohen Dosen von ACE-Hemmern auftreten.

Renovaskuläre Hypertonie/Nierenarterienstenose

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz, wenn Patienten mit renovaskulärer Hypertonie und vorbestehender beidseitiger Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei Einzelniere mit ACE-Hemmern behandelt werden. Ein Verlust der Nierenfunktion kann bei nur leichten Veränderungen des Serumkreatinins auftreten, sogar bei Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose.

Es liegen keine Erfahrungen vor bezüglich der Anwendung von Delmuno bei Patienten mit einer kurz zurückliegenden Nierentransplantation.

Leberinsuffizienz

Selten wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Verbindung gebracht, das mit cholestatischem Ikterus beginnt und bis zur fulminanten hepatischen Nekrose (manchmal mit letalem Ausgang) fortschreitet. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht klar. Patienten, die ACE-Hemmer erhalten und eine Gelbsucht oder deutliche Erhöhungen der Leberenzyme entwickeln, müssen den ACE-Hemmer absetzen und entsprechend ärztlich nachuntersucht werden.

Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion

Zur Dosierung siehe jeweilige Monopräparate.

Chirurgie/Anästhesie

Eine Hypotonie kann bei Patienten auftreten, die sich einem größeren operativen Eingriff unterziehen, oder während der Behandlung mit Anästhetika, die dafür bekannt sind, dass sie den Blutdruck senken. Wenn eine Hypotonie auftritt, kann sie durch Volumenersatz korrigiert werden.

Aortenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie
 ACE-Hemmer sind bei Patienten mit einer hämodynamisch relevanten linksventrikulären Ein- oder Ausflussbehinderung (z. B. Aorten- oder Mitralklappenstenose, obstruktive Kardiomyopathie) mit Vorsicht anzuwenden. Die initiale Behandlungsphase bedarf der besonderen medizinischen Überwachung.

Symptomatische Hypotonie

Bei einigen Patienten kann eine symptomatische Hypotonie nach der ersten Dosis beobachtet werden, hauptsächlich bei Patienten mit Herzinsuffizienz (mit oder ohne Niereninsuffizienz) unter gleichzeitiger Behandlung mit hohen Dosen von Schleifen-diuretika, bei Patienten mit Hyponatriämie oder mit eingeschränkter Nierenfunktion. Daher sollte Delmuno bei solchen Patienten nur unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und nach sorgfältiger Dosistitration der Einzelsubstanzen angewendet werden. Delmuno sollte nur bei kreislaufstabilen Patienten angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei hypertensiven Patienten ohne Herz- und Niereninsuffizienz kann vor allem bei Patienten mit vermindertem Blutvolumen aufgrund von Diuretikatherapie, Salzrestriktion, Diarrhö oder Erbrechen eine Hypotonie auftreten.

Patienten, die durch einen unerwünscht starken Blutdruckabfall besonders gefährdet würden (z. B. Patienten mit koronarer oder zerebrovaskulärer Insuffizienz), sollten mit Ramipril und Felodipin in freier Kombination eingestellt werden. Wenn eine ausreichende und stabile Blutdruckkontrolle mit den Dosen von Ramipril und Felodipin erreicht wird, die in Delmuno 2,5/2,5 mg oder Delmuno 5/5 mg enthalten sind, kann der Patient auf die entsprechende fixe Kombination umgestellt werden. In einigen Fällen kann Felodipin eine Hypotonie mit Tachykardie verursachen, was eine Angina Pectoris verschlimmern kann.

Neutropenie/Agranulozytose

Delmuno kann eine Agranulozytose und Neutropenie verursachen. Diese Nebenwirkungen treten auch unter anderen ACE-Hemmern auf, selten bei Patienten ohne Begleiterkrankungen, jedoch häufiger bei Patienten mit einer gewissen Einschränkung der Nierenfunktion, besonders in Verbindung mit einer Kollagenerkrankung (z. B. systemischer Lupus erythematoses, Sklerodermie) und Therapie mit Immunsuppressiva. An die Kontrolle der Leukozyten sollte bei Patienten mit einer Kollagenerkrankung gedacht werden, insbesondere wenn die Erkrankung mit eingeschränkter Nierenfunktion verbunden ist. Neutropenie und Agranulozytose sind nach Absetzen des ACE-Hemmers reversibel. Sollten im Verlauf der Therapie mit Delmuno Symptome wie Fieber, Lymphknotenschwellungen und/oder Halsentzündung auftreten, muss der behandelnde Arzt konsultiert und umgehend das weiße Blutbild untersucht werden.

Husten

Während der Behandlung mit einem ACE-Hemmer kann ein trockener Husten auftreten, der nach Abbruch der Behandlung verschwindet.

Gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und Antidiabetika

Die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin und orale Antidiabetika) kann zu einer Verstärkung des blutzuckersenkenden Effektes mit dem Risiko einer Hypoglykämie führen. Dieser Effekt kann zu Beginn der Behandlung und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion am stärksten ausgeprägt sein.

Felodipin wird durch CYP3A4 metabolisiert. Daher ist die Kombination mit Arzneimitteln, die starke CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sind, zu vermeiden. Aus demselben Grund ist die gleichzeitige Einnahme von Grapefruitsaft zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Lithium

Die Kombination von Lithium und ACE-Hemmern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

LDL-Apherese

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und extrakorporalen Therapieverfahren, die zum Kontakt von Blut mit negativ geladenen Oberflächen führen, ist zu vermeiden, da dies zu schweren anaphylaktoiden Reaktionen führen kann. Solche extrakorporalen Therapieverfahren umfassen Dialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen (z. B. Polyacrylnitril-Membranen) und LDL-(low density lipoprotein-)Apherese mit Dextransulfat.

Desensibilisierungstherapie

Erhöhte Wahrscheinlichkeit und erhöhter Schweregrad anaphylaktischer und anaphylaktoider Reaktionen auf Insektengift (z. B. von Bienen oder Wespen) wie für andere ACE-Hemmer.

Schwangerschaft

Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Ethnische Unterschiede

Wie andere ACE-Hemmer ist Ramipril bezüglich der Blutdrucksenkung bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe anscheinend weniger wirksam als bei Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe, möglicherweise wegen einer höheren Prävalenz von Zuständen mit niedrigem Reninspiegel bei schwarzen Hypertonikern.

Kinder, Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min und Dialysepatienten

Es liegen keine Erfahrungen vor. Delmuno sollte bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Zahnfleischhyperplasie

Bei Patienten mit ausgeprägter Gingivitis/Parodontitis wurde bei gleichzeitiger Einnahme von Felodipin über eine leichte Zahnfleischhyperplasie berichtet. Durch sorgfältige Zahnhygiene kann eine Hyperplasie vermieden werden oder sich zurückbilden.

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Delmuno nicht einnehmen.

Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.)

Dieses Arzneimittel enthält Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.). Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.) kann Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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).

Nicht empfohlene gleichzeitige Anwendung
 Felodipin ist ein Substrat von CYP3A4. Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren oder inhibieren, werden daher einen großen Einfluss auf die Felodipin-Plasmakonzentration haben.

Zu den Arzneimitteln, die den Metabolismus von Felodipin durch Induktion des Cytochroms P450 3A4 verstärken, gehören Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Rifampicin ebenso wie Johanniskraut (*Hypericum perforatum*). Während gleichzeitiger Anwendung von Felodipin mit Carbamazepin, Phenytoin oder Phenobarbital nahm die AUC von Felodipin um 93 % und C_{max} um 82 % ab. Eine ähnliche Wirkung ist bei Johanniskraut zu erwarten. Die Kombination mit CYP3A4-Induktoren ist zu vermeiden.

Zu den starken CYP3A4-Inhibitoren gehören Azolantimykotika, Makrolidantibiotika, Telithromycin und HIV-Proteasehemmer. Während gleichzeitiger Anwendung von Felodipin mit Itraconazol nahm die C_{max} von Felodipin um das 8-Fache und die AUC um das 6-Fache zu. Während gleichzeitiger Anwendung von Felodipin mit Erythromycin nahmen C_{max} und AUC etwa um das 2,5-Fache zu. Die Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren ist zu vermeiden.

Grapefruitsaft hemmt das Cytochrom P450 3A4. Gleichzeitige Anwendung von Felodipin mit Grapefruitsaft erhöht C_{max} und AUC von Felodipin etwa um das 2-Fache. Die Kombination ist zu vermeiden.

Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung

Lithium

Die Lithiumausscheidung kann durch ACE-Hemmer verringert werden; dies kann zur Lithiumtoxizität führen. Die Lithiumspiegel müssen daher überwacht werden.

Antihypertensiva und andere Substanzen mit blutdrucksenkendem Potenzial (z.B. Nitrate, Antipsychotika, Schlafmittel oder Sedativa, Anästhetika)
 Eine Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von Delmuno ist zu erwarten.

Allopurinol, Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Procainamid, Zytostatika und andere Substanzen, die das Blutbild verändern können

Erhöhte Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen.

Tacrolimus

Felodipin kann die Serumkonzentration von Tacrolimus erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung sollte die Serumkonzentration von

Tacrolimus kontrolliert und gegebenenfalls die Dosis entsprechend angepasst werden.

Nicht steroidale Antiphlogistika

Eine Abschwächung der Wirkung von Ramipril ist zu erwarten. Darüber hinaus kann die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und nicht steroidalen Antiphlogistika das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion und eines Anstiegs des Serumkaliums erhöhen.

Vasokonstriktorische Sympathomimetika

Diese können die blutdrucksenkende Wirkung von Delmuno abschwächen. Eine besonders engmaschige Überwachung des Blutdrucks wird empfohlen.

mTOR-Inhibitoren oder Vildagliptin

Patienten, die gleichzeitig mit mTOR-Inhibitoren (z. B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus) oder Vildagliptin behandelt werden, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Angioödem. Zu Beginn der Behandlung ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Insulin, Metformin, Sulfonylharnstoffe

Gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und Antidiabetika kann einen ausgeprägten blutzuckersenkenden Effekt mit dem Risiko einer Hypoglykämie verursachen. Dieser Effekt ist zu Behandlungsbeginn am stärksten ausgeprägt.

Theophyllin

Gleichzeitige Anwendung von Felodipin und oralem Theophyllin vermindert die Theophyllin-Resorption um etwa 20 %. Dies ist wahrscheinlich von geringer klinischer Bedeutung.

Arzneimittel, die eine Hyperkaliämie verursachen

Kaliumsalze, Heparin, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die eine Hyperkaliämie verursachen (z. B. Trimethoprim, Tacrolimus, Ciclosporin). Es kann zum Auftreten einer Hyperkaliämie kommen. Daher muss das Serumkalium engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Salz

Erhöhte Salzaufnahme mit der Nahrung kann die blutdrucksenkende Wirkung von Delmuno abschwächen.

Alkohol

Verstärkte Vasodilatation. Die blutdrucksenkende Wirkung von Delmuno kann zunehmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Delmuno in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kalziumantagonisten können die Kontraktionen des Uterus während der Geburt hemmen. Sichere Beweise, dass die Geburtsdauer nach normaler Schwangerschaftszeit verlängert wird, fehlen. Das Risiko einer fetalen Hypoxie besteht, wenn die Mutter hypotensiv ist und die Durchblutung des Uterus aufgrund der Umverteilung des Blutflusses infolge peripherer Vasodilatation vermindert ist. In Tierexperimenten haben Kalziumantagonisten embryotoxische und/oder teratogene Effekte

verursacht, vor allem in Form distaler Skelettmissbildungen bei mehreren Spezies.

Geeignete und gut kontrollierte Studien mit Ramipril wurden bei Schwangeren nicht durchgeführt. ACE-Hemmer passieren die Plazentaschranke und können fetale und neonatale Morbidität und Mortalität verursachen, wenn sie schwangeren Frauen gegeben 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/Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AIIAs) während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) haben kann (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nieren und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden.

Stillzeit

Bei Tieren wird Ramipril in die Milch sezerniert. Es ist nicht bekannt, ob Ramipril beim Menschen in die Muttermilch sezerniert wird. Felodipin geht in die Muttermilch über. Frauen dürfen während der Behandlung mit Delmuno nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es stehen keine Daten zur männlichen und weiblichen Fertilität zur Verfügung (siehe Abschnitt 5.3).

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

Einige Nebenwirkungen (z. B. einige Symptome der Blutdrucksenkung wie beispielsweise Schwindel) können mit einer Einschränkung der Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit einhergehen. In Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind, z. B. beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen, kann dies ein Risiko darstellen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
 Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/100$)
 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)

Die folgenden Nebenwirkungen können in Zusammenhang mit einer Felodipin-Behandlung auftreten:

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit einer Felodipin-Behandlung auftreten können

Häufigkeiten/Organsystem	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems					Überempfindlichkeitsreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen				Impotenz/sexuelle Funktionsstörungen	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Schwindel, Parästhesien	Synkope	
Herzerkrankungen			Tachykardie, Palpitationen		
Gefäßerkrankungen		Gesichtsrötung (Flush)	Hypotonie		Leukozytoklastische Vaskulitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Übelkeit, abdominelle Schmerzen	Erbrechen	Gingivahyperplasie, Gingivitis
Leber- und Gallenerkrankungen					Erhöhung der Leberenzyme
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Exanthem, Pruritus	Urtikaria	Photosensibilität, Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Arthralgie, Myalgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Pollakisurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Periphere Ödeme		Müdigkeit		Fieber

Die folgenden Nebenwirkungen können in Zusammenhang mit einer Ramipril-Behandlung auftreten:

Siehe Tabelle 2 auf Seite 5 und auf Seite 6.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Überdosierung kann eine übermäßige periphere Vasodilatation mit ausgeprägter Hypotonie, Bradykardie, Schock, Elektrolytstörungen und Nierenversagen verursachen.

Therapie

Primäre Entgiftung mittels z. B. Magenspülung, Gabe von Adsorbentien und/oder Natriumsulfat (möglichst während der ersten 30 Minuten). Bei Hypotonie ist über Volumen- und Elektrolytsubstitution hinaus die Gabe von α_1 -adrenergen Sympathomimetika und Angiotensin II zu erwägen. Bradykardie oder exzessive Vagusreaktionen sollten durch Gabe von Atropin behandelt werden.

Es liegen keine Erfahrungen vor bezüglich der Wirksamkeit von forcierte Diurese, Veränderung des Urin-pH-Werts, Hämo-

filtration oder Dialyse, um die Elimination von Ramipril oder Ramiprilat zu beschleunigen. Wenn Dialyse oder Hämofiltration trotzdem erwogen werden, siehe auch Abschnitt 4.4.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Antihypertensivum,
ATC-Code: C09B B05.

Sowohl der Kalziumantagonist Felodipin als auch der ACE-Hemmer Ramipril senken den Blutdruck durch periphere Vasodilatation. Kalziumantagonisten erweitern das arterielle Gefäßbett, während ACE-Hemmer sowohl das arterielle als auch das venöse Gefäßbett dilatieren. Die Vasodilatation und die daraus resultierende Blutdrucksenkung kann zur Aktivierung des Sympathikus und des Renin-Angiotensin-Systems führen. Die Hemmung des „Angiotensin Converting Enzyme“ (ACE) führt zu einer Abnahme von Angiotensin II im Plasma.

Die antihypertensive Wirkung einer Einzeldosis Delmuno setzt nach 1 bis 2 Stunden ein. Der maximale antihypertensive Effekt wird nach 2 bis 4 Wochen erreicht und bleibt bei Langzeittherapie erhalten. Die Blutdrucksenkung bleibt über das ganze 24-stündige Dosierungsintervall bestehen. Daten zur Beeinflussung von Morbidität und Mortalität liegen nicht vor.

Felodipin ist ein gefäßselektiver Kalziumantagonist, der den arteriellen Blutdruck durch Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes über eine direkte relaxierende Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur senkt. Aufgrund seiner hohen Selektivität für die glatte Muskulatur der Arteriolen hat Felodipin in therapeutischen Dosen keinen

direkten Effekt auf kardiale Kontraktilität oder Reizleitung. Der renale Gefäßwiderstand nimmt unter Felodipin ab. Die normale glomeruläre Filtrationsrate wird nicht beeinflusst. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann die glomeruläre Filtrationsrate ansteigen. Felodipin besitzt einen milden natriuretischen/diuretischen Effekt; es kommt zu keiner Flüssigkeitsretention.

Ramipril ist ein Prodrug, das zum aktiven Metaboliten Ramiprilat, einem starken und lang wirkenden ACE-Hemmer, hydrolysiert. In Plasma und Gewebe katalysiert ACE sowohl die Konversion von Angiotensin I in den Vasokonstriktor Angiotensin II als auch den Abbau des Vasodilators Bradykinin. Die durch den ACE-Hemmer erreichte Vasodilatation senkt den Blutdruck sowie Vor- und Nachlast. Da Angiotensin II auch die Freisetzung von Aldosteron stimuliert, vermindert Ramiprilat die Aldosteronsekretion. Ramipril verringert den peripheren arteriellen Gefäßwiderstand ohne größere Veränderungen im renalen Plasmafluss oder der glomerulären Filtrationsrate. Bei Hochdruckpatienten führt Ramipril zu einer Abnahme des Blutdrucks im Liegen und im Stehen, ohne dass die Herzfrequenz kompensatorisch ansteigt.

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 Vor-

Tabelle 2: Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit einer Ramipril-Behandlung auftreten können

Häufigkeiten/Organsystem	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Eosinophilie	Rückgang der Leukozytenzahl (einschließlich Neutropenie oder Agranulozytose) oder der Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinwerte, Rückgang der Thrombozytenzahl		Knochenmarkdepression, Panzytopenie, hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems					Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, Anstieg antinukleärer Antikörper
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anstieg des Serumkaliums	Anorexie, Appetitlosigkeit			Abfall des Serumnatriums
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Verstimmungen, Angst, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen einschließlich Somnolenz	Verwirrtheit		Aufmerksamkeitsstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Vertigo, Parästhesien, Verlust des Geschmackssinns, Geschmacksstörungen	Tremor, Gleichgewichtstörungen		Zerebrale Ischämie einschließlich ischämischen Schlaganfalls und transitorischer ischämischer Attacken, Beeinträchtigung der psychomotorischen Fähigkeiten, Gefühl des Brennens, Geruchsstörungen
Augenerkrankungen		Sehstörungen einschließlich verschwommenen Sehens	Konjunktivitis		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hörstörungen, Tinnitus		
Herzerkrankungen		Myokardischämie einschließlich Angina Pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme			
Gefäßerkrankungen	Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope	Flush	Gefäßstenose, Hypoperfusion, Vaskulitis		Raynaud-Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe	Bronchospasmus einschließlich Verschlechterung eines Asthma bronchiale, Schwellungen der Nasenschleimhaut			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Entzündungen des Magen-Darm-Traktes, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen	Pankreatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge für ACE-Hemmer berichtet), Anstieg der Pankreasenzyme, Angioödem des Dünndarms, Schmerzen im Oberbauch einschließlich Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit	Glossitis		Stomatitis aphthosa

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 2

Häufigkeiten/Organsystem	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhung von Leberenzymen und/oder konjugiertem Bilirubin	Cholestatische Gelbsucht, Leberzellschäden		Akutes Leberversagen, cholestatische oder zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Exanthem, insbesondere makulopapulöses	Angioödem; in Ausnahmefällen kann eine durch das Angioödem ausgelöste Atemwegsobstruktion einen tödlichen Verlauf nehmen, Pruritus, Hyperhidrose	Exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse	Photosensibilität	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, psoriasiforme Dermatitis, pemphigoides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe, Myalgie	Arthralgie			
Endokrine Erkrankungen					Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenfunktionsstörungen einschließlich akuten Nierenversagens, gesteigerte Diurese, Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, Anstieg von Serumharnstoff, Anstieg von Serumkreatinin			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Vorübergehende erektile Impotenz, verminderte Libido			Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brustschmerzen, Müdigkeit	Pyrexie	Asthenie		

geschichte 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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Charakteristika der wirksamen Substanzen

Felodipin (Retardform)

Die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 15 % und wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die maximale Plasmakonzentration wird nach 3 bis 5 Stunden erreicht. Die Plasmaproteinbindung beträgt mehr als 99 %. Das Verteilungsvolumen im Steady State ist 10 l/kg. Die Eliminationshalbwertszeit von Felodipin beträgt etwa 25 Stunden, ein Steady State wird nach 5 Tagen erreicht. Bei Langzeittherapie besteht kein Risiko einer Kumulation. Die mittlere Clearance ist 1.200 ml/min. Bei älteren Patienten führt eine verminderte Clearance zu höheren Plasmakonzentrationen von Felodipin. Alter kann die interindividuellen Unterschiede in den Plasmakonzentrationen

jedoch nur teilweise erklären. Felodipin wird in der Leber metabolisiert, und alle identifizierten Metaboliten sind ohne vasodilatierende Eigenschaften. Etwa 70 % einer applizierten Dosis werden als Metaboliten im Urin ausgeschieden und etwa 10 % mit dem Stuhl. Weniger als 0,5 % der Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden. Eine eingeschränkte Nierenfunktion beeinflusst die Plasmakonzentration von Felodipin nicht.

Ramipril

Die aufgeführten pharmakokinetischen Parameter von Ramiprilat wurden nach intravenöser Anwendung von Ramipril berechnet. Ramipril wird in der Leber metabolisiert, und neben dem aktiven Metaboliten Ramiprilat wurden pharmakologisch inaktive Metaboliten identifiziert. Die Bildung des aktiven Ramiprilats kann bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vermindert sein. Die Metaboliten werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Die Bioverfügbarkeit von Ramiprilat beträgt etwa 28 % nach oraler Gabe von Ramipril. Nach intravenöser Anwendung von 2,5 mg Ramipril werden etwa 53 % der Dosis zu Ramiprilat umgewandelt. Die maximale Serumkonzentration von Ramiprilat wird nach 2 bis 4 Stunden erreicht. Resorption und Bioverfügbarkeit werden durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die Plasmaproteinbindung von Ramiprilat beträgt etwa 55 %. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 500 Liter. Die effektive Halbwertszeit nach wiederholten täglichen Dosen von 5 bis 10 mg beträgt 13 bis 17 Stunden. Ein Steady State wird nach etwa 4 Tagen erreicht. Die renale Clearance beträgt 70 bis 100 ml/min und die Gesamtclearance etwa 380 ml/min. Eine eingeschränkte Nierenfunktion verzögert die Elimination von Ramiprilat und die Ausscheidung im Urin ist vermindert.

Charakteristika der Kombinationspräparate
Bei Delmuno 2,5/2,5 mg und Delmuno 5/5 mg sind die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ramipril, Ramiprilat und Felodipin im Vergleich zu den Monopräparaten Felodipin Retardtabletten und Ramipril Tabletten im Wesentlichen unverändert. Felodipin beeinflusst die von Ramiprilat verursachte ACE-Hemmung nicht. Die fixe Kombination ist daher als bioäquivalent zur freien Kombination anzusehen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien mit Mehrfachgabe, die mit der Kombination bei Ratten und Affen durchgeführt wurden, zeigten keine synergistischen Effekte.

Präklinische Daten für Felodipin und Ramipril zeigen kein besonderes Risiko für den Menschen, basierend auf den üblichen Studien zur Genotoxizität und zum karcinogenen Potenzial.

Reproduktionstoxizität

Felodipin

In Untersuchungen zur Fertilität und allgemeinen Fortpflanzungsfähigkeit bei Ratten wurde eine Verlängerung der Geburtsphase gesehen, die zu Geburtsschwierigkeiten, erhöhter fetaler und frühpostnataler Letalität führte. Studien zur Reproduktionstoxizität bei Kaninchen zeigten eine dosisabhängige, reversible Vergrößerung der Brust-

drüsen bei den Muttertieren und dosisabhängige Fingeranomalien bei den Feten.

Ramipril

Studien bei Ratten, Kaninchen und Affen zeigten keine teratogenen Eigenschaften. Tägliche Dosen während der Trächtigkeit und Laktationszeit führten bei Ratten zu irreversibler Nierenbeckenerweiterung bei den Jungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Hyprolose
Hypromellose
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Lactose
Macrogol 6000
Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph. Eur.)
Maisstärke
Hartparaffin
Propylgallat (Ph. Eur.)
Aluminium-Natrium-Silicat
Natriumstearyl fumarat (Ph. Eur.)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Bliester
Packungen mit 30, 50 und 100 Retardtabletten.
Klinikpackung mit 280 Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10*
Telefax: (01 80) 2 22 20 11*
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGNUMMERN

Delmuno 2,5/2,5 mg: 42640.00.00
Delmuno 5/5 mg: 42640.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
06.08.1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16.11.2007

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt