

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Kombinationen von ACE-Hemmern mit
Calciumkanalblockern, Gruppe 1, in Stufe 3 nach
§ 35 Absatz 1 SGB V**

Vom 18. April 2013

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten.....	3
4. Verfahrensablauf.....	4
5. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	5
5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	7

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden.

Der G-BA ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beratungen zur Aktualisierung der Festbetragsgruppenbildung „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1“ in Stufe 3 abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Aktualisierung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 SGB V erfüllt.

Die Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1“ in Stufe 3 wird wie folgt gefasst:

„Stufe:	3		
Wirkstoffgruppe:	Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern		
Festbetragsgruppe Nr.:	1		
Status:	verschreibungspflichtig		
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße	
	Delapril + Manidipin	27,76	8,93
	Delapril hydrochlorid Manidipin dihydrochlorid		
	Enalapril + Lercanidipin	11,88	9,44
	Enalapril maleat Lercanidipin hydrochlorid		
	Enalapril + Nitrendipin	7,64	20
	Enalapril maleat		
	Ramipril + Amlodipin	6,5	6,5

Amlodipin besilat

Ramipril + Felodipin 4,55 4,55

Trandolapril + Verapamil 2,02 167,73

Verapamil hydrochlorid

Gruppenbeschreibung: Abgeteilte orale Darreichungsformen

Darreichungsformen: Tabletten, Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung, Retardtabletten, Filmtabletten, Hartkapseln, Retardkapseln“

Mit dem vorliegenden Beschluss wird die bestehende Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1“ in Stufe 3 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Wirkstoffkombination „Ramipril + Amlodipin“
- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Hartkapseln“
- Eingruppierung einer neuen Wirkstärkenkombination „Ramipril 2,5 mg + Amlodipin 2,5 mg“

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage unter 5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens beigefügt.

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe als therapeutisch vergleichbar. Das gemeinsame Anwendungsgebiet, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt, ist die Behandlung der Hypertonie.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V ist nach 4. Kapitel § 29 Satz 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) für Festbetragsgruppen der Stufe 3 die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke festgelegt.

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren sind keine Stellungnahmen eingegangen.

Demzufolge war eine mündliche Anhörung nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Abs. 1 der VerfO des Gemeinsamen Bundesausschusses nicht durchzuführen. Insofern stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1“ in Stufe 3 wurde im Unterausschuss Arzneimittel am 6. November 2012 beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 6. November 2012 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die Beschlussvorlage zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. März 2013 konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	06.11.2012	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX
Unterausschuss Arzneimittel	12.03.2013	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	18.04.2013	Beschluss zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe

Berlin, den 18. April 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Stellungnahmeberechtigte Organisation	Adresse
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1 10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH)	Udlerstraße 73 53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI)	EurimPark 8 83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstraße 148 10117 Berlin
Deutscher Generika Verband e. V.	Kurfürstendamm 190 -192 10707 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34 10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin
Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a CH – 8091 Zürich
Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c 69502 Hemsbach

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht (BAnz AT 15.01.2013 B2).



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 6. November 2012

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 6. November 2012 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenaktualisierung
 - Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1, in Stufe 3
 - Eingruppierung einer neuen
 - Wirkstoffkombination „Ramipril + Amlodipin“
 - Darreichungsform „Hartkapseln“
 - Wirkstärkenkombination „Ramipril 2,5 mg + Amlodipin 2,5 mg“

Zur Umsetzung der gesetzlichen Regelungen liegen Entwürfe vor, für die das gesetzlich vorgeschriebene Stellungnahmeverfahren nach § 35 Absatz 2 SGB V eingeleitet wird. Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist unter anderem Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe werden zu diesem Zweck dem Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), dem Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI), dem Deutschen Generika Verband e.V., dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI), dem Pro Generika e.V. und dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen der Arzneimittelhersteller mit Schreiben vom 11. Januar 2013 zugeleitet.

Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Absatz 1a Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert – in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei bis zum

12. Februar 2013

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin

E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de

Pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten die Entwürfe sowie weitere Erläuterungen bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 6. November 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Birgit Hein
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838216

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
festbetragsgruppen@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
hn (Tranche: 2013-01)

Datum:
11. Januar 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
Nach § 35 Abs. 2 SGB V

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Tranche 2013-01

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 6. November 2012 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenaktualisierung
 - o Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1, in Stufe 3
 - Eingruppierung einer neuen
 - Wirkstoffkombination „Ramipril + Amlodipin“
 - Darreichungsform „Hartkapseln“
 - Wirkstärkenkombination „Ramipril 2,5 mg + Amlodipin 2,5 mg“

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (01.09.2012) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V erhalten Sie bis zum

12. Februar 2013

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln



erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Abs. 1 S. 3 HS. 2 und Abs. 1a S. 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents bei der Geschäftsstelle einzureichen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert - bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Tranchennummer sowie der Wirkstoffgruppe.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Birgit Hein
Referentin

Anlagen

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahme- verfahrens zur Änderung der Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Absatz 1 SGB V

Vom 6. November 2012

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. November 2012 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am [] (BAnz. [] []), beschlossen:

- I. Die Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1“ in Stufe 3 wird wie folgt gefasst:

„Stufe:	3		
Wirkstoffgruppe:	Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern		
Festbetragsgruppe Nr.:	1		
Status:	verschreibungspflichtig		
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße	
	Delapril + Manidipin	27,76	8,93
	Delapril hydrochlorid Manidipin dihydrochlorid		
	Enalapril + Lercanidipin	11,88	9,44
	Enalapril maleat Lercanidipin hydrochlorid		
	Enalapril + Nitrendipin	7,64	20

Enalapril maleat

Ramipril + Amlodipin 6,5 6,5

Amlodipin besilat

Ramipril + Felodipin 4,55 4,55

Trandolapril + Verapamil 2,02 167,73

Verapamil hydrochlorid

Gruppenbeschreibung: Abgeteilte orale Darreichungsformen

Darreichungsformen: Tabletten, Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung, Retardtabletten, Filmtabletten, Hartkapseln, Retardkapseln"

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. November 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

Tragende Gründe



**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahme-
verfahrens zur Änderung der Arzneimittel-
Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Kombinationen von ACE-Hemmern mit
Calciumkanalblockern, Gruppe 1, in Stufe 3 nach
§ 35 Absatz 1 SGB V**

Vom 6. November 2012

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf.....	4
4. Zeitlicher Beratungsverlauf	4
5. Anlage.....	6

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden. Der G-BA ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. November 2012 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1“ in Stufe 3 einzuleiten.

Die Aktualisierung der Festbetragsgruppe wird mit nachfolgendem Beschlussentwurf zur Stellungnahme gegeben.

Die Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1“ in Stufe 3 wird wie folgt gefasst:

„Stufe:	3		
Wirkstoffgruppe:	Kombinationen	von	ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern
Festbetragsgruppe Nr.:	1		
Status:	verschreibungspflichtig		
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße	
	Delapril + Manidipin	27,76	8,93
	Delapril hydrochlorid Manidipin dihydrochlorid		
	Enalapril + Lercanidipin	11,88	9,44
	Enalapril maleat Lercanidipin hydrochlorid		
	Enalapril + Nitrendipin	7,64	20
	Enalapril maleat		
	Ramipril + Amlodipin	6,5	6,5
	Amlodipin besilat		
	Ramipril + Felodipin	4,55	4,55
	Trandolapril + Verapamil	2,02	167,73
	Verapamil hydrochlorid		
Gruppenbeschreibung:	Abgeteilte orale Darreichungsformen		
Darreichungsformen:	Tabletten, Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung, Retardtabletten, Filmtabletten, Hartkapseln, Retardkapseln"		

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1“ in Stufe 3 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Wirkstoffkombination „Ramipril + Amlodipin“
- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Hartkapseln“
- Eingruppierung einer neuen Wirkstärkenkombination „Ramipril 2,5 mg + Amlodipin 2,5 mg“

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigelegt.

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe als therapeutisch vergleichbar. Das gemeinsame Anwendungsgebiet, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt, ist die Behandlung der Hypertonie.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

3. Verfahrensablauf

In seiner Sitzung am 6. November 2012 hat der Unterausschuss Arzneimittel über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Der Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde zugestimmt und der Beschlussentwurf zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens konsentiert. Der Unterausschuss hat nach § 10 Abs. 1, Kapitel 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

4. Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
67. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	6. November 2012	Beratung über die Aktualisierung der Festbetragsgruppe, Beschluss über die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel VerfO G-BA).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Abs. 2 SGB V

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie

den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

Stellungnahmeberechtigte Organisation	Adresse
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1 10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH)	Ubiestraße 73 53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI)	EurimPark 8 83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstraße 148 10117 Berlin
Deutscher Generika Verband e. V.	Kurfürstendamm 190 -192 10707 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34 10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin
Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a CH – 8091 Zürich
Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c 69502 Hemsbach

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 6. November 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Anlage

6

Arzneimittel-Festbeträge

Eingruppierung einer neuen Wirkstoffkombination, einer neuen Darreichungsform und einer neuen Wirkstärkenkombination

Stufe: 3

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern Gruppe: 1 <u>Wirkstoff</u> Ramipril + Amlodipin	Hartkapseln	2,5 mg + 2,5 mg = 0,77 wvg 5 mg + 5 mg = 1,54 wvg 5 mg + 10 mg = 2,31 wvg 10 mg + 5 mg = 2,31 wvg 10 mg + 10 mg = 3,08 wvg (wvg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	30, 50, 100	Ramipril Hexal plus Amlodipin	Hexal

Anlage

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung:

verschreibungspflichtig
abgeteilte orale Darreichungsformen
Tabletten, Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung, Retardtabletten, Filmtabletten, **Hartkapseln**, Retardkapseln

<u>Wirkstoff</u>	<u>Vergleichsgröße</u>	
Delapril + Manidipin Delapril hydrochlorid Manidipin dihydrochlorid	27,76	8,93
Enalapril + Lercanidipin Enalapril maleat Lercanidipin hydrochlorid	11,88	9,44
Enalapril + Nitrendipin Enalapril maleat	7,64	20
Ramipril + Amlodipin (neu) Amlodipin besilat (neu)	6,5	6,5
Ramipril + Felodipin	4,55	4,55
Trandolapril + Verapamil Verapamil hydrochlorid	2,02	167,73

Wirkstoff	Ramipril + Amlodipin
Präparat	Ramipril Hexal plus Amlodipin
Hersteller	Hexal
Darreichungsform	Hartkapseln
Einzelwirkstärken	2,5 mg + 2,5 mg = 0,77 wvg 5 mg + 5 mg = 1,54 wvg 5 mg + 10 mg = 2,31 wvg 10 mg + 5 mg = 2,31 wvg 10 mg + 10 mg = 3,08 wvg

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

Vergleichsgröße nach § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken der Kombinationspartner

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern Gruppe 1

Wirkstoffbasen Base 1 + Base 2	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Wirkstärken	
			Base 1	Base 2
Ramipril 2,5 mg + Amlodipin 2,5 mg	0	1	2,5	2,5
Ramipril 5 mg + Amlodipin 5 mg	0	1	5	5
Ramipril 5 mg + Amlodipin 10 mg	0	1	5	10
Ramipril 10 mg + Amlodipin 5 mg	0	1	10	5
Ramipril 10 mg + Amlodipin 10 mg	0	1	10	10

Preis- und Produktstand: 01.09.2012 / Verordnungen: 2011

Vergleichsgröße nach § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

**Kombinationen von ACE-Hemmern mit
Calciumkanalblockern**

Gruppe 1

Wirkstoffbasen	Summe der gewichteten Wirkstärken		Summe der Gewichtungswerte	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken / Summe der Gewichtungswerte	
	Σ Base 1	Σ Base 2		vVG 1	vVG 2
Base 1 + Base 2					
Ramipril + Amlodipin (neu)	32,5	32,5	5	6,5	6,5

Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

Festbetragsstufe 3

Festbetragsgruppe: Kombinationen von ACE-Hemmern und Calciumkanalblockern Gruppe 1

Gruppenbeschreibung: abgeteilte orale Darreichungsformen

gemeinsames Anwendungsgebiet: Hypertonie

singuläres Anwendungsgebiet: kein

Präparat im singulären Anwendungsgebiet: kein

Wirkstoff	Indikationsbereich	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfaktor (APF) (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)
Delapril + Mandoipin	Hypertonie	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	1
Enalapril + Lercanidipin	Hypertonie	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	1
Enalapril + Nitrendipin	Hypertonie	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	1
Ramipril + Amlodipin (neu)	Hypertonie	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	1
Ramipril + Felodipin	Hypertonie	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	1
Trandolapril + Verapamil	Hypertonie	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	1

Vergleichsgröße nach § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern Gruppe 1

Wirkstoffbasen	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)		APF	Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF	
	vVG 1	vVG 2		VG 1	VG 2
Base 1 + Base 2					
Ramipril + Amlodipin (neu)	6,5	6,5	1	6,5	6,5

APF = Applikationsfaktor

Preis- und Produktstand: 01.09.2012 / Verordnungen: 2011

Vergleichsgröße nach § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerFO des G-BA

Festbetragsstufe 3

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern

Gruppe 1

Wirkstoffe	Vergleichsgrößen	
Delapril + Manidipin Delapril hydrochlorid Manidipin dihydrochlorid	27,76	8,93
Enalapril + Lercanidipin Enalapril maleat Lercanidipin hydrochlorid	11,88	9,44
Enalapril + Nitrendipin Enalapril maleat	7,64	20
Ramipril + Amlodipin (neu) Amlodipin besilat (neu)	6,5	6,5
Ramipril + Felodipin	4,55	4,55
Trandolapril + Verapamil Verapamil hydrochlorid	2,02	167,73

Gruppenbeschreibung:

verschreibungspflichtig

abgeteilte orale Darreichungsformen

Tabletten, Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung,
Retardtabletten, Filmtabletten, Hartkapseln, Retardkapseln *

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

Vergleichsgröße nach § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

Festbetragsstufe 3

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern Gruppe 1

Wirkstoffkombinationen	VG 1	VG 2	WVG
Ramipril 2,5 mg + Amlodipin 2,5 mg	6,5	6,5	0,77
Ramipril 5 mg + Amlodipin 5 mg	6,5	6,5	1,54
Ramipril 5 mg + Amlodipin 10 mg	6,5	6,5	2,31
Ramipril 10 mg + Amlodipin 5 mg	6,5	6,5	2,31
Ramipril 10 mg + Amlodipin 10 mg	6,5	6,5	3,08

Gruppenbeschreibung: verschreibungspflichtig

abgeteilte orale Darreichungsformen

Tabletten, Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung,
Retardtabletten, Filmtabletten, Hartkapseln, Retardkapseln *

$$wvg = \sum_i \frac{w_i}{VG_i}$$

- wvg = Wirkstärkenvergleichsgröße für jede einzelne Fertigarzneimittelpackung
- w_i = Einzelwirkstärke des i-ten Wirkstoffes der Wirkstoffkombination
- VG_i = Vergleichsgröße für den i-ten Wirkstoff der jeweiligen Wirkstoffkombination

Preis- und Produktstand: 01.09.2012 / Verordnungen: 2011

Tabelle: Anwendungsgebiete
Festbetragstufe 3
Festbetraggruppe: Kombinationen von ACE-Hemmern und Calciumkanalblockern
Gruppe 1

Gruppenbeschreibung: abgeteilte orale Darreichungsformen

gemeinsames Anwendungsgebiet: Hypertonie

singuläres Anwendungsgebiet: kein

Präparat im singulären Anwendungsgebiet: kein

Wirkstoff	Hypertonie
Delapril + Manidipin	x
Enalapril + Lercanidipin	x
Enalapril + Nifedipin	x
Ramipril + Amlodipin (neu)	x
Ramipril + Felodipin	x
Trandolapril + Verapamil	x

Festbetragslinien, Festsetzung zum 01.09.2010

Stand 01.01.2012

Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern

Gruppe: 1

Faktor: 0,7

abgeteilte orale Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

Tabletten, Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung, Retardtabletten, Filmtabletten, Retardkapseln

<u>Einzelwirkstoff</u>	<u>Kürzel</u>	<u>Vergleichsgröße</u>	
Delapril + Manidipin Delapril hydrochlorid Manidipin dihydrochlorid	DM	27,76	8,93
Enalapril + Lercanidipin Enalapril maleat Lercanidipin hydrochlorid	EL	11,88	9,44
Enalapril + Nitrendipin Enalapril maleat	EN	7,64	20
Ramipril + Felodipin	RF	4,55	4,55
Trandolapril + Verapamil Verapamil hydrochlorid	TV	2,02	167,73

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungsgrenzen*	
1,1	30	28,69	23,23	
1,1	50	37,70	29,54	
1,1	100	57,86	43,65	
1,64	28	31,74	25,36	
1,64	50	44,33	34,18	
1,64	100	68,85	51,35	
1,98	28	33,93	26,91	
1,98	56	51,31	39,07	
1,98	98	73,88	54,87	
2	28	34,07	26,99	
2	30	35,38	27,92	
2	50	48,04	36,76	
2	60	53,81	40,82	01.06.2011
2	100	75,24	55,82	

*angepasst an die ab 01.01.2012 geltende AMPPreisV

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungsgrenzen*
2,2	30	36,64	28,81
2,2	50	49,96	38,13
2,2	100	78,55	58,13
2,29	28	35,80	28,20
2,29	50	50,79	38,70
2,29	100	79,98	59,13
2,31	28	35,89	28,27
3,3	28	41,22	32,01

*angepasst an die ab 01.01.2012 geltende AMPPreisV

PZN	Artikelname	Menge	DRF	Anbieter	NG	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
9635059	RAMIPRIL HEXAL plus Amlodipin 2...	30	KAP	Hexal	N1	5,96	16,95	-,-
9635065	RAMIPRIL HEXAL plus Amlodipin 2...	50	KAP	Hexal	N2	8,45	19,99	-,-
9635071	RAMIPRIL HEXAL plus Amlodipin 2...	100	KAP	Hexal	N3	13,30	25,94	-,-
9635088	RAMIPRIL HEXAL plus Amlodipin 5...	30	KAP	Hexal	N1	6,78	17,95	-,-
9635094	RAMIPRIL HEXAL plus Amlodipin 5...	50	KAP	Hexal	N2	9,75	21,59	-,-
9635102	RAMIPRIL HEXAL plus Amlodipin 5...	100	KAP	Hexal	N3	14,13	26,95	-,-
9635119	RAMIPRIL HEXAL plus Amlodipin 5...	30	KAP	Hexal	N1	7,59	18,94	-,-
9635125	RAMIPRIL HEXAL plus Amlodipin 5...	50	KAP	Hexal	N2	11,27	23,45	-,-
9635131	RAMIPRIL HEXAL plus Amlodipin 5...	100	KAP	Hexal	N3	15,38	28,49	-,-
9635148	RAMIPRIL HEXAL plus Amlodipin 1...	30	KAP	Hexal	N1	7,59	18,94	-,-
9635154	RAMIPRIL HEXAL plus Amlodipin 1...	50	KAP	Hexal	N2	11,27	23,45	-,-
9635160	RAMIPRIL HEXAL plus Amlodipin 1...	100	KAP	Hexal	N3	15,38	28,49	-,-
9635177	RAMIPRIL HEXAL plus Amlodipin 1...	30	KAP	Hexal	N1	8,45	19,99	-,-
9635183	RAMIPRIL HEXAL plus Amlodipin 1...	50	KAP	Hexal	N2	13,30	25,94	-,-
9635208	RAMIPRIL HEXAL plus Amlodipin 1...	100	KAP	Hexal	N3	16,19	29,49	-,-

RAMIPRIL HEXAL plus Amlodipin 2,5 mg/2,5 mg Hartk.

30 St HEXAL

P9635059 Arzneimittel, Verschr pflicht

im Handel

Anbieter:

Anbietersnummer	11965
Name	HEXAL AG
Kurzbezeichnung (LF)	HEXAL
Listen-/Etikettenbez. (LF)	Hexal

Bereich	Hauptadresse
Straße	Industriestr. 25
Ort	83607 Holzkirchen
Land	Deutschland (D)
IDF	3079284
Telefon	0 80 24/ 9 08-0
Telefax	0 80 24/ 9 08-12 90
E-Mail	service@hexal.de
Internet	www.hexal.de
DFÜ	08 00/ 0 00 11 25

Bereich	Auftragsannahme Auftragsabwicklung Apotheken
Telefon	08 00/ 4 39 25 27
Telefax	08 00/ 4 39 25 32

Bereich	Auftragsannahme Auftragsabwicklung Kliniken
Telefon	08 00/ 4 39 25 38
Telefax	08 00/ 4 39 25 03

Bereich	Distribution Betäubungsmittel: Salutas Pharma GmbH
Straße	Otto-von-Guericke-Allee 1
Ort	39179 Barleben
Land	Deutschland (D)
Telefon	03 92 03/ 71-0
Telefax	03 92 03/ 71-7 77

Bereich	Distribution Großhandlungen: Salutas Pharma GmbH
Straße	Otto-von-Guericke-Allee 1
Ort	39179 Barleben
Land	Deutschland (D)
Telefon	03 92 03/ 71-0
Telefax	03 92 03/ 71-7 77

Bereich	Kunden-Service Broschürens-service
Telefon	08 00/ 4 39 25 71

Bereich	Notfall-Telefon 24 Stunden
Land	Deutschland (D)
Telefon	0 80 24/ 9 13 95

RAMIPRIL HEXAL plus Amlodipin 2,5 mg/2,5 mg Hartk.

30 St HEXAL

P9635059

Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

Inhaltsstoffe:**1 Kaps. enthält:**

-  Ramipril 2,5 mg (Wirkstoff)
-  Amlodipin besilat 3,47 mg (Wirkstoff)
-  entspricht: Amlodipin 2,5 mg
-  Crospovidon (Hilfsstoff)
-  Hypromellose (Hilfsstoff)
-  Cellulose, mikrokristalline (Hilfsstoff)
-  Glycerol dibehenat (Hilfsstoff)
-  Eisen(III)-oxid (Hilfsstoff)
-  Titandioxid (Hilfsstoff)
-  Gelatine (Hilfsstoff)

RAMIPRIL HEXAL plus Amlodipin 5 mg/5 mg Hartkaps.

30 St HEXAL

P9635088

Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

Inhaltsstoffe:**1 Kaps. enthält:**

-  Ramipril 5 mg (Wirkstoff)
-  Amlodipin besilat 6,93 mg (Wirkstoff)
-  entspricht: Amlodipin 5 mg
-  Crospovidon (Hilfsstoff)
-  Hypromellose (Hilfsstoff)
-  Cellulose, mikrokristalline (Hilfsstoff)
-  Glycerol dibehenat (Hilfsstoff)
-  Brillantblau FCF, Natriumsalz (Hilfsstoff)
-  Allurarot 0,048 mg (Hilfsstoff)
-  Titandioxid (Hilfsstoff)
-  Gelatine (Hilfsstoff)

RAMIPRIL HEXAL plus Amlodipin 5 mg/10 mg Hartkaps.

30 St HEXAL

P9635119 Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

Inhaltsstoffe:**1 Kaps. enthält:**

-  Ramipril 5 mg (Wirkstoff)
-  Amlodipin besilat 13,87 mg (Wirkstoff)
-  entspricht: Amlodipin 10 mg
-  Crospovidon (Hilfsstoff)
-  Hypromellose (Hilfsstoff)
-  Cellulose, mikrokristalline (Hilfsstoff)
-  Glycerol dibehenat (Hilfsstoff)
-  Eisen(II)-oxid (Hilfsstoff)
-  Titandioxid (Hilfsstoff)
-  Gelatine (Hilfsstoff)
-  Indigocarmin (Hilfsstoff)
-  Azorubin 0,25 mg (Hilfsstoff)

RAMIPRIL HEXAL plus Amlodipin 10 mg/5 mg Hartkaps.

30 St HEXAL

P9635148 Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

Inhaltsstoffe:**1 Kaps. enthält:**

-  Ramipril 10 mg (Wirkstoff)
-  Amlodipin besilat 6,93 mg (Wirkstoff)
-  entspricht: Amlodipin 5 mg
-  Crospovidon (Hilfsstoff)
-  Hypromellose (Hilfsstoff)
-  Cellulose, mikrokristalline (Hilfsstoff)
-  Glycerol dibehenat (Hilfsstoff)
-  Eisen(III)-oxid (Hilfsstoff)
-  Titandioxid (Hilfsstoff)
-  Gelatine (Hilfsstoff)
-  Brillantblau FCF, Natriumsalz (Hilfsstoff)
-  Allurarot 0,038 mg (Hilfsstoff)

RAMIPRIL HEXAL plus Amlodipin 10 mg/10 mg Hartkaps
P9635177 Arzneimittel, Verschr.pflicht

30 St. HEXAL
im Handel

Inhaltsstoffe:**1 Kaps. enthält:**

-  Ramipril 10 mg (Wirkstoff)
-  Amlodipin besilat 13,87 mg (Wirkstoff)
-  entspricht: Amlodipin 10 mg
-  Crospovidon (Hilfsstoff)
-  Hypromellose (Hilfsstoff)
-  Cellulose, mikrokristalline (Hilfsstoff)
-  Glycerol dibehenat (Hilfsstoff)
-  Indigocarmin (Hilfsstoff)
-  Azorubin 0,64 mg (Hilfsstoff)
-  Titandioxid (Hilfsstoff)
-  Gelatine (Hilfsstoff)



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Ramipril HEXAL® plus Amlodipin 2,5 mg/2,5 mg Hartkapseln
 Ramipril HEXAL® plus Amlodipin 5 mg/5 mg Hartkapseln
 Ramipril HEXAL® plus Amlodipin 10 mg/5 mg Hartkapseln
 Ramipril HEXAL® plus Amlodipin 5 mg/10 mg Hartkapseln
 Ramipril HEXAL® plus Amlodipin 10 mg/10 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ramipril HEXAL plus Amlodipin 2,5 mg/2,5 mg
 Jede Hartkapsel enthält 2,5 mg Ramipril und 2,5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat 3,475 mg).

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

Sonstiger Bestandteil: 0,048 mg Allurarot (E 129)

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

Sonstiger Bestandteil: 0,038 mg Allurarot (E 129)

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

Sonstiger Bestandteil: 0,25 mg Azorubin (E 122)

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

Sonstiger Bestandteil: 0,64 mg Azorubin (E 122)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Ramipril HEXAL plus Amlodipin 2,5 mg/2,5 mg
 Unmarkierte, selbstschließende Coni-Snap-Hartgelatine kapseln der Größe 3, mit undurchsichtigem, fleischfarbenen Kapselboden und undurchsichtiger, fleischfarbener Kapselkappe, gefüllt mit weißem oder fast weißem, geruchlosem oder fast geruchlosem Granulatpulver, ohne mechanische Verunreinigungen.

Ramipril HEXAL plus Amlodipin 5 mg/5 mg
 Unmarkierte, selbstschließende Coni-Snap-Hartgelatine kapseln der Größe 3, mit undurchsichtigem, amethystfarbenen Kapselboden und undurchsichtiger, amethystfarbener Kapselkappe, gefüllt mit weißem oder fast weißem, geruchlosem oder fast geruchlosem Granulatpulver, ohne mechanische Verunreinigungen.

Ramipril HEXAL plus Amlodipin 10 mg/5 mg
 Unmarkierte, selbstschließende Coni-Snap-Hartgelatine kapseln der Größe 0, mit undurchsichtigem, fleischfarbenen Kapselboden und undurchsichtiger, amethystfarbener Kapselkappe, gefüllt mit weißem oder fast weißem, geruchlosem oder fast geruchlosem Granulatpulver, ohne mechanische Verunreinigungen.

Ramipril HEXAL plus Amlodipin 5 mg/10 mg
 Unmarkierte, selbstschließende Coni-Snap-Hartgelatine kapseln der Größe 0, mit undurchsichtigem, rotbraunen Kapselboden und undurchsichtiger, rotbrauner Kapselkappe, gefüllt mit weißem oder fast weißem, geruchlosem oder fast geruchlosem Granulatpulver, ohne mechanische Verunreinigungen.

Ramipril HEXAL plus Amlodipin 10 mg/10 mg
 Unmarkierte, selbstschließende Coni-Snap-Hartgelatine kapseln der Größe 0, mit undurchsichtigem, rotbraunem Kapselboden und undurchsichtiger, rotbrauner Kapselkappe, gefüllt mit weißem oder fast weißem, geruchlosem oder fast geruchlosem Granulatpulver, ohne mechanische Verunreinigungen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die empfohlene Tagesdosis ist 1 Hartkapsel der verordneten Stärke. Ramipril HEXAL plus Amlodipin sollte 1-mal täglich zur selben Tageszeit zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Hartkapsel darf nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

Die Einnahme des Kombinationspräparates eignet sich nicht zur Initialtherapie.

Falls eine Dosisanpassung notwendig ist, kann eine andere Dosisstärke von Ramipril HEXAL plus Amlodipin gegeben wer-

den oder aber eine getrennte Dosis-einstellung der Komponenten in freier Kombination in Erwägung gezogen werden.

Die Hartkapseln sollten mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. reinem Wasser) eingenommen werden.

Patienten unter Diuretika-Therapie

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

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eine Behandlung mit *Ramipril* sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nur unter strenger ärztlicher Aufsicht eingeleitet werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 2,5 mg Ramipril.

Ramipril HEXAL plus Amlodipin wird nur bei Patienten empfohlen, die auf 2,5 mg *Ramipril* als optimale Erhaltungsdosis eingestellt wurden.

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

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

- Bei einer Kreatinin-Clearance von ≥ 60 ml/min ist eine Anpassung der Anfangsdosis (2,5 mg/Tag) nicht erforderlich; die Tageshöchstdosis beträgt 10 mg.
- Bei einer Kreatinin-Clearance von 30-60 ml/min ist eine Anpassung der Anfangsdosis (2,5 mg/Tag) nicht erforderlich; die Tageshöchstdosis beträgt 5 mg.
- Bei einer Kreatinin-Clearance von 10-30 ml/min beträgt die Anfangsdosis 1,25 mg/Tag, die Tageshöchstdosis 5 mg.
- Hypertensive Patienten unter Hämodialyse: *Ramipril* ist kaum dialysierbar; die Anfangsdosis beträgt 1,25 mg/Tag, die Tageshöchstdosis 5 mg. Das Arzneimittel sollte wenige Stunden nach Abschluss der Hämodialyse verabreicht werden.



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

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

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

Ältere Patienten

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Ramipril HEXAL plus Amlodipin bei Kindern unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorliegen.

4.3 Gegenanzeigen

In Bezug auf Ramipril

- Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten [AII-RAs])
- 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)
- Ramipril darf nicht bei hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten angewendet werden.

In Bezug auf Amlodipin

- schwere Hypotonie
- Schock (einschließlich kardiogener Schock)

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

In Bezug auf Ramipril HEXAL plus Amlodipin

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

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

- Überempfindlichkeit gegen Azorubin

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

- Überempfindlichkeit gegen Allurarot

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In Bezug auf Ramipril

Besondere Patientengruppen

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeigneterem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Patienten mit hohem Hypotonierisiko

- *Patienten mit stark erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems*
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 1. Mal oder erstmals gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wird oder bei der 1. Dosissteigerung.

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

- Patienten mit schwerer Hypertonie
- Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz
- Patienten mit hämodynamisch relevanter linksventrikulärer Ein- oder Aus-

flussbehinderung (z. B. Aorten- oder Mitralklappenstenose)

- Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose und einer 2. funktionsfähigen Niere
 - Patienten mit manifestem oder latentem Flüssigkeits- oder Salzverlust (einschließlich Patienten unter Diuretika)
 - Patienten mit Leberzirrhose und/oder Aszites
 - Patienten, bei denen ein größerer operativer Eingriff durchgeführt wird oder während einer Anästhesie mit Arzneimitteln, die eine Hypotonie verursachen können
- Vor Beginn der Behandlung ist es generell empfehlenswert, eine Dehydratation, Hypovolämie oder einen Salzverlust auszugleichen (bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind diese Maßnahmen jedoch sorgfältig gegenüber dem Risiko einer Volumenüberlastung abzuwägen).

- *transiente oder persistierende Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt*

- *Patienten mit dem Risiko einer Myokard- oder Zerebralschämie bei akuter Hypotonie*
Während der Anfangsphase der Behandlung muss der Patient sorgfältig ärztlich überwacht werden.

Ältere Patienten

Siehe Abschnitt 4.2

Operationen

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

Kontrolle der Nierenfunktion

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

Angioneurotische Ödeme

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

Bei Auftreten eines angioneurotischen Ödems ist die Behandlung abzubrechen. Es ist sofort eine Notfallbehandlung einzuleiten. Der Patient ist für mindestens 12-24 Stunden zu beobachten und erst



nach vollständigem Rückgang der Symptome zu entlassen.

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

Anaphylaktische Reaktionen während einer Hyposensibilisierung

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

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 Patienten (> 70 Jahre), nicht oder unzureichend behandelte Diabetiker oder Patienten, die Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen, anwenden oder Patienten, die an Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation oder metabolischer Azidose leiden. Wenn eine gleichzeitige Einnahme der oben genannten Substanzen angebracht ist, ist eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums 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 Leukozytenwerte empfohlen. Eine häufigere Überwachung ist ratsam in der Anfangsphase der Behandlung sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Kollagenose (z. B. Lupus erythematodes oder Sklerodermie) und allen Patienten, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die Veränderungen des Blutbildes verursachen können (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Ethnische Unterschiede

ACE-Hemmer verursachen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger angioneurotische Ödeme als bei Patienten nicht schwarzer Hautfarbe.

Wie bei anderen ACE-Hemmern ist Ramipril bei schwarzen Patienten möglicherweise weniger wirksam zur Blutdrucksen-

kung als bei nicht schwarzen Patienten, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz von Hypertonie mit niedrigem Reninspiegel bei Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe.

Husten

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

Patienten unter Diuretika-Therapie

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

In Bezug auf Amlodipin

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

Patienten mit Herzinsuffizienz

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

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Halbwertszeit von Amlodipin ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verlängert, es gibt bisher keine Dosierungsempfehlungen. Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht verabreicht werden.

Anwendung bei älteren Patienten

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

Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz

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

Besondere Warnhinweise in Bezug auf die sonstigen Bestandteile

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

den Farbstoff Allurarot (E 129), der zu allergischen Reaktionen führen kann.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

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

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Kaliumsalze, Heparin, kaliumsparende Diuretika und andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen (wie Angiotensin-II-Antagonisten, Trimethoprim, Tacrolimus, Ciclosporin): Es kann zum Auftreten einer Hyperkaliämie kommen, daher muss das Serumkalium engmaschig überwacht werden.

Antihypertensiva (z. B. Diuretika) und andere blutdrucksenkende Wirkstoffe (z. B. Nitrate, trizyklische Antidepressiva, Anästhetika, akute Alkoholaufnahme, Baclofen, Alfuzosin, Doxazosin, Prazosin, Tamsulosin, Terazosin): Eine Verstärkung des Risikos eines Blutdruckabfalls ist zu erwarten (siehe Abschnitt 4.2 über Diuretika).

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

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

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

Antidiabetika einschließlich Insulin: Es kann zu einer Hypoglykämie kommen. Eine



regelmäßige Kontrolle des Blutzuckerspiegels ist empfehlenswert.

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

In Bezug auf Amlodipin

Als Monotherapie wurde Amlodipin sicher zusammen mit Thiaziddiuretika, Beta-Blockern, ACE-Hemmern, langwirksamen Nitraten, sublingualen Nitroglycerin-Präparaten, nichtsteroidalen Antiphlogistika, Antibiotika und oralen Hypoglykämika verabreicht.

Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Amlodipin

- CYP3A4-Inhibitoren: Bei gleichzeitiger Anwendung mit dem CYP3A4-Inhibitor Erythromycin bei jungen Patienten bzw. mit Diltiazem bei älteren Patienten erhöhten sich die Plasmaspiegel von Amlodipin um 22 % bzw. 50 %. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist jedoch nicht geklärt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) die Plasmaspiegel von Amlodipin in stärkerem Ausmaß erhöhen könnten als Diltiazem. Eine gleichzeitige Anwendung von Amlodipin und CYP3A4-Inhibitoren sollte daher mit Vorsicht durchgeführt werden. Es wurden allerdings bisher keine Nebenwirkungen beschrieben, die auf eine solche Wechselwirkung zurückgeführt werden könnten.
- 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 sollte daher mit Vorsicht durchgeführt werden.

In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigten Grapefruitsaft, Cimetidin, Aluminium/Magnesium (Antazida) und Sildenafil keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amlodipin.

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, Ethanol (Alkohol), Warfarin oder Ciclosporin.

Amlodipin hat keinen Einfluss auf Laborparameter.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

In Bezug auf Ramipril Schwangerschaft

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

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4.).

Stillzeit

Da ungenügende Erkenntnisse zur Anwendung von Ramipril HEXAL plus Amlodipin in der Stillzeit vorliegen, wird Ramipril HEXAL plus Amlodipin nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

In Bezug auf Amlodipin Schwangerschaft

Die Sicherheit von Amlodipin bei schwangeren Frauen konnte bisher nicht bestätigt werden.

Reproduktionsstudien an Ratten mit Dosen, die dem 50-fachen der maximalen therapeutischen Tagesdosis für Menschen entsprachen, zeigten mit Ausnahme eines verspäteten Geburtszeitpunkts und einer verlängerten Geburtsdauer keine Toxizität.

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

Stillzeit

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.

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

Einige Nebenwirkungen (z. B. Symptome eines niedrigen Blutdrucks wie Schwindel) können die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten einschränken und stellen somit in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen), ein Risiko dar. Dies gilt insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei einem Wechsel des Präparats. Das Führen eines Fahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen ist mehrere Stunden nach der 1. Dosis oder nachfolgenden Dosiserhöhungen nicht ratsam.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

In Bezug auf Ramipril

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Eosinophilie



Selten: Rückgang der Leukozytenzahl (einschließlich Neutropenie oder Agranulozytose), Abnahme der Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinwerte, Abnahme der Thrombozytenzahl

Nicht bekannt: Knochenmarkinsuffizienz, Panzytopenie, hämolytische Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, Anstieg antinukleärer Antikörper

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Anstieg des Serumkaliums

Gelegentlich: Anorexie, Appetitlosigkeit

Nicht bekannt: Abnahme des Serumnatriums

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: depressive Verstimmungen, Angst, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen einschließlich Somnolenz

Selten: Verwirrtheit

Nicht bekannt: Aufmerksamkeitsstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel

Gelegentlich: Vertigo, Parästhesien, Verlust des Geschmackssinns, Geschmacksstörungen

Selten: Tremor, Gleichgewichtsstörungen

Nicht bekannt: zerebrale Ischämie einschließlich ischämischem Schlaganfall und transitorischen ischämischen Attacken, Beeinträchtigung der psychomotorischen Fähigkeiten, Gefühl von Brennen, Parosmie

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen einschließlich verschwommenem Sehen

Selten: Konjunktivitis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Hörstörungen, Tinnitus

Herzkrankungen

Gelegentlich: Myokardischämie einschließlich Angina pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardien, Arrhythmien, Palpitationen, periphere Ödeme

Gefäßkrankungen

Häufig: Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkopen

Gelegentlich: Flush

Selten: Gefäßstenose, Hypoperfusion, Vasculitis

Nicht bekannt: Raynaud-Syndrom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe

Gelegentlich: Bronchospasmen einschließlich Verschlechterung von Asthma, geschwollene Nasenschleimhaut

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Entzündungen des Magen-Darm-Trakts, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen

Gelegentlich: Pankreatitis (Todesfälle wurden sehr selten in Verbindung mit ACE-Hemmern berichtet), Anstieg der Pankreasenzyme, Angioödem des Dünndarms, Schmerzen im Oberbauch einschließlich Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit

Selten: Glossitis

Nicht bekannt: Stomatitis aphthosa

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Anstieg der Leberenzymwerte und/oder des konjugierten Bilirubins

Selten: cholestatische Gelbsucht, Leberzellschäden

Nicht bekannt: akutes Leberversagen, cholestatische oder zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Ausschlag, insbesondere makulopapulös

Gelegentlich: Angioödem, in Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstruktion aufgrund der Angioödem tödlich sein; Pruritus, Hyperhidrose

Selten: exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse

Sehr selten: Lichtempfindlichkeit

Nicht bekannt: toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Pemphigus, Verschlechterung einer Psoriasis, psoriasiforme Dermatitis, pemphigoides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, Alopezie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelkrämpfe, Myalgien

Gelegentlich: Arthralgien

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Nierenfunktionsstörungen einschließlich akutem Nierenversagen, gesteigerte Urinausscheidung, Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, Anstieg des Serumharnstoffs, Anstieg des Serumkreatinins

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: vorübergehende erektile Impotenz, verminderte Libido

Nicht bekannt: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Brustschmerzen, Müdigkeit

Gelegentlich: Fieber

Selten: Asthenie

In Bezug auf Amlodipin

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Leukopenie, Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: allergische Reaktionen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Hyperglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst), Schlaflosigkeit, Depression

Selten: Verwirrtheit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit (insbesondere zu Beginn der Behandlung)

Gelegentlich: Tremor, Geschmacksstörungen, Synkopen, Hypästhesien, Parästhesien

Sehr selten: erhöhter Muskeltonus, periphere Neuropathie

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen (einschließlich Diplopie)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

Herzkrankungen

Häufig: Palpitationen

Sehr selten: Myokardinfarkt, Arrhythmien (einschließlich Bradykardien, ventrikuläre Tachykardien und Vorhofflimmern)

Gefäßkrankungen

Häufig: Hautrötung

Gelegentlich: Hypotonie

Sehr selten: Vasculitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe, Rhinitis

Sehr selten: Husten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Bauchschmerzen

Gelegentlich: Erbrechen, Dyspepsie, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung), Mundtrockenheit

Sehr selten: Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Gelbsucht*, Hepatitis*

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Ausschläge, Exantheme



Sehr selten: Angioödeme, Erythema multiforme, Urtikaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lichtempfindlichkeit

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Knöchelschwellungen

Gelegentlich: Arthralgien, Myalgien, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Miktionsstörungen, Nykturie, vermehrtes Wasserlassen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Impotenz, Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Ödeme, Müdigkeit

Gelegentlich: Brustschmerzen, Schwächegefühl, Schmerzen, Unwohlsein

Untersuchungen

Gelegentlich: Gewichtszunahme oder -abnahme

Sehr selten: erhöhte Leberenzymwerte*

* meistens in Verbindung mit Cholestase

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

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

4.9 Überdosierung

In Bezug auf Ramipril

Zu Symptomen einer Überdosierung von ACE-Hemmern gehören übermäßige Dilatation peripherer Gefäße (mit ausgeprägter Hypotonie, Schock), Bradykardie, Elektrolytstörungen und Nierenversagen. Der Patient sollte engmaschig überwacht werden und eine symptomatische und unterstützende Therapie erhalten. Zu möglichen Maßnahmen gehören eine primäre Detoxifikation (Magenspülung, Gabe eines Adsorptionsmittels) und Maßnahmen zur Wiederherstellung des hämodynamischen Gleichgewichts, wie die Gabe von 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 markante Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Es wurden Fälle von ausgeprägter und wahrscheinlich andauernder systemischer Hypotonie bis hin zum Schock, einschließlich Schock mit tödlichem Ausgang, berichtet.

Behandlung

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus von Ramipril

Ramiprilat, der aktive Metabolit des Prodrugs Ramipril, hemmt das Enzym Dipeptidylcarboxypeptidase I (auch bekannt als Angiotensin-Converting-Enzyme oder Kininase II). Dieses Enzym katalysiert in Plasma und Gewebe die Umwandlung von Angiotensin I in die aktive vasokonstriktorisch wirkende Substanz Angiotensin II und den Abbau des aktiven 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 auch eine Verminderung der Aldosteronsekretion. Im Durchschnitt sprachen Hypertoniker mit schwarzer Hautfarbe (afrokaribische Patienten), generell eine hypertensive Population mit niedriger Reninaktivität, geringer auf eine Monotherapie mit ACE-Hemmern an als Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe.

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

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

Die blutdrucksenkende Wirkung beruht auf dem direkten relaxierenden Einfluss auf die glatte Gefäßmuskulatur, der zu einem Rückgang des peripheren Gefäßwiderstands führt.

Wirkmechanismus von Amlodipin

Amlodipin hemmt den transmembranen Einstrom von Kalziumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen (Blockade der langsamen Kalziumkanäle oder Kalziumion-Antagonist).

Der genaue Mechanismus für die antianginöse Wirkung ist noch nicht vollständig bekannt, könnte jedoch die folgenden Mechanismen beinhalten:

- 1) Durch die Erweiterung der peripheren Arteriolen wird der periphere Widerstand (Nachlast) gesenkt. Da Amlodipin keine reflexartige Tachykardie verursacht, verringert sich der myokardiale Energieverbrauch und Sauerstoffbedarf.
- 2) Durch Dilatation der koronaren Hauptarterien und der koronaren Arteriolen sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen wird die Sauerstoffversorgung verbessert. Durch die oben beschriebenen Wirkmechanismen wird die myokardiale Sauerstoffversorgung verbessert, sogar bei Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal-Angina oder Variantenangina).



Pharmakodynamische Wirkungen

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

Bei Patienten mit Angina pectoris bewirkt die 1-mal tägliche Gabe eine Erhöhung der körperlichen Belastbarkeit, eine Verlängerung der Zeit bis zum nächsten Anfall und bis zur nächsten signifikanten ST-Streckensenkung sowie eine Abnahme der Anfallshäufigkeit und des Glyceroltrinitrat-Bedarfs.

Unter Amlodipin kam es zu keinen unerwünschten Auswirkungen auf den Stoffwechsel: Blutfettwerte, Blutzuckerspiegel und Serumharnsäure-Konzentration werden nicht beeinflusst. Amlodipin ist auch zum Einsatz bei Asthmapatienten geeignet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ramipril

Resorption

Ramipril wird nach oraler Anwendung schnell aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert: Maximale Plasmakonzentrationen von Ramipril werden innerhalb von 1 Stunde erzielt. Basierend auf der Recovery im Urin beträgt die Resorption mindestens 56 % und wird durch die Gegenwart von Nahrungsmitteln im Magen-Darm-Trakt nicht wesentlich beeinflusst. Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten Ramiprilat beträgt nach oraler Gabe von 2,5 mg und 5 mg Ramipril 45 %.

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

Verteilung

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

Metabolisierung

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

Elimination

Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt größtenteils renal.

Die Ramiprilat-Plasmakonzentrationen nehmen polyphasisch ab. Aufgrund der starken, sättigungsfähigen Bindung an ACE

und der langsamen Abspaltung vom Enzym zeigt Ramiprilat bei sehr niedrigen Plasmakonzentrationen eine verlängerte terminale Eliminationsphase.

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

Stillzeit

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

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

Amlodipin

Resorption

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

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt 21 l/kg Körpergewicht. Die Steady-State-Plasmakonzentration (5-15 ng/ml) wird nach 7-8-tägiger konsekutiver täglicher Einnahme erreicht. *In-vitro*-Studien konnten zeigen, dass 93-98 % des zirkulierenden Amlodipins an Plasmaproteine gebunden ist.

Metabolisierung und Elimination

Amlodipin wird größtenteils (zu etwa 90 %) von der Leber zu inaktiven Pyridinderivaten verstoffwechselt. 10 % der Ausgangs-

substanz und 60 % der inaktiven Metaboliten werden über den Urin und 20-25 % über die Fäzes ausgeschieden.

Die Plasmakonzentration nimmt biphasisch ab. Die terminale Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt etwa 35-50 Stunden und entspricht der 1-mal täglichen Gabe.

Die Gesamtclearance beträgt 7 ml/min/kg Körpergewicht (bei einem 60 kg Patienten: 25 Liter/Stunde). Bei älteren Patienten beträgt dieser Wert 19 Liter/Stunde.

Anwendung bei älteren Patienten

Die Zeitspanne bis zum Erreichen der maximalen Amlodipin-Plasmakonzentrationen ist bei älteren und jüngeren Patienten ähnlich. Bei älteren Patienten scheint die Amlodipin-Clearance herabgesetzt zu sein, was zu einer Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprechen den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Amlodipin wird größtenteils in inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. 10 % der Ausgangssubstanz wird über den Urin ausgeschieden. Änderungen der Plasmakonzentration von Amlodipin korrelieren nicht mit dem Schweregrad der Nierenfunktionsstörung. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können mit der üblichen Dosierung von Amlodipin behandelt werden. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Halbwertszeit von Amlodipin ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Bezug auf Ramipril

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

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

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



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

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

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

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

In Bezug auf Amlodipin
Reproduktionstoxizität

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

Beeinträchtigung der Fertilität

Die Gabe von Amlodipin hatte keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit von Ratten (Gabe bei Männchen über 64 Tage und bei Weibchen über 14 Tage vor der Paarung). Die verabreichten Dosierungen betragen bis zu 10 mg/kg/Tag. Dies entspricht dem 8-fachen der maximalen für Menschen empfohlenen Dosis von 10 mg, basierend auf mg/m². In einer weiteren Studie an Ratten wurden männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesitz 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 Spermiendichte und der Anzahl an reifen Spermatozoen und Sertoli-Zellen.

Kanzerogenes/mutagenes Potential

Bei Ratten und Mäusen, die über 2 Jahre Amlodipin im Futter erhielten in Dosierungen, die einer täglichen Dosis von 0,5 mg, 1,25 mg und 2,5 mg/kg/Tag entsprechen, zeigten sich keine Anzeichen von Kanzerogenität. Die höchste Dosis, die die Tiere dabei erhielten (bei Mäusen ähnlich, bei Ratten das 2-fache der maximal empfohlenen klinischen Dosierung* von 10 mg basierend auf mg/m²), war dabei bei Mäusen ähnlich hoch wie die maximal tolerierte Dosis, nicht jedoch bei Ratten.

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

* basierend auf einem 50 kg schweren Patienten

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselfüllung
Crospovidon (Typ B)
Hypromellose
mikrokristalline Cellulose
Glyceroldibehinat (Ph.Eur.)

Ramipril HEXAL plus Amlodipin 2,5 mg/2,5 mg
Kapselboden und Kapselkappe
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

Ramipril HEXAL plus Amlodipin 5 mg/5 mg
Kapselboden und Kapselkappe
Brillantblau FCF (E 133)
Allurarot (E 129)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

Ramipril HEXAL plus Amlodipin 10 mg/5 mg
Kapselboden
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

Kapselkappe
Brillantblau FCF (E 133)
Allurarot (E 129)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

Ramipril HEXAL plus Amlodipin 5 mg/10 mg
Kapselboden
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

Kapselkappe
Indigocarmin (E 132)
Azorubin (E 122)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

Ramipril HEXAL plus Amlodipin 10 mg/10 mg
Kapselboden und Kapselkappe
Indigocarmin (E 132)
Azorubin (E 122)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ramipril HEXAL plus Amlodipin 2,5 mg/2,5 mg
84284.00.00

Ramipril HEXAL plus Amlodipin 5 mg/5 mg
84285.00.00

Ramipril HEXAL plus Amlodipin 10 mg/5 mg
84286.00.00

Ramipril HEXAL plus Amlodipin 5 mg/10 mg
84287.00.00

Ramipril HEXAL plus Amlodipin 10 mg/10 mg
84288.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN

24.07.2012

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

**Zusätzliche Angaben der HEXAL AG zur Bioverfügbarkeit von
Ramipril HEXAL® plus Amlodipin 10 mg/10 mg Hartkapseln**

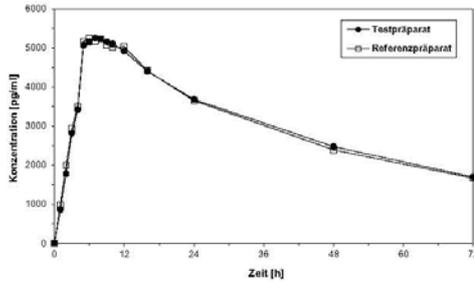
Eine im Jahr 2009 durchgeführte vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, randomisiert, cross-over, Nüchterngabe) an 37 männlichen Probanden 18-45 Jahre) ergab nach Einmalgabe im Vergleich zum Referenzpräparat:

Amlodipin

	<u>Testpräparat</u>	<u>Referenzpräparat</u>
C_{max} [pg/ml] maximale Plasmakonzentration	5821,2 ± 1316,7	5870,5 ± 1314,6
t_{max} [h] Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	7,41 ± 2,03	7,22 ± 1,89
$AUC_{(0-72)}$ [pg/ml*h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	221896,1 ± 59834,6	220692,7 ± 57983,3

Angabe der Werte als arithmetische Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung)

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Amlodipin im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

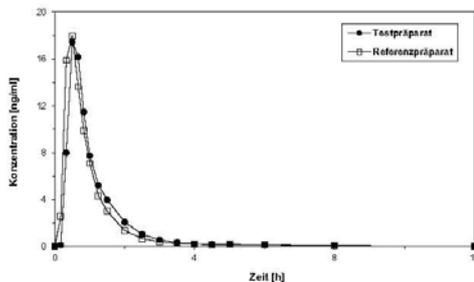


Ramipril

	<u>Testpräparat</u>	<u>Referenzpräparat</u>
C_{max} [ng/ml] maximale Plasmakonzentration	22,92 ± 11,78	22,55 ± 10,91
t_{max} [h] Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	0,69 ± 0,46	0,54 ± 0,26
$AUC_{(0-12)}$ [ng/ml*h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	15,95 ± 8,15	15,59 ± 8,76

Angabe der Werte als arithmetische Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung)

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Ramipril im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigelegte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriftenartikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>Beispiel für HTA-Dokument</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000