

## 1. Bezeichnung der Arzneimittel

Unimax® 2,5/2,5 mg

Unimax® 5/5 mg

Retardtabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Retardtablette enthält:

Unimax 2,5/2,5 mg:

Felodipin 2,5 mg und Ramipril 2,5 mg

Unimax 5/5 mg:


Felodipin 5 mg und Ramipril 5 mg


Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose (Unimax 2,5/2,5 mg: 52 mg; Unimax 5/5 mg: 51,5 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Retardtablette

Unimax 2,5/2,5 mg sind aprikosenfarbene, runde (Durchmesser ca. 9 mm), bikonvexe Tabletten mit der Einprägung  auf der einen Seite und der Kennzeichnung 2.5 auf der anderen Seite.

Unimax 5/5 mg sind rötlichbraune, runde (Durchmesser ca. 9 mm), bikonvexe Tabletten mit der Einprägung  auf der einen Seite und der Kennzeichnung 5 auf der anderen Seite.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

**Erwachsene einschließlich älterer Patienten:**

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

**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:**

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

**Einnahme:**

Unimax 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 kohlehydratarm ist, eingenommen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Unimax darf nicht angewendet werden bei
  - Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Felodipin (oder andere Dihydropyridine), Ramipril, andere ACE-Hemmer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Unimax,
  - Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte,
  - instabilen hämodynamischen Zuständen: Kreislaufschock, unbehandelte Herzinsuffizienz, akuter Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Schlaganfall,
  - Patienten mit AV-Block II. oder III. Grades,
  - hämodynamisch signifikantem Herzklappenverschluss,
  - dynamischer hypertrophischer obstruktiver Kardiomyopathie,
  - Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion,
  - Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance weniger als 20 ml/min) und Dialysepatienten,
  - Schwangerschaft,
  - stillenden Frauen,
  - Die gleichzeitige Anwendung von Unimax mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### 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 Abschnitte 4.3 und 4.6).

#### 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 einschließlich, jedoch nicht unbedingt beschränkt auf die sofortige subkutane Gabe von Adrenalin-Lösung 1 : 1000 (0,3–0,5 ml) oder langsame intravenöse Gabe von Adrenalin 1 mg/ml (Verdünnungsanweisung beachten!) unter EKG- und Blutdruckkontrolle. Der Patient sollte ins Krankenhaus eingewiesen und mindestens 12 bis 24 Stunden lang überwacht werden; er sollte erst ent-

lassen 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.

#### 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.

#### Hyperkaliämie

Erhöhte Serumkaliumwerte wurden bei einigen Patienten beobachtet, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Ramipril, behandelt wurden. Gefährdet bzgl. der Entwicklung einer Hyperkaliämie sind Patienten mit Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus oder Patienten, die gleichzeitig kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Elektrolytpräparate anwenden sowie Patienten, die andere Arzneimittel anwenden, die mit Erhöhungen des Serumkaliums in Verbindung gebracht werden (z. B. Heparin). Wenn eine Begleittherapie mit den o.g. Wirkstoffen als zweckmäßig erachtet wird, wird eine regelmäßige Überwachung des Serumkaliums empfohlen.

#### Überwachung der Elektrolyte: Hyponatriämie

Bei einigen Patienten, die mit Ramipril behandelt wurden, wurde das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) mit nachfolgender Hyponatriämie beobachtet. Es wird empfohlen, die Serumnatriumspiegel bei älteren Patienten und bei den Patienten, bei denen ein Risiko für eine Hyponatriämie besteht, 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 Nie-

reninsuffizienz, 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 Unimax 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 Schleifendiuretika, bei Patienten mit Hyponatriämie oder mit eingeschränkter Nierenfunktion. Daher sollte Unimax bei solchen Patienten nur unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und nach sorgfältiger Dosistitration der Einzelsubstanzen angewendet werden. Unimax 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 Kombi-

nation eingestellt werden. Wenn eine ausreichende und stabile Blutdruckkontrolle mit den Dosen von Ramipril und Felodipin erreicht wird, die in Unimax 2,5/2,5 mg oder Unimax 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**

Unimax kann eine Neutropenie und Agranulozytose 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 erythematodes, 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 Unimax 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.

#### **Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS) mit Arzneimitteln, die Aliskiren enthalten**

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.

#### **Gleichzeitige Behandlung mit Unimax und Antidiabetika**

Die gleichzeitige Behandlung mit Unimax 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. Polyacrylonitril-Membranen) und LDL (low density lipoprotein)-Apherese mit Dextransulfat.

#### **Desensibilisierungstherapie**

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

#### **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. Unimax sollte bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

#### **Gingivahyperplasie**

Es wurde über eine leichte Gingivahyperplasie bei Einnahme von Felodipin bei Patienten mit ausgeprägter Gingivitis/Periodontitis berichtet. Diese kann durch sorgfältige Mundhygiene verhindert oder rückgängig gemacht werden.

#### **Lactose**

Dieses Präparat enthält Lactose und Patienten mit hereditärer Galactose-Intoleranz oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Unimax nicht einnehmen.

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

#### **Nicht empfohlene gleichzeitige Anwendung**

Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika: Ein Anstieg der Serumkaliumkonzentration ist zu erwarten. Gleichzeitige Behandlung mit kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid) oder mit Kaliumsalzen erfordert eine engmaschige Überwachung des Serumkaliums.

Die Kombination von Unimax mit Arzneimitteln, die Aliskiren enthalten, ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder mit mäßiger bis stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR

< 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert und wird bei anderen Patientengruppen nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

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).

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 Cytochrom-P-450 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 um 93 % und C<sub>max</sub> 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 C<sub>max</sub> um das 8fache und die AUC um das 6fache zu. Während gleichzeitiger Anwendung von Felodipin mit Erythromycin nahmen C<sub>max</sub> und AUC etwa um das 2,5fache zu. Die Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren ist zu vermeiden.

Grapefruitsaft hemmt das Cytochrom-P-450 3A4. Gleichzeitige Anwendung von Felodipin mit Grapefruitsaft erhöht C<sub>max</sub> und AUC von Felodipin etwa um das 2fache. 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 Unimax 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.

#### **Nichtsteroidale Antiphlogistika**

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

#### **Vasokonstriktorische Sympathomimetika**

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

#### **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 Theophyllinresorption um etwa 20 %. Dies ist wahrscheinlich von geringer klinischer Bedeutung.

#### **Heparin**

Ein Anstieg der Serumkaliumkonzentration ist möglich.

#### **Vildagliptin**

Ein vermehrtes Auftreten von Angioödemem wurde bei Patienten beobachtet, die ACE-Hemmer und Vildagliptin einnehmen.

#### **Salz**

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

#### **Alkohol**

Verstärkte Vasodilatation. Die blutdrucksenkende Wirkung von Unimax kann zunehmen.

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

#### **Schwangerschaft**

Eine Anwendung von Unimax ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Calciumantagonisten 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 Calciumantagonisten 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-Rezeptor-Antagonisten (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, Oligurie und Hyperkaliämie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### **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 Unimax nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

### **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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### **Die folgenden Nebenwirkungen können in Zusammenhang mit einer Felodipinbehandlung auftreten:**

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

#### **Die folgenden Nebenwirkungen können in Zusammenhang mit einer Ramiprilbehandlung auftreten:**

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

Tabelle 1

<b>Häufigkeiten/Organsystem</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>
<i>Erkrankungen des Immun-systems</i>					Überempfindlich-keitsreaktionen
<i>Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen</i>					Hyperglykämie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>				Impotenz/sexuelle Funktionsstörungen	
<i>Erkrankungen des Nerven-systems</i>		Kopfschmerzen	Schwindel, Parästhesien	Synkope	
<i>Herzerkrankungen</i>			Tachykardie, Palpitationen		
<i>Gefäßßerkrankungen</i>	Periphere Ödeme	Gesichtsrotung (Flush)	Hypotonie		Leukozytoklastische Vaskulitis
<i>Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts</i>			Übelkeit, abdomi-nelle Schmerzen	Erbrechen	Gingivahyperplasie, Gingivitis
<i>Leber und Gallenerkrankungen</i>					Erhöhung der Leber-enzyme
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>			Exanthem, Pruritus	Urtikaria	Photosensibilität, Angioödem
<i>Skelettmuskulatur-, Binde-gewebs- und Knochen-erkrankungen</i>				Arthralgie, Myalgie	
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>					Pollakisurie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>			Erschöpfung		Fieber

Tabelle 2

<b>Häufigkeiten/Organsystem</b>	<b>Häufig (≥ 1/100)</b>	<b>Gelegentlich (≥ 1/1000, &lt; 1/100)</b>	<b>Selten (≥ 1/10 000, &lt; 1/1000)</b>	<b>Sehr selten (&lt; 1/10 000)</b>	<b>Unbekannt</b>
<i>Erkrankungen des Blut- und des Lymphsystems</i>		Eosinophilie	Verminderung der Leukozytenzahl (einschließlich Neu-tropenie oder Agranulozytose), Verminderung der Erythrozytenzahl, Verminderung des Hämoglobins, Ver-minderung der Thrombozytenzahl		Knochenmarks-defekt, Panzytopenie, hämolytische Anämie
<i>Erkrankungen des Immun-systems</i>					Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, Anstieg antinukleärer Anti-körper
<i>Endokrine Erkrankungen</i>					Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen</i>	Anstieg des Blut-kaliums	Appetitlosigkeit, Verminderung des Appetites			Abfall des Natriums im Blut
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		Depression, Angst-gefühl, Nervosität, Unruhe, Schlaf-störungen inklusive Somnolenz	Verwirrtheit		Störung der Auf-merksamkeit

Fortsetzung auf Seite 5



Fortsetzung Tabelle 2

Häufigkeiten/Organsystem	Häufig (≥ 1/100)	Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Sehr selten (< 1/10 000)	Unbekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Schwindelanfall, Parästhesien, Geschmacksstörungen, Geschmacksverlust	Tremor, Gleichgewichtsstörung		zerebrale Ischämie einschließlich ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacken. Beeinträchtigung der psychomotorischen Fähigkeiten, brennendes Gefühl, Geruchsstörungen
Augenerkrankungen		Sehstörungen einschließlich Seheintrübung	Konjunktivitis		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hörstörungen, Tinnitus		
Herzkrankungen		myokardiale Ischämie einschließlich Angina pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Rhythmusstörungen, Palpitationen, periphere Ödeme			
Gefäßerkrankungen	Hypotonie, orthostatische Kreislaufregulationsstörungen, Synkope	Gesichtsrotung (Flush)	Gefäßstenose, Hyperfusion, Vaskulitis		Raynaud-Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Unproduktiver Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe	Bronchospasmus mit Verschlimmerung von Asthma, verstopfte Nase			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Entzündungen des Gastrointestinaltrakts, Verdauungsstörungen, abdominale Beschwerden, Dyspepsie, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen	Pankreatitis (in Ausnahmefällen ist im Zusammenhang mit ACE-Hemmern von Fällen mit tödlichem Verlauf berichtet worden), erhöhte Pankreasenzymspiegel, Dünndarm-Angioödem, abdominale Schmerzen einschließlich Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit	Glossitis		Entzündung der Mundschleimhaut (Aphthen)
Leber und Gallenerkrankungen		Anstieg der Leberenzyme und/oder des Bilirubin	cholestatische Gelbsucht, hepatozelluläre Schädigung		Leberinsuffizienz, cholestatische oder zytolytische Hepatitis (tödlicher Verlauf in seltenen Ausnahmefällen)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Makulopapuläres Exanthem,	Angioödem: in seltenen Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstruktion, die sich aus dem Angioödem ergibt, tödlichen Verlauf zeigen, Pruritus, Hyperhidrose	Schuppige Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse	Photosensibilität	toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, Psoriasisähnliche Dermatitis, pemphigoides oder lichenoides Exanthem/Enanthem, Alopezie
Skelettmuskulatur, Bindegewebs und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe, Myalgie	Arthralgie			

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 2

Häufigkeiten/Organsystem	Häufig (≥ 1/100)	Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Sehr selten (< 1/10 000)	Unbekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenschwächung einschließlich akutem Nierenversagen, Anstieg der Urinausscheidung, Verschlechterung einer existierenden Proteinurie, Anstieg des Blutharnstoff, Anstieg des Blutkreatins			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Vorübergehende erektile Impotenz, verminderte Libido			Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brustschmerzen, Erschöpfung	Fieber	Schwächegefühl		

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome

Überdosierung kann eine übermäßige periphere Vasodilatation mit ausgeprägter Hypotonie, Bradykardie, Schock, Elektrolyststörungen 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 alpha-1-adrenergen Sympathomimetika und Angiotensin II zu erwägen. Bradykardie oder exzessive Vagusreaktionen sollten durch Gabe von Atropin behandelt werden.

Es liegt keine Erfahrung vor bezüglich der Wirksamkeit von forcierter Diurese, Veränderung des Urin-pH-Werts, Hämofiltration oder Dialyse, um die Elimination von Ramipril oder Ramiprilat zu beschleunigen. Wenn Dialyse oder Hämofiltration trotzdem erwogen werden, siehe auch unter Abschnitt 4.4.

#### 5. Pharmakologische Eigenschaften

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertensivum

ATC-Code: C09B B05

Sowohl der Calciumantagonist Felodipin als auch der ACE-Hemmer Ramipril senken den Blutdruck durch periphere Vasodilatation. Calciumantagonisten 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 Unimax 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 Calciumantagonist, 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 in renalem Plasmafluss oder glomerulärer Filtrationsrate. Bei Hochdruckpatienten führt Ramipril zu einer Abnahme des Blutdrucks im Liegen und im Stehen, ohne dass die Herzfrequenz kompensatorisch ansteigt.

##### 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 NEPH-

RON-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 Typ-2-Diabetes mellitus mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus 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 Typ-2-Diabetes mellitus 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 1200 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 Metabolite 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 Metabolite identifiziert. Die Bildung des aktiven Ramiprilats kann bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vermindert sein. Die Metabolite 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 Gesamtklearance etwa 380 ml/min. Eine eingeschränkte Nierenfunktion verzögert die Elimination von Ramiprilat, und die Ausscheidung im Urin ist vermindert.

### Charakteristika des Kombinationspräparates

Bei Unimax 2,5/2,5 mg und Unimax 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 karzinogenen Potenzial.

### Reproduktionstoxizität

#### Felodipin

In Untersuchungen zur Fertilität und allgemeinen Fortpflanzungsfähigkeit bei Ratten wurde eine Verlängerung der Geburtsphase gesehen, die zu Geburtsschwierigkeiten, erhöhter fetaler und früh-postnataler Letalität führte. Studien zur Reproduktionstoxizität bei Kaninchen zeigten eine dosisabhängige, reversible Vergrößerung der Brustdrüsen 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 × H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Lactose  
Macrogol 6000  
Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.)  
Maisstärke  
Hartparaffin  
Propylgallat (Ph.Eur.)  
Aluminiumnatriumsilicat  
Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.)  
Titandioxid (E 171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre für Unimax 2,5/2,5 mg  
30 Monate für Unimax 5/5 mg

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Blisterpackungen

Unimax 2,5/2,5 mg:  
30 Retardtabletten N 1  
100 Retardtabletten N 3

Unimax 5/5 mg:  
30 Retardtabletten N 1  
100 Retardtabletten N 3

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. Inhaber der Zulassung

AstraZeneca GmbH  
22876 Wedel  
Telefon: 0 41 03/70 80  
Produktanfragen: 0800 22 88 660  
Telefax: 0 41 03/708 32 93  
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com  
www.astrazeneca.de

## 8. Zulassungsnummern

Unimax 2,5/2,5 mg: 42642.00.00  
Unimax 5/5 mg: 42642.01.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassungen/Verlängerung der Zulassungen

Datum der Erteilung der Zulassungen:  
06.08.1998  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:  
12.12.2007

## 10. Stand der Information

Oktober 2014

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt