

## Fallbeispiel Frau Baum

### Patientin

Name: Erika Baum  
Adresse: Jägerstr. 59, 10117 Berlin  
Telefon: 030/50005632  
Geb: 03.05.1955

Frau Baum ist eine Stammkundin mit Kundendatei. Sie geht aufgrund von Kniebeschwerden am Stock, geistig wirkt sie noch sehr fit. Sie ist seit zwei Jahren Witwe und lebt zusammen mit ihrer Tochter in einem Haus. Sie macht oft einen traurigen Eindruck.

Frau Baum erzählt Ihnen bei der Einlösung ihrer Rezepte vom Diabetologen, dass ihre Niere nicht mehr gut funktioniert. Der Diabetologe hat daher die Metformin-Dosis angepasst. Ihr Hausarzt hat sie für die kommende Woche einbestellt, da werden die Nierenwerte auch Thema sein.

Sie ist daher gerne bereit, bei der neuen Dienstleistung mitzumachen. Sie unterschreibt die Vereinbarung und die Entbindung von der Schweigepflicht für ihren Hausarzt und den Diabetologen. Sie bitten Frau Baum, alle ihre Medikamente (außer kühlpflichtige), Einnahmelisten sowie aktuelle Arzt- oder Entlassbriefe gleich am nächsten Tag mitzubringen.

Vor dem Gespräch schauen Sie sich die Medikationshistorie an und übertragen die Daten in den Dokumentationsbogen für das Patientengespräch. Zudem führen Sie einen Interaktions-Check durch und prüfen auf mögliche Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln.

Die Kontaktdaten von Frau Baums behandelnden Ärzt\*innen liegen Ihnen vor.

## Fallbeispiel Frau Baum

Medikationshistorie in der Apotheke des letzten Quartals (Stand 23.06.2022):

Bezugsdatum	Artikelname	Packung
01.04.2022	Trulicity 4,5 mg PEN	12St
01.04.2022	Metformin ratiopharm 850 mg FTA	180St
01.04.2022	Vitamin B-Komplex ratiopharm KPS	120St
03.05.2022	Agomelatin Mylan 25 mg FTA	98St
03.05.2022	Ramipril Abz 5 mg TAB	100St
03.05.2022	L-Thyroxin Hexal 175 TAB	100St
03.05.2022	Simvastatin Stada 40 mg FTA	100St
03.05.2022	Bisoprolol Stada 5 mg FTA	100St
03.05.2022	Pantoprazol beta 20 mg TMR	98St
03.05.2022	Limptar N FTA	80St
03.05.2022	Trospium Aristo 30 mg FTA	100St
23.06.2022	Vitamin B-Komplex ratiopharm KPS	120St
23.06.2022	Trulicity 4,5 mg PEN	12St
23.06.2022	Metformin ratiopharm 500 mg FTA	120St

## Fallbeispiel Frau Baum

### Zusammenfassung des Patientengesprächs

In dem Beutel mit Medikamenten von Frau Baum finden sich folgende Arzneimittel:

AM (Brown Bag)	Dosierung laut Patientin/Einnahmeliste	Indikation laut Patientin
Trulicity 4,5 mg PEN	1 x wöchentl.	Diabetes Typ 2
Agomelatin Mylan 25 mg FTA	Zur Nacht	leichte Depression
Ramipril Abz 5 mg TAB	1-0-1	Herz
L-Thyroxin Hexal 175 TAB	1-0-0	Schilddrüsen- unterfunktion
Metformin ratiopharm 500 mg FTA	1-0-1 (NEU)	Diabetes Typ 2
Simvastatin Stada 40 mg FTA	0-0-½	Cholesterin
Bisoprolol Stada 5 mg FTA	1-0-0	Herz
Pantoprazol beta 20 mg TMR	0-0-1	Magen
Limptar N FTA	0-0-1 (manchmal 2)	Wadenkrämpfe
Trospium Aristo 30 mg FTA	½-0-½	Dranginkontinenz
Vitamin B-Komplex ratiopharm KPS	1-0-0	„Kribbeln der Beine“
Schlafsterne TAB	b. B. ca. 2 x pro Woche	zum Einschlafen
Vomex A Dragees 50 mg UTA	Bei Bedarf (ca. 1-2 x pro Woche)	Übelkeit

Die Dauermedikations-Arzneimittel nimmt Frau Baum zu einer Mahlzeit ein, außer L-Thyroxin (halbe Stunde vor dem Frühstück) und Agomelatin (zur Nacht). Sie verwendet zum Stellen eine Dosette und nutzt zum Bestücken die vollständige Einnahmeliste aller Rx-Arzneimittel ihres Hausarztes, die sie zum Termin mitgebracht hat (die Angaben zur Dosierung stimmten mit Frau Baums Angaben überein – auch die Arzneimittel des Diabetologen waren aufgeführt). Die Änderung beim Metformin stand auf dem Rezept und konnte von Frau Baum benannt werden – vorher 1-0-1 bei 850 mg Metformin). Die Indikationen kann Frau Baum alle aus dem Kopf benennen.

## Fallbeispiel Frau Baum

Sie ist Nichtraucherin, Alkohol, Grapefruit oder Grapefruitsaft nimmt sie nie zu sich. Hinweise auf eine falsche Lagerung ergeben sich aus dem Gespräch nicht.

Frau Baum nimmt seit über einem halben Jahr an einem Diätprogramm des Diabetologen teil, um abzunehmen und um ihre Nierenwerte zu stabilisieren. Damals wurde Trulicity neu angesetzt und langsam hochtitriert. Einem mitgebrachten Arztbrief des Diabetologen an den Hausarzt entnehmen Sie, dass Frau Baums GFR zurzeit 40 mL/Min beträgt, bei einer Körpergröße von 1,60 und einem Gewicht von 90 kg.

Frau Baum berichtet im Gespräch von einigen Beschwerden: sie hat Kribbeln in den Füßen und den Beinen – der Diabetologe hat ihr daher die B-Vitamine empfohlen. Muskelkrämpfe in den Waden hat sie ebenfalls. Seit sie Limptar nimmt, fühlt sie sich deutlich besser. An Tagen, an denen sie viel läuft, nimmt sie manchmal aber auch zwei Tabletten. Früher hat Frau Baum Magnesium eingenommen, das hatte jedoch keinen Effekt.

Sie hat auch öfter mit Übelkeit zu tun: sie führt das auf das Trulicity zurück. Gelegentlich nimmt sie daher Vomex ein, das ihre Tochter aus einer anderen Apotheke mitgebracht hat. Auch die Schlafsterne hat sie von der Tochter. Diese nimmt sie bei Bedarf etwa 2 x pro Woche, wenn sie nicht einschlafen kann.

Während des Gesprächs bittet Frau Baum um ein Glas Wasser und erzählt, dass sie in letzter Zeit häufig mit Mundtrockenheit zu tun hat.

Als wichtigste gesundheitliche Ziele für sich nennt Frau Baum die weitere Gewichtsreduktion, eine Verbesserung ihrer Nierenwerte und die Reduktion der von ihr benannten Nebenwirkungen.

### **Aufgaben:**

1. Tragen Sie die Informationen aus der Medikationsdatei der Apotheke in die Arbeitshilfe „Datenerfassung“ ein.
2. Schauen Sie sich die Ergebnisse des Interaktions-Checks und die Informationen der ABDA-Datenbank an und diskutieren Sie, ob sich hieraus Fragen für das Patientengespräch ergeben.
3. Dokumentieren Sie das Patientengespräch mit der Arbeitshilfe „Datenerfassung“. Gibt es arzneimittelbezogene Probleme, die Sie direkt im Gespräch mit dem Patienten besprechen möchten?
4. Führen Sie eine pharmazeutische AMTS-Prüfung durch. Nutzen Sie hierfür auch die vorliegenden Fachinformationen. Für die Dokumentation von detektierten Problemen verwenden Sie die Arbeitshilfe „Dokumentationsbogen arzneimittelbezogener Probleme (ABP)“.

## Patient Safety Check



? Alter: unbekannt

Übergabeparameter &gt;

[Interaktion \(8\)](#) [Lebensmittel-IA \(4\)](#) [Doppelmedikation \(10\)](#) [Unverträglichkeit](#) [Geschlecht \(-\)](#) [Allergie](#) [Alter](#) [Erkrankung](#)[Produktinformation](#)

## METFORMIN axcount 850 mg Filmtabletten

Metformin axcount 850mg  
(Filmtabletten, Axcou...)

— Alkohol und alkoholhaltige Getränke

Erhöhte Gefahr einer Laktatazidose  
schwerwiegend  
Datenlage schwach

## SIMVASTATIN-1A Pharma 40 mg Filmtabletten

Simvastatin-1A Pharma 40mg  
(Filmtabletten, 1A Pharma)

← Grapefruit, Pomelo

Stark erhöhte Plasmakonzentrationen der Cholester...  
schwerwiegend  
Datenlage gut

## RAMIPRIL AbZ 5 mg Tabletten

Ramipril AbZ 5mg (Tabletten, AbZ-  
Pharma)

— Kalium (natriumarmer Salzersatz)

Erhöhte Hyperkaliämie-Gefahr  
mittelschwer  
Datenlage hinreichend

## AGOMELATIN Mylan 25 mg Filmtabletten

Agomelatin Mylan 25mg (Filmtabletten, Viatris Healthcare)

← Grillgerichte, Rauchen

Verminderte Wirksamkeit der betroffenen Stoffe möglich  
gering  
Datenlage hinreichend

# Frau Baum Lebensmittel-IA

♀ Alter: 67

## METFORMIN axcount 850 mg Filmtabletten

Metformin axcount  
850mg (Filmtabletten,  
Axcount)

— Alkohol und  
alkoholhaltige Getränke

Erhöhte Gefahr einer Laktatazi...  
**schwerwiegend**  
Datenlage schwach

### WARNMELDUNG

Betroffene Stoffe	Metformin - Alkohol und alkoholhaltige Getränke
Häufigkeit	nicht bekannt
Pharmakologischer Effekt (Kurzfassung)	Erhöhte Gefahr einer Laktatazidose
Nebenwirkungen	Laktatazidose
mögliche Symptome	Bauchschmerzen, Beschleunigter Puls (Tachykardie), Schläfrigkeit, Übelkeit, Vertiefte Atmung bei normaler Atemfrequenz
Risikofaktoren	Alkoholabhängigkeit, Ateminsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 (instabile Stoffwechsellage), Diabetes mellitus Typ 2 (instabile Stoffwechsellage), Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörung, Mangelernährung, Niereninsuffizienz (chronisch), Patient (geriatrisch, ab 75 Jahre)
weitere Risikofaktoren	Hypoxie, Dehydratation, akute schwere Infektionen und hohe Dosierung.

### MAßNAHMEN

Weitere Empfehlungen	Bei alkoholabhängigen Patienten ist Metformin kontraindiziert. Alkohol soll während einer Behandlung mit Metformin möglichst gemieden werden vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren.
----------------------	--

### EXPERTENWISSEN

Interagierende Stoffe	Metformin (peroral) - Alkohol und alkoholhaltige Getränke
Datengrundlage	Fachinformation, klinische Studie mit Patienten, übereinstimmende Fallberichte
Pharmakologische Plausibilität	Mechanismus belegt
Pharmakologischer Effekt	Der Genuss großer Mengen an Alkohol (Alkoholvergiftung) während der Behandlung mit Metformin erhöht die Gefahr von Laktatazidosen. Laktatazidosen sind selten, aber lebensbedrohlich; ohne rasche Behandlung ist die Mortalität hoch. Symptome sind zu Beginn gastrointestinale Störungen wie Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen, später kommen Muskelschmerzen, Hyperventilation, Durst, Lethargie und Koma dazu. Alkohol kann auch die Blutglucose-Konzentration senken und so die blutzuckersenkende Wirkung von Metformin verstärken.

Mechanismus	Biguanide vermindern in Abhängigkeit von der Plasmakonzentration die Gluconeogenese aus Alanin, Pyruvat und Lactat. Außerdem entsteht durch vermehrte anaerobe Glykolyse mehr Lactat, das darüber hinaus in der Leber langsamer abgebaut wird. Ethanol kann die Lactatkonzentration weiter anheben: die Oxidation von Alkohol in der Leber ist gekoppelt mit der Reduktion von NAD zu NADH <sub>2</sub> . Der Abbau größerer Alkoholmengen führt zu einem Überschuss an NADH <sub>2</sub> , was eine verstärkte Reduktion von Pyruvat zu Lactat bewirkt.
Maßnahmen	Bei alkoholabhängigen Patienten ist Metformin kontraindiziert. Alkohol soll während einer Behandlung mit Metformin möglichst gemieden werden vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren. In kleinen Mengen (entsprechend etwa 12 ml Alkohol) und in Verbindung mit einer Mahlzeit ist gelegentlicher Alkoholkonsum erlaubt.
Wichtige Hinweise	Leberinsuffizienz, mäßige und schwere Nierenfunktionsstörungen sowie Krankheiten, die eine Gewebshypoxie herbeiführen können (dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, frischer Myokardinfarkt), prädisponieren für eine Laktatazidose und gelten deshalb als Kontraindikationen für Metformin. Vorsicht ist auch geboten bei Mangelernährung, Fasten, hohem Lebensalter und hoher Dosierung. 12 ml Alkohol entsprechen etwa einem kleinen Glas Bier (250 ml), einem Glas Wein (125 ml) oder einem Gläschen starker Spirituosen von 33 Volumenprozent Alkohol (40 ml).
Literatur	Fachinformation Glucophage®, Merck Serono GmbH (aktueller Stand) Ryder, R.E.J. et al., Br. J. Clin. Pract. 38, 229-232 (1984) Wiholm, B.E. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. 44, 589-591 (1993) van Berlo-van de Laar, I.R.F. et al., J. Clin. Pharm. Ther. 36, 376-382 (2011) Suzuki, K. et al., J. Med. Case Rep. 12, 280 (2018) Krzymien, J. et al., Pol. Arch. Med. Wewn. 123, 91-97 (2013) Schaffalitzky de Muckadell, O.B. et al., Acta Med. Scand. 206, 269-273 (1979) HE B. et al., Pharmaceutical Care and Research 20(3): 238-239 (2020)
ABDATA-Interaktionsnummer	53602
Bearbeitungsstand	2019-12-15

## SIMVASTATIN-1A Pharma 40 mg Filmtabletten

Simvastatin-1A Pharma 40mg (Filmtabletten, 1A Pharma)	← Grapefruit, Pomelo	Stark erhöhte Plasmakonzentra... <b>schwerwiegend</b> Datenlage gut
<b>WARNMELDUNG</b>		
Betroffene Stoffe	Simvastatin ← Grapefruit, Pomelo	
Häufigkeit	nicht bekannt	

Pharmakologischer Effekt (Kurzfassung)	Stark erhöhte Plasmakonzentrationen der Cholesterol-Synthese-Hemmer möglich
Nebenwirkungen	Rhabdomyolyse
mögliche Symptome	Muskelschmerzen, Muskelschwäche, Verfärbung des Urins
Risikofaktoren	Alkoholmissbrauch, Diabetes mellitus, Drogenabhängigkeit, Gallenwegsobstruktion, HIV-Infektion, Hypothyreose, Körperaktivität (übermäßig), Leberfunktionsstörung, Niereninsuffizienz (chronisch), Organtransplantation (Zustand nach), Patient (geriatrisch, ab 75 Jahre), Untergewicht (BMI < 18,5 kg/m <sup>2</sup> ), Vitamin D-Mangel
weitere Risikofaktoren	Weibliches Geschlecht, asiatische Abstammung, inflammatorische oder erblich bedingte metabolische neuromuskuläre Krankheiten (z. B. Glykogen-Speicherkrankheit Typ V (McArdle-Krankheit), Carnitin-Palmitoyl-Transferase-Mangel (CPT-II-Mangel), Myoadenylat-Desaminase-Mangel), akute Infektionen, schweres Trauma, größere operative Eingriffe oder präoperative Phase, früheres Auftreten von Muskel-, Gelenk- oder Sehnenschmerzen, Myopathie in der Vorgeschichte oder Familie und erhöhte Kreatinkinase in der Vorgeschichte sind außerdem Risikofaktoren für eine Statin-assoziierte Myopathie.

#### MAßNAHMEN

Weitere Empfehlungen	Grapefruits, grapefruitartige Früchte (z.B. Pomelo) und Grapefruit-Zubereitungen sollen während der Therapie mit den genannten CSE-Hemmern möglichst gemieden werden.
----------------------	---

#### EXPERTENWISSEN

Interagierende Stoffe	Simvastatin (peroral) ← Grapefruit, Pomelo
Datengrundlage	Fachinformation, übereinstimmende klin. Studien mit Probanden, übereinstimmende Fallberichte
Pharmakologische Plausibilität	Mechanismus belegt
Pharmakologischer Effekt	Genuss von Grapefruits (Citrus paradisi L.) bzw. Grapefruitsaft während einer Therapie mit Lovastatin, Simvastatin oder Atorvastatin kann die Plasmakonzentrationen der betroffenen CSE-Hemmer (Statine) stark erhöhen. Myopathien mit Muskelschmerzen und -schwäche sowie Dunkelfärbung des Urins werden mit erhöhten Plasmakonzentrationen der CSE-Hemmer in Verbindung gebracht und wurden in Einzelfällen für die Kombination mit Grapefruitsaft beschrieben.

## Mechanismus

Wahrscheinlich beruht die Wechselwirkung auf einer irreversiblen Hemmung von CYP3A4 durch Grapefruit-Flavonoide (Naringenin, 6',7'-Dihydroxybergamottin) in der Darmwand, das die betroffenen Statine oxidativ abbaut. Die Hemmung des intestinalen CYP3A4 beginnt wenige Stunden nach Einnahme von Grapefruit und hält einige Tage an. Die interindividuellen Unterschiede im Ausmaß der Wechselwirkung sind groß.

Bei Einnahme von Simvastatin zusammen mit Grapefruitsaft, dreimal 200 ml täglich, wurde eine durchschnittlich 13-Fach erhöhte Bioverfügbarkeit gefunden. Bei Einnahme mit 24 h Abstand war die Bioverfügbarkeit nur noch auf das Doppelte erhöht; nach 3-7 Tagen war der hemmende Effekt des Grapefruitsaftes nicht mehr nachweisbar.

Bei Einnahme von Lovastatin zusammen mit Grapefruitsaft, dreimal 200 ml täglich, wurde eine durchschnittlich 15-Fach erhöhte Bioverfügbarkeit gefunden.

Grapefruitsaft, 200 ml dreimal täglich für 3 Tage, erhöhte die AUC von Atorvastatin in Schnitt um das 3,3-Fache, hatte aber keinen Effekt auf Pravastatin. In weiteren Studie erhöhte Grapefruitsaft, 250 ml viermal täglich für 4 Tage, die AUC von Atorvastatin im Schnitt um 83 %, die von Pitavastatin nur um 13 %.

Fluvastatin, Pitavastatin und Pravastatin werden nur in geringem Ausmaß oder gar nicht durch CYP3A4 abgebaut und sind nicht von der Interaktion betroffen.

## Maßnahmen

Wegen der großen Unterschiede im Ausmaß und der relativ langen Dauer der CYP3A4-Hemmung durch Grapefruit sollen während der Therapie mit den genannten CSE-Hemmern Grapefruits, grapefruitartige Früchte (z.B. Pomelo) und Grapefruit-Zubereitungen möglichst gemieden werden; die CSE-Hemmer sollen nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

## Wichtige Hinweise

Risikofaktoren für eine Statin-assoziierte Myopathie sind höheres Lebensalter, niedriger BMI, weibliches Geschlecht, asiatische Abstammung, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Organtransplantationen, Hypothyreose, inflammatorische oder erblich bedingte metabolische neuromuskuläre Krankheiten (z. B. Glykogen-Speicherkrankheit Typ V (McArdle-Krankheit), Carnitin-Palmitoyl-Transferase-Mangel (CPT-II-Mangel), Myoadenylat-Desaminase-Mangel), Diabetes mellitus, Vitamin-D-Mangel, akute Infektionen, schweres Trauma, größere operative Eingriffe oder präoperative Phase, Alkoholmissbrauch, früheres Auftreten von Muskel-, Gelenk-, oder Sehnenschmerzen, Myopathie in der Vorgeschichte oder Familie, erhöhte Kreatinkinase in der Vorgeschichte und übermäßige Körperaktivität (z. B. Leistungssport).

Literatur	Dreier, J.P. et al., Neurology 62, 670 (2004) Fachinformation Sortis®, Pfizer Pharma GmbH (aktueller Stand) Kantola, T. et al., Clin. Pharmacol. Ther. 63, 397-402 (1998) Lilja, J.J. et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 58, 56-60 (2004) Lilja, J.J. et al., Clin. Pharmacol. Ther. 64, 477-483 (1998) Lilja, J.J. et al., Clin. Pharmacol. Ther. 66, 118-127 (1999) Lilja, J.J. et al., Clin. Pharmacol. Ther. 68, 384-390 (2000) Rogers, J.D. et al., Clin. Pharmacol. Ther. 66, 358-366 (1999) Ando, H. et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 60, 494-497 (2005) Mazokopakis, E.E., Intern. Med. J. 38, 364-367 (2008) Fachinformation Lovastatin-ratiopharm®, Ratiopharm GmbH (aktueller Stand) Fachinformation Zocor®, MSD Dieckmann Arzneimittel GmbH (aktueller Stand) Stroes, E.S. et al., Eur. Heart J. 36, 1012-1022 (2015)
ABDATA-Interaktionsnummer	20429
Bearbeitungsstand	2019-08-15

## RAMIPRIL AbZ 5 mg Tabletten

Ramipril AbZ 5mg (Tabletten, AbZ-Pharma)	— Kalium (natriumarmer Salzersatz)	Erhöhte Hyperkaliämie-Gefahr <b>mittelschwer</b> Datenlage hinreichend
--	------------------------------------	--

### WARNMELDUNG

Betroffene Stoffe	Ramipril - Kalium (natriumarmer Salzersatz)
Häufigkeit	nicht bekannt
Pharmakologischer Effekt (Kurzfassung)	Erhöhte Hyperkaliämie-Gefahr
Nebenwirkungen	Hyperkaliämie
mögliche Symptome	Missempfindungen, Muskelschwäche, Unregelmäßiger Herzschlag
Risikofaktoren	Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz (chronisch), Patient (älter, ab 65 Jahre), Patient (geriatrisch, ab 75 Jahre)
weitere Risikofaktoren	Behandlung mit weiteren Arzneimitteln, die das Serum-Kalium erhöhen können (z. B. kaliumretinierende Diuretika, Angiotensin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, nicht-steroidale Antiphlogistika, Ciclosporin, Tacrolimus, Heparinoide, Trimethoprim, Drospirenon).

### MAßNAHMEN

Weitere Empfehlungen	Während der Behandlung mit ACE-Hemmern kein natriumarmes Salzersatz-Präparate verwenden, auch wenn zusätzlich ein kaliuretisches Diuretikum gegeben wird
----------------------	--

### EXPERTENWISSEN

Interagierende Stoffe	Ramipril (invasiv, peroral) - Kalium (natriumarmer Salzersatz)
Datengrundlage	Fachinformation, übereinstimmende klin. Studien mit Patienten

Pharmakologische Plausibilität	plausibler Mechanismus
Pharmakologischer Effekt	Die Verwendung natriumarmer, kaliumhaltiger Salzersatz-Präparate während der Behandlung mit ACE-Hemmern kann eine Hyperkaliämie begünstigen. Symptome einer Hyperkaliämie sind Parästhesien, Muskelschwäche, Bradykardie und EKG-Veränderungen. Eine Hyperkaliämie kann sich recht schnell entwickeln.
Mechanismus	Additive Effekte: ACE-Hemmer reduzieren über eine Hemmung der Angiotensin-II-Bildung die Aldosteronkonzentration im Plasma und wirken dadurch kaliumretinierend. Im Verlauf des ersten Jahres der Behandlung mit einem ACE-Hemmer entwickelte sich bei etwa 10 % der Patienten eine Hyperkaliämie. Durch zusätzliche Kaliumgaben wird die Kalium-Serumkonzentration weiter erhöht. Dies betrifft auch natriumarme Salzersatzpräparate, die meist ein Gemisch von Kaliumsalzen enthalten.
Maßnahmen	Während der Behandlung mit ACE-Hemmern ist die Verwendung natriumarmer Salzersatz-Präparate zu vermeiden, selbst wenn zusätzlich kaliuretische Diuretika (Thiazide, Schleifendiuretika) gegeben werden.
Wichtige Hinweise	Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie sind höheres Lebensalter, Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus sowie die Behandlung mit weiteren Arzneimitteln, die das Serum-Kalium erhöhen können (z. B. kaliumretinierende Diuretika, Angiotensin-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, nicht-steroidale Antiphlogistika, Ciclosporin, Tacrolimus, Heparinoide, Trimethoprim, Drosiprenon).
Literatur	Swales, J.D., Br. Med. J. 303, 1084-1085 (1991) Tolstoi, L.G. et al., Hosp. Pharm. 31, 221-228 (1996) Doorenbos, C.J. et al., Br. Med. J. 326, 35-36 (2003) Ray, K.K. et al., J. Hum. Hypertens. 13, 717-720 (1999) Hoyt, R.E., J. Am. Med. Assoc. 256, 1726 (1986) Fachinformation Enalapril-ratiopharm®, Ratiopharm GmbH (aktueller Stand) Fachinformation Delix®, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (aktueller Stand) Fachinformation Captopril AL®, Aliud Pharma GmbH (aktueller Stand)
ABDATA-Interaktionsnummer	58324
Bearbeitungsstand	2018-12-15

## AGOMELATIN Mylan 25 mg Filmtabletten

Agomelatin Mylan 25mg ← (Filmtabletten, Viatris Healthcare)	Grillgerichte, Rauchen	Verminderte Wirksamkeit der b... <b>gering</b> Datenlage hinreichend
<b>WARNMELDUNG</b>		
Betroffene Stoffe	Agomelatin ← Grillgerichte, Rauchen	
Häufigkeit	nicht bekannt	

Pharmakologischer Effekt (Kurzfassung)

Verminderte Wirksamkeit der betroffenen Stoffe möglich

## MAßNAHMEN

Weitere Empfehlungen

Betroffene Arzneistoffe individuell nach den klinischen Wirkungen dosieren; rauchende Patienten benötigen wahrscheinlich höhere Dosen. Bei Aufgabe des Rauchens, ist die Dosierung individuell angepasst über einige Tage oder Wochen wieder zu vermindern.

## EXPERTENWISSEN

Interagierende Stoffe

Agomelatin (intraoral, peroral) ← Grillgerichte, Rauchen

Datengrundlage

Fachinformation, übereinstimmende klin. Studien mit Probanden, theoretische Ableitung

Pharmakologische Plausibilität

plausibler Mechanismus

Pharmakologischer Effekt

Bei Rauchern können die Wirkungen von Arzneistoffen, deren Abbau vor allem durch CYP1A2 katalysiert wird (Agomelatin, Cinacalcet, Clomipramin, Duloxetin, Erlotinib, Melatonin, Mexiletin, Rasagilin, Riluzol, Riociguat, Ropinirol, Tizanidin), vermindert und/oder verkürzt sein. Nach Aufgabe des Rauchens ist vermehrt mit unerwünschten Wirkungen zu rechnen.

Mechanismus

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (in Tabakrauch und Grillgerichten) induzieren CYP1A2 und möglicherweise weitere Cytochrom-P-450-abhängige Enzyme, die den oxidativen Metabolismus der entsprechenden Substrate katalysieren. Das Ausmaß der Induktion korreliert schwach mit der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten; die interindividuellen Unterschiede der CYP1A2-Aktivität sind groß. Die Enzyminduktion geht nach Aufgabe des Rauchens allmählich über einige Tage oder Wochen wieder zurück.

Rauchen verringerte die Bioverfügbarkeit von Erlotinib um 50—60 %; die Clearance von Cinacalcet war bei Rauchern um 36—38 % höher als bei Nichtrauchern. Für Duloxetin wurden bei Rauchern um etwa die Hälfte verminderte Plasmakonzentrationen gefunden. Das Gleiche gilt für Riociguat.

Maßnahmen

Die betroffenen Arzneistoffe sollen individuell nach den klinischen Wirkungen dosiert werden. Es ist damit zu rechnen, dass rauchende Patienten höhere Dosen benötigen. Bei Patienten, die — wie generell empfohlen — das Rauchen aufgeben, ist die Dosierung individuell angepasst über einige Tage oder Wochen wieder zu vermindern.

Wichtige Hinweise

Patienten, die regelmäßig Grillgerichte zu sich nehmen, könnten ebenfalls von dieser Wechselwirkung betroffen sein.

## Literatur

Fachinformation Azilect®, Teva Pharma GmbH (aktueller Stand)  
Fachinformation Yentreve®, Lilly Deutschland GmbH (aktueller Stand)  
Fachinformation Mimpara®, Amgen Europe B.V. (aktueller Stand)  
Fachinformation Riluzol-ratiopharm®, Ratiopharm GmbH (aktueller Stand)  
Fachinformation Tarceva®, Roche Pharma AG (aktueller Stand)  
Schein, J.R., Ann. Pharmacother. 29, 1139-1148 (1995)  
Labbé, L. et al., Ther. Drug Monit. 5, 492-498 (2004)  
Fachinformation Circadin®, RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Ltd. (aktueller Stand)  
Grech-Bélanger, O. et al., Clin. Pharmacol. Ther. 37, 638-643 (1985)  
Faber, M.S. et al., Clin. Pharmacol. Ther. 76, 178-184 (2004)  
Fachinformation Sirdalud®, Novartis Pharma GmbH (aktueller Stand)  
Fachinformation Adempas®, Bayer Pharma AG (aktueller Stand)  
Fachinformation Requip®, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (aktueller Stand)  
Fachinformation Anafranil®, Riemser Pharma GmbH (aktueller Stand)  
Fachinformation Valdoxan®, Les Laboratoires Servier (aktueller Stand)  
Fachinformation Namuscla®, Lupin Europe GmbH (aktueller Stand)  
Tancredi, N. et al., J. Am. Pharm. Assoc. 60, e117-e120 (2020)

ABDATA-  
Interaktionsnummer

21565

Bearbeitungsstand

2019-02-01

---

## **BISOPROLOL STADA 5 mg Filmtabletten**

Keine Interaktion gefunden

---

## **LIMPTAR N Filmtabletten**

Keine Interaktion gefunden

---

## **L-THYROX HEXAL 175 Mikrogramm Tabletten**

Keine Interaktion gefunden

---

## **TRULICITY 4,5 mg Injektionslösung i.e.Fertigpen**

Keine Interaktion gefunden

---

## **PANTOPRAZOL beta 20 mg magensaftres.Tabletten**

Keine Interaktion gefunden

# Interaktionscheck Frau Baum

## vor Patientengespräch

o Alter: 67

L-Thyrox HEXAL 175 Mikrogramm (Tabletten, Hexal)	←	Pantoprazol beta 20mg (Tabletten magensaftresistent, Betapharm)	Verminderte Wirksamkeit von L... <b>mittelschwer</b> Datenlage schwach
--	---	---	--

### WARNMELDUNG

Betroffene Stoffe	Levothyroxin ← Pantoprazol
Häufigkeit	nicht bekannt
Pharmakologischer Effekt (Kurzfassung)	Verminderte Wirksamkeit von Levothyroxin
Nebenwirkungen mögliche Symptome	Hypothyreose (arzneimittelinduziert) Gewichtszunahme, Körperlicher Leistungsabfall, Müdigkeit

### MAßNAHMEN

Dosis- bzw. Intervallanpassung	Die Dosierung von Levothyroxin nach Bedarf anpassen.
Weitere Empfehlungen	TSH-Spiegel überwachen.

### MONITORING

Messwerte für Monitoring	TSH (Thyreotropin)
--------------------------	--------------------

### EXPERTENWISSEN

Interagierende Stoffe	Levothyroxin (peroral) ← Pantoprazol (peroral)
Datengrundlage	Fachinformation, uneinheitliche klinische Studien mit Patienten
Pharmakologische Plausibilität	plausibler Mechanismus
Pharmakologischer Effekt	Protonenpumpenblocker können die Wirkungen von Levothyroxin abschwächen. Die Plasmakonzentrationen an Thyreotropin (TSH) können steigen. Symptome einer Hypothyreose (z. B. Müdigkeit, Antriebsschwäche, Obstipation, Frieren) können (erneut) auftreten.

Mechanismus	<p>Protonenpumpenblocker können die Absorption von Levothyroxin aus dem Darm sowie die Reabsorption aus dem enterohepatischen Kreislauf verringern. In einer Studie mit 10 Patienten musste die Dosis von Levothyroxin im Schnitt um 37 % erhöht werden, nachdem Omeprazol gleichzeitig verabreicht wurde. In weiteren Studien mit Patienten wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Protonenpumpenblockern und Levothyroxin erhöhte TSH-Werte gemessen, während eine Studie mit Omeprazol keine Änderung der TSH-Werte feststellen konnte.</p> <p>Studien in gesunden Probanden fanden bei gleichzeitiger Anwendung von Esomeprazol bzw. Pantoprazol und Levothyroxin hingegen keine Änderung der AUC von Levothyroxin.</p>
Maßnahmen	Bei gleichzeitiger Einnahme von Protonenpumpenblockern und Levothyroxin soll der TSH-Spiegel überwacht und bei Bedarf die Dosierung von Levothyroxin angepasst werden.
Literatur	<p>Fachinformation L-Thyroxin BC, Berlin-Chemie AG (aktueller Stand)</p> <p>Ananthakrishnan, S. et al., Thyroid 18, 493-498 (2008)</p> <p>Abi-Abib, R.d.C. et al., Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 58, 731-736 (2014)</p> <p>Irving, S.A. et al., Clin. Endocrinol. 82, 136-141 (2015)</p> <p>Centanni, M. et al., N. Engl. J. Med. 354, 1787-1795 (2006)</p> <p>Sachmechi, I. et al., Endocr. Pract. 13, 345-349 (2007)</p> <p>Trifirò, G. et al., Drug Invest. 35, 187-195 (2015)</p> <p>Vita, R. et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 99, 4481-4486 (2014)</p> <p>Dietrich, J.W. et al., Horm. Metab. Res. 38, 57-59 (2006)</p>
ABDATA-Interaktionsnummer	92481
Bearbeitungsstand	2022-02-01

Metformin axcount 850mg (Filmtabletten, Axcount)	← L-Thyrox HEXAL 175 Mikrogramm (Tabletten, Hexal)	Verminderte blutzuckersenkend... <b>mittelschwer</b> Datenlage schwach
<b>WARNMELDUNG</b>		
Betroffene Stoffe	Metformin ← Levothyroxin	
Häufigkeit	nicht bekannt	
Pharmakologischer Effekt (Kurzfassung)	Verminderte blutzuckersenkende Wirkung möglich	
Nebenwirkungen mögliche Symptome	Hyperglykämie Gesteigertes Durstgefühl mit vermehrtem Trinken sowie Harnausscheidung, Müdigkeit	
<b>MAßNAHMEN</b>		
Dosis- bzw. Intervallanpassung	Dosis der Antidiabetika nach Bedarf anpassen.	
Weitere Empfehlungen	Bei Veränderung des Schilddrüsenhormon-Status durch Schilddrüsenhormone oder Thyreostatika die Blutglucose besonders engmaschig überwachen.	
<b>MONITORING</b>		

Messwerte für Monitoring Blutglucose-Konzentrationen

## EXPERTENWISSEN

Interagierende Stoffe Metformin (invasiv, nasal, peroral) ← Levothyroxin (invasiv, peroral)

Datengrundlage Fachinformation, theoretische Ableitung

Pharmakologische Plausibilität plausibler Mechanismus

Pharmakologischer Effekt Bei Patienten, die mit Antidiabetika eingestellt sind, kann die Behandlung mit Schilddrüsenhormonen die blutzuckersenkende Wirkung im Verlauf von einigen Tagen abschwächen. Hyperglykämien können auftreten. Bei Gabe von Antidiabetika an Patienten, die mit Schilddrüsenhormonen dauerhaft euthyreot eingestellt sind, tritt keine Wechselwirkung auf.

Mechanismus Schilddrüsenhormone erhöhen über mehrere Mechanismen die Verfügbarkeit von Glucose, die für den beschleunigten Stoffwechsel benötigt wird. Erhöhte Kohlenhydratabsorption, gesteigerte Gluconeogenese und Glykolyse sowie vermehrte Reabsorption von Glucose in der Niere sind wahrscheinlich beteiligt. Die Glucose-induzierte Insulin-Sekretion wird durch Schilddrüsenhormone vermindert.

Maßnahmen Bei jeder Veränderung des Schilddrüsenhormon-Status durch Schilddrüsenhormone oder Thyreostatika muss die Blutglucose besonders engmaschig überwacht und die Dosis der Antidiabetika nach Bedarf angepasst werden.

Literatur Pandit, M.K. et al., Ann. Intern. Med. 118, 529-539 (1993)  
Fachinformation Euthyrox®, Merck Serono GmbH (aktueller Stand)  
Fachinformation Amaryl®, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (aktueller Stand)  
Fachinformation Actraphane®, Novo Nordisk A/S (aktueller Stand)  
Fachinformation Novonorm®, Novo Nordisk A/S (aktueller Stand)  
Müller, M.J. et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 63, 62-71 (1986)  
Fachinformation Thybon®, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (aktueller Stand)  
Celi, F. et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 96, 3466-3474 (2011)  
Lenzen, S. et al., Endocr. Rev. 5, 411-434 (1984)  
Fachinformation Galvus®, Novartis Europharm Ltd. (aktueller Stand)

ABDATA-Interaktionsnummer 5564

Bearbeitungsstand 2021-11-01

Metformin axcount  
850mg (Filmtabletten,  
Axcount)

— Ramipril AbZ 5mg  
(Tabletten, AbZ-  
Pharma)

Verstärkte blutzuckersenkende...  
**gering**  
Datenlage hinreichend

#### WARNMELDUNG

Betroffene Stoffe	Metformin - Ramipril
Häufigkeit	nicht bekannt
Pharmakologischer Effekt (Kurzfassung)	Verstärkte blutzuckersenkende Wirkung — Hypoglykämien nicht auszuschließen
Nebenwirkungen	Hypoglykämie
mögliche Symptome	Herzklopfen, Hunger, Rastlosigkeit (innere Unruhe), Schläfrigkeit, Schwitzen (Hyperhidrose) durch Medikamente, Zittern

#### MAßNAHMEN

Weitere Empfehlungen	Diabetiker auf die Möglichkeit einer Hypoglykämie hinweisen; Blutglucose-Konzentrationen während des ersten Monats der gleichzeitigen Behandlung besonders sorgfältig überwachen und ggf. Antidiabetika-Dosis anpassen.
----------------------	---

#### MONITORING

Messwerte für Monitoring	Blutglucose-Konzentrationen
--------------------------	-----------------------------

#### EXPERTENWISSEN

Interagierende Stoffe	Metformin (invasiv, peroral) - Ramipril (invasiv, peroral)
Datengrundlage	Fachinformation, uneinheitliche klinische Studien mit Patienten, übereinstimmende Fallberichte
Pharmakologische Plausibilität	plausibler Mechanismus
Pharmakologischer Effekt	In Einzelfällen kann zu Beginn einer gleichzeitigen Behandlung mit ACE-Hemmern und Antidiabetika eine Hypoglykämie auftreten (Tachykardie, Heißhunger, Tremor, Schwitzen, Mydriasis).

<b>Mechanismus</b>	Eine erhöhte Insulin-Empfindlichkeit unter ACE-Hemmern wird diskutiert: In mehreren Fällen wurden nach Einleitung einer Therapie mit ACE-Hemmern bei Diabetikern zum Teil schwere Hypoglykämien beobachtet. In einer retrospektiven Untersuchung waren bis zu 13,8 % aller Krankenhauseinweisungen von Diabetikern auf Grund von Hypoglykämien durch ACE-Hemmer mitverursacht. Eine eingeschränkte Nierenfunktion könnte außerdem die Elimination der oralen Antidiabetika beeinträchtigen.
<b>Maßnahmen</b>	Diabetiker, die zusätzlich zu einem Antidiabetikum einen ACE-Hemmer erhalten, sollen auf die Möglichkeit einer Hypoglykämie aufmerksam gemacht werden, die besonders zu Beginn der gleichzeitigen Behandlung auftreten kann. Die Blutglucose-Konzentrationen sollen während des ersten Monats der gleichzeitigen Behandlung besonders sorgfältig überwacht und die Dosis der Antidiabetika nach Bedarf gesenkt werden. Die Kombination aus einem ACE-Hemmer mit Hydrochlorothiazid kann die Blutglucose sowohl senken als auch erhöhen, da Thiazid-Diuretika hyperglykämisch wirken können (siehe Monographie Antidiabetika—Thiazid-Diuretika und Analoge).
<b>Wichtige Hinweise</b>	Die Erhöhung der Insulin-Empfindlichkeit unter ACE-Hemmern wird auch als günstiger Nebeneffekt der antihypertensiven Therapie bewertet.
<b>Literatur</b>	Arauz-Pacheco, C. et al., Am. J. Med. 89, 811-813 (1990) Bergemann, R. et al., Schweiz. Med. Wochenschr. 122, 1369-1376 (1992) Ferriere, M. et al., Ann. Intern. Med. 102, 134-135 (1985) Helgeland, A. et al., Lancet 872-875 (1986) Herings, R.M.C. et al., Lancet 345, 1195-1198 (1995) McMurray, J. et al., Lancet 1035 (1986) Pollare, T. et al., N. Engl. J. Med. 321, 868-873 (1989) Rett, K. et al., N. Engl. J. Med. 319, 1609 (1988) Fachinformation Xanef®, MSD Sharp & Dohme GmbH (aktueller Stand) Fachinformation Amaryl®, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (aktueller Stand) Moore, N. et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 44, 513-518 (1997) Fachinformation Xultophy®, Novo Nordisk A/S (aktueller Stand) Fachinformation Delix® protect, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (aktueller Stand) Morgovan, c. et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 383, S42 (2020) Girardin, E. et al., Ann. Med. Interne 143, 11-17 (1992)
<b>ABDATA-Interaktionsnummer</b>	1195
<b>Bearbeitungsstand</b>	2018-12-15

Trulicity 4,5mg  
Injektionslösung in  
einem Fertipen  
(Fertigspritzen, Lilly)

— Ramipril AbZ 5mg  
(Tabletten, AbZ-  
Pharma)

Verstärkte blutzuckersenkende...  
**gering**  
Datenlage hinreichend

#### WARNMELDUNG

Betroffene Stoffe	Dulaglutid - Ramipril
Häufigkeit	nicht bekannt
Pharmakologischer Effekt (Kurzfassung)	Verstärkte blutzuckersenkende Wirkung — Hypoglykämien nicht auszuschließen
Nebenwirkungen	Hypoglykämie
mögliche Symptome	Herzklopfen, Hunger, Rastlosigkeit (innere Unruhe), Schläfrigkeit, Schwitzen (Hyperhidrose) durch Medikamente, Zittern

#### MAßNAHMEN

Weitere Empfehlungen	Diabetiker auf die Möglichkeit einer Hypoglykämie hinweisen; Blutglucose-Konzentrationen während des ersten Monats der gleichzeitigen Behandlung besonders sorgfältig überwachen und ggf. Antidiabetika-Dosis anpassen.
----------------------	---

#### MONITORING

Messwerte für Monitoring	Blutglucose-Konzentrationen
--------------------------	-----------------------------

#### EXPERTENWISSEN

Interagierende Stoffe	Dulaglutid (invasiv, peroral) - Ramipril (invasiv, peroral)
Datengrundlage	Fachinformation, uneinheitliche klinische Studien mit Patienten, übereinstimmende Fallberichte
Pharmakologische Plausibilität	plausibler Mechanismus
Pharmakologischer Effekt	In Einzelfällen kann zu Beginn einer gleichzeitigen Behandlung mit ACE-Hemmern und Antidiabetika eine Hypoglykämie auftreten (Tachykardie, Heißhunger, Tremor, Schwitzen, Mydriasis).

<b>Mechanismus</b>	Eine erhöhte Insulin-Empfindlichkeit unter ACE-Hemmern wird diskutiert: In mehreren Fällen wurden nach Einleitung einer Therapie mit ACE-Hemmern bei Diabetikern zum Teil schwere Hypoglykämien beobachtet. In einer retrospektiven Untersuchung waren bis zu 13,8 % aller Krankenhauseinweisungen von Diabetikern auf Grund von Hypoglykämien durch ACE-Hemmer mitverursacht. Eine eingeschränkte Nierenfunktion könnte außerdem die Elimination der oralen Antidiabetika beeinträchtigen.
<b>Maßnahmen</b>	Diabetiker, die zusätzlich zu einem Antidiabetikum einen ACE-Hemmer erhalten, sollen auf die Möglichkeit einer Hypoglykämie aufmerksam gemacht werden, die besonders zu Beginn der gleichzeitigen Behandlung auftreten kann. Die Blutglucose-Konzentrationen sollen während des ersten Monats der gleichzeitigen Behandlung besonders sorgfältig überwacht und die Dosis der Antidiabetika nach Bedarf gesenkt werden. Die Kombination aus einem ACE-Hemmer mit Hydrochlorothiazid kann die Blutglucose sowohl senken als auch erhöhen, da Thiazid-Diuretika hyperglykämisch wirken können (siehe Monographie Antidiabetika—Thiazid-Diuretika und Analoge).
<b>Wichtige Hinweise</b>	Die Erhöhung der Insulin-Empfindlichkeit unter ACE-Hemmern wird auch als günstiger Nebeneffekt der antihypertensiven Therapie bewertet.
<b>Literatur</b>	Arauz-Pacheco, C. et al., Am. J. Med. 89, 811-813 (1990) Bergemann, R. et al., Schweiz. Med. Wochenschr. 122, 1369-1376 (1992) Ferriere, M. et al., Ann. Intern. Med. 102, 134-135 (1985) Helgeland, A. et al., Lancet 872-875 (1986) Herings, R.M.C. et al., Lancet 345, 1195-1198 (1995) McMurray, J. et al., Lancet 1035 (1986) Pollare, T. et al., N. Engl. J. Med. 321, 868-873 (1989) Rett, K. et al., N. Engl. J. Med. 319, 1609 (1988) Fachinformation Xanef®, MSD Sharp & Dohme GmbH (aktueller Stand) Fachinformation Amaryl®, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (aktueller Stand) Moore, N. et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 44, 513-518 (1997) Fachinformation Xultophy®, Novo Nordisk A/S (aktueller Stand) Fachinformation Delix® protect, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (aktueller Stand) Morgovan, c. et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 383, S42 (2020) Girardin, E. et al., Ann. Med. Interne 143, 11-17 (1992)
<b>ABDATA-Interaktionsnummer</b>	1675
<b>Bearbeitungsstand</b>	2018-12-15

---

---

## **AGOMELATIN AbZ 25 mg Filmtabletten**

Keine Interaktion gefunden

---

## **BISOPROLOL STADA 5 mg Filmtabletten**

Keine Interaktion gefunden

---

## **LIMPTAR N Filmtabletten**

Keine Interaktion gefunden

---

## **SIMVASTATIN STADA 40 mg Filmtabletten**

Keine Interaktion gefunden

---

## **TROSPIUM Aristo 30 mg Filmtabletten**

Keine Interaktion gefunden

---

# Zusätzliche Interaktionen Frau Baum nach Patientengespräch

o Alter: 67

Limptar N 200mg (Filmtabletten, Klosterfrau)	— Vomex A Dragees (Überzogene Tabletten, Klinge)	Erhöhtes Risiko von ventrikulär... <b>kontraindiziert</b> Datenlage schwach
<b>WARNMELDUNG</b>		
Betroffene Stoffe	Chinin - Dimenhydrinat	
Häufigkeit	nicht bekannt	
Pharmakologischer Effekt (Kurzfassung)	Erhöhtes Risiko von ventrikulären Tachykardien (Torsade de pointes)	
Nebenwirkungen	EKG QT-Intervall (verlängert), Tachykardie (ventrikulär, arzneimittelinduziert)	
mögliche Symptome	Beschleunigter Puls (Tachykardie), Herzklopfen, Schwindelgefühl	
Risikofaktoren	Bradykardie, Herzinsuffizienz, Herzmuskelhypertrophie, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Hypothyreose, Koronare Herzkrankheit, Patient (älter, ab 65 Jahre), Patient (geriatrisch, ab 75 Jahre), QT-Syndrom (angeboren), Syndrom der langen QT-Zeit	
weitere Risikofaktoren	Weibliches Geschlecht, hohe Dosierung und akute zerebrovaskuläre Erkrankungen (Subarachnoidalblutungen, Schlaganfall)	
<b>MAßNAHMEN</b>		
Weitere Empfehlungen	Die gleichzeitige Behandlung mit Chinin und QT-Zeit-verlängernden Arzneistoffen ist kontraindiziert. Ist eine gleichzeitige Behandlung nötig, soll sie in niedrigst wirksamer Dosierung vorgenommen werden. Patienten sollen über das Risiko der Herzrhythmusstörung informiert werden und bei Schwindel und Ohnmachtsanfällen sowie bei Durchfall oder Erbrechen (Elektrolytstörungen) umgehend einen Arzt aufsuchen.	
<b>MONITORING</b>		
Messwerte für Monitoring	Ist eine gleichzeitige Behandlung dennoch notwendig, sollen EKG und Elektrolytstatus sorgfältig überwacht werden.	
<b>EXPERTENWISSEN</b>		
Interagierende Stoffe	Chinin (invasiv, peroral) - Dimenhydrinat (bronchopulmonal, intraoral, invasiv, peroral, rektal)	
Datengrundlage	Fachinformation, theoretische Ableitung	

Pharmakologische Plausibilität	plausibler Mechanismus
Pharmakologischer Effekt	Bei gleichzeitiger Behandlung mit Chinin und weiteren Arzneistoffen, die die QT-Zeit verlängern können, sind vermehrt ventrikuläre Tachykardien zu befürchten. Torsade de pointes mit symptomatischen Schwindel- oder Ohnmachtsanfällen können auftreten. In seltenen Fällen können sie in Kammerflimmern und Herzstillstand übergehen.
Mechanismus	Die kardiotoxischen Effekte der Arzneistoffe können sich additiv verstärken. Diese Effekte sind weitgehend dosisabhängig. Die Häufigkeit von Torsade de pointes bei Arzneimitteln mit nicht-kardialer Indikation wird mit 1:100 000 bis 1:1000 000 angegeben. Bei Antiarrhythmika beträgt die Inzidenz etwa 1:100 bis 4:100. Zusätzlich können teilweise pharmakokinetische Interaktionen mit Plasmakonzentrationserhöhungen der Arzneistoffe auftreten.
Maßnahmen	Die gleichzeitige Behandlung mit Chinin und QT-Zeit-verlängernden Arzneistoffen ist kontraindiziert. Ist sie unumgänglich, soll sie unter sorgfältigster elektrokardiographischer und eventuell stationärer Überwachung sowie in der niedrigsten wirksamen Dosierung vorgenommen werden. Elektrolytstörungen sollen vor der Anwendung korrigiert werden. Bei einer Verlängerung der frequenzkorrigierten QT <sub>c</sub> -Zeit von mehr als 60 ms bzw. auf über 460-500 ms sollen die gefährdenden Arzneimittel abgesetzt werden. Außerdem sollen die Patienten über das Risiko der Herzrhythmusstörung informiert werden und bei Schwindel und Ohnmachtsanfällen sowie bei Durchfall oder Erbrechen (Elektrolytstörungen) umgehend einen Arzt aufsuchen.
Literatur	Haugaa, K.H. et al., Mayo Clin. Proc. 88, 315-325 (2013) Khan, Q. et al., J. Formos. Med. Assoc. 118, 109-115 (2019) Tisdale, J.E. et al., Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 6, 479-487 (2013) Makkar, R.R. et al., J. Am. Med. Assoc. 270, 2590-2597 (1993) Zeltser, D. et al., Medicine 82, 282-290 (2003) Haverkamp, W. et al., Dtsch. Ärztebl. 99, 1972-1979 (2002) Fachinformation Limptar®, Cassella-med GmbH & Co. KG (aktueller Stand)
ABDATA-Interaktionsnummer	84283
Bearbeitungsstand	2021-05-15

Trospium Aristo 30mg  
(Filmtabletten, Aristo  
Pharma)

— Schlafsterne 30mg  
(Tabletten, Retorta)

Verstärkte anticholinerge Effekte  
**mittelschwer**  
Datenlage schwach

#### WARNMELDUNG

Betroffene Stoffe	Trospium chlorid - Doxylamin
Häufigkeit	nicht bekannt
Pharmakologischer Effekt (Kurzfassung)	Verstärkte anticholinerge Effekte
Nebenwirkungen mögliche Symptome	Syndrom (anticholinerg) Herzklopfen, Mundtrockenheit, Störungen beim Wasserlassen, Verwirrtheit
Risikofaktoren	Patient (älter, ab 65 Jahre), Patient (geriatrisch, ab 75 Jahre)

#### MAßNAHMEN

Weitere Empfehlungen	Arzneimittel ohne anticholinerge Effekte als Alternative zum H1-Blocker erwägen. Bei gleichzeitiger Anwendung Patienten, besonders ältere, sorgfältig auf periphere und zentrale anticholinerge Effekte überwachen.
----------------------	---

#### EXPERTENWISSEN

Interagierende Stoffe	Trospium chlorid (extern, intraoral, invasiv, okulär, peroral, rektal, urogenital) - Doxylamin (intraoral, invasiv, peroral, rektal)
Datengrundlage	Fachinformation, theoretische Ableitung
Pharmakologische Plausibilität	plausibler Mechanismus
Pharmakologischer Effekt	Die gleichzeitige Behandlung mit Anticholinergika und anticholinerg wirkenden Antihistaminika (Chlorphenamin, Clemastin, Cyproheptadin, Dimenhydrinat, Dimetinden, Diphenhydramin, Doxylamin, Hydroxyzin) kann anticholinerge Effekte vermehren und verstärken: Akkommodationsstörungen, Mydriasis, Mundtrockenheit, Obstipation, Tachykardie, Miktionsstörungen, Schweißminderung. Vor allem bei älteren Patienten können delirante Syndrome mit Verwirrtheit, Halluzinationen und Erregungszuständen sowie kognitive Störungen vorkommen. Das Sturzrisiko ist erhöht. In Einzelfällen kann ein paralytischer Ileus, bei feuchtheißem Wetter durch die behinderte Regulation der Körpertemperatur ein Hitzschlag auftreten.

<b>Mechanismus</b>	Die verstärkten anticholinergen Wirkungen beruhen auf additiven peripheren und zentralen Wirkungen der Arzneistoffe.
<b>Maßnahmen</b>	Je nach Indikation sollen alternative Arzneimittel für den anticholinerg wirkenden H1-Blocker erwogen werden. Ist die gleichzeitige Behandlung nicht zu vermeiden, sollen die Patienten besonders sorgfältig im Hinblick auf periphere und zentrale anticholinerge Effekte überwacht und die Notwendigkeit der gleichzeitigen Behandlung regelmäßig überprüft werden; dies gilt besonders für ältere Patienten. Die Patienten sollen bei feuchtheißem Wetter übermäßige Anstrengungen meiden.
<b>Literatur</b>	<p>Fachinformation Vesikur®, Astellas Pharma GmbH (aktueller Stand)</p> <p>Fachinformation Vomex® A, Klinge Pharma GmbH (aktueller Stand)</p> <p>Fachinformation Sormodren®, Mylan Healthcare GmbH (aktueller Stand)</p> <p>Fachinformation Toviaz®, Pfizer Europe MA EEIG (aktueller Stand)</p> <p>Fachinformation Emselex®, Merus Labs Luxco S.à R.L. (aktueller Stand)</p> <p>Fachinformation Atarax®, UCB Pharma GmbH (aktueller Stand)</p> <p>Rudolph, J.L. et al., Arch. Intern. Med. 168, 508-513 (2008)</p> <p>Parkinson, L. et al., Med. J. Aust. 202, 91-95 (2015)</p> <p>Durán, C.E. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. (2013)</p> <p>Salahudeen, M.S. et al., BMC Geriatrics 15 (2015)</p> <p>Boustani, M. et al., Aging Health 4, 311-320 (2008)</p> <p>Fachinformation Hoggar® Night, STADA GmbH (aktueller Stand)</p> <p>Fachinformation Vivinox® Sleep, Dr. Gerhard Mann Chem.-pharm. Fabrik GmbH (aktueller Stand)</p> <p>Fachinformation Fenistil Dragees, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH &amp; Co. KG (aktueller Stand)</p>
<b>ABDATA-Interaktionsnummer</b>	56566
<b>Bearbeitungsstand</b>	2021-04-01

Tropium Aristo 30mg  
(Filmtabletten, Aristo  
Pharma)

– Vomex A Dragees  
(Überzogene Tabletten,  
Klinge)

Verstärkte anticholinerge Effekte  
**mittelschwer**  
Datenlage schwach

#### WARNMELDUNG

Betroffene Stoffe	Tropium chlorid - Dimenhydrinat
Häufigkeit	nicht bekannt
Pharmakologischer Effekt (Kurzfassung)	Verstärkte anticholinerge Effekte
Nebenwirkungen	Syndrom (anticholinerg)
mögliche Symptome	Herzklopfen, Mundtrockenheit, Störungen beim Wasserlassen, Verwirrtheit
Risikofaktoren	Patient (älter, ab 65 Jahre), Patient (geriatrisch, ab 75 Jahre)

#### MAßNAHMEN

Weitere Empfehlungen	Arzneimittel ohne anticholinerge Effekte als Alternative zum H1-Blocker erwägen. Bei gleichzeitiger Anwendung Patienten, besonders ältere, sorgfältig auf periphere und zentrale anticholinerge Effekte überwachen.
----------------------	---

#### EXPERTENWISSEN

Interagierende Stoffe	Tropium chlorid (extern, intraoral, invasiv, okulär, peroral, rektal, urogenital) - Dimenhydrinat (intraoral, invasiv, peroral, rektal)
Datengrundlage	Fachinformation, theoretische Ableitung
Pharmakologische Plausibilität	plausibler Mechanismus
Pharmakologischer Effekt	Die gleichzeitige Behandlung mit Anticholinergika und anticholinerg wirkenden Antihistaminika (Chlorphenamin, Clemastin, Cyproheptadin, Dimenhydrinat, Dimetinden, Diphenhydramin, Doxylamin, Hydroxyzin) kann anticholinerge Effekte vermehren und verstärken: Akkommodationsstörungen, Mydriasis, Mundtrockenheit, Obstipation, Tachykardie, Miktionsstörungen, Schweißminderung. Vor allem bei älteren Patienten können delirante Syndrome mit Verwirrtheit, Halluzinationen und Erregungszuständen sowie kognitive Störungen vorkommen. Das Sturzrisiko ist erhöht. In Einzelfällen kann ein paralytischer Ileus, bei feuchtheißem Wetter durch die behinderte Regulation der Körpertemperatur ein Hitzschlag auftreten.
Mechanismus	Die verstärkten anticholinergen Wirkungen beruhen auf additiven peripheren und zentralen Wirkungen der Arzneistoffe.

**Maßnahmen**

Je nach Indikation sollen alternative Arzneimittel für den anticholinerg wirkenden H1-Blocker erwogen werden. Ist die gleichzeitige Behandlung nicht zu vermeiden, sollen die Patienten besonders sorgfältig im Hinblick auf periphere und zentrale anticholinerge Effekte überwacht und die Notwendigkeit der gleichzeitigen Behandlung regelmäßig überprüft werden; dies gilt besonders für ältere Patienten. Die Patienten sollen bei feuchtheißem Wetter übermäßige Anstrengungen meiden.

**Literatur**

Fachinformation Vesikur®, Astellas Pharma GmbH (aktueller Stand)  
Fachinformation Vomex® A, Klinge Pharma GmbH (aktueller Stand)  
Fachinformation Sormodren®, Mylan Healthcare GmbH (aktueller Stand)  
Fachinformation Toviaz®, Pfizer Europe MA EEIG (aktueller Stand)  
Fachinformation Emselex®, Merus Labs Luxco S.à R.L. (aktueller Stand)  
Fachinformation Atarax®, UCB Pharma GmbH (aktueller Stand)  
Rudolph, J.L. et al., Arch. Intern. Med. 168, 508-513 (2008)  
Parkinson, L. et al., Med. J. Aust. 202, 91-95 (2015)  
Durán, C.E. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol. (2013)  
Salahudeen, M.S. et al., BMC Geriatrics 15 (2015)  
Boustani, M. et al., Aging Health 4, 311-320 (2008)  
Fachinformation Hoggar® Night, STADA GmbH (aktueller Stand)  
Fachinformation Vivinox® Sleep, Dr. Gerhard Mann Chem.-pharm. Fabrik GmbH (aktueller Stand)  
Fachinformation Fenistil Dragees, GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co. KG (aktueller Stand)

**ABDATA-****Interaktionsnummer**

56562

**Bearbeitungsstand**

2021-04-01

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Agomelatin Mylan 25 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Agomelatine-Zitronensäure-Co-Kristalle, die 25 mg Agomelatine entsprechen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Gelbe, längliche, bikonvexe, 9 mm lange, 4,5 mm breite Filmtabletten.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Agomelatin Mylan wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg, die einmal täglich beim Zubettgehen einzunehmen ist. Sofern nach zweiwöchiger Behandlung keine Besserung der Symptome eingetreten ist, kann die Dosis auf einmal täglich 50 mg (2 Tabletten à 25 mg) beim Zubettgehen erhöht werden.

Eine Entscheidung für eine Dosissteigerung muss gegen das höhere Risiko eines Anstiegs der Transaminasenwerte abgewogen werden. Jede Dosissteigerung auf 50 mg sollte auf einer individuellen Nutzen/Risiko-Abwägung für den Patienten beruhen und die Vorgaben zur Kontrolle der Leberfunktion sollten strikt befolgt werden.

Bei allen Patienten sollen vor Beginn der Behandlung Leberfunktionstests (Kontrolle der Transaminasen) durchgeführt werden. Die Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn die Transaminasenwerte das 3-Fache des oberen Normbereichs überschreiten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Während der Behandlung sollen die Transaminasenwerte regelmäßig nach ca. 3 Wochen, 6 Wochen (Ende der akuten Phase), 12 und 24 Wochen (Ende der Erhaltungsphase) sowie danach, wenn klinisch indiziert, kontrolliert werden (siehe auch Abschnitt 4.4). Die Behandlung soll abgebrochen werden, wenn der Anstieg der Transaminasen das 3-Fache des oberen Normbereichs überschreitet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Nach einer Dosissteigerung sollen Leberfunktionstests erneut in derselben Häufigkeit wie zu Beginn der Behandlung durchgeführt werden.

#### Dauer der Anwendung

Patienten mit einer Depression sollen über einen ausreichenden Zeitraum von mindestens 6 Monaten behandelt werden um sicherzustellen, dass sie symptomfrei sind.

**Wechsel der Therapie von einem SSRI/SNRI-Antidepressivum zu Agomelatin**  
Nach dem Absetzen von SSRI/SNRI-Antidepressiva können bei Patienten Absetzsymptome auftreten. Die Fachinformation des aktuell eingenommenen SSRI/SNRI sollte bezüglich des Absetzens der Behandlung zu Rate gezogen werden, um dies zu vermeiden. Mit der Einnahme von Agomelatin kann sofort begonnen werden, während die Dosis des SSRI/SNRI schrittweise reduziert wird (siehe Abschnitt 5.1).

#### Absetzen der Behandlung

Bei einem Absetzen der Behandlung ist kein Ausschleichen der Dosis erforderlich.

#### Spezielle Patientengruppen

##### Ältere Patienten

Bei älteren depressiven Patienten (< 75 Jahre) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Agomelatin (25 bis 50 mg/Tag) belegt. Bei Patienten  $\geq$  75 Jahre wurde die Wirksamkeit nicht belegt. Agomelatin sollte deshalb nicht bei Patienten dieser Altersgruppe angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Eine Dosisanpassung hinsichtlich des Alters ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### Niereninsuffizienz

Es wurde keine wesentliche Veränderung der pharmakokinetischen Parameter von Agomelatin bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz beobachtet. Jedoch ist die klinische Datenlage über die Anwendung von Agomelatin bei depressiven Patienten mit schwerer oder mäßiger Niereninsuffizienz begrenzt. Daher ist Vorsicht bei der Anwendung von Agomelatin Mylan bei diesen Patienten geboten.

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Agomelatin Mylan ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

##### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Agomelatin bei Kindern ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Episoden einer Major-Depression ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.4). Es gibt im Anwendungsgebiet von Episoden einer Major-Depression keinen relevanten Nutzen von Agomelatin Mylan bei Kindern ab Geburt bis zu einem Alter von 2 Jahren.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Agomelatin Mylan kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Eingeschränkte Leberfunktion (d.h. Leberzirrhose oder aktive Lebererkrankung) oder erhöhte Transaminasenwerte um mehr als das 3-Fache des oberen Normbereichs (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Gleichzeitige Anwendung von starken CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin) (siehe Abschnitt 4.5).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Kontrolluntersuchungen der Leberfunktion (Serumtransaminasen)

Nach der Markteinführung sind bei Patienten, die mit Agomelatin behandelt wurden, Fälle von Leberschädigung, einschließlich Leberinsuffizienz (bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Leberschädigung in wenigen Ausnahmefällen mit tödlichem Ausgang oder Lebertransplantation), erhöhte Leberenzymwerte um mehr als das 10-Fache des oberen Normbereichs, Hepatitis und Ikterus berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten traten in den ersten Behandlungsmonaten auf. Die Form der Leberschädigung ist überwiegend hepatozellulär, wobei die erhöhten Transaminasenwerte für gewöhnlich nach dem Absetzen von Agomelatin auf normale Werte zurückgehen.

**Vor Beginn der Behandlung ist Vorsicht geboten und alle Patienten sollen während der Behandlung engmaschig überwacht werden, vor allem Patienten mit Risikofaktoren für eine Leberschädigung oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die zu einer Leberschädigung führen können.**

#### • Vor Beginn der Behandlung

Agomelatin soll bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Leberschädigung, wie z. B.

- Fettleibigkeit, Übergewicht, nicht-alkoholisch bedingte Fettleber, Diabetes,
- Alkoholmissbrauch und/oder Konsum beträchtlicher Mengen an Alkohol

oder gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die zu einer Leberschädigung führen können, nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko angewendet werden.

Vor Behandlungsbeginn sollen bei allen Patienten Transaminasenkontrollen durchgeführt werden. Die Behandlung darf bei Ausgangswerten von ALT und/oder AST > 3-fach höher als der obere Normbereich nicht initiiert werden (siehe Abschnitt 4.3). Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Agomelatin bei Patienten, die bereits vor der Behandlung erhöhte Transaminasenwerte aufweisen (> als der obere Normbereich und  $\leq$  3-fach höher als der obere Normbereich).

#### • Häufigkeit der Leberfunktionstests (Kontrolle der Transaminasen)

- vor Beginn der Behandlung
- und dann:
  - nach ca. 3 Wochen,
  - nach ca. 6 Wochen (Ende der akuten Phase),
  - nach ca. 12 und 24 Wochen (Ende der Erhaltungsphase)
- und danach, wenn klinisch angezeigt.
- Nach Dosissteigerung sollen diese Leberwertkontrollen erneut in derselben Häufigkeit wie zu Beginn der Behandlung durchgeführt werden.
- Bei jedem Patienten, bei dem erhöhte Transaminasenwerte auftreten, sollten diese Leberwertkontrollen innerhalb von 48 Stunden wiederholt werden.

- **Während der Behandlung**

Agomelatin Mylan ist sofort abzusetzen, wenn:

- Symptome oder Anzeichen einer möglichen Leberschädigung auftreten (z. B. dunkler Urin, hell gefärbter Stuhl, gelbe Haut/Augen, Schmerzen im rechten Oberbauch, anhaltende, neu auftretende und unerklärliche Müdigkeit).
- Transaminasenwerte über das 3-Fache des oberen Normbereiches ansteigen.

Nach dem Absetzen von Agomelatin sollten Leberfunktionstests so lange wiederholt werden, bis die Transaminasenwerte wieder den Normbereich erreicht haben.

#### Kinder und Jugendliche

Agomelatin Mylan wird für die Behandlung der Depression bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Agomelatin in dieser Altersgruppe nicht belegt wurden.

Suizidales Verhalten (Suizidversuche und -gedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit anderen Antidepressiva häufiger im Vergleich zu Placebo beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

#### Ältere Patienten

Bei Patienten  $\geq 75$  Jahren wurde die Wirksamkeit von Agomelatin nicht belegt. Agomelatin sollte deshalb bei Patienten dieser Altersgruppe nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).

#### Anwendung bei älteren Patienten mit Demenz

Agomelatin Mylan sollte nicht zur Behandlung von depressiven Episoden bei älteren Patienten mit Demenz angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Agomelatin bei diesen Patienten nicht belegt wurden.

#### Bipolare Störung/Manie/Hypomanie

Agomelatin Mylan sollte bei Patienten mit bipolarer Störung, Manie oder Hypomanie in der Anamnese mit Vorsicht eingesetzt werden. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn bei einem Patienten manische Symptome auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

#### Suizid/Suizidgedanken

Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.

Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von

Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.

Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

#### Kombination mit CYP1A2-Inhibitoren (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5)

Bei gleichzeitiger Anwendung von Agomelatin mit mäßigen CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Propranolol, Enoxacin) ist Vorsicht geboten, da dies zu einer erhöhten Agomelatin-Exposition führen könnte.

#### Agomelatin Mylan enthält Natrium

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

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### Mögliche Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Agomelatin

Agomelatin wird hauptsächlich durch Cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) (90 %) und durch CYP2C9/2C19 (10 %) metabolisiert. Arzneimittel, die mit diesen Isoenzymen interagieren, können die Bioverfügbarkeit von Agomelatin entweder vermindern oder verstärken.

Fluvoxamin, ein starker CYP1A2- und moderater CYP2C9-Inhibitor, hemmt deutlich den Metabolismus von Agomelatin. Dies führt zu einem 60-fachen (12- bis 412-fachen) Anstieg der Agomelatin-Exposition. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Agomelatin Mylan und starken CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin) kontraindiziert.

Die Kombination von Agomelatin mit Östrogenen (mäßige CYP1A2-Inhibitoren) führt zu einer mehrfach erhöhten Agomelatin-Exposition. Obwohl es bei den 800 Patienten, die gleichzeitig Östrogene erhielten, keine speziellen Anzeichen auf mangelnde Sicherheit gab, sollte die gleichzeitige Anwendung von Agomelatin und mäßigen CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Propranolol, Enoxacin) mit Vorsicht erfolgen, bis mehr Daten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).

Rifampicin induziert alle drei an der Metabolisierung von Agomelatin beteiligten Cytochrom-Isoenzyme und kann daher die Bioverfügbarkeit von Agomelatin verringern.

Es wurde gezeigt, dass Zigarettenrauch, ein CYP1A2-Induktor, die Bioverfügbarkeit von Agomelatin vor allem bei starken Rauchern ( $\geq 15$  Zigaretten pro Tag) verringern kann (siehe Abschnitt 5.2).

#### Mögliche Wirkungen von Agomelatin auf andere Arzneimittel

*In vivo* induziert Agomelatin CYP450-Isoenzyme nicht. Agomelatin hemmt *in vivo* weder CYP1A2 noch *in vitro* andere Cytochrom-P450-Isoenzyme. Daher hat Agomelatin keinen Einfluss auf die Exposition anderer Arzneimittel, die durch Cytochrom P450 metabolisiert werden.

#### Arzneimittel, die stark an Plasmaproteine gebunden sind

Agomelatin verändert nicht die freie Konzentration von Arzneimitteln, die stark an Plasmaproteine gebunden sind und umgekehrt.

#### Andere Arzneimittel

Phase-1-Studien ergaben keinen Nachweis für eine pharmakokinetische oder pharmakodynamische Interaktion mit Arzneimitteln, die den entsprechenden Patienten gleichzeitig mit Agomelatin verabreicht werden könnten: Benzodiazepine, Lithium, Paroxetin, Fluconazol und Theophyllin.

#### Alkohol

Die gleichzeitige Einnahme von Agomelatin und Alkohol ist nicht ratsam.

#### Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

Es liegen keine Erfahrungen über die gleichzeitige Anwendung von Agomelatin und EKT vor. Tierstudien haben keine krampffördernden Eigenschaften gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Daher werden klinische Auswirkungen bei der gleichzeitigen Behandlung mit EKT und Agomelatin als unwahrscheinlich angesehen.

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Agomelatin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen sollte eine Anwendung von Agomelatin während der Schwangerschaft vermieden werden.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Agomelatin/Metabolite in die Muttermilch beim Menschen übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier haben gezeigt, dass Agomelatin/Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss daher eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Agomelatin verzichtet werden soll bzw. die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen haben keine Auswirkung von Agomelatin auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Agomelatin hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Da Schwindelgefühl und Schläfrigkeit häufige Nebenwirkungen darstellen, sollten Patienten auf ihre möglicherweise eingeschränkte Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hingewiesen werden.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Nebenwirkungen waren in der Regel leicht bis mäßig und traten während der ersten beiden Behandlungswochen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Übelkeit und Schwindel. Diese Nebenwirkungen waren meistens vorübergehend und führten im Allgemeinen nicht zum Abbruch der Behandlung.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die Tabelle rechts repräsentiert die Nebenwirkungen, welche in Placebo-kontrollierten und aktiv-kontrollierten Studien beobachtet wurden.

Die Nebenwirkungen werden nach folgenden Häufigkeiten unten aufgeführt: 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). Die Häufigkeiten sind nicht Placebo-korrigiert.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Symptome

Es liegen nur begrenzt Erfahrungen zur Überdosierung von Agomelatin vor. Die Erfahrung mit Agomelatin-Überdosierungen zeigte, dass Schmerzen im Epigastrium, Schläfrigkeit, Ermüdung, Agitiertheit, Angst, Anspannung, Schwindel, Zyanose oder Unwohlsein berichtet wurden. Eine Person, die 2.450 mg Agomelatin eingenommen hatte, erholte sich spontan ohne kardiovaskuläre und biologische Auffälligkeiten.

Systemorganklasse	Häufigkeit	
Psychiatrische Erkrankungen	häufig	Angst
		Abnorme Träume*
	gelegentlich	Suizidgedanken oder suizidales Verhalten (siehe Abschnitt 4.4)
		Agitiertheit und damit verbundene Symptome* (wie Gereiztheit und Unruhe)
		Aggression*
		Alpträume*
		Manie/Hypomanie* Diese Symptome können auch durch die Grunderkrankung bedingt sein (siehe Abschnitt 4.4).
Verwirrheitszustand*		
selten	Halluzinationen*	
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig	Kopfschmerzen
	häufig	Schwindel
		Schläfrigkeit
		Schlaflosigkeit
	gelegentlich	Migräne
		Parästhesie
selten	Restless-leg-Syndrom*	
Augenerkrankungen	gelegentlich	Verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	gelegentlich	Tinnitus*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	Übelkeit
		Diarrhoe
		Obstipation
		Bauchschmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen	häufig	Erhöhte ASAT- und/oder ALAT-Werte (in klinischen Studien wurden Erhöhungen > 3-fach höher als der obere Normbereich bei 1,2% der Patienten unter Agomelatin 25 mg/Tag und 2,6% unter Agomelatin 50 mg/Tag vs. 0,5% unter Placebo beobachtet)
		Erhöhte $\gamma$ -GT* (Gammaglutamyltransferase) (> 3-fach höher als der obere Normbereich)
	gelegentlich	Hepatitis
		Erhöhte alkalische Phosphatase* (> 3-fach höher als der obere Normbereich)
		Leberinsuffizienz* (1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	gelegentlich	Vermehrtes Schwitzen (Hyperhidrose)
		Ekzem
		Pruritus*
		Urtikaria*
	selten	Erythematöser Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	häufig	Rückenschmerzen
	gelegentlich	Myalgie*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	selten	Harnretention*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Müdigkeit
Untersuchungen	häufig	Gewichtszunahme*
	gelegentlich	Gewichtsabnahme*

\* Die Häufigkeit für unerwünschte Ereignisse aus Spontanberichten wurde anhand von Daten aus klinischen Studien berechnet.

(1) Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Leberschädigung wurden wenige Ausnahmefälle mit tödlichem Ausgang oder Lebertransplantation berichtet.

Behandlung

Für Agomelatin ist kein spezifisches Antidot bekannt. Eine Überdosierung sollte symptomatisch und unter laufender Überwachung behandelt werden. Eine weitere Überwachung in einer spezialisierten Einrichtung wird empfohlen.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, andere Antidepressiva, ATC-Code: NO6AX22

Wirkmechanismus

Agomelatin ist ein melatonerg (MT<sub>1</sub>- und MT<sub>2</sub>-Rezeptoren) Agonist und 5-HT<sub>2C</sub>-Antagonist.

Bindungsstudien zeigen, dass Agomelatin keinen Effekt auf die Monoaminaufnahme hat und keine Affinität zu  $\alpha$ - und  $\beta$ -adrenergen, histaminergen, cholinergen, dopaminergen und Benzodiazepin-Rezeptoren aufweist.

Agomelatin resynchronisiert circadiane Rhythmen in Tiermodellen mit Störung des circadianen Rhythmus. Agomelatin erhöht die Freisetzung von Noradrenalin und Dopamin speziell im frontalen Cortex und hat keinen Einfluss auf den extrazellulären Serotonin Spiegel.

Pharmakodynamische Wirkungen

Agomelatin hat in Tiermodellen für Depression (learned helplessness-Test, despair-Test, chronic mild stress) sowie auch in Modellen zur Desynchronisation circadianer Rhythmen und in Modellen zu Stress und Angstzuständen antidepressive Effekte gezeigt. Beim Menschen hat Agomelatin positive Eigenschaften auf die Phasenverschiebung; es induziert eine Phasenvorverlagerung sowohl des Einschlafens als auch der Absenkung der Körpertemperatur und des Beginns der Melatoninsekretion.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Agomelatin zur Behandlung von Episoden einer Major-Depression wurden in einem klinischen Studienprogramm mit 7.900 Patienten untersucht, welche mit Agomelatin behandelt wurden.

Zur Untersuchung der Kurzzeit-Wirksamkeit von Agomelatin bei Episoden einer Major-Depression bei Erwachsenen wurden zehn Placebo-kontrollierte Studien mit fixer Dosierung und/oder Dosissteigerung durchgeführt. Nach dem Ende der Behandlung (über 6 oder 8 Wochen) wurde die signifikante Wirksamkeit von Agomelatin 25–50 mg in sechs dieser zehn Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien nachgewiesen. Der primäre Endpunkt war die Änderung des HAMD-17 Score im Vergleich zur Baseline. Agomelatin zeigte keinen Unterschied gegenüber Placebo in zwei Studien, in denen die aktiven Kontrollsubstanzen Paroxetin oder Fluoxetin Assay-Sensitivität zeigten. Agomelatin wurde nicht direkt mit Paroxetin oder Fluoxetin verglichen, da beide Vergleichssubstanzen eingesetzt wurden, um die Assay-Sensitivität sicherzustellen.

Zwei weitere Studien konnten nicht bewertet werden, da sich die aktiven Kontrollsubstanzen Paroxetin oder Fluoxetin nicht von

Placebo unterschieden. Jedoch war es in diesen Studien nicht zulässig die Startdosis von Agomelatin, Paroxetin oder Fluoxetin zu erhöhen, selbst bei nicht ausreichender Response.

Die Wirksamkeit wurde auch bei Patienten mit schwerer Depression (Baseline HAM-D  $\geq$  25) in allen positiven Placebo-kontrollierten Studien beobachtet.

Die Responderraten waren unter Agomelatin im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant höher. Überlegenheit (2 Studien) oder Nicht-Unterlegenheit (4 Studien) im Vergleich zu SSRI/SNRI (Sertralin, Escitalopram, Fluoxetin, Venlafaxin oder Duloxetin) wurde in sechs von sieben Wirksamkeitsstudien in einer heterogenen Population von depressiven erwachsenen Patienten gezeigt. Die antidepressive Wirksamkeit wurde entweder als primärer Endpunkt oder als sekundärer Endpunkt anhand des HAMD-17 Score bewertet.

In einer Studie zur Rückfallprävention konnte der Erhalt der antidepressiven Wirksamkeit gezeigt werden. Patienten, die auf eine 8- bzw. 10-wöchige Akutbehandlung mit Agomelatin 25–50 mg (einmal täglich, open-label) ansprachen, wurden für weitere 6 Monate entweder auf Agomelatin 25–50 mg einmal täglich oder Placebo randomisiert. Agomelatin 25–50 mg einmal täglich zeigten eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo ( $p = 0,0001$ ) bezogen auf das primäre Zielkriterium (Prävention eines depressiven Rückfalls), gemessen als Zeit bis zum Auftreten eines Rückfalls. Die Inzidenz für Rückfälle während der 6-monatigen doppelblinden follow-up-Phase betrug 22 % für Agomelatin bzw. 47 % für Placebo.

Agomelatin verändert bei gesunden Probanden nicht die Aufmerksamkeit am Tag oder das Gedächtnis. Bei depressiven Patienten erhöhte Agomelatin 25 mg den „Slow Wave Sleep“ ohne den REM (Rapid Eye Movement)-Schlafanteil oder die REM-Latenz zu verändern. Agomelatin 25 mg induzierte auch eine Verkürzung der Einschlafzeit und der Zeit bis zum Herzfrequenzminimum. Bereits ab der ersten Behandlungswoche zeigte sich eine signifikante Verbesserung im Hinblick auf das Einschlafen und die Schlafqualität, wobei nach Beurteilung durch die Patienten keine Tagesmüdigkeit auftrat.

In einer speziellen Vergleichsstudie zur sexuellen Dysfunktion konnte bei Patienten in Remission unter Agomelatin ein numerischer Trend (statistisch nicht signifikant) zu weniger sexueller Dysfunktion bei den Erregungs- und Orgasmus-Scores nach der Sex Effects Scale (SEFX) als unter Venlafaxin gezeigt werden. Die zusammengefasste Analyse verschiedener Studien mit der Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) ergab, dass Agomelatin nicht im Zusammenhang mit sexueller Dysfunktion stand. Bei gesunden Probanden blieb unter Agomelatin Mylan die sexuelle Funktion im Vergleich zu Paroxetin erhalten.

Agomelatin verhielt sich in klinischen Studien in Bezug auf Herzfrequenz und Blutdruck neutral.

In einer Studie zur Beurteilung von Absetzsymptomen mittels der Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS)-Checkliste bei Patienten in der Remission induzierte Agomelatin nach abruptem Behandlungsabbruch kein Absetzsyndrom.

Agomelatin hat kein Missbrauchspotential, wie in Studien an gesunden Probanden mit Hilfe einer speziellen visuellen Analogskala oder auch der Addiction Research Center Inventory (ARCI) 49-Punkte-Liste festgestellt wurde.

In einer 8-wöchigen Placebo-kontrollierten Studie an älteren depressiven Patienten ( $\geq$  65 Jahre;  $n = 222$ , davon erhielten 151 Agomelatin), die täglich 25–50 mg Agomelatin erhielten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied von 2,67 Punkten im HAM-D-Gesamt Score, dem primären Endpunkt. Die Analyse der Responderraten zeigte einen Vorteil zugunsten von Agomelatin. Bei sehr alten Patienten ( $\geq$  75 Jahre;  $n = 69$ , davon erhielten 48 Agomelatin) konnte keine Verbesserung beobachtet werden. Die Verträglichkeit von Agomelatin bei älteren Patienten ist vergleichbar mit der bei jüngeren Erwachsenen.

Eine spezifische kontrollierte Studie über 3 Wochen wurde bei Patienten mit Episoden einer Major-Depression, die sich nur unzureichend unter Paroxetin (einem SSRI) oder Venlafaxin (einem SNRI) verbesserte, durchgeführt. Bei einer Umstellung der Therapie von diesen Antidepressiva auf Agomelatin traten nach dem Absetzen des SSRI oder des SNRI, sowohl nach abruptem als auch bei ausschleichendem Absetzen der vorangegangenen Therapie, Absetzsymptome auf. Diese Absetzsymptome können mit einem fehlenden frühen Ansprechen auf Agomelatin verwechselt werden.

Der Prozentsatz an Patienten mit zumindest einem Absetzsymptom eine Woche nach Behandlungsende mit SSRI/SNRI war geringer in der Gruppe mit längerer Ausschleichphase (schrittweises Absetzen des bisherigen SSRI/SNRI über einen Zeitraum von 2 Wochen) im Vergleich zur Gruppe mit kurzer Ausschleichphase (schrittweises Absetzen des bisherigen SSRI/SNRI über einen Zeitraum von 1 Woche) sowie zur Gruppe mit abruptem Wirkstoffwechsel (abruptes Absetzen): 56,1 %, 62,6 % bzw. 79,8 %.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Agomelatin eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Episoden einer Major-Depression gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption und Bioverfügbarkeit

Agomelatin wird nach oraler Einnahme schnell und gut ( $\geq$  80 %) resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit ist gering ( $<$  5 % bei der oralen therapeutischen Dosis) und die inter-individuelle Variabilität ist beträchtlich. Die Bioverfügbarkeit ist bei Frauen höher als bei Männern. Sie wird durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva erhöht und durch Rauchen verringert. Die maximale

Plasmakonzentration wird 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme erreicht.

Im therapeutischen Dosisbereich nimmt die systemische Agomelatin-Exposition proportional zur Dosis zu. Bei höherer Dosierung kommt es zu einer Sättigung des First-Pass-Effekts.

Die Bioverfügbarkeit und Resorptionsrate werden durch Nahrungsaufnahme (normale oder auch stark fetthaltige Speisen) nicht verändert. Die Variabilität nimmt bei stark fetthaltigen Speisen zu.

#### Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt im Steady-State ungefähr 35 l. Die Plasmaproteinbindung beträgt 95 %, unabhängig von der Konzentration, und bleibt auch bei zunehmendem Alter sowie bei Patienten mit Niereninsuffizienz unverändert. Die ungebundene Fraktion ist jedoch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion doppelt so hoch.

#### Biotransformation

Nach oraler Einnahme wird Agomelatin schnell – hauptsächlich durch CYP1A2 in der Leber – metabolisiert. Die Isoenzyme CYP2C9 und CYP2C19 sind ebenfalls beteiligt, haben jedoch nur einen geringen Anteil am Metabolismus.

Die Hauptmetaboliten, hydroxyliertes und demethyliertes Agomelatin, sind nicht aktiv und werden rasch konjugiert und im Urin ausgeschieden.

#### Elimination

Die Elimination erfolgt rasch. Die mittlere Plasmahalbwertszeit beträgt zwischen 1 und 2 Stunden. Die Clearance ist hoch (ungefähr 1.100 ml/min) und hauptsächlich metabolisch.

Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend (zu 80 %) über den Urin in Form von Metaboliten. Die Ausscheidung des unveränderten Wirkstoffs über den Urin ist vernachlässigbar. Die Kinetik ist nach wiederholter Einnahme unverändert.

#### Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wurde keine wesentliche Veränderung der pharmakokinetischen Parameter beobachtet (n = 8; 25 mg als Einzeldosis). Jedoch ist bei Patienten mit schwerer oder mäßiger Niereninsuffizienz Vorsicht geboten, da bei diesen Patienten nur begrenzt klinische Daten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

In einer speziellen Studie bei zirrhatischen Patienten mit leichter chronischer (Child-Pugh Typ A) oder mäßiger (Child-Pugh Typ B) Leberfunktionseinschränkung war die Exposition nach Gabe von Agomelatin 25 mg im Vergleich zu entsprechenden Probanden (Alter, Gewicht und Rauchgewohnheiten) ohne Leberfunktionsstörung deutlich erhöht (70-fach bei Typ A bzw. 140-fach bei Typ B) (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

#### Ältere Patienten

Eine pharmakokinetische Studie an älteren Patienten (≥ 65 Jahre) zeigte, dass bei einer Dosis von 25 mg bei Patienten ≥ 75 Jahre die mittlere AUC und die mittlere C<sub>max</sub> um das 4-Fache und 13-Fache höher waren

als bei Patienten < 75 Jahre. Die Gesamtzahl an Patienten, die 50 mg erhielten war zu gering, um Rückschlüsse zu ziehen. Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ist nicht erforderlich.

#### Ethnische Gruppen

Es liegen keine Daten zum Einfluss der Rasse auf die Pharmakokinetik von Agomelatin vor.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Mäusen, Ratten und Affen wurden sowohl nach einmaliger als auch nach wiederholter Verabreichung hoher Dosen sedierende Effekte beobachtet.

Bei Nagern wurde ab einer Dosis von 125 mg/kg/Tag eine ausgeprägte Induktion von CYP2B sowie eine mäßige Induktion von CYP1A und CYP3A festgestellt, während bei Affen die Induktion von CYP2B und CYP3A bei einer Dosis von 375 mg/kg/Tag gering war. In Toxizitätsstudien mit wiederholter Applikation wurde bei Nagern und Affen keine Hepatotoxizität beobachtet.

Agomelatin geht in die Plazenta und die Föten trächtiger Ratten über.

Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen haben keinerlei Effekte von Agomelatin auf die Fertilität, die embryofetale Entwicklung sowie auf die prä- und postnatale Entwicklung gezeigt. Eine Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Standarduntersuchungen zur Genotoxizität ergab, dass Agomelatin kein mutagenes oder klastogenes Potential besitzt.

In Karzinogenitätsstudien induzierte Agomelatin in einer Dosierung, die mindestens 110-mal höher war als die therapeutische Dosis, eine Zunahme der Inzidenz von Lebertumoren bei Ratten und Mäusen. Die Lebertumoren stehen höchstwahrscheinlich in Zusammenhang mit einer für Nager spezifischen Enzyminduktion. Die Häufigkeit von gutartigen Mammafibroadenomen bei Ratten nahm bei hohen Expositionen (60-fach höher als die therapeutische Dosis) zu, blieb jedoch im Rahmen der Kontrollen.

Studien zur Sicherheitspharmakologie haben keinen Effekt von Agomelatin auf den hERG (human Ether à-go-go Related Gene)-Strom oder auf das Aktionspotential von Purkinje-Zellen beim Hund ergeben. Agomelatin hat keine prokonvulsiven Eigenschaften nach intraperitonealer Applikation von Dosen bis zu 128 mg/kg bei Mäusen und Ratten gezeigt.

Es wurden keine Effekte von Agomelatin auf Verhaltensmuster, visuelle und reproduktive Funktionen bei jungen Tieren festgestellt. Eine leichte dosisunabhängige Gewichtsabnahme, die auf die pharmakologischen Eigenschaften zurückzuführen ist, sowie geringfügige Auswirkungen auf männliche Geschlechtsorgane, jedoch ohne Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit, wurden beobachtet.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:  
Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet  
Mannitol (Ph.Eur.)  
Povidon K30

Hochdisperses Siliciumdioxid  
Crospovidon Typ A  
Natriumstearylformurat (Ph. Eur.)  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]  
Stearinsäure (Ph. Eur.)

Filmüberzug:  
Hypromellose  
Macrogol 6000  
Titandioxid (E171)  
Talkum  
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E172)

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC//Al-Bliesterpackung

Packungsgrößen:  
7, 14, 28, 42, 56, 84, 98, 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:  
Mylan Healthcare GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf

#### 8. ZULASSUNGSNUMMER

99858.00.00

#### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

04. September 2018

#### 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2021

#### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Metformin-ratiopharm 500 mg Filmtabletten*

*Metformin-ratiopharm 850 mg Filmtabletten*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Metformin-ratiopharm 500 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 500 mg Metforminhydrochlorid entsprechend 390 mg Metformin.

*Metformin-ratiopharm 850 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 850 mg Metforminhydrochlorid entsprechend 662,9 mg Metformin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

*Metformin-ratiopharm 500 mg Filmtabletten*

Weiß bis cremefarbene, oval geformte Filmtablette, mit der Prägung "93" auf der einen Seite und "48" auf der anderen.

*Metformin-ratiopharm 850 mg Filmtabletten*

Weiß bis cremefarbene, oval geformte Filmtablette, mit der Prägung "93" auf der einen Seite und "49" auf der anderen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde.

- Bei Erwachsenen kann Metformin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.
- Bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen kann Metformin in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit Insulin angewendet werden.

Bei übergewichtigen erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, konnte nach Versagen diätetischer Maßnahmen eine Senkung der Häufigkeit von diabetesbedingten Komplikationen unter der Behandlung mit Metformin als Therapie der ersten Wahl nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Erwachsene mit normaler Nierenfunktion (GFR  $\geq$  90 ml/min)

*Monotherapie und Kombination mit anderen oralen Antidiabetika*

- Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid zwei- oder dreimal täglich, während oder nach den Mahlzeiten.
- Nach 10 bis 15 Tagen sollte die Dosierung in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels angepasst werden. Eine allmähliche Erhöhung der Dosis wirkt sich positiv auf die gastrointestinale Verträglichkeit aus. Die maximale empfohlene Dosis von Metforminhydrochlorid beträgt 3 g täglich, eingenommen in 3 Einzeldosen.
- Bei der Umstellung von einem anderen oralen Antidiabetikum sollte zunächst das bisherige Arzneimittel abgesetzt und danach die Therapie mit Metformin in der oben angegebenen Dosierung begonnen werden.

# Metformin-ratiopharm 500 mg/850 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

## Kombination mit Insulin

Metformin und Insulin können kombiniert werden, um eine bessere Einstellung des Blutzuckerspiegels zu erreichen.

Metforminhydrochlorid wird in der üblichen Anfangsdosierung von 500 mg oder 850 mg zwei- oder dreimal täglich gegeben, während sich die Insulindosis nach den gemessenen Blutzuckerwerten richtet.

## Ältere Patienten

Bedingt durch die bei älteren Patienten häufig eingeschränkte Nierenfunktion sollte sich die Dosierung von Metformin nach der Nierenfunktion richten. Aus diesem Grund ist eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion notwendig (siehe Abschnitt 4.4).

## Nierenfunktionsstörung

Vor Beginn der Behandlung mit metforminhaltigen Arzneimitteln und danach mindestens einmal jährlich sollte die GFR ermittelt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer weiteren Progression der Nierenfunktionsstörung und bei älteren Patienten sollte die Nierenfunktion häufiger, z. B. alle 3-6 Monate, kontrolliert werden.

GFR (ml/min)	Maximale Tagesdosis (aufgeteilt auf 2-3 Dosen pro Tag)	Zusätzliche Erwägungen
60-89	3.000 mg	Eine Dosisreduktion kann in Abhängigkeit von der Abnahme der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden.
45-59	2.000 mg	Vor Einleitung einer Behandlung mit Metformin sollten Faktoren, die das Risiko einer Laktatazidose erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4), überprüft werden. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.
30-44	1.000 mg	
< 30	-	Metformin ist kontraindiziert.

## Kinder und Jugendliche

### *Monotherapie und Kombination mit Insulin:*

- Metformin kann bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen verwendet werden.
- Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg oder 850 mg Metforminhydrochlorid einmal täglich, während oder nach den Mahlzeiten.
- Nach 10 bis 15 Tagen sollte die Dosierung in Abhängigkeit von den Messungen des Blutzuckerspiegels angepasst werden. Eine allmähliche Erhöhung der Dosierung wirkt sich positiv auf die gastrointestinale Verträglichkeit aus. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 2 g Metforminhydrochlorid täglich, verteilt auf 2 oder 3 Einzeldosen.

## Art der Anwendung

Zum Einnehmen

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Jede Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose)
- Diabetisches Präkoma
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min)
- Akute Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können, z. B. Dehydratation, schwere Infektionen, Schock.
- Erkrankungen (besonders akute Erkrankungen oder sich verschlechternde chronische Erkrankungen), die zu einer Gewebshypoxie führen können, wie dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Schock.
- Leberinsuffizienz, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Laktatazidose

Laktatazidose, eine sehr seltene, aber schwerwiegende metabolische Komplikation, tritt am häufigsten bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion oder kardiorespiratorischer Erkrankung oder Sepsis auf. Bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es zur Kumulation von Metformin, die das Risiko einer Laktatazidose erhöht.

# Metformin-ratiopharm 500 mg/850 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

In Fällen von Dehydratation (schwerer Diarrhö oder Erbrechen, Fieber oder verminderter Flüssigkeitsaufnahme) sollte Metformin vorübergehend abgesetzt und möglichst Kontakt mit einem Arzt aufgenommen werden.

Eine Behandlung mit Arzneimitteln, die die Nierenfunktion akut beeinträchtigen können (wie z. B. Antihypertonika, Diuretika und NSARs) sollte bei mit Metformin behandelten Patienten mit Vorsicht eingeleitet werden. Weitere Risikofaktoren für eine Laktatazidose sind übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörung, schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, langes Fasten und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen sowie die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine Laktatazidose verursachen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Patienten und/oder ihre Betreuer sollten auf das Risiko einer Laktatazidose hingewiesen werden. Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen, Muskelkrämpfe, Asthenie und Hypothermie, gefolgt von Koma. Bei vermuteten Symptomen muss der Patient die Einnahme von Metformin beenden und umgehend einen Arzt aufsuchen. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes (< 7,35), erhöhte Laktatplasmaspiegel (> 5 mmol/l) sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten.

## Nierenfunktion

Die GFR sollte vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen ermittelt werden (siehe Abschnitt 4.2). Metformin darf bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min nicht angewendet und sollte in Situationen, die die Nierenfunktion verändern, vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

## Herzfunktion

Patienten mit Herzinsuffizienz haben ein größeres Risiko eine Hypoxie oder eine Niereninsuffizienz zu entwickeln. Bei Patienten mit chronisch stabiler Herzinsuffizienz kann Metformin unter regelmäßiger Kontrolle von Herz- und Nierenfunktion eingesetzt werden.

Bei Patienten mit akuter und instabiler Herzinsuffizienz ist Metformin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

## Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel kann zu einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie führen. Dies kann eine Metformin-Kumulation zur Folge haben und das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Die Behandlung mit Metformin muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wiederaufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

## Chirurgische Eingriffe

Metformin muss zur Zeit einer Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf nicht früher als 48 Stunden nach der Operation oder nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nur dann wiederaufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat.

## Kinder und Jugendliche

Die Diagnose eines Typ 2-Diabetes muss bestätigt sein, bevor eine Behandlung mit Metformin begonnen wird.

Während einjähriger kontrollierter klinischer Studien wurde keine Beeinflussung von Wachstum und Pubertät durch Metformin beobachtet, Langzeitergebnisse liegen zu diesen spezifischen Fragestellungen aber noch nicht vor. Deshalb wird eine sorgfältige Nachbeobachtung der Metforminwirkungen in Bezug auf diese Parameter bei mit Metformin behandelten Kindern, besonders vor der Pubertät, empfohlen.

## Kinder zwischen 10 und 12 Jahren

Nur 15 Personen aus der Altersgruppe zwischen 10 und 12 Jahren waren in die kontrollierten klinischen Studien eingeschlossen, die mit Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurden. Obwohl sich Wirksamkeit und Sicherheit von Metformin bei diesen Kindern nicht unterschieden von der Wirksamkeit und Sicherheit bei älteren Kindern und Jugendlichen, wird besondere Vorsicht bei der Verordnung von Metformin für Kinder zwischen 10 und 12 Jahren empfohlen.

## Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Alle Patienten sollten ihre Diät weiterführen, wobei auf eine adäquate Verteilung der Kohlenhydratzufuhr über den Tag zu achten ist. Übergewichtige Patienten sollten ihre kalorienreduzierte Diät weiterführen.

Die Routine-Laboruntersuchungen zur Überwachung des Diabetes mellitus sollten regelmäßig durchgeführt werden.

Metformin allein führt nicht zu Hypoglykämie, allerdings ist bei der Kombination mit Insulin oder anderen oralen Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffen oder Gliniden) Vorsicht angebracht.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

#### *Alkohol*

Alkoholvergiftung ist mit einem erhöhten Risiko für eine Laktatazidose assoziiert, insbesondere in Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung.

#### *Jodhaltige Kontrastmittel*

Die Behandlung mit Metformin muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wiederaufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist

Einige Arzneimittel können die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen und dadurch das Risiko einer Laktatazidose erhöhen, wie z. B. NSARs einschließlich selektiver Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmer, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika. Zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln oder bei ihrer Anwendung in Kombination mit Metformin ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

### *Arzneimittel mit intrinsischer hyperglykämischer Aktivität (z. B. Glukokortikoide (systemische und lokale Anwendung) und Sympathomimetika)*

Häufige Bestimmungen des Blutzuckerspiegels vor allem zu Beginn der Therapie können notwendig sein. Passen Sie die Dosierung von Metformin, sofern notwendig, während der Therapie mit dem betreffenden Arzneimittel sowie nach dem Absetzen desselben an.

### *Organische Kationentransporter (OCT)*

Metformin ist ein Substrat beider Transporter OCT1 und OCT2.

Gemeinsame Gabe von Metformin mit

- OCT1-Inhibitoren (wie Verapamil) können die Wirksamkeit von Metformin verringern.
- OCT1-Induktoren (wie Rifampicin) können die gastrointestinale Resorption und die Wirkung von Metformin verstärken.
- OCT2-Inhibitoren (wie Cimetidin, Dolutegravir, Ranolazin, Trimethoprim, Vandetanib, Isavuconazol) können die renale Ausscheidung von Metformin verringern und somit die Plasmakonzentration von Metformin erhöhen.
- Inhibitoren, die sowohl OCT1 als auch OCT2 inhibieren (wie Crizotinib, Olaparib), können die Wirksamkeit und renale Ausscheidung von Metformin verändern.

Vorsicht ist deshalb angezeigt bei gleichzeitiger Anwendung der oben erwähnten Arzneimittel mit Metformin, da sich die Plasmakonzentration von Metformin erhöhen könnte, dies gilt im Besonderen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Sofern erforderlich, sollte eine Dosisanpassung von Metformin in Betracht gezogen werden, da OCT-Inhibitoren/Induktoren die Wirkung von Metformin verändern können.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Ein unkontrollierter Diabetes während der Schwangerschaft (gestationsbedingt oder vorbestehend) ist mit einem erhöhten Risiko für kongenitale Missbildungen und perinatale Mortalität verbunden.

Limitierte Daten über den Einsatz von Metformin bei schwangeren Frauen lassen nicht auf ein erhöhtes Risiko für kongenitale Missbildungen schließen. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale oder fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Wenn Patientinnen mit Diabetes schwanger sind oder dies werden möchten, wird empfohlen, den Diabetes nicht mit Metformin zu behandeln. Der Blutzuckerspiegel sollte in diesen Fällen durch Insulin so gut wie möglich auf normale Werte eingestellt werden, um das Risiko von Missbildungen des Fetus zu reduzieren.

### Stillzeit

Metformin geht in die Muttermilch über. Es wurden keine Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen beobachtet. Da jedoch nur limitierte Daten verfügbar sind, wird das Stillen unter einer Therapie mit Metformin nicht empfohlen.

# Metformin-ratiopharm 500 mg/850 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

Die Entscheidung abzustellen, sollte unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens und des potentiellen Risikos für Nebenwirkungen für das Kind getroffen werden.

## Fertilität

Die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten wurde durch Metformin nicht beeinträchtigt, wenn Dosen bis zu 600 mg/kg/Tag verabreicht wurden, dies entspricht ungefähr dem 3-fachen der maximal beim Menschen empfohlenen Tagesdosis, basierend auf dem Vergleich der Körperoberfläche.

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

Eine Monotherapie mit Metformin führt nicht zu Hypoglykämie und hat daher keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Die Patienten sollten jedoch darüber informiert werden, dass bei Kombination von Metformin und anderen Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffe, Insulin oder Glinide) das Risiko einer Hypoglykämie besteht.

## 4.8 Nebenwirkungen

Zu Behandlungsbeginn sind die häufigsten Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen und Appetitverlust, die in den meisten Fällen spontan wieder verschwinden. Um diese Symptome zu vermeiden, wird empfohlen, die Tagesdosis von Metformin auf 2 oder 3 Einnahmen zu verteilen und die Dosierung langsam zu steigern.

Die folgenden Nebenwirkungen können unter der Behandlung mit Metformin auftreten.

Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert:

<b>Sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>Häufig</b>	≥ 1/100, < 1/10
<b>Gelegentlich</b>	≥ 1/1.000, < 1/100
<b>Selten</b>	≥ 1/10.000, < 1/1.000
<b>Sehr selten</b>	< 1/10.000
<b>Nicht bekannt</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

### Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

**Sehr selten:** Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4).  
Senkung der Aufnahme von Vitamin B<sub>12</sub> sowie Senkung der Serumspiegel bei langfristiger Anwendung von Metformin.  
Dies sollte bei Patienten mit megaloblastärer Anämie als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden.

### Erkrankungen des Nervensystems

**Häufig:** Geschmacksveränderung

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

**Sehr häufig:** Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen und Appetitverlust. Diese Nebenwirkungen treten meist zu Therapiebeginn auf und verschwinden in den meisten Fällen spontan. Um diese gastrointestinalen Symptome zu verhindern wird empfohlen, Metformin während oder nach den Mahlzeiten in Form von 2 oder 3 Einzeldosen pro Tag einzunehmen. Eine langsame Steigerung der Dosierung kann die gastrointestinale Verträglichkeit ebenfalls verbessern.

### Leber- und Gallenerkrankungen

**Sehr selten:** Einzelfälle von Abnormalitäten von Leberfunktionstests oder Hepatitis, die nach Absetzen von Metformin reversibel waren.

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

**Sehr selten:** Hautreaktionen wie Erythem, Pruritus und Urtikaria.

## Kinder und Jugendliche

In publizierten und Postmarketing-Daten und in einjährigen kontrollierten klinischen Studien an einer begrenzten Anzahl von Kindern im Alter zwischen 10 und 16 Jahren wurden Nebenwirkungen von der gleichen Art und Schwere gemeldet wie in Studien mit Erwachsenen.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

## 4.9 Überdosierung

Bei Dosierungen von bis zu 85 g Metforminhydrochlorid wurde keine Hypoglykämie beobachtet, auch wenn es unter diesen Umständen zu einer Laktatazidose kam. Bei starker Überdosierung von Metformin oder Vorhandensein von Begleitrisiken kann es zu einer Laktatazidose kommen. Dabei handelt es sich um einen medizinischen Notfall, der im Krankenhaus behandelt werden muss. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Laktat und Metformin aus dem Körper ist die Hämodialyse.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, exkl. Insuline, Biguanide

ATC-Code: A10BA02

#### Wirkmechanismus

Metformin ist ein Biguanid mit blutzuckersenkender Wirkung, das sowohl den basalen als auch den postprandialen Blutzucker senkt. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämie.

Die Wirkung von Metformin beruht wahrscheinlich auf 3 Mechanismen:

- Senkung der Glukoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Glukoneogenese und der Glykogenolyse
- Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glukoseaufnahme und -verwertung
- Verzögerung der intestinalen Glukoseresorption.

Metformin stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch seine Wirkung auf die Glykogensynthase.

Metformin erhöht die Transportkapazität von allen bis jetzt bekannten membranständigen Transportproteinen für Glukose (GLUTs).

#### Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien war die Einnahme von Metformin entweder mit einem stabilen Körpergewicht oder mit einer mäßigen Gewichtsabnahme verbunden.

Beim Menschen besitzt Metformin, unabhängig von seiner Wirkung auf den Blutzuckerspiegel, eine günstige Wirkung auf den Fettstoffwechsel. Dies wurde in therapeutischer Dosierung in kontrollierten mittelfristigen Studien und Langzeitstudien nachgewiesen: Metformin führt zu einer Senkung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride.

#### Klinische Wirksamkeit

In einer prospektiven randomisierten Studie (UKPDS) wurde der langfristige Nutzen einer intensiven Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Typ-2-Diabetikern nachgewiesen.

Die Analyse der Ergebnisse für übergewichtige Patienten, die nach dem Versagen von diätetischen Maßnahmen allein mit Metformin behandelt wurden, zeigte eine:

- signifikante Senkung des absoluten Risikos aller diabetesbedingten Komplikationen in der mit Metformin behandelten Gruppe (29,8 Ereignisse/1.000 Patientenjahre) gegenüber Diät allein (43,3 Ereignisse/1.000 Patientenjahre),  $p=0,0023$  sowie gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen (40,1 Ereignisse/1.000 Patientenjahre),  $p=0,0034$ .
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für diabetesbedingte Mortalität: Metformin 7,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, Diät allein 12,7 Ereignisse/1.000 Patientenjahre,  $p=0,017$ ;

# Metformin-ratiopharm 500 mg/850 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Mortalität insgesamt: Metformin 13,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, gegenüber Diät allein 20,6 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ( $p=0,011$ ) und gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen 18,9 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ( $p=0,021$ );
- signifikante Senkung des absoluten Risikos für Myokardinfarkt: Metformin 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, bei Diät allein 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ( $p=0,01$ ).

Bei Verwendung von Metformin als Begleitmedikament in Verbindung mit einem Sulfonylharnstoff, konnte kein Vorteil hinsichtlich des klinischen Resultats nachgewiesen werden.

Bei Typ-1-Diabetes wurde bei ausgewählten Patienten die Kombination aus Metformin und Insulin eingesetzt, aber der klinische Nutzen dieser Kombination konnte nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden.

## Kinder und Jugendliche

Kontrollierte einjährige klinische Studien an einer begrenzten Patientenzahl im Alter zwischen 10 und 16 Jahren zeigten eine ähnliche Wirkung auf die Blutzuckereinstellung wie bei Erwachsenen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach einer oralen Dosis Metforminhydrochlorid-Tabletten wird die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) nach ca. 2,5 Stunden ( $t_{max}$ ) erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500-mg- oder 850-mg-Tablette Metforminhydrochlorid beträgt bei Gesunden ca. 50–60 %. Nach einer oralen Dosis beträgt die nicht resorbierte und mit dem Stuhl ausgeschiedene Fraktion 20–30 %.

Nach oraler Gabe ist die Resorption von Metformin unvollständig und hat Sättigungscharakter. Man nimmt an, dass die Pharmakokinetik der Resorption von Metformin nicht linear ist.

Bei den empfohlenen Dosierungen und Dosierungsintervallen von Metformin wird der Gleichgewichtszustand hinsichtlich der Plasmakonzentrationen innerhalb von 24 bis 48 Stunden erreicht. Letztere betragen im Allgemeinen weniger als 1 µg/ml. In kontrollierten klinischen Studien überstiegen die maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) von Metformin selbst bei maximaler Dosierung nicht 5 µg/ml.

Durch die Aufnahme von Nahrung wird die Resorption von Metformin verringert und leicht verzögert. Nach oraler Verabreichung einer 850-mg-Tablette zeigte sich eine um 40% geringere maximale Plasmakonzentration, eine Senkung der AUC (area under the curve) um 25 % und eine Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ( $t_{max}$ ) um 35 Minuten. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

### Verteilung

Die Bindung an Plasmaproteine ist zu vernachlässigen. Metformin geht in die Erythrozyten über. Die maximale Konzentration im Vollblut ist geringer als im Plasma und stellt sich ungefähr zur selben Zeit ein. Die Erythrozyten stellen wahrscheinlich ein sekundäres Verteilungskompartiment dar. Das mittlere Verteilungsvolumen ( $V_d$ ) schwankt zwischen 63 l und 276 l.

### Biotransformation

Metformin wird in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden. Beim Menschen wurden bisher keine Abbauprodukte identifiziert.

### Elimination

Die renale Clearance für Metformin beträgt > 400 ml/min, was darauf hinweist, dass Metformin durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden wird. Nach einer oralen Dosis beträgt die terminale Eliminationshalbwertszeit ungefähr 6,5 Stunden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion sinkt die renale Clearance proportional zur Kreatinin-Clearance, so dass die Eliminationshalbwertszeit verlängert wird und die Metforminkonzentration im Plasma steigt.

### Charakteristika verschiedener Patientengruppen

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die vorliegenden Daten bei Personen mit mäßiger Niereninsuffizienz sind spärlich und es konnte keine zuverlässige Abschätzung der systemischen Metformin-Exposition in dieser Untergruppe im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion gemacht werden. Aus diesem Grunde sollte die Dosisanpassung unter Berücksichtigung der klinischen Wirksamkeit/Verträglichkeit erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Kinder und Jugendliche

Einzeldosisstudie: Nach einer einzelnen Dosis von 500 mg Metforminhydrochlorid zeigten pädiatrische Patienten das gleiche pharmakokinetische Profil wie gesunde Erwachsene.

# Metformin-ratiopharm 500 mg/850 mg Filmtabletten

**ratiopharm**

Mehrfachdosenstudie: Diesbezügliche Daten beschränken sich auf eine Studie. Nach wiederholter Gabe von 2 mal täglich 500 mg für 7 Tage bei Kindern waren die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) und die systemische Aufnahme ( $AUC_{0-t}$ ) im Vergleich zu erwachsenen Diabetikern, die 14 Tage lang wiederholte Dosen von 2 mal täglich 500 mg erhielten, um ca. 33 % bzw. 40 % reduziert. Da die Dosis abhängig von der Blutzuckerkontrolle individuell eingestellt werden muss, ist dies jedoch von begrenzter klinischer Relevanz.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zu Sicherheit, Pharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, kanzerogenem Potential und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Povidon K30

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

#### Filmüberzug

Hypromellose (E 464)

Titandioxid (E 171)

Macrogol 400

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen

Packungsgrößen: 30, 120 und 180 Filmtabletten

HDPE-Dosen, die mit einem Deckel aus PP verschlossen sind und mit einem Trockenmittel in der Dose

Metformin-ratiopharm 500 mg Filmtabletten

Packungen mit 100, 105, 180, 330, 400 und 500 Filmtabletten

Metformin-ratiopharm 850 mg Filmtabletten

Packungen mit 100, 105, 180, 200, 250 und 400 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

# Metformin-ratiopharm 500 mg/850 mg Filmtabletten

ratiopharm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

*Metformin-ratiopharm 500 mg Filmtabletten*  
62977.00.00

*Metformin-ratiopharm 850 mg Filmtabletten*  
62977.01.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 7. November 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Dezember 2009

## 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2021

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

# Ramipril AbZ Tabletten

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Ramipril AbZ 2,5 mg Tabletten*

*Ramipril AbZ 5 mg Tabletten*

*Ramipril AbZ 10 mg Tabletten*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Ramipril AbZ 2,5 mg Tabletten*

Jede Tablette enthält 2,5 mg Ramipril.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 155 mg Lactose-Monohydrat.

*Ramipril AbZ 5 mg Tabletten*

Jede Tablette enthält 5 mg Ramipril.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 94 mg Lactose-Monohydrat.

*Ramipril AbZ 10 mg Tabletten*

Jede Tablette enthält 10 mg Ramipril.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 193,2 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

*Ramipril AbZ 2,5 mg Tabletten*

Gelbe, oblonge, biplane Tablette, Größe 10,0 x 5,0 mm, mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und den Seitenwänden und mit einer Prägung „R/2“.

*Ramipril AbZ 5 mg Tabletten*

Pinkfarbene, oblonge, biplane Tablette, Größe 8,8 x 4,4 mm, mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und den Seitenwänden und mit einer Prägung „R/3“.

*Ramipril AbZ 10 mg Tabletten*

Weiß bis gebrochen weiß, oblonge, biplane Tablette, Größe 11,0 x 5,5 mm, mit einer Bruchkerbe auf einer Seite und den Seitenwänden und mit einer Prägung „R/4“.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der Hypertonie
- Kardiovaskuläre Prävention: Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Patienten mit:
  - manifester atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung (vorausgegangene koronare Herzerkrankung oder zerebraler Insult oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder
  - Diabetes und zusätzlich mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor (siehe Abschnitt 5.1).

- Behandlung von Nierenerkrankungen:
  - Beginnende glomeruläre diabetische Nephropathie mit Mikroalbuminurie.
  - Manifeste glomeruläre diabetische Nephropathie mit Makroproteinurie bei Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor (siehe Abschnitt 5.1).
  - Manifeste glomeruläre nicht diabetische Nephropathie mit Makroproteinurie  $\geq 3$  g/Tag (siehe Abschnitt 5.1).
- Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz
- Sekundäre Prävention nach akutem Myokardinfarkt: Reduktion der Mortalität ab der Akutphase eines Myokardinfarkts bei Patienten mit klinischen Anzeichen einer Herzinsuffizienz, wobei die Therapie mehr als 48 Stunden nach dem akuten Myokardinfarkt begonnen wird.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### Erwachsene

##### Mit Diuretika behandelte Patienten

Zu Beginn der Therapie mit *Ramipril AbZ* kann es zu einer Hypotonie kommen; bei Patienten unter Diuretika ist die Wahrscheinlichkeit höher. In diesem Fall ist Vorsicht geboten, da bei diesen Patienten ein Flüssigkeits- und/oder Salzverlust bestehen kann.

Falls möglich, sollte das Diuretikum 2 bis 3 Tage vor Beginn der Therapie mit *Ramipril AbZ* abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit Hypertonie, bei denen das Diuretikum nicht abgesetzt wird, ist die Therapie mit *Ramipril AbZ* mit der Dosis 1,25 mg zu beginnen. Nierenfunktion und Serumkalium sind zu kontrollieren. Die folgende Dosis von *Ramipril AbZ* ist entsprechend der Zielvorgabe des Blutdrucks einzustellen.

#### **Hypertonie**

Die Dosis wird entsprechend dem Patientenprofil (siehe Abschnitt 4.4) und den Blutdruckwerten individuell eingestellt.

*Ramipril AbZ* kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

#### Anfangsdosis

Die Behandlung mit *Ramipril AbZ* sollte einschleichend begonnen werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg täglich.

Bei Patienten mit erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kann es nach Einnahme der Anfangsdosis zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen. Bei diesen Patienten wird eine Anfangsdosis von 1,25 mg empfohlen. Die Behandlung sollte unter medizinischer Überwachung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Dosis kann in Intervallen von 2 bis 4 Wochen verdoppelt werden, um die Zielvorgabe des Blutdrucks schrittweise zu erreichen. Die zulässige Höchstdosis von *Ramipril AbZ* beträgt 10 mg täglich. Die Dosis wird üblicherweise 1-mal täglich eingenommen.

#### **Kardiovaskuläre Prävention**

##### Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg *Ramipril AbZ* 1-mal täglich.

##### Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Dosis wird abhängig von der Verträglichkeit des Wirkstoffs schrittweise gesteigert. Empfohlen wird eine Dosisverdoppelung nach

1 bis 2 Behandlungswochen und – nach weiteren 2 bis 3 Wochen – eine Erhöhung auf die angestrebte Erhaltungsdosis von 10 mg *Ramipril AbZ* 1-mal täglich.

Siehe auch die Dosierung bei Patienten unter Diuretika weiter oben.

#### **Behandlung von Nierenerkrankungen**

##### Patienten mit Diabetes und Mikroalbuminurie

##### Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1,25 mg *Ramipril AbZ* 1-mal täglich.

##### Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Dosis wird abhängig von der Verträglichkeit des Wirkstoffs schrittweise gesteigert. Empfohlen wird eine Verdoppelung der 1-mal täglich verabreichten Dosis auf 2,5 mg nach 2 Wochen und auf 5 mg nach weiteren 2 Wochen.

# Ramipril AbZ Tabletten

## Patienten mit Diabetes und zusätzlich mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor

### Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg *Ramipril AbZ* 1-mal täglich.

### Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Dosis wird abhängig von der Verträglichkeit des Wirkstoffs schrittweise gesteigert. Empfohlen wird eine Verdopplung der Tagesdosis auf 5 mg *Ramipril AbZ* nach 1 bis 2 Wochen und dann auf 10 mg *Ramipril AbZ* nach weiteren 2 bis 3 Wochen. Die angestrebte Tagesdosis beträgt 10 mg.

## Patienten mit nicht diabetischer Nephropathie und einer Makroproteinurie $\geq 3$ g/Tag

### Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1,25 mg *Ramipril AbZ* 1-mal täglich.

### Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Dosis wird abhängig von der Verträglichkeit des Wirkstoffs schrittweise gesteigert. Empfohlen wird eine Verdopplung der 1-mal täglich verabreichten Dosis auf 2,5 mg nach 2 Wochen und auf 5 mg nach weiteren 2 Wochen.

## **Symptomatische Herzinsuffizienz**

### Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis für auf Diuretika eingestellte Patienten beträgt 1,25 mg täglich.

### Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

*Ramipril AbZ* sollte durch Verdopplung der Dosis alle ein bis 2 Wochen bis auf eine Tageshöchstdosis von 10 mg eingestellt werden. Es empfiehlt sich, die Dosis auf 2 Gaben täglich aufzuteilen.

## **Sekundäre Prävention nach akutem Myokardinfarkt mit Herzinsuffizienz**

### Anfangsdosis

Die Anfangsdosis beträgt 2,5 mg 2-mal täglich und wird klinisch und hämodynamisch stabilen Patienten 48 Stunden nach dem Myokardinfarkt 3 Tage lang verabreicht. Wird die Anfangsdosis von 2,5 mg nicht vertragen, so sollte 2 Tage lang eine Dosis von 1,25 mg 2-mal täglich verabreicht werden, ehe die Dosis auf 2,5 mg und 5 mg 2-mal täglich erhöht wird. Ist eine Dosissteigerung auf 2,5 mg 2-mal täglich nicht möglich, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Siehe auch die Dosierung bei Patienten unter Diuretika weiter oben.

### Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Tagesdosis wird anschließend durch Verdopplung der Dosis in Intervallen von ein bis 3 Tagen bis zum Erreichen der angestrebten Erhaltungsdosis von 5 mg 2-mal täglich gesteigert.

Die Erhaltungsdosis wird, wenn möglich, auf 2 Gaben pro Tag verteilt.

Ist eine Dosissteigerung auf 2,5 mg 2-mal täglich nicht möglich, muss die Behandlung abgebrochen werden. Die Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA IV) unmittelbar nach einem Myokardinfarkt ist begrenzt. Wenn entschieden wird, solche Patienten zu behandeln, werden eine Anfangsdosis von 1,25 mg 1-mal täglich und besondere Vorsicht bei jeder Dosissteigerung empfohlen.

### Besondere Patientengruppen

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Tagesdosis von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte anhand der Kreatinin-Clearance (siehe Abschnitt 5.2) bestimmt werden.

- Bei einer Kreatinin-Clearance von  $\geq 60$  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.

## *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2)*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion darf die Behandlung mit *Ramipril AbZ* nur unter strenger medizinischer Überwachung eingeleitet werden, die Tageshöchstdosis beträgt 2,5 mg *Ramipril AbZ*.

## *Ältere Patienten*

Insbesondere bei sehr alten und gebrechlichen Patienten sollte die Anfangsdosis niedriger sein und die anschließende Doseinstellung allmählicher vorgenommen werden, da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen höher ist. Es sollte eine niedrigere Anfangsdosis von 1,25 mg *Ramipril* erwogen werden.

## *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von *Ramipril* wurden bei Kindern noch nicht nachgewiesen. Die gegenwärtig verfügbaren Daten für *Ramipril* werden in den Abschnitten 4.8, 5.1, 5.2 und 5.3 beschrieben. Es können aber keine spezifischen Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

## Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Es wird empfohlen, *Ramipril AbZ* täglich zur selben Tageszeit einzunehmen.

*Ramipril AbZ* kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden, da die Bioverfügbarkeit nicht durch Nahrungsaufnahme beeinflusst wird (siehe Abschnitt 5.2).

*Ramipril AbZ* muss mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Es darf nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin Converting Enzyme).
- Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIAs)).
- 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.
- Die gleichzeitige Anwendung von *Ramipril AbZ* 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).
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit *Ramipril* darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Besondere Patientengruppen

**Schwangerschaft:** Eine Behandlung mit ACE-Hemmern wie *Ramipril* oder Angiotensin-II-Antagonisten (AIIAs) sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern/AIIAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern/AIIAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

- *Patienten mit hohem Hypotonierisiko*

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

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

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

- Patienten mit schwerer Hypertonie
- Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz
- Patienten mit hämodynamisch relevanter linksventrikulärer Ein- oder Ausflussbehinderung (z. B. Aorten- oder Mitralklappenstenose)

# Ramipril AbZ Tabletten

- Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose und einer zweiten 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*

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

- *Ältere Patienten*

Siehe Abschnitt 4.2.

#### Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

#### Operationen

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

#### Kontrolle der Nierenfunktion

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

#### Überempfindlichkeit/Angioödem

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

Bei Auftreten eines Angioödems ist die Behandlung mit *Ramipril AbZ* abzubrechen.

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

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Ramipril begonnen werden. Eine Behandlung mit Ramipril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR (mammalian Target of Rapamycin)-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

Bei Patienten unter ACE-Hemmern, wie *Ramipril AbZ*, wurde über intestinale Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Patienten litten unter Abdominalschmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen).

#### Anaphylaktische Reaktionen während einer Hyposensibilisierung

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

# Ramipril AbZ Tabletten

## Serumkalium

Bei einigen Patienten unter ACE-Hemmern, wie *Ramipril AbZ*, wurde das Auftreten einer Hyperkaliämie beobachtet. Zu Patienten, bei denen das Risiko einer Hyperkaliämie besteht, gehören Patienten mit Niereninsuffizienz, Ältere (> 70 Jahre), nicht oder unzureichend behandelte Diabetiker, Hypoaldosteronismus oder Patienten mit Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation oder metabolischer Azidose.

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika oder andere Wirkstoffe, die das Serumkalium erhöhen (z. B. Heparin, Trimethoprim oder Cotrimoxazol auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn eine gleichzeitige Einnahme der oben genannten Substanzen angebracht ist, ist eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliums notwendig (siehe Abschnitt 4.5).

## Überwachung der Elektrolyte: Hyponatriämie

Das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) und eine nachfolgende Hyponatriämie wurden bei einigen mit *Ramipril* behandelten Patienten beobachtet. Es wird empfohlen, die Serumnatriumspiegel bei älteren Patienten und bei anderen Patienten mit dem Risiko einer Hyponatriämie regelmäßig zu kontrollieren.

## Neutropenie/Agranulozytose

Neutropenie/Agranulozytose sowie Thrombozytopenie und Anämie wurden selten 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 Angioödem als bei Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe.

Wie bei anderen ACE-Hemmern ist es möglich, dass *Ramipril* bei schwarzen Patienten weniger effektiv zur Blutdrucksenkung beiträgt als bei nicht schwarzen Patienten, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz einer Hypertonie mit niedrigem Renin-Spiegel bei Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe.

## Husten

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

## Sonstige Bestandteile

### Lactose

Die Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Ramipril AbZ* nicht einnehmen.

### Natrium

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

### *Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)*

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

## Kontraindizierte Kombinationen

### *Sacubitril/Valsartan'*

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die Behandlung mit Ramipril darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis einer Sacubitril/Valsartan-Therapie begonnen werden. Eine Sacubitril/Valsartan-Therapie darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis von Ramipril begonnen werden.

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

## Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

### *Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel*

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Ramipril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Ramipril zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Ramipril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

### *Ciclosporin*

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

### *Heparin*

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

### *Tacrolimus*

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)*

Mögliche Verstärkung des Risikos eines Blutdruckabfalls (siehe Abschnitt 4.2 über Diuretika).

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

Eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks ist empfehlenswert.

*Allopurinol, Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Procainamid, Zytostatika und andere Substanzen, 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. Es ist eine regelmäßige Kontrolle des Lithium-Serumspiegels erforderlich.

### *Antidiabetika, einschließlich Insulin*

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

### *Nicht-steroidale 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.

# Ramipril AbZ Tabletten

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

*Ramipril AbZ* wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4) und ist im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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 Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Neugeborene, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### Stillzeit

Da ungenügende Erkenntnisse zur Anwendung von Ramipril in der Stillzeit vorliegen, wird *Ramipril AbZ* 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.

## 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 Bedienen von Maschinen ist mehrere Stunden nach der ersten Dosis oder nachfolgenden Dosiserhöhungen nicht ratsam.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

### Tabellarische Darstellung der Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Eosinophilie	Rückgang der Leukozytenzahl (einschließlich Neutropenie oder Agranulozytose) oder der Erythrozytenzahl, verringerte Hämoglobinwerte, Rückgang der Thrombozytenzahl		Knochenmarkdepression, Panzytopenie, hämolytische Anämie

# Ramipril AbZ Tabletten

<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>					Anaphylaktische oder anaphylaktoide Reaktionen, Anstieg antinukleärer Antikörper
<i>Endokrine Erkrankungen</i>					Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Anstieg des Serumkaliums	Anorexie, Appetitlosigkeit			Abfall des Serumnatriums
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		Depressive Verstimmungen, Angst, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen, einschl. Somnolenz	Verwirrtheit		Aufmerksamkeitsstörungen
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen, Schwindel	Vertigo, Parästhesien, Verlust des Geschmackssinns, Geschmacksstörungen	Tremor, Gleichgewichtsstörungen		Zerebrale Ischämie, einschl. ischämischer Schlaganfall und transitorischer ischämischer Attacken, Beeinträchtigung der psychomotorischen Fähigkeiten, Gefühl des Brennens, Geruchsstörungen
<i>Augenerkrankungen</i>		Sehstörungen, einschließlich verschwommenes Sehen	Konjunktivitis		
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>			Hörstörungen, Tinnitus		
<i>Herzkrankungen</i>		Myokardischämie, einschl. Angina pectoris oder Myokardinfarkt, Tachykardie, Arrhythmie, Palpitationen, periphere Ödeme			
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Hypotonie, orthostatischer Blutdruckabfall, Synkope	Flush	Gefäßstenose, Hypoperfusion, Vaskulitis		Raynaud-Syndrom

# Ramipril AbZ Tabletten

<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Trockener Reizhusten, Bronchitis, Sinusitis, Dyspnoe	Bronchospasmus, einschl. Verschlechterung eines Asthma bronchiale, Schwellungen der Nasenschleimhaut			
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Entzündungen des Magen-Darm-Traktes, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen	Pankreatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge), Anstieg der Pankreasenzyme, Angioödem des Dünndarms, Schmerzen im Oberbauch einschl. Gastritis, Obstipation, Mundtrockenheit	Glossitis		Stomatitis aphthosa
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		Erhöhung von Leberenzymen und/oder konjugiertem Bilirubin	Cholestatische Gelbsucht, Leberzellschäden		Akutes Leberversagen, cholestatische oder zytolytische Hepatitis (in Ausnahmefällen mit Todesfolge)
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Exanthem, insbesondere makulopapulös	Angioödem; in Ausnahmefällen kann die Atemwegsobstruktion aufgrund der Angioödeme tödlich sein, Pruritus, Hyperhidrose	Exfoliative Dermatitis, Urtikaria, Onycholyse	Photosensibilität	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Pemphigus, Verschlimmerung einer Psoriasis, psoriasisiforme Dermatitis, pemphigoides oder lichenoides Exanthem oder Enanthem, Alopezie
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Muskelkrämpfe, Myalgie	Arthralgie			
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Nierenfunktionsstörungen, einschl. akutes Nierenversagen, gesteigerte Diurese, Verschlechterung einer vorbestehenden Proteinurie, Anstieg von Serumharnstoff, Anstieg von Serumkreatinin			
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>		Vorübergehende erektile Impotenz, verminderte Libido			Gynäkomastie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Brustschmerzen, Müdigkeit	Fieber	Asthenie		

# Ramipril AbZ Tabletten

## Kinder und Jugendliche

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

- Tachykardie, Nasenverstopfung und Rhinitis: „häufig“ (d. h.  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) bei Kindern und Jugendlichen und „gelegentlich“ (d. h.  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) bei Erwachsenen.
- Konjunktivitis: „häufig“ (d. h.  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) bei Kindern und Jugendlichen und „selten“ (d. h.  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) bei Erwachsenen.
- Tremor und Urtikaria: „gelegentlich“ (d. h.  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) bei Kindern und Jugendlichen und „selten“ (d. h.  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) bei Erwachsenen.

Das Gesamtsicherheitsprofil von Ramipril bei Kindern und Jugendlichen unterscheidet sich nicht signifikant vom Sicherheitsprofil bei Erwachsenen.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

[www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

Zu den Symptomen einer Überdosierung von ACE-Hemmern gehören übermäßige Dilatation peripherer Gefäße (mit ausgeprägter Hypotonie, Schock), Bradykardie, Elektrolytstörungen und Nierenversagen.

### Therapiemaßnahmen

Der Patient muss engmaschig überwacht werden. Die Therapie ist symptomatisch und unterstützend. Zu hilfreichen Maßnahmen gehören eine primäre Detoxifikation (Magenspülung, Gabe eines Adsorptionsmittels) und Maßnahmen zur Wiederherstellung des hämodynamischen Gleichgewichts, wie die Gabe von  $\alpha_1$ -adrenergen Agonisten oder Angiotensin II (Angiotensinamid). Ramiprilat, der aktive Metabolit von Ramipril ist kaum dialysierbar.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer, rein, ATC-Code: C09AA05

#### Wirkmechanismus

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

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

# Ramipril AbZ Tabletten

## Pharmakodynamische Wirkungen

### Antihypertensive Eigenschaften

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

Bei den meisten Patienten zeigt sich der Beginn der antihypertensiven Wirkung einer Einzeldosis ca. 1 bis 2 Stunden nach oraler Gabe. Die maximale Wirkung einer Einzeldosis wird gewöhnlich 3 bis 6 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Die blutdrucksenkende Wirkung einer Einzeldosis hält normalerweise 24 Stunden an.

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

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

### Herzinsuffizienz

Ramipril ist neben der herkömmlichen Diuretika-Therapie und optionalen Herzglykosiden nachweislich bei Patienten mit Herzinsuffizienz des funktionalen Schweregrads II-IV der NYHA-Klassifikation wirksam. Der Wirkstoff hat eine positive Wirkung auf die kardiale Hämodynamik (Abnahme des links- und rechtsventrikulären Füllungsdrucks, Verringerung des Gesamtwiderstands peripherer Gefäße, Zunahme des Herzminutenvolumens und Verbesserung des Herzindexes).

Ramipril verminderte auch die neuroendokrine Aktivierung.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### Kardiovaskuläre Prävention/Nephroprotektion

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

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

### **Die HOPE-Studie: die wichtigsten Ergebnisse**

	Ramipril	Placebo	Relatives Risiko (Konfidenzintervall 95%)	p-Wert
	%	%		
<b>Alle Patienten</b>	<b>n = 4.645</b>	<b>n = 4.652</b>		
<b>Im primären Endpunkt zusammengefasste Ereignisse</b>	<b>14,0</b>	<b>17,8</b>	<b>0,78 (0,70-0,86)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Myokardinfarkt	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	< 0,001
Kardiovaskulär bedingter Tod	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001
Zerebraler Insult	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
<b>Sekundäre Endpunkte</b>				
Tod beliebiger Ursache	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Revaskularisierung	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Diabetes-bedingte Komplikationen	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

In der MICRO-HOPE-Studie, einer genau abgegrenzten Substudie der HOPE-Studie, wurde die Wirkung der zusätzlichen Gabe von 10 mg Ramipril zur bestehenden medizinischen Behandlung im Vergleich zu Placebo bei 3.577 normotonen oder hypertensiven Patienten mit einem Mindestalter von 55 Jahren (keine obere Altersbegrenzung) und mit in der Mehrzahl Diabetes mellitus Typ 2 (und zusätzlich mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor) untersucht.

Die primäre Analyse ergab, dass 117 (6,5 %) der Teilnehmer unter Ramipril und 149 (8,4 %) unter Placebo eine manifeste Nephropathie entwickelten, was einem RRR (Relative Risikoreduktion) von 24 % entsprach; Konfidenzintervall (KI): 95 % [3-40],  $p = 0,027$ .

In der REIN-Studie, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie, wurde die Wirkung einer Ramipril-Behandlung auf die Geschwindigkeit der GFR-Abnahme bei 352 normotonen oder hypertensiven Patienten (Alter: 18-70 Jahre) beurteilt, die aufgrund einer chronischen nicht diabetischen Nephropathie an leichter (d. h. mittlere Proteinausscheidung im Harn  $> 1$  und  $< 3$  g/24 h) oder schwerer Proteinurie ( $\geq 3$  g/24 h) litten. Beide Subpopulationen wurden prospektiv stratifiziert.

Die Hauptanalyse der Patienten mit besonders schwerer Proteinurie (vorzeitige Beendigung dieses Stratum aufgrund des positiven Ergebnisses der Ramipril-Gruppe) ergab eine geringere mittlere Geschwindigkeit der GFR-Abnahme pro Monat unter Ramipril als unter Placebo;  $-0,54$  (0,66) verglichen mit  $-0,88$  (1,03) ml/min/Monat,  $p = 0,038$ . Der Unterschied zwischen den Gruppen betrug somit  $0,34$  [0,03-0,65] pro Monat und etwa  $4$  ml/min/Jahr; 23,1 % der Patienten in der Ramipril-Gruppe erreichten den zusammengefassten sekundären Endpunkt, die Verdoppelung des Ausgangswerts des Serumkreatininspiegels und/oder terminale Niereninsuffizienz (erforderliche Dialyse oder Nierentransplantation), in der Placebogruppe waren es 45,5 % ( $p = 0,02$ ).

#### *Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)*

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

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

#### Sekundäre Prävention nach akutem Myokardinfarkt

Die AIRE-Studie umfasste mehr als 2.000 Patienten mit transienten/persistierenden klinischen Anzeichen einer Herzinsuffizienz nach manifestem Myokardinfarkt. Die Behandlung mit Ramipril begann 3 bis 10 Tage nach dem akuten Myokardinfarkt. Die Studie ergab, dass die Mortalität in der Nachbeobachtungsphase von durchschnittlich 15 Monaten bei Patienten unter Ramipril 16,9 %, bei Patienten unter Placebo hingegen 22,6 % betrug. Dies stellt einen absoluten Rückgang der Mortalität von 5,7 % dar und eine Minderung des relativen Risikos von 27 % (KI: 95 % [11-40 %]).

#### Kinder und Jugendliche

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption:

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

Die maximalen Plasmakonzentrationen des einzigen aktiven Metaboliten von Ramipril, Ramiprilat, werden innerhalb von 2 bis 4 Stunden nach der Einnahme von Ramipril erreicht. Steady-state-Plasmakonzentrationen von Ramiprilat werden nach 1-mal täglicher Einnahme üblicher Ramipril-Dosen nach etwa 4 Behandlungstagen erreicht.

### Verteilung:

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

### Biotransformation:

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

### Elimination:

Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt vorwiegend 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 von Ramiprilat 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 einer oralen Einzeldosis von 10 mg Ramipril konnte eine Ramipril-Konzentration in der Muttermilch nicht nachgewiesen werden.

Die Auswirkung nach Mehrfachdosen ist 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 Ramiprilat-Plasmakonzentrationen, die langsamer abnehmen als bei Nierengesunden.

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

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

### Kinder und Jugendliche

Das pharmakokinetische Profil von Ramipril wurde bei 30 pädiatrischen Patienten mit Hypertonie im Alter von 2-16 Jahren und einem Körpergewicht  $\geq 10$  kg untersucht. Nach Dosen von 0,05 bis 0,2 mg/kg wurde Ramipril schnell und umfangreich zu Ramiprilat metabolisiert. Maximale Plasmaspiegel von Ramiprilat traten innerhalb von 2 bis 3 Stunden auf. Die Ramiprilat-Ausscheidung korrelierte stark mit dem Logarithmus des Körpergewichts ( $p < 0,01$ ) und mit der Dosis ( $p < 0,001$ ). Die Clearance und das Verteilungsvolumen stiegen mit steigendem Kindesalter bei jeder Dosisgruppe an. Die Dosis von 0,05 mg/kg führte bei Kindern zu einer vergleichbaren Wirkstoffexposition wie 5 mg Ramipril bei Erwachsenen. Die Dosis von 0,2 mg/kg resultierte bei Kindern in einer höheren Wirkstoffexposition als die für Erwachsene empfohlene Maximaldosis von 10 mg pro Tag.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Studien mit chronischer oraler Gabe bei Ratten, Hunden und Affen ergaben Anzeichen von Elektrolytverschiebungen im Plasma und Blutbildveränderungen bei allen 3 Spezies.

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

Bei sehr jungen Ratten wurde eine irreversible Nierenschädigung nach einmaliger Ramipril-Gabe beobachtet.

Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten, Kaninchen und Affen ergaben 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 mit mehreren Testmodellen ergaben keine Anzeichen für mutagene oder genschädigende Eigenschaften von Ramipril.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydrogencarbonat

Lactose-Monohydrat

Croscarmellose-Natrium

Vorverkleisterte Stärke (aus Maisstärke)

Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.)

Eisen(III)-hydroxid-oxid  $H_2O$  (nur 2,5 mg und 5 mg Tabletten)

Eisen(III)-oxid (nur 5 mg Tabletten)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (Al/Al)

Packung mit 20 Tabletten

Packung mit 50 Tabletten

Packung mit 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

# Ramipril AbZ Tabletten



## 7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Ramipril AbZ 2,5 mg Tabletten*  
58575.00.00

*Ramipril AbZ 5 mg Tabletten*  
58575.01.00

*Ramipril AbZ 10 mg Tabletten*  
58575.02.00

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

Datum der Erteilung der Zulassungen: 21. Januar 2004  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 4. September 2008

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2021

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

**Ramipril AbZ 2,5 mg Tabletten**

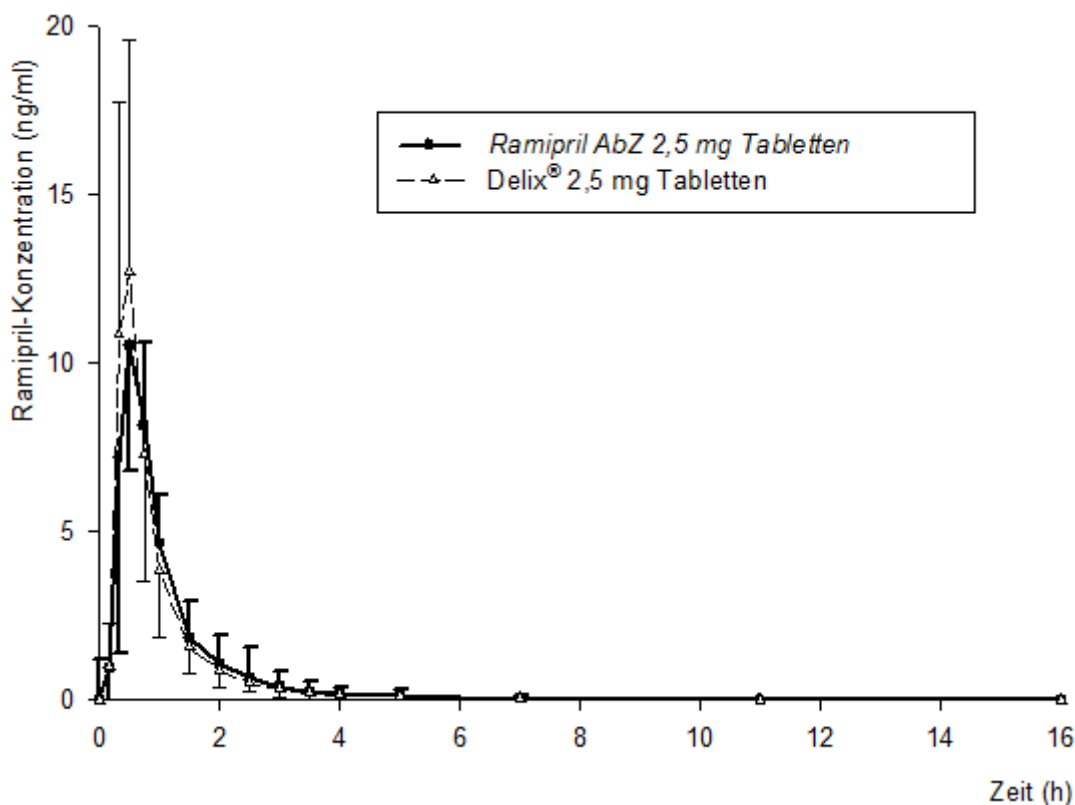
Für *Ramipril AbZ 2,5 mg Tabletten* wurde im Jahr 2002 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 36 Probanden im Vergleich zu *Delix<sup>®</sup> 2,5 mg Tabletten* durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Ramipril nach Einmalgabe von 2 Tabletten *Ramipril AbZ 2,5 mg Tabletten* bzw. 2 Tabletten *Delix<sup>®</sup> 2,5 mg Tabletten*:

<i>Ramipril AbZ 2,5 mg Tabletten</i> vs. <i>Delix<sup>®</sup> 2,5 mg Tabletten</i> Verhältnisse der Mittelwerte (90%-Konfidenzintervall)	
$C_{\max}$	90,8 % (81,3-101,5 %)
$AUC_{0-t}$	99,2 % (94,3-104,4 %)
$AUC_{0-\infty}$	102,4 % (96,6-108,4 %)

$C_{\max}$  maximale Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve



A bb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Ramipril nach Einmalgabe von 2 Tabletten *Ramipril AbZ 2,5 mg Tabletten* bzw. 2 Tabletten *Delix<sup>®</sup> 2,5 mg Tabletten*.

# Ramipril AbZ Tabletten

Pharmakokinetische Parameter von Ramiprilat nach Einmalgabe von 2 Tabletten Ramipril AbZ 2,5 mg Tabletten bzw. 2 Tabletten Delix<sup>®</sup> 2,5 mg Tabletten:

	<b>Ramipril AbZ 2,5 mg Tabletten vs. Delix<sup>®</sup> 2,5 mg Tabletten</b> Verhältnisse der Mittelwerte (90%-Konfidenzintervall)
$C_{\max}$	102,3 % (95,5-109,6 %)
$AUC_{0-t}$	100,0 % (97,3-102,8 %)
$AUC_{0-\infty}$	101,3 % (96,9-105,8 %)

$C_{\max}$  maximale Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

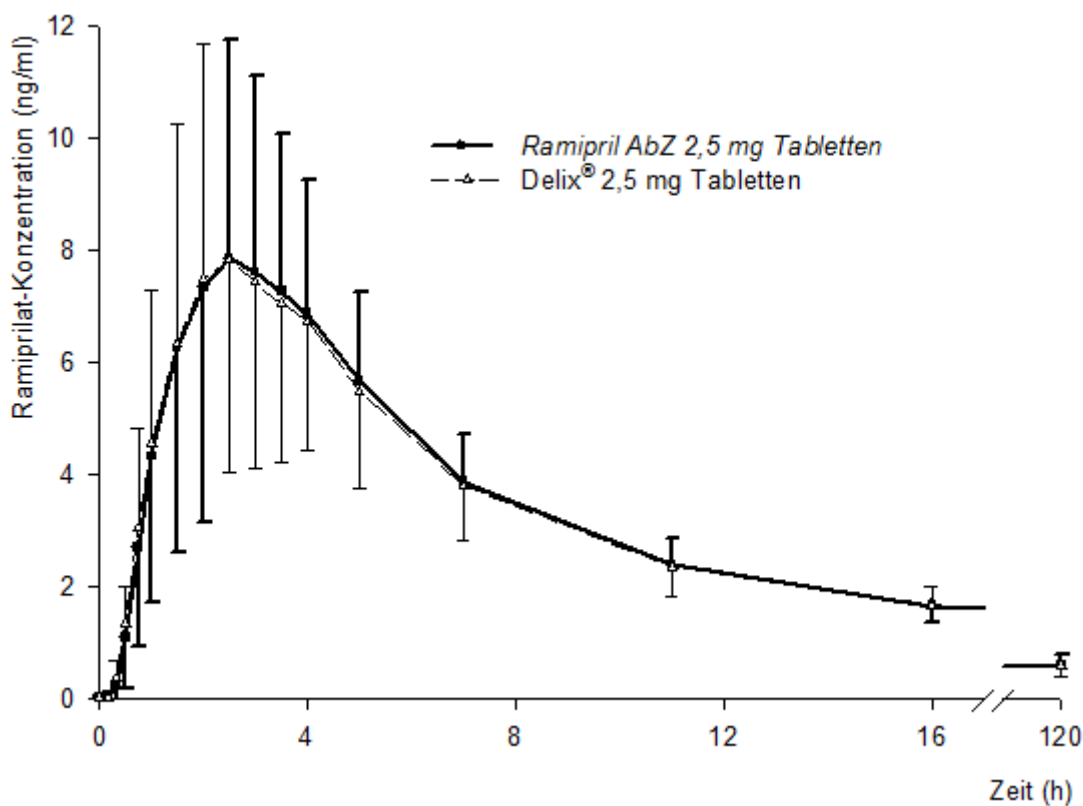


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Ramiprilat nach Einmalgabe von 2 Tabletten Ramipril AbZ 2,5 mg Tabletten bzw. 2 Tabletten Delix<sup>®</sup> 2,5 mg Tabletten.

### Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen von Ramipril und Ramiprilat bezüglich  $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-t}$  und  $AUC_{0-\infty}$  dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

# Ramipril AbZ Tabletten

## Ramipril AbZ 10 mg Tabletten

Für *Ramipril AbZ 10 mg Tabletten* wurde im Jahr 2002 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 36 Probanden im Vergleich zu *Delix<sup>®</sup> protect 10 mg Tabletten* durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Ramipril nach Einmalgabe von 1 Tablette *Ramipril AbZ 10 mg Tabletten* bzw. 1 Tablette *Delix<sup>®</sup> protect 10 mg Tabletten*:

Ramipril AbZ 10 mg Tabletten vs. Delix protect 10 mg Tabletten <sup>®</sup> Verhältnisse der Mittelwerte (90%-Konfidenzintervall)	
$C_{\max}$	106,0 % (93,8-119,8 %)
$AUC_{0-t}$	106,0 % (98,0-114,6 %)
$AUC_{0-\infty}$	106,1 % (98,6-114,3 %)

$C_{\max}$  maximale Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

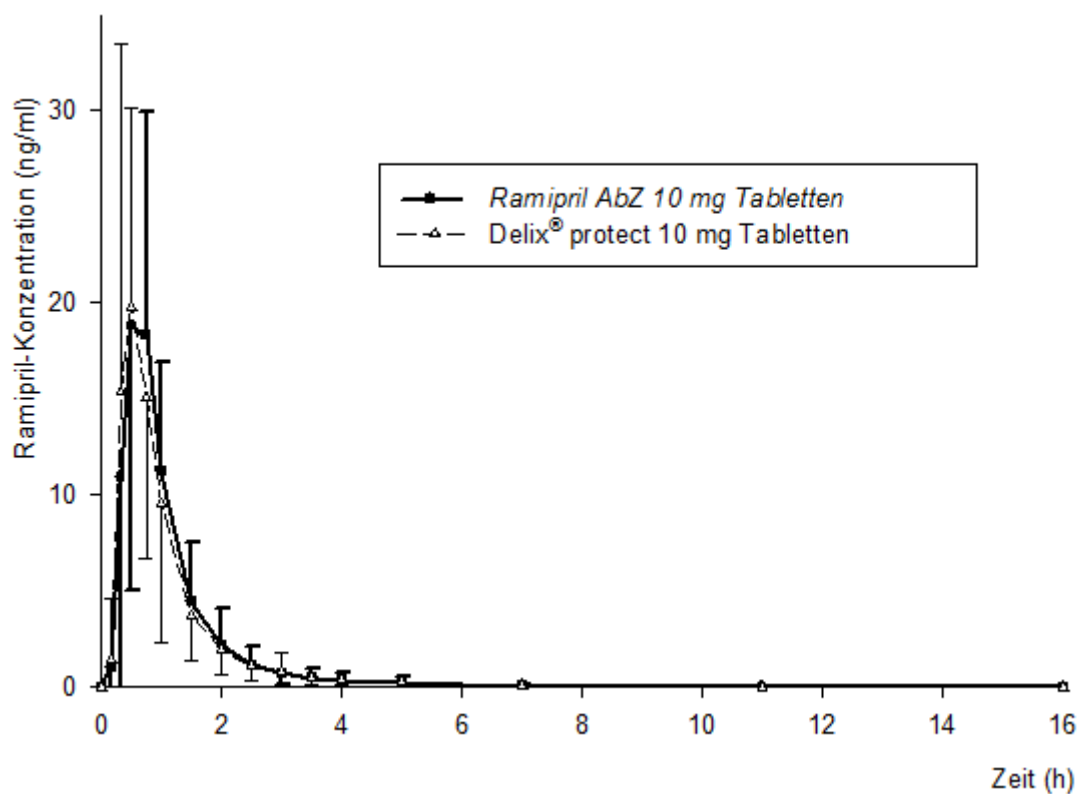


Abb. 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Ramipril nach Einmalgabe von 1 Tablette *Ramipril AbZ 10 mg Tabletten* bzw. 1 Tablette *Delix<sup>®</sup> protect 10 mg Tabletten*.

# Ramipril AbZ Tabletten

Pharmakokinetische Parameter von Ramiprilat nach Einmalgabe von 1 Tablette *Ramipril AbZ 10 mg Tabletten* bzw. 1 Tablette *Delix<sup>®</sup> protect 10 mg Tabletten*:

Ramipril AbZ 10 mg Tabletten vs. Delix protect 10 mg Tabletten <sup>®</sup> Verhältnisse der Mittelwerte (90%-Konfidenzintervall)	
$C_{\max}$	106,0 % (99,4-112,9 %)
$AUC_{0-t}$	103,5 % (100,8-106,2 %)
$AUC_{0-\infty}$	105,2 % (102,0-108,6 %)

$C_{\max}$  maximale Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

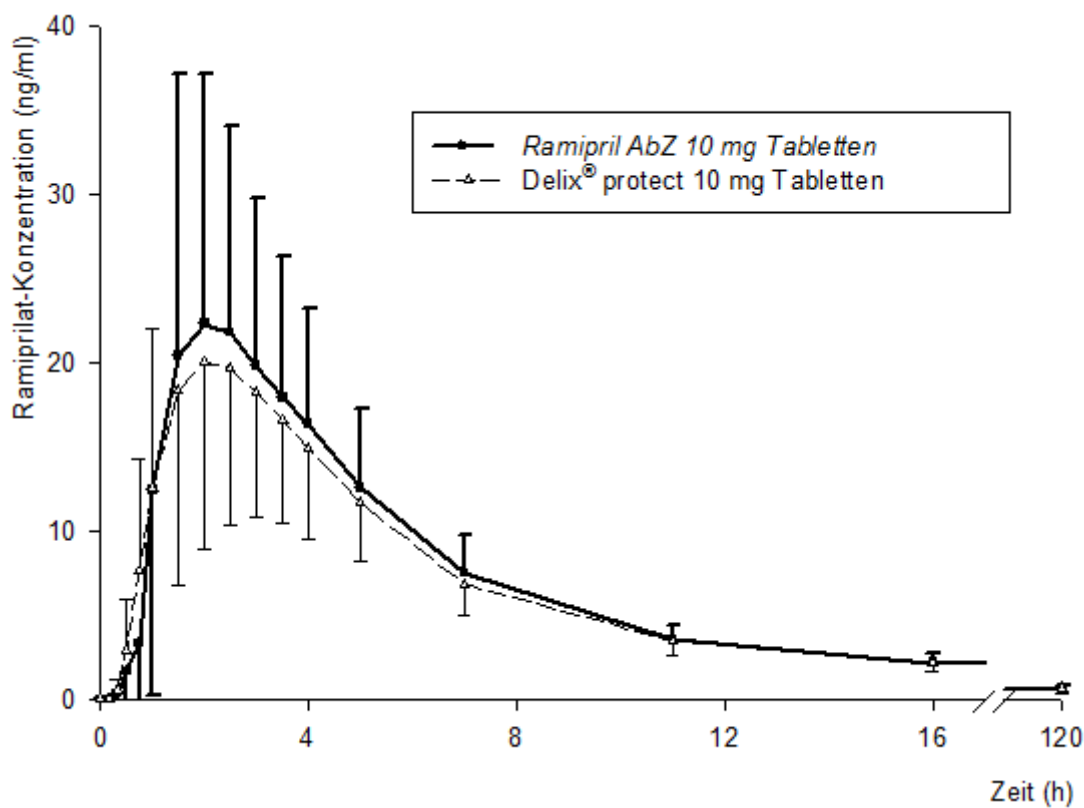


Abb. 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Ramiprilat nach Einmalgabe von 1 Tablette *Ramipril AbZ 10 mg Tabletten* bzw. 1 Tablette *Delix<sup>®</sup> protect 10 mg Tabletten*.

### Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen von Ramipril und Ramiprilat bezüglich  $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-t}$  und  $AUC_{0-\infty}$  dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Simvastatin STADA® 10 mg Filmtabletten  
Simvastatin STADA® 20 mg Filmtabletten  
Simvastatin STADA® 40 mg Filmtabletten

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

**Simvastatin STADA® 10 mg Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 10 mg Simvastatin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 74,50 mg Lactose.

**Simvastatin STADA® 20 mg Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 20 mg Simvastatin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 149,0 mg Lactose.

**Simvastatin STADA® 40 mg Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 40 mg Simvastatin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 298,0 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Filmtablette

**Simvastatin STADA® 10 mg Filmtabletten**

Weißer, oblonger, bikonvexer Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe und der Prägung „SVT“ und „10“.

**Simvastatin STADA® 20 mg Filmtabletten**

Weißer, oblonger, bikonvexer Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe und der Prägung „SVT“ und „20“.

**Simvastatin STADA® 40 mg Filmtabletten**

Weißer, oblonger, bikonvexer Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe und der Prägung „SVT“ und „40“.

Die Filmtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

**Hypercholesterinämie**

Zur Behandlung der primären oder kombinierten Hyperlipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z.B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen.

Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH). Simvastatin STADA® wird begleitend zu Diät und anderen Lipid-senkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.

**Kardiovaskuläre Prävention**

Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester arteriosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind. Begleitend zur Korrektur

anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie (siehe Abschnitt 5.1).

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

**Dosierung**

Der Dosierungsbereich ist 5–80 mg Simvastatin pro Tag oral als Einzeldosis am Abend. Dosisanpassungen – falls erforderlich – sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden, bis zu einem Maximum von 80 mg Simvastatin 1-mal täglich als Einzeldosis am Abend. Die 80-mg-Dosis wird nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen empfohlen, die das Behandlungsziel mit einer niedrigeren Dosis nicht erreicht haben und wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die potenziellen Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

**Hypercholesterinämie**

Der Patient sollte eine geeignete Lipid-senkende Diät einhalten, die er auch während der Therapie mit Simvastatin STADA® fortsetzen sollte. Die übliche Anfangsdosis beträgt 10–20 mg Simvastatin 1-mal täglich als Einzeldosis am Abend. Patienten, deren LDL-Cholesterin stark gesenkt werden soll (mehr als 45%), können mit einer Dosis von 20–40 mg Simvastatin 1-mal täglich als Einzeldosis am Abend beginnen. Dosisanpassungen – falls erforderlich – sollten wie oben beschrieben durchgeführt werden.

**Homozygote familiäre Hypercholesterinämie**

Basierend auf den Ergebnissen einer kontrollierten klinischen Studie beträgt die empfohlene Anfangsdosis 40 mg Simvastatin 1-mal täglich am Abend eingenommen. Simvastatin sollte bei diesen Patienten begleitend zu anderen Lipid-senkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese), oder wenn solche Maßnahmen nicht zur Verfügung stehen, angewendet werden.

Bei Patienten, die gleichzeitig Lomitapid und Simvastatin einnehmen, darf eine Dosis von 40 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

**Kardiovaskuläre Prävention**

Die übliche Dosis für Patienten mit hohem Risiko für eine koronare Herzerkrankung (KHK, mit oder ohne Hyperlipidämie) beträgt 20–40 mg Simvastatin pro Tag als Einzeldosis am Abend. Die medikamentöse Therapie kann gleichzeitig mit Diät und körperlichem Training begonnen werden. Dosisanpassungen – falls erforderlich – sollten wie oben beschrieben durchgeführt werden.

**Gemeinsame Gabe mit anderen Arzneimitteln**

Simvastatin ist allein oder zusammen mit Anionenaustauschern wirksam. Die Einnahme von Simvastatin STADA® sollte mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme eines Anionenaustauschers erfolgen.

Bei Patienten, die Simvastatin gleichzeitig mit Fibraten mit Ausnahme von Gemfibrozil (siehe Abschnitt 4.3) oder Fenofibrat einnehmen, sollte eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden. Bei Patienten, die Amiodaron, Amlodipin, Vera-

pamil, Diltiazem oder Arzneimittel, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten gleichzeitig mit Simvastatin einnehmen, sollte eine Dosis von 20 mg Simvastatin pro Tag nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

**Nierenfunktionsstörung**

Für Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion ist in der Regel keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) sollten Dosen über 10 mg pro Tag sorgfältig erwogen und, falls erforderlich, mit Vorsicht verordnet werden.

**Ältere Patienten**

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

**Kinder und Jugendliche**

**Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (10 bis 17 Jahre)**

Die übliche empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen (Jungen; Tanner-Stadium II und darüber, Mädchen: mindestens 1 Jahr nach der Menarche, im Alter zwischen 10 und 17 Jahren) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt zu Beginn der Behandlung 10 mg pro Tag als Einzeldosis am Abend. Kinder und Jugendliche sollten vor Beginn der Therapie mit Simvastatin eine cholesterinsenkende Diät einhalten, die auch während der Therapie mit Simvastatin fortgesetzt werden sollte.

Der empfohlene Dosierungsbereich liegt bei 10–40 mg Simvastatin pro Tag; die empfohlene Höchstdosis beträgt 40 mg pro Tag. Die jeweilige Dosis ist individuell gemäß den Empfehlungen zur Behandlung von Kindern dem jeweiligen empfohlenen Therapieziel anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Dosisanpassungen sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen durchgeführt werden.

Die Erfahrung mit Simvastatin bei Kindern im vorpubertären Alter ist begrenzt.

**Art der Anwendung**

Simvastatin wird oral eingenommen. Simvastatin kann als Einzeldosis am Abend eingenommen werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile,
- aktive Lebererkrankung oder unklare andauernde Erhöhung der Serumtransaminasen,
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC mindestens um ca. das 5-Fache erhöhen) (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Protease-Inhibitoren [z.B. Nelfinavir], Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5),
- gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil, Ciclosporin oder Danazol (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5),

- gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und Simvastatin in Dosen von mehr als 40 mg bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Myopathie/Rhabdomyolyse**

Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren ruft Simvastatin gelegentlich eine Myopathie hervor, die sich in Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche verbunden mit Erhöhungen der Kreatinkinase (CK) (> das 10-Fache des oberen Normwertes) äußert. Bisweilen manifestiert sich die Myopathie als Rhabdomyolyse mit oder ohne akutes Nierenversagen aufgrund von Myoglobulinurie, sehr selten mit tödlichem Ausgang. Das Risiko einer Myopathie ist bei hoher HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoraktivität im Plasma erhöht (d.h. erhöhte Simvastatin- und Simvastatinsäure-Plasmaspiegel), die zum Teil auf mögliche Wechselwirkungen mit Arzneimitteln zurückzuführen ist, die den Metabolismus von Simvastatin und/oder Stoffwechselwege über Transporterproteine beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5).

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse ist wie für andere HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren dosisabhängig. In einer Datenbank für klinische Studien wurden 41.413 Patienten erfasst, die mit Simvastatin behandelt wurden, darunter 24.747 (ca. 60%) in Studien mit einer medianen Beobachtungsdauer von mindestens 4 Jahren. Die Myopathiehäufigkeit lag annähernd bei 0,03% unter 20 mg, bei 0,08% unter 40 mg und bei 0,61% unter 80 mg Simvastatin pro Tag. In diesen Studien wurden die Patienten sorgfältig überwacht und einige interagierende Arzneimittel wurden ausgeschlossen.

In einer klinischen Studie erhielten Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte 80 mg Simvastatin pro Tag (mittlere Beobachtungsdauer 6,7 Jahre). Die Myopathiehäufigkeit lag bei ca. 1,0% im Vergleich zu 0,02% bei Patienten unter 20 mg pro Tag. Etwa die Hälfte dieser Myopathiefälle ereignete sich im ersten Jahr der Behandlung. Die Myopathiehäufigkeit in den folgenden Jahren lag jeweils bei ca. 0,1% (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Das Myopathierisiko ist für Patienten unter 80 mg Simvastatin Tagesdosierung im Vergleich zu anderen Statin-basierten Therapien mit ähnlicher LDL-senkender Wirksamkeit größer. Demzufolge sollte die 80-mg-Simvastatin-Tagesdosierung nur Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen gegeben werden, die ihr Behandlungsziel mit niedrigeren Dosierungen nicht erreicht haben, und wenn der zu erwartende Nutzen die potenziellen Risiken übersteigt. Patienten, die 80 mg Simvastatin als Tagesdosis einnehmen und zusätzlich ein anderes, damit wechselwirkendes Arzneimittel benötigen, sollten auf eine niedrigere Simvastatin-Dosis oder auf eine alternative Statintherapie eingestellt werden, welche ein geringeres Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen hat (siehe nachfolgend unter *Maßnahmen zur Verringerung des*

*Myopathierisikos aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen* sowie die Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

Im Rahmen einer klinischen Studie (mediale Nachbeobachtung 3,9 Jahre), bei der Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko mit Simvastatin 40 mg/Tag behandelt wurden, lag die Inzidenz für Myopathien bei nicht-chinesischen Patienten (n = 7.367) bei ca. 0,05 % im Vergleich zu 0,24 % bei chinesischen Patienten (n = 5.468). Obwohl im Rahmen dieser klinischen Studie ausschließlich chinesische Patienten als einzige asiatische Population untersucht und ausgewertet wurden, sollte Simvastatin generell nur mit Vorsicht bei asiatischen Patienten und in der niedrigsten erforderlichen Dosis verordnet werden.

**Reduzierte Funktion von Transportproteinen**

Die verminderte Funktion des hepatischen OATP Transportproteins kann die systemische Exposition von Simvastatinsäure sowie das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse erhöhen. Die verminderte Funktion kann als Ergebnis einer Hemmung durch interagierende Arzneimittel (z.B. Ciclosporin) entstehen oder bei Patienten auftreten, die Träger des SLC01B1 c.521T>C Genotyps sind.

Patienten, die das Allel c.521T>C des SLC01B1 Gens tragen, das ein weniger aktives OATP1B1 Protein kodiert, haben eine erhöhte systemische Exposition von Simvastatinsäure sowie ein erhöhtes Myopathierisiko. Das Risiko einer durch hoch dosiertes Simvastatin (80 mg) bedingten Myopathie liegt ohne Gentest im Allgemeinen bei 1%. Basierend auf den Ergebnissen der SEARCH-Studie haben mit 80 mg behandelte Träger des homozygoten C-Allels (auch CC genannt) ein 15%oiges Risiko für eine Myopathie innerhalb eines Jahres, während das Risiko bei Trägern des heterozygoten C-Allels (CT) bei 1,5% liegt. Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT) haben diesbezüglich ein Risiko von 0,3% (siehe Abschnitt 5.2). Sofern verfügbar, sollten eine Genotypisierung bezüglich des Vorliegens des C-Allels als Teil der Nutzen-Risiko-Bewertung bei einzelnen Patienten vor einer Verordnung von Simvastatin 80 mg in Betracht gezogen sowie hohe Dosen bei identifizierten Trägern des CC-Genotyps vermieden werden. Die Abwesenheit dieses Gens bei der Genotypisierung schließt allerdings nicht aus, dass eine Myopathie auftreten kann.

**Messung der Kreatinkinase (CK)**

Die Kreatinkinase (CK) sollte nicht nach körperlicher Anstrengung oder bei Vorliegen anderer plausibler Ursachen für eine CK-Erhöhung gemessen werden, da dies eine Interpretation der Werte erschwert. Wenn die Ausgangswerte der CK signifikant erhöht sind (> das 5-Fache des oberen Normwertes), sollte die Messung nach 5–7 Tagen wiederholt werden, um die Ergebnisse zu bestätigen.

**Vor Beginn der Therapie**

Alle Patienten, die auf Simvastatin eingestellt werden oder deren Simvastatin-Dosis erhöht wird, sollten über das Risiko einer Myopathie aufgeklärt und aufgefordert wer-

den, unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitzuteilen.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse ist Vorsicht angebracht. Um einen Ausgangswert als Referenz festzustellen, sollten in folgenden Situationen vor Behandlungsbeginn Bestimmungen der CK durchgeführt werden:

- ältere Patienten (≥65 Jahre alt),
- weibliche Patienten,
- Nierenfunktionsstörung,
- unbehandelte Hypothyreose,
- hereditäre Muskelerkrankungen in der eigenen oder in der Familienanamnese,
- muskuläre Symptomatik unter Behandlung mit Statinen oder Fibraten in der Anamnese,
- Alkoholmissbrauch.

In solchen Fällen wird eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung der Behandlung empfohlen. Die betroffenen Patienten sollten engmaschig überwacht werden. Bei Patienten, bei denen bereits eine Myopathie unter Behandlung mit Fibraten oder Statinen aufgetreten ist, sollte die Behandlung mit einer anderen Substanz dieser Klasse nur mit Vorsicht begonnen werden. Wenn die CK-Werte signifikant höher als der Ausgangswert sind (> das 5-Fache des oberen Normwertes), sollte nicht mit der Therapie begonnen werden.

**Im Behandlungsverlauf**

Wenn während der Behandlung mit einem Statin Muskelschmerzen, -schwäche oder -krämpfe auftreten, sollten die CK-Werte bestimmt werden. Wenn die CK-Werte ohne körperliche Anstrengung signifikant erhöht sind (> das 5-Fache des oberen Normwertes), ist die Therapie abzusetzen. Sollte die muskuläre Symptomatik schwerwiegend sein und Beeinträchtigungen verursachen, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden, auch wenn die CK-Werte weniger als auf das 5-Fache des oberen Normwertes erhöht sind. Bei Verdachtsdiagnose einer Myopathie anderer Ursache sollte die Therapie abgesetzt werden.

In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn die Symptome verschwinden und die CK-Werte auf den Ausgangswert zurückgehen, kann die erneute Behandlung mit diesem Statin oder mit einem alternativen Statin in der jeweils niedrigsten Dosis und bei engmaschiger Überwachung in Erwägung gezogen werden.

Eine erhöhte Myopathierate wurde bei Patienten beobachtet, die auf die 80-mg-Dosis eingestellt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Es wird empfohlen, die CK-Werte regelmäßig zu überwachen, was bei der Identifizierung von Myopathien ohne klinische Symptome von Nutzen sein könnte. Eine derartige Über-

wachung kann jedoch eine Myopathie nicht mit Gewissheit verhindern.

Die Therapie mit Simvastatin sollte einige Tage vor geplanten chirurgischen Eingriffen sowie bei Eintritt eines akuten ersten Krankheitsbildes bzw. Notwendigkeit von chirurgischen Maßnahmen vorübergehend unterbrochen werden.

#### **Maßnahmen zur Verringerung des Myopathierisikos aufgrund von Wechselwirkungen (siehe auch Abschnitt 4.5)**

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist signifikant erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin mit potenten Inhibitoren von CYP3A4 (wie z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren [z.B. Nelfinavir], Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicicistat enthalten) sowie mit Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit diesen Wirkstoffen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist ebenfalls erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem mit bestimmten Simvastatin-Dosen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Das Risiko einer Myopathie, einschließlich einer Rhabdomyolyse, kann durch die gleichzeitige Anwendung von Fusidinsäure und Statinen erhöht werden. Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) kann dieses Risiko durch die gemeinsame Anwendung von Simvastatin mit Lomitapid erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).

Folglich ist hinsichtlich der CYP3A4-Inhibitoren eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Arzneimitteln, die Cobicicistat enthalten, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Falls eine Behandlung mit potenten CYP3A4 Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC mindestens um ca. das 5-Fache erhöhen) unabdingbar ist, muss die Therapie mit Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden (und die Anwendung eines alternativen Statins in Erwägung gezogen werden). Außerdem ist Vorsicht angebracht, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Verapamil und Diltiazem (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Genuss von Grapefruitsaft sollte während der Behandlung mit Simvastatin vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Gemfibrozil ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund eines erhöhten Risikos einer Myopathie und Rhabdomyolyse sollte eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Fibraten mit Ausnahme von Fenofibrat nicht überschritten werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Bei der Verordnung von Fenofibrat mit Simvastatin ist Vorsicht angebracht, da jedes dieser Arzneimittel bei Monotherapie eine Myopathie verursachen kann.

Simvastatin darf nicht zusammen mit systemischen Darreichungsformen von Fusidinsäure gegeben werden, auch nicht innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen der Therapie mit Fusidinsäure. Sofern die systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als essenziell erachtet wird, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Fälle mit Todesfolge) bei Patienten berichtet, die Statine und Fusidinsäure in Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten darüber informiert werden, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, wenn sie irgendwelche Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken.

Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure fortgesetzt werden. Sofern in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig ist, wie z.B. zur Behandlung von schweren Infektionen, sollte eine gemeinsame Gabe von Simvastatin mit Fusidinsäure nur im Einzelfall und unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Die Kombination von Simvastatin in höheren Dosen als 20 mg pro Tag mit Amiodaron, Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem sollte vermieden werden. Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH), ist die gemeinsame Anwendung von Simvastatin in Dosen von mehr als 40 mg mit Lomitapid zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.5).

Patienten, die Simvastatin vor allem in hohen Dosierungen gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln einnehmen, die bei therapeutischer Dosierung moderate CYP3A4-Inhibitoren sind, könnten ein erhöhtes Myopathierisiko haben. Sofern Simvastatin gleichzeitig mit einem moderaten CYP3A4-Inhibitor (Substanzen, welche die AUC um ca. das 2- bis 5-Fache erhöhen) gegeben wird, kann eine Dosisanpassung erforderlich sein. Bei bestimmten moderaten CYP3A4 Inhibitoren wie z.B. Diltiazem wird empfohlen, eine Tageshöchstdosis von 20 mg Simvastatin nicht zu überschreiten (siehe Abschnitt 4.2).

Simvastatin ist ein Substrat des Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP – „Breast Cancer Resistant Protein“)-Efflux-Transporters. Die gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln aus der Klasse der BCRP-Inhibitoren (z.B. Elbasvir und Grazoprevir) kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin und somit zu einem erhöhten Myopathierisiko führen. Demzufolge sollte in Abhängigkeit der verordneten Dosis eine Dosisanpassung von Simvastatin erwogen werden. Die gemeinsame Anwendung von Elbasvir und Grazoprevir mit Simvastatin wurde nicht untersucht. **Jedoch sollte eine Tageshöchstdosis von 20 mg Simvastatin bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel mit den Wirkstoffen Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, nicht überschritten werden** (siehe Abschnitt 4.5).

Die Kombination von HM-CoA-Reduktase-Hemmern und Niacin (Nicotinsäure) in

lipidsenkenden Dosen ( $\geq 1$  g/Tag) wurde mit selten auftretenden Fällen von Myopathie/Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht; die alleinige Gabe jeder dieser Einzelsubstanzen kann bereits eine Myopathie auslösen.

Im Rahmen einer klinischen Studie (mediale Nachbeobachtung 3,9 Jahre) bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und gut eingestellten LDL-Cholesterinspiegeln, die Simvastatin 40 mg/Tag mit oder ohne Ezetimib 10 mg erhielten, wurde durch Zugabe von Niacin (Nicotinsäure) in lipidsenkenden Dosen ( $\geq 1$  g/Tag) kein zusätzlicher Nutzen im Hinblick auf das kardiovaskuläre Outcome beobachtet. Ärzte, die eine Kombinationstherapie mit Simvastatin und Niacin (Nicotinsäure) in lipidsenkenden Dosen ( $\geq 1$  g/Tag) in Erwägung ziehen, sollten eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse durchführen und die Patienten sorgfältig auf jegliche Anzeichen und Symptome von Schmerzen, Empfindlichkeit oder Schwäche der Muskulatur überwachen, insbesondere in den ersten Monaten der Behandlung sowie bei Dosiserhöhung.

Außerdem lag bei dieser Studie die Inzidenz für Myopathien bei chinesischen Patienten unter Simvastatin 40 mg oder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg bei ca. 0,24 % im Vergleich zu 1,24 % bei chinesischen Patienten unter Simvastatin 40 mg oder Ezetimib/Simvastatin 10 mg/40 mg, die zusätzlich mit Nicotinsäure/Laropirant 2.000 mg/40 mg mit veränderter Wirkstofffreisetzung behandelt wurden. Obwohl im Rahmen dieser klinischen Studie ausschließlich chinesische Patienten als einzige asiatische Population untersucht und ausgewertet wurden, und die Inzidenz für Myopathien bei chinesischen im Vergleich zu nicht-chinesischen Patienten höher ist, wird die gemeinsame Anwendung von Simvastatin mit lipidsenkenden Dosen ( $\geq 1$  g/Tag) von Niacin (Nicotinsäure) generell bei asiatischen Patienten nicht empfohlen.

Der Wirkstoff Acipimox ist strukturell mit Niacin verwandt. Obwohl Acipimox nicht untersucht wurde, könnten die Risiken für myotoxische Effekte ähnlich wie bei Niacin sein.

#### **Daptomycin**

Im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Gabe von HM-CoA-Reduktase-Hemmern (z.B. Simvastatin) und Daptomycin wurden Fälle von Myopathie und/oder Rhabdomyolyse berichtet. Bei der Verschreibung von HM-CoA-Reduktase-Hemmern zusammen mit Daptomycin ist Vorsicht geboten, da beide Wirkstoffe bereits bei alleiniger Gabe Myopathien und/oder Rhabdomyolyse verursachen können. Es sollte in Erwägung gezogen werden, die Einnahme von Simvastatin bei Patienten, welche Daptomycin erhalten, vorübergehend auszusetzen, es sei denn der Nutzen der gleichzeitigen Gabe überwiegt das Risiko. Konsultieren Sie die Fachinformation von Daptomycin, um weitere Informationen bezüglich dieser potenziellen Wechselwirkung mit HM-CoA-Reduktase-Hemmern (z.B. Simvastatin) und weitere Handlungsempfehlungen bezüglich der Überwachung zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

**Wirkungen auf die Leber**

Bei einigen erwachsenen Patienten, die Simvastatin erhielten, wurden in klinischen Studien persistierende Erhöhungen (auf mehr als den 3-fachen oberen Normwert) der Serum-Transaminasen beobachtet. Nach Unterbrechung oder Beendigung der Therapie fielen die Transaminasenwerte gewöhnlich wieder langsam auf die Ausgangswerte ab.

Leberfunktionstests werden vor Beginn der Behandlung empfohlen und danach, wenn klinisch angezeigt. Bei Patienten, die auf eine Dosis von 80 mg eingestellt wurden, sollte eine zusätzliche Bestimmung vor der Dosiserhöhung, drei Monate nach Dosiserhöhung auf 80 mg und danach regelmäßig (z.B. halbjährlich) im ersten Behandlungsjahr erfolgen. Besondere Aufmerksamkeit sollte denjenigen Patienten gelten, die erhöhte Transaminasen entwickeln; bei diesen Patienten sollten die Bestimmungen umgehend wiederholt und dann häufiger durchgeführt werden. Wenn die Transaminasenerhöhungen weiter fortschreiten, insbesondere wenn sie bis zum Dreifachen der oberen Normgrenze ansteigen und persistieren, sollte Simvastatin abgesetzt werden. Es sollte beachtet werden, dass ALT aus dem Muskelgewebe freigesetzt werden kann. Daher kann ein Anstieg von ALT mit CK ein Hinweis auf eine Myopathie sein (siehe vorher unter *Myopathie/Rhabdomyolyse*).

Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die Statine einschließlich Simvastatin einnahmen, selten über Leberversagen mit teils tödlichem Ausgang berichtet. Sofern während der Behandlung mit Simvastatin schwerwiegende Beeinträchtigungen der Leber mit entsprechender klinischer Symptomatik und/oder Hyperbilirubinämie oder Ikterus auftreten, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden. Wenn keine andere Ursache feststellbar ist, darf die Behandlung mit Simvastatin nicht fortgesetzt werden.

Das Arzneimittel sollte bei Patienten mit erhöhtem Alkoholkonsum vorsichtig angewendet werden.

Wie bei anderen Lipidsenkern wurden unter der Therapie mit Simvastatin mäßige Erhöhungen der Serum-Transaminasen beobachtet (auf weniger als den 3-fachen oberen Normwert). Diese Abweichungen traten bald nach Beginn der Therapie mit Simvastatin auf, waren häufig vorübergehend und asymptomatisch; ein Abbruch der Therapie war nicht erforderlich.

**Diabetes mellitus**

Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, die eine adäquate Diabetesbehandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen. In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sowohl

klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

**Interstitielle Lungenkrankheit**

Bei einigen Statinen wurde, besonders bei Langzeittherapie, in Ausnahmefällen eine interstitielle Lungenkrankheit berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die auftretenden Beschwerden können dabei Dyspnoe, unproduktiven Husten und allgemeine Gesundheitsstörungen (Erschöpfung, Gewichtsverlust und Fieber) einschließen. Wenn vermutet wird, dass ein Patient eine interstitielle Lungenkrankheit entwickelt hat, sollte die Statintherapie abgebrochen werden.

**Kinder und Jugendliche**

Sicherheit und Wirksamkeit von Simvastatin bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie im Alter zwischen 10 und 17 Jahren wurden in einer kontrollierten klinischen Studie bei heranwachsenden Jungen, Tanner-Stadium II und darüber, sowie bei Mädchen, mindestens 1 Jahr nach der Menarche, untersucht. Die mit Simvastatin behandelten Patienten wiesen ein Nebenwirkungsprofil auf, das im Allgemeinen dem Profil der mit Placebo behandelten Patienten entsprach.

**Dosierungen über 40 mg wurden an dieser Population nicht untersucht.**

In dieser limitierten kontrollierten Studie gab es keine Anzeichen für Auswirkungen auf das Größenwachstum oder die sexuelle Entwicklung bei heranwachsenden Jungen und Mädchen, ebenso wenig wurden Veränderungen an der Dauer des Menstruationszyklus bei Mädchen beobachtet (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.1). Heranwachsende Mädchen sollten für die Dauer der Therapie mit Simvastatin auf geeignete Verhütungsmethoden hingewiesen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6). Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten unter 18 Jahren wurden nicht über eine Behandlungsdauer über 48 Wochen untersucht. Langzeitauswirkungen auf die physische, intellektuelle und sexuelle Entwicklung sind derzeit nicht bekannt. Simvastatin wurde weder bei Patienten unter 10 Jahren noch bei präpubertären Kindern und Mädchen vor der Menarche untersucht.

**Sonstiger Bestandteil**

Lactose: Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

Mehrere Mechanismen können zu potenziellen Wechselwirkungen mit HMG-Co-A Reduktase-Inhibitoren beitragen. Arzneimittel oder pflanzliche Präparate, die bestimmte Enzyme (z.B. CYP3A4) und/oder Transporterproteine (z.B. OATP1B) hemmen, können die Plasmaspiegel von Simvastatin und Simvastatinsäure erhöhen und dadurch zu einem erhöhten Myopathie-/Rhabdomyolyserisiko führen.

**Weitere Informationen hinsichtlich potenzieller Wechselwirkungen mit Simva-**

**statin und/oder mögliche Auswirkungen auf Enzyme oder Transporterproteine sowie möglicher Dosis- oder Therapieanpassungen sind den jeweiligen Fachinformationen von allen gemeinsam angewendeten Arzneimitteln zu entnehmen.**

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

**Pharmakodynamische Wechselwirkungen  
 Wechselwirkungen mit Lipid-senkenden Arzneimitteln, die bei Monotherapie eine Myopathie verursachen können**

Das Risiko einer Myopathie einschließlich einer Rhabdomyolyse ist während gemeinsamer Gabe mit Fibraten erhöht. Mit Gemfibrozil besteht außerdem eine pharmakokinetische Interaktion, die zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin führt (siehe unten *Pharmakokinetische Wechselwirkungen* sowie Abschnitte 4.3 und 4.4). Bei gleichzeitiger Gabe von Simvastatin und Fenofibrat gibt es keine Anzeichen dafür, dass das Myopathierisiko über die Summe der Risiken der jeweiligen Einzelsubstanzen hinausgeht. Für andere Fibrate stehen keine adäquaten Daten zu Pharmakovigilanz oder Pharmakokinetik zur Verfügung. Die Anwendung von Simvastatin und gleichzeitig verabreichten Lipid-modifizierenden Dosen von Niacin (≥1 g/Tag) wurde mit seltenen Fällen von Myopathie/Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

**Pharmakokinetische Wechselwirkungen**  
 Verordnungsempfehlungen zu interagierenden Arzneimitteln sind in der Tabelle auf Seite 5 zusammengefasst (weitere Details sind im Text erläutert; siehe auch Abschnitte 4.2, 4.3, und 4.4).

**Wirkungen anderer Arzneimittel auf Simvastatin**

**Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren**

Simvastatin ist ein Substrat von Cytochrom P450 3A4. Potente Inhibitoren von Cytochrom P450 3A4 erhöhen das Risiko für eine Myopathie und Rhabdomyolyse durch die Erhöhung der Konzentration der inhibitorischen Aktivität der HMG-CoA-Reduktase im Plasma während der Therapie mit Simvastatin. Zu diesen Inhibitoren zählen Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobiciclat enthalten. Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol führte zu einer mehr als zehnfachen Erhöhung der Exposition mit Simvastatin (aktiver Betahydroxysäure-Metabolit). Telithromycin führte zu einer elffachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure.

Eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin mit Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Boceprevir, Telaprevir, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobiciclat enthalten, sowie Gemfibrozil, Ciclosporin und Danazol ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Falls eine Behandlung mit po-

**Mit einem erhöhten Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse assoziierte Arzneimittelwechselwirkungen**

Interagierende Stoffe	Verordnungsempfehlungen
<b>Potente CYP3A4-Inhibitoren, wie z.B.:</b> Itraconazol Ketoconazol Posaconazol Voriconazol Erythromycin Clarithromycin Telithromycin HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodon Cobicistat Ciclosporin Danazol Gemfibrozil	<b>Gleichzeitige Anwendung mit Simvastatin ist kontraindiziert</b>
Andere Fibrate (außer Fenofibrat)	Eine Dosis von 10 mg Simvastatin pro Tag nicht überschreiten.
Fusidinsäure	Anwendung mit Simvastatin nicht empfohlen
Niacin (Nicotinsäure) (≥ 1 g/Tag)	Anwendung mit Simvastatin bei asiatischen Patienten nicht empfohlen
Amiodaron Amlodipin Verapamil Diltiazem Elbasvir Grazoprevir	Eine Dosis von 20 mg Simvastatin pro Tag nicht überschreiten.
Lomitapid	Bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) eine Dosis von 40 mg Simvastatin pro Tag nicht überschreiten.
Daptomycin	Es sollte in Erwägung gezogen werden, die Einnahme von Simvastatin bei Patienten, welche Daptomycin erhalten, vorübergehend auszusetzen, es sei denn der Nutzen der gleichzeitigen Gabe überwiegt das Risiko (siehe Abschnitt 4.4).
Grapefruitsaft	Während der Behandlung mit Simvastatin Grapefruitsaft vermeiden.

tenen CYP3A4 Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC mindestens um ca. das 5-Fache erhöhen) unabdingbar ist, muss die Therapie mit Simvastatin während der Behandlungsdauer unterbrochen werden (und die Anwendung eines alternativen Statins in Erwägung gezogen werden). Vorsicht ist angebracht, wenn Simvastatin mit bestimmten anderen weniger potenten CYP3A4-Inhibitoren kombiniert wird: Fluconazol, Verapamil oder Diltiazem (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

**Fluconazol**

Bei der kombinierten Anwendung von Simvastatin und Fluconazol wurden selten Fälle von Rhabdomyolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

**Ciclosporin**

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse wird durch die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin mit Simvastatin erhöht; daher ist eine gleichzeitige Anwendung mit Ciclosporin kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Obwohl der Mechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, wurde gezeigt, dass Ciclosporin die AUC von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren vergrößert. Die Ver-

größerung der AUC der Simvastatinsäure ist vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung und/oder von OATP1B1 zurückzuführen.

**Danazol**

Das Risiko für eine Myopathie/Rhabdomyolyse wird durch die gleichzeitige Anwendung von Danazol mit Simvastatin erhöht; daher ist eine gleichzeitige Anwendung mit Danazol kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

**Gemfibrozil**

Gemfibrozil erhöht die AUC der Simvastatinsäure um das 1,9-Fache, möglicherweise aufgrund einer Hemmung des Glukuronidierungsweges und/oder von OATP1B1 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Eine gleichzeitige Anwendung mit Gemfibrozil ist kontraindiziert.

**Fusidinsäure**

Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Der dieser Wechselwirkung zugrundeliegende Mechanismus (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beiderseits begründet) ist derzeit

noch nicht geklärt. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Fälle mit Todesfolge) bei Patienten berichtet, welche diese Kombination erhielten. Die gleichzeitige Gabe dieser Kombination kann zu erhöhten Plasmaspiegeln beider Substanzen führen.

Sofern eine systemische Behandlung mit Fusidinsäure notwendig ist, ist die Behandlung mit Simvastatin während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

**Amiodaron**

Das Risiko einer Myopathie/Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Amiodaron und Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer klinischen Studie wurde bei 69% der Patienten, die 80 mg Simvastatin und Amiodaron einnahmen, über eine Myopathie berichtet. Die Dosis von Simvastatin sollte daher 20 mg pro Tag bei Kombination mit Amiodaron nicht überschreiten.

**Calciumkanalblocker**

• **Verapamil**

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Verapamil und 40 oder 80 mg Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie führte eine gleichzeitige Anwendung mit Verapamil zu einer 2,3-fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Simvastatin sollte daher 20 mg pro Tag bei Kombination mit Verapamil nicht überschreiten.

• **Diltiazem**

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse ist bei gleichzeitiger Anwendung von Diltiazem und 80 mg Simvastatin erhöht (siehe Abschnitt 4.4). In einer pharmakokinetischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung mit Diltiazem zu einer 2,7-fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure, was vermutlich teilweise auf eine CYP3A4-Hemmung zurückzuführen ist. Die Dosis von Simvastatin sollte daher 20 mg pro Tag bei Kombination mit Diltiazem nicht überschreiten.

• **Amlodipin**

Für Patienten unter Amlodipin, die gleichzeitig Simvastatin erhalten, besteht ein erhöhtes Myopathierisiko. In einer pharmakokinetischen Studie führte eine gleichzeitige Anwendung mit Amlodipin zu einer 1,6-fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure. Die Dosis von Simvastatin sollte daher 20 mg pro Tag bei Kombination mit Amlodipin nicht überschreiten.

**Lomitapid**

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse kann durch die gemeinsame Anwendung von Lomitapid und Simvastatin erhöht sein (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Deshalb darf bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HoFH) unter Lomitapid eine Dosis von 40 mg Simvastatin nicht überschritten werden.

**Moderate CYP3A4 Inhibitoren**

Patienten, die Simvastatin vor allem in hohen Dosierungen gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln einnehmen, die bei therapeutischer Dosierung moderate CYP3A4 Inhibitoren sind, könnten ein erhöhtes Myopathierisiko haben (siehe Abschnitt 4.4).

**Ticagrelor**

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ticagrelor und Simvastatin kam es zu einer Erhöhung der C<sub>max</sub> von Simvastatin um 81% und der AUC um 56%. Die C<sub>max</sub> der Simvastatinsäure wurde um 64% erhöht und die AUC um 52%, wobei es in Einzelfällen zu einer Erhöhung auf das 2- bis 3-Fache kam. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit Simvastatin-Dosen von mehr als 40 mg täglich könnte Nebenwirkungen von Simvastatin verursachen und sollte gegenüber dem möglichen Nutzen abgewogen werden. Simvastatin hatte keinen Effekt auf den Plasmaspiegel von Ticagrelor. Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor und Dosen von Simvastatin, die größer sind als 40 mg, wird nicht empfohlen.

**Inhibitoren des OATP1B1-Transporterproteins**

Simvastatinsäure ist ein Substrat für das OATP1B1-Transporterprotein. Die gemeinsame Anwendung von Arzneimitteln, die Inhibitoren des OATP1B1-Transporterproteins sind, kann zu erhöhten Plasmaspiegeln von Simvastatinsäure führen, und damit zu einer Erhöhung des Myopathierisikos (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

**BCRP (Brustkrebs-Resistenz Protein – „Breast Cancer Resistant Protein“) -Inhibitoren**

Die gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln aus der Klasse der BCRP-Inhibitoren, einschließlich Arzneimittel, die Elbasvir oder Grazoprevir enthalten, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Simvastatin und somit zu einem erhöhten Myopathierisiko führen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

**Niacin (Nicotinsäure)**

Die Kombination von Simvastatin und Niacin (Nicotinsäure) in lipidsenkenden Dosen (≥1 g/Tag) wurde mit selten auftretenden Fällen von Myopathie/Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht. In einer pharmakokinetischen Studie führte die gemeinsame Anwendung einer Einzeldosis von 2 g Nicotinsäure als Retardpräparat mit 20 mg Simvastatin zu einer mäßigen Erhöhung der AUC von Simvastatin und der Simvastatinsäure sowie der C<sub>max</sub> der Simvastatinsäure-Plasmakonzentration.

**Grapefruitsaft**

Grapefruitsaft hemmt Cytochrom P450 3A4. Genuss großer Mengen von Grapefruitsaft (über 1 Liter pro Tag) bei gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin führte zu einer 7-fachen Erhöhung der Exposition mit der Simvastatinsäure. Der Genuss von 240 ml Grapefruitsaft am Morgen und die Einnahme von Simvastatin am Abend führten ebenso zu einer 1,9-fachen Erhöhung. Der Genuss von Grapefruitsaft sollte deshalb während der Therapie mit Simvastatin vermieden werden.

**Colchicin**

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde über Myopathie und Rhabdomyolyse unter gleichzeitiger Anwendung von Colchicin und Simvastatin berichtet. Eine engmaschige klinische Überwachung betroffener Patienten, die diese Kombination einnehmen, wird angeraten.

**Daptomycin**

Das Risiko einer Myopathie und/oder Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger Gabe von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (z.B. Simvastatin) und Daptomycin erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4).

**Rifampicin**

Da Rifampicin ein starker CYP3A4 Induktor ist, kann es bei Patienten unter Dauertherapie mit Rifampicin (z.B. bei Behandlung einer Tuberkulose) zu einer Verringerung der Wirksamkeit von Simvastatin kommen. In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden war unter gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve (AUC) für Simvastatin-Säure um 93% erniedrigt.

**Wirkungen von Simvastatin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel**

Simvastatin übt keine inhibitorische Wirkung auf Cytochrom P4503A4 aus. Daher wird auch keine Wirkung von Simvastatin auf die Plasmakonzentrationen von über CYP3A4 metabolisierten Substanzen erwartet.

**Orale Antikoagulantien**

In zwei klinischen Studien, von denen die eine mit gesunden Probanden, die andere mit Patienten mit Hypercholesterinämie durchgeführt wurde, führte Simvastatin 20–40 mg/Tag zu einer moderaten Wirkungsverstärkung von Antikoagulantien vom Typ der Cumarin-Derivate. Die Prothrombinzeit, angegeben in der International Normalized Ratio (INR), erhöhte sich bei den Probanden von 1,7 auf 1,8 und bei den Patienten von 2,6 auf 3,4. Es wurden sehr seltene Fälle von Erhöhungen der INR berichtet. Daher sollte bei Patienten, die Cumarin-Derivate einnehmen, die Prothrombinzeit zu Beginn einer Therapie mit Simvastatin und danach in häufigen Abständen bestimmt werden, um signifikante Veränderungen der Prothrombinzeit zu verhindern. Nach Stabilisierung der Werte wird die Bestimmung der Prothrombinzeit anschließend in den Zeitabständen empfohlen, wie sie für Patienten unter Therapie mit Cumarin-Derivaten üblich sind. Wird die Dosis von Simvastatin geändert oder Simvastatin abgesetzt, sollte dieselbe Vorgehensweise eingehalten werden. Die Therapie mit Simvastatin wurde nicht mit Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit bei Patienten, die keine Antikoagulantien einnehmen, in Zusammenhang gebracht.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft**

Simvastatin ist in der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Sicherheit von Simvastatin bei schwangeren Frauen wurde nicht untersucht. Mit Simvastatin wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit schwangeren Frauen durchgeführt. Es liegen seltene Berichte

über kongenitale Anomalien nach intrauteriner Exposition mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren vor. Eine Analyse bisheriger Erfahrungen mit ca. 200 Frauen, die versehentlich Simvastatin oder einen strukturverwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor im ersten Trimenon der Schwangerschaft eingenommen hatten, zeigte kein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien gegenüber der Gesamtpopulation. Diese Fallzahl war statistisch ausreichend, um eine Risikoerhöhung um das 2,5-Fache oder mehr im Vergleich zu der für eine Gesamtpopulation erwarteten Häufigkeit ausschließen zu können.

Obwohl es keine Anzeichen dafür gibt, dass die Inzidenz kongenitaler Anomalien bei Kindern, deren Mütter Simvastatin oder einen anderen eng verwandten HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor eingenommen hatten, von der in der Gesamtpopulation beobachteten abweicht, kann eine Behandlung der Mutter mit Simvastatin beim Fetus die Spiegel der Mevalonsäure senken, welche als Vorstufe der Cholesterinsynthese eine Rolle spielt. Da Arteriosklerose eine chronische Erkrankung ist, sollte eine Unterbrechung Lipid-senkender Therapien während einer Schwangerschaft im Allgemeinen kaum Auswirkungen auf das mit der primären Hypercholesterinämie verbundene Langzeitrisiko haben.

Simvastatin darf daher nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind, eine Schwangerschaft planen oder vermuten schwanger zu sein. Die Behandlung mit Simvastatin muss unterbrochen werden, bis die Schwangerschaft beendet oder definitiv ausgeschlossen ist (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

**Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Simvastatin oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch übergehen und aufgrund des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei Säuglingen, darf Simvastatin von stillenden Frauen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

**Fertilität**

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zu den Auswirkungen von Simvastatin auf die menschliche Fertilität vor. Simvastatin zeigte in Studien keine Auswirkungen auf die Fertilität von Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

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

Simvastatin hat keine oder zu vernachlässigende Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen ist jedoch zu berücksichtigen, dass nach Markteinführung selten über Schwindel berichtet wurde.

**4.8 Nebenwirkungen**

Die Häufigkeiten der nachfolgend aufgeführten unerwünschten Ereignisse, die im Rahmen klinischer Studien und/oder nach der Markteinführung berichtet wurden, wurden anhand einer Bewertung der Inzidenzraten

in groß angelegten, placebokontrollierten, klinischen Langzeitstudien wie HPS und 4S mit 20.536 bzw. 4.444 Patienten zugeordnet (siehe Abschnitt 5.1). In HPS wurden nur Myalgie und Anstiege der Serum-Transaminasen und des CK-Wertes sowie schwerwiegende Nebenwirkungen dokumentiert. In 4S wurden alle unten aufgelisteten Ereignisse berichtet. Inzidenzraten, die für Simvastatin in diesen Studien denen von Placebo entsprachen oder darunterlagen, und ähnliche Spontanberichte über Ereignisse mit möglichem Kausalzusammenhang zur Therapie wurden unter „selten“ eingeordnet.

In HPS (siehe Abschnitt 5.1) erhielten 20.536 Patienten entweder 40 mg Simvastatin/Tag (n=10.269) oder Placebo (n=10.267). Das Sicherheitsprofil der mit 40 mg Simvastatin behandelten Patienten war über die mittlere Studiendauer von 5 Jahren mit dem der Placebo-Gruppe vergleichbar. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen vergleichbar (Simvastatin-Gruppe, behandelt mit 40 mg Simvastatin, 4,8% vs. Placebo-Gruppe 5,1%). Myopathie trat bei weniger als 0,1% der mit 40 mg Simvastatin behandelten Patienten auf. Die Häufigkeit der Transaminasenerhöhungen (auf mehr als den dreifachen oberen Normwert; bestätigt durch eine Wiederholung des Tests) betrug 0,21% (n=21) bei den mit 40 mg Simvastatin behandelten Patienten und 0,09% (n=9) bei den mit Placebo behandelten Patienten.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Selten: Anämie.

**Erkrankungen des Immunsystems**

Sehr selten: Anaphylaxie

**Psychiatrische Erkrankungen**

Sehr selten: Schlaflosigkeit.

Nicht bekannt: Depressionen.

**Erkrankungen des Nervensystems**

Selten: Kopfschmerzen, Parästhesien, Schwindel, periphere Neuropathie.

Sehr selten: Gedächtnisverlust.

**Augenerkrankungen**

Selten: Verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung.

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

**Nicht bekannt:** in Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenkrankheit (siehe Abschnitt 4.4)

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Selten: Obstipation, Bauchschmerzen, Flatulenz, Dyspepsie, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Pankreatitis.

**Leber- und Gallenerkrankungen**

Selten: Hepatitis/Ikterus.

Sehr selten: Leberversagen mit teils tödlichem Ausgang.

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Selten: Hautausschlag, Pruritus, Alopezie.

Sehr selten: Lichenoide Arzneimittellexantheme.

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen**

Selten: Myopathie\* (einschließlich Myositis), Rhabdomyolyse mit oder ohne akutem Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4), Myalgie, Muskelkrämpfe.

\* Myopathie trat in einer klinischen Studie häufig bei Patienten unter 80 mg Simvastatin pro Tag auf (1,0%), im Vergleich zu Patienten unter 20 mg Simvastatin pro Tag (0,02%) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Sehr selten: Muskelriss.

Nicht bekannt: Tendinopathie, gelegentlich bis hin zur Sehnenruptur; immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM)\*\*.

\*\* In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine autoimmunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen. Muskelbiopsien zeigen eine nekrotisierende Myopathie ohne signifikante Entzündungen. Eine Besserung zeigt sich unter Anwendung von Immunsuppressiva (siehe Abschnitt 4.4).

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

Sehr selten: Gynäkomastie.

Nicht bekannt: erektile Dysfunktion.

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:**

Selten: Asthenie.

Selten wurde über ein offensichtliches Hypersensitivitätssyndrom berichtet, das mit einem oder mehreren der folgenden Symptome einherging: angioneurotisches Ödem, Lupus-ähnliches Syndrom, Polymyalgia rheumatica, Dermatomyositis, Vasculitis, Thrombozytopenie, Eosinophilie, Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, Arthritis und Arthralgie, Urtikaria, Photosensitivität, Fieber, Gesichtsrötung, Dyspnoe und allgemeines Krankheitsgefühl.

**Untersuchungen**

Selten: Erhöhungen der Serum-Transaminasen (ALT, AST, γ-GT; siehe unter Abschnitt 4.4: *Wirkungen auf die Leber*), der alkalischen Phosphatase und der CK-Werte im Serum (siehe Abschnitt 4.4).

Erhöhungen von HbA1c und Nüchtern-glucosespiegel wurden im Zusammenhang mit Statinen, einschließlich Simvastatin berichtet.

Selten wurde nach Markteinführung im Zusammenhang mit der Einnahme von Statinen einschließlich Simvastatin über kognitive Beeinträchtigungen (z.B. Gedächtnisverlust, Vergesslichkeit, Amnesie, Gedächtnisstörungen, Verwirrung) berichtet. Diese sind

im Allgemeinen nicht schwerwiegend und nach Absetzen der Statine reversibel, mit unterschiedlichen Zeitspannen bis zum Auftreten (von 1 Tag bis zu Jahren) und Abklingen (3 Wochen im Median) der Symptome.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

- Schlafstörungen wie Alpträume,
- Störung der Sexualfunktion,
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyzeridwerte, bestehende Hypertonie).

**Kinder und Jugendliche**

In einer 48-wöchigen Studie bei Kindern und Jugendlichen (Jungen: Tanner-Stadium II und darüber, Mädchen: mindestens 1 Jahr nach der Menarche) im Alter zwischen 10 und 17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (n = 175) war das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der mit Simvastatin behandelten Gruppe im Allgemeinen dem Profil der Placebo-Gruppe ähnlich. Langzeitauswirkungen auf die physische, intellektuelle und sexuelle Entwicklung sind nicht bekannt. Nach einjähriger Behandlungsdauer liegen derzeit noch keine ausreichenden Daten vor (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Einige Fälle von Überdosierung wurden bisher berichtet. Die höchste eingenommene Dosis betrug 3,6 g Simvastatin. Bei keinem der Patienten kam es zu Folgeerscheinungen. Eine spezifische Behandlung einer Überdosierung gibt es nicht, in diesen Fällen sollte symptomatisch und supportiv behandelt werden.

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktase-Hemmer  
ATC-Code: C10A A01

**Wirkmechanismus**

Nach oraler Aufnahme wird Simvastatin, ein inaktives Lacton, in der Leber zur entsprechenden Betahydroxysäure hydrolysiert. Dieser Hauptmetabolit ist ein potenter Inhibitor der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A(HMG-CoA)-Reduktase; hierbei handelt es sich um ein Enzym, das die

Umwandlung von HMG-CoA zu Mevalonat, einen frühen und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Biosynthese des Cholesterins, katalysiert.

Sowohl bei normalen als auch bei erhöhten Ausgangswerten führt Simvastatin zu einer Senkung des LDL-Cholesterinspiegels. LDL entsteht aus VLDL und wird überwiegend über spezifische LDL-Rezeptoren abgebaut. Der LDL-senkende Wirkmechanismus von Simvastatin beruht wahrscheinlich sowohl auf der Abnahme der Konzentration von VLDL-Cholesterin als auch auf einer Induktion von LDL-Rezeptoren, also sowohl auf einer verminderten Produktion als auch auf einem verstärkten Abbau von LDL-Cholesterin. Die Konzentration von Apolipoprotein B nimmt bei der Behandlung mit Simvastatin ebenfalls deutlich ab. Simvastatin bewirkt zudem einen mäßigen Anstieg des HDL-Cholesterins sowie eine Abnahme der Triglyzeride im Plasma. Insgesamt resultiert aus diesen Veränderungen eine Abnahme des Verhältnisses von Gesamt- zu HDL-Cholesterin und LDL- zu HDL-Cholesterin.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

**Hohes Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK) oder bestehende koronare Herzkrankheit**

In der Heart Protection Study (HPS) wurden die Effekte einer Therapie mit Simvastatin an 20.536 Patienten (40–80 Jahre) mit oder ohne Hyperlipidämie, mit KHK, anderen Gefäßverschlusskrankheiten oder Diabetes mellitus beurteilt. In dieser Studie erhielten über eine mittlere Studiendauer von 5 Jahren 10.269 Patienten 40 mg Simvastatin pro Tag und 10.267 Patienten Placebo. Bei Studienbeginn hatten 6.793 (33%) Patienten LDL-Cholesterinwerte unter 116 mg/dl; 5.063 (25%) hatten Werte zwischen 116 mg/dl und 135 mg/dl; und 8.680 (42%) hatten Werte über 135 mg/dl.

Die Therapie mit 40 mg Simvastatin/Tag reduzierte im Vergleich zu Placebo das Gesamtmortalitätsrisiko signifikant (1,328 [12,9%] mit Simvastatin behandelte Patienten vs. 1.507 [14,7%] Patienten unter Placebo;  $p = 0,0003$ ), was auf einer Reduktion der KHK-Mortalität um 18% beruht (587 [5,7%] vs. 707 [6,9%];  $p = 0,0005$ ; absolute Risikoreduktion 1,2%). Die Senkung der Mortalitätsrate nicht kardiovaskulärer Ursache war nicht statistisch signifikant.

Simvastatin senkte ebenfalls das Risiko für schwere koronare Ereignisse (kombinierter Endpunkt aus nicht letalem Myokardinfarkt oder Tod durch KHK) um 27% ( $p < 0,0001$ ). Simvastatin reduzierte erforderliche gefäßchirurgische Eingriffe am Herzen (einschließlich Bypass-OP oder perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie) um 30% ( $p < 0,0001$ ) sowie erforderliche periphere und andere nicht koronare revaskularisierende Eingriffe um 16% ( $p = 0,006$ ). Simvastatin senkte das Risiko für Schlaganfälle um 25% ( $p < 0,0001$ ), was auf einer Senkung des Risikos für ischämische Schlaganfälle um 30% ( $p < 0,0001$ ) beruht. Zusätzlich senkte Simvastatin in der Subgruppe der Diabetiker das Risiko für die Entwicklung makrovaskulärer Komplikationen einschließ-

lich peripherer revaskularisierender Eingriffe (chirurgischer Eingriff oder Angioplastie), Amputation der unteren Extremitäten oder Geschwüre an den Beinen um 21% ( $p = 0,0293$ ). Die Risikoreduktion durch Simvastatin war für alle Subgruppen von Patienten vergleichbar, einschließlich Patienten ohne KHK, aber mit zerebrovaskulärer Erkrankung oder peripherer Gefäßerkrankung, Frauen und Männern, älteren oder jüngeren Patienten als 70 Jahre bei Studienbeginn, mit und ohne Hypertonie, und auch besonders jene mit Ausgangswerten von LDL-Cholesterin unter 3,0 mmol/l bei Studieneinschluss.

In der Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) wurde der Effekt einer Therapie mit Simvastatin auf die Gesamtmortalität bei 4.444 Patienten mit koronarer Herzkrankung (KHK) sowie Gesamtcholesterinausgangswerten von 212–309 mg/dl (5,5–8,0 mmol/l) untersucht. In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden Patienten mit Angina pectoris oder vorangegangenen Myokardinfarkt (MI) über eine mittlere Behandlungsdauer von 5,4 Jahren mit Diät und Standardtherapie sowie entweder Simvastatin 20–40 mg/Tag ( $n = 2.221$ ) oder Placebo ( $n = 2.223$ ) therapiert. Simvastatin senkte das Mortalitätsrisiko um 30% (absolute Risikoreduktion 3,3%). Das Risiko der KHK-Mortalität wurde um 42% (absolute Risikoreduktion 3,5%) reduziert. Ebenfalls verminderte Simvastatin das Risiko, ein schwerwiegendes koronares Ereignis (KHK-Mortalität oder im Krankenhaus bestätigter und stummer nicht tödlicher MI) zu erleiden, um 34%. Des Weiteren reduzierte Simvastatin das Risiko für tödliche oder nicht tödliche zerebrovaskuläre Ereignisse (Schlaganfälle und transitorische ischämische Attacken) um 28%. Hinsichtlich der nicht kardiovaskulären Mortalität gab es zwischen den beiden Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Die Studie Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) verglich die Wirkung der Behandlung von 80 mg Simvastatin mit der von 20 mg Simvastatin (mediale Nachbeobachtung von 6,7 Jahren) auf wichtige vaskuläre Ereignisse (MVE, major vascular events, definiert als KHK mit Todesfolge, nicht tödlicher Myokardinfarkt, koronare Revaskularisierungseingriffe, nicht tödlicher Schlaganfall oder Schlaganfall mit Todesfolge, periphere Revaskularisierungseingriffe) bei 12.064 Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Krankengeschichte. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich dieser Ereignisse: 20 mg Simvastatin ( $n = 1.553$ ; 25,7%) vs. 80 mg Simvastatin ( $n = 1.477$ ; 24,5%); RR 0,94, 95% KI: 0,88–1,01. Der absolute Unterschied der LDL-Cholesterinwerte zwischen beiden Gruppen betrug im Verlauf der Studie  $0,35 \pm 0,01$  mmol/l. Das Sicherheitsprofil war ebenfalls bei beiden Behandlungsgruppen ähnlich, mit der Ausnahme der Myopathiehäufigkeit, die bei Patienten unter 80 mg Simvastatin ca. 1,0% und im Vergleich dazu bei Patienten unter 20 mg Simvastatin 0,02% betrug. Etwa die Hälfte die-

ser Myopathiefälle ereignete sich im ersten Jahr der Behandlung. Die Myopathiehäufigkeit in den folgenden Jahren lag bei jeweils ca. 0,1%.

**Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Hypercholesterinämie**

In Vergleichsstudien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Simvastatin an Patienten mit Hypercholesterinämie führte eine Behandlung mit 10 mg, 20 mg, 40 mg und 80 mg Simvastatin pro Tag zu mittleren Senkungen von LDL-Cholesterin um 30%, 38%, 41% und 47%. In Studien zur gemischten Hypercholesterinämie führte die Behandlung von 40 mg und 80 mg Simvastatin zu mittleren Senkungen der Triglyzeride um 28% bzw. 33% (Placebo 2%) und zu mittleren Anstiegen von HDL-Cholesterin um 13% bzw. 16% (Placebo 3%).

Kinder und Jugendliche

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie erhielten 175 Patienten (99 Jungen: Tanner-Stadium II und darüber, 76 Mädchen: mindestens 1 Jahr nach der Menarche) im Alter zwischen 10 und 17 Jahren (Durchschnittsalter 14,1 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (heFH) über einen Zeitraum von 24 Wochen (Basisstudie) randomisiert Simvastatin oder Placebo. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie waren ein LDL-Cholesterin-Ausgangswert zwischen 160 und 400 mg/dl sowie mindestens ein Elternteil mit einem LDL-Cholesterinwert  $> 189$  mg/dl. Die Dosierung von Simvastatin (täglich als Einzeldosis am Abend) betrug in den ersten 8 Wochen 10 mg, in den nächsten 8 Wochen 20 mg und danach 40 mg. In einer 24-wöchigen Studienerweiterung wurden 144 Patienten zur Fortsetzung der Therapie ausgewählt. Diese erhielten 40 mg Simvastatin oder Placebo.

Simvastatin verringerte die Plasmakonzentrationen von LDL-Cholesterin, Triglyzeriden und Apo B signifikant. Die Ergebnisse der Studienerweiterung nach der 48. Woche waren vergleichbar mit den Ergebnissen der Basisstudie. Nach 24-wöchiger Behandlung lag der mittlere LDL-Cholesterinwert in der Gruppe, die Simvastatin in einer Dosis von 40 mg erhielt, bei 124,9 mg/dl (Schwankungsbereich: 64,0–289,0 mg/dl), im Vergleich dazu in der Placebo-Gruppe bei 207,8 mg/dl (Schwankungsbereich: 128,0–334,0 mg/dl).

Nach 24-wöchiger Behandlung mit Simvastatin (mit im 8-wöchigen Abstand ansteigenden Dosierungen von 10, 20 und 40 mg pro Tag) führte die Einnahme von Simvastatin zu einer Senkung des mittleren LDL-Cholesterinwertes um 36,8% (Placebo: 1,1% Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert), des Apo B um 32,4% (Placebo: 0,5%) und der mittleren Triglyzeridwerte um 7,9% (Placebo: 3,2%) sowie zu einer Erhöhung der HDL-Cholesterinwerte um 8,3% (Placebo: 3,6%). Die positiven Langzeitauswirkungen von Simvastatin auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Kindern mit heFH sind nicht bekannt.

Sicherheit und Wirksamkeit von Dosierungen über 40 mg pro Tag bei Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurden nicht untersucht. Es liegen

auch keine Daten zur Langzeitwirkung der Simvastatin-Therapie im Kindesalter auf die Reduzierung von Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter vor.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Simvastatin, ein inaktives Lacton, wird *in vivo* schnell zur entsprechenden Betahydroxysäure, einem potenten Hemmer der HMG-CoA-Reduktase, hydrolysiert. Die Hydrolyse findet vor allem in der Leber statt; im menschlichen Plasma verläuft sie sehr langsam.

Die Untersuchung der pharmakokinetischen Eigenschaften wurde an Erwachsenen durchgeführt. Für Kinder und Jugendliche liegen keine pharmakokinetischen Daten vor.

### Resorption

Beim Menschen wird Simvastatin gut resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten *First-Pass*-Effekt in der Leber – abhängig vom Blutfluss in der Leber. Die Leber ist der primäre Wirkort der aktiven Form. Die Verfügbarkeit der Betahydroxysäure nach einer oralen Simvastatin-Dosis betrug im systemischen Kreislauf weniger als 5% der Dosis. Die maximalen Inhibitorkonzentrationen im Plasma traten ca. 1–2 Stunden nach der Einnahme auf. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hatte keinen Einfluss auf die Resorption.

Die Pharmakokinetik bei einmaliger und mehrfacher Gabe von Simvastatin zeigte, dass die wiederholte Verabreichung des Arzneimittels nicht zu einer Akkumulation führt.

### Verteilung

Simvastatin und sein aktiver Metabolit sind beim Menschen zu mehr als 95% an Plasmaproteine gebunden.

### Elimination

Simvastatin wird durch den Transporter OATP1B1 aktiv in die Hepatozyten aufgenommen. Simvastatin ist ein Substrat von CYP3A4 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Die im menschlichen Plasma vorhandenen Hauptmetaboliten von Simvastatin umfassen die Betahydroxysäure sowie vier weitere wirksame Metaboliten. Nach oraler Gabe radioaktiv markierten Simvastatins an Probanden wurden innerhalb von 96 Stunden 13% der Radioaktivität im Urin und 60% in den Fäzes wiedergefunden. Letztere Menge steht sowohl für resorbierte Anteile, die über die Galle ausgeschieden werden, als auch für nicht resorbierte Substanz. Nach intravenöser Injektion des Betahydroxysäure-Metaboliten betrug seine Halbwertszeit ca. 1,9 Stunden; nur durchschnittlich 0,3% der i.v. Dosis wurden im Urin als Inhibitoren ausgeschieden.

Simvastatinsäure wird durch den Transporter OATP1B1 aktiv in die Hepatozyten aufgenommen.

Simvastatin ist ein Substrat des BCRP-Efflux-Transporters.

### Besondere Patientengruppen

SLCO1B1-Polymorphismus  
Träger des c.521T>C Allels des SLCO1B1 Gens haben eine niedrigere OAT1B1 Aktivität. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit

(AUC) des wichtigsten aktiven Metaboliten, Simvastatinsäure, beträgt 120% bei heterozygoten Trägern (CT) des C-Allels und 221% bei homozygoten Trägern (CC), bezogen auf die von Patienten mit dem häufigsten Genotyp (TT).

Das C Allel hat eine Häufigkeit von 18% in der europäischen Bevölkerung. Bei Patienten mit SLCO1B1 Polymorphismus besteht ein Risiko für eine verstärkte Exposition von Simvastatinsäure, welche zu einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Tierstudien zu Pharmakodynamik, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Kanzerogenität lassen sich keine Risiken für den Patienten ableiten, die nicht aufgrund des pharmakologischen Mechanismus zu erwarten wären. In den höchsten von Ratte und Kaninchen vertragenen Dosen rief Simvastatin keine fetalen Missbildungen hervor und hatte keine Auswirkungen auf Fertilität, Fortpflanzung oder neonatale Entwicklung.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern:

Butylhydroxyanisol (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Lactose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], vorverkleisterte Stärke (Mais), Talkum.

#### Filmüberzug:

Hyprolose, Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E 171).

### 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

PVC/PE/PVDC/Aluminium Blisterpackung

**Simvastatin STADA® 10 mg Filmtabletten**

Originalpackung mit 100 Filmtabletten

**Simvastatin STADA® 20 mg/- 40 mg Filmtabletten**

Originalpackung mit 50 und 100 Filmtabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH  
Stadastraße 2 – 18  
61118 Bad Vilbel  
Tel.: 06101 603-0  
Fax: 06101 603-3888  
Internet: www.stadapharm.de

## 8. Zulassungsnummern

55555.01.00  
55555.02.00  
55555.03.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
16. April 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
27. August 2007

## 10. Stand der Information

Januar 2021

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trospium Aristo 30 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Trospium Aristo 30 mg Filmtablette enthält 30 mg Trospiumchlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 168,49 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Trospium Aristo 30 mg sind weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite. Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung der Detrusor-Instabilität oder der Detrusor-Hyperreflexie mit den Symptomen Pollakisurie, imperativer Harndrang und Dranginkontinenz.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 45 mg Trospiumchlorid. Nach Abwägung von individueller Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Tagesdosis vom behandelnden Arzt auf 30 mg gesenkt werden. Die Dosierung erfolgt wie in nachfolgender Tabelle vorgegeben.

Tagesdosis	Dosierung	entsprechende Einzeldosis
45 mg (empfohlene Tagesdosis)	3-mal täglich ½ Filmtablette oder morgens 1 Filmtablette und abends ½ Filmtablette	15 mg Trospiumchlorid  30 mg Trospiumchlorid 15 mg Trospiumchlorid
30 mg	2-mal täglich ½ Filmtablette	15 mg Trospiumchlorid

#### Besondere Patientengruppen

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sollte die Anfangsdosis entsprechend der Schwere der Nierenfunktionseinschränkung reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 1 × 15 mg oder 1–2 × 15 mg jeden zweiten Tag. Die individuelle Dosis sollte durch Abwägung der individuellen Wirksamkeit und

Verträglichkeit bestimmt werden. Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung sollten das Arzneimittel zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen.

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh 5–6 bzw. 7–9) scheint eine Dosisanpassung nicht notwendig zu sein (siehe Abschnitt 5.2).

Daten zu Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh > 10; Klasse C) liegen nicht vor. Deshalb wird die Anwendung von Trospiumchlorid bei diesen Patienten nicht empfohlen.

#### Kinder und Jugendliche

Eine Behandlung von Kindern unter 12 Jahren wird nicht empfohlen, da keine Daten vorliegen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trospium Aristo bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen.

#### Art der Anwendung

Die Filmtabletten oder Tablettenhälften sollten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit vor einer Mahlzeit auf nüchternen Magen eingenommen werden.

Die Notwendigkeit der Weiterbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen von 3–6 Monaten überprüft werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Trospiumchlorid darf nicht angewendet werden bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Harnverhaltung;
- Engwinkelglaukom;
- Tachyarrhythmie;
- Myasthenia gravis;
- schwerer chronisch-entzündlicher Darm-erkrankung (Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn);
- toxischem Megakolon;
- dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Trospiumchlorid sollte nur mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit

- obstruktiven Zuständen des Gastrointestinaltrakts (z. B. Pylorusstenose);
- einer Behinderung des Harnabflusses mit dem Risiko der Restharnbildung;
- autonomer Neuropathie;
- einer Hiatushernie mit Refluxösophagitis;
- sowie bei Patienten, bei denen eine beschleunigte Herzfrequenz unerwünscht ist, z. B. jenen mit Hyperthyreose, koronärer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz.

Da keine Daten zur Verwendung von Trospiumchlorid bei Patienten mit schweren Leberfunktionstörungen vorliegen, wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen. Vorsicht ist bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung geboten.

Trospiumchlorid wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunk-

tion wurden beträchtliche Erhöhungen der Plasmaspiegel beobachtet. Deshalb sollte diese Patientengruppe, und auch Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung, nur mit Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Vor Beginn einer Behandlung sollten organische Ursachen für Pollakisurie und Drangsymptomatik, wie Herz- oder Nierenkrankheiten, Polydipsie, sowie Infektionen und Tumoren der Harnorgane ausgeschlossen werden.

#### Kinder und Jugendliche

Trospium Aristo wird für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten diese Arzneimittel nicht einnehmen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Wechselwirkungen können auftreten:

- Verstärkung der anticholinergen Wirkung von Amantadin, trizyklischen Antidepressiva, Chinidin, Antihistaminika und Disopyramid;
- Verstärkung der tachykarden Wirkung von Beta-Sympathomimetika und
- Abschwächung der Wirkung von Prokinetika (z. B. Metoclopramid, Cisaprid).

Da Trospiumchlorid die gastrointestinale Motilität und Sekretion beeinflusst, kann die Möglichkeit einer Veränderung der Resorption anderer gleichzeitig verabreichter Arzneimittel nicht ausgeschlossen werden.

Die Resorption von Trospiumchlorid kann durch Arzneimittel verringert werden, die Stoffe wie Guar, Colestyramin und Colestipol enthalten. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von diesen Arzneimitteln mit Trospiumchlorid nicht empfohlen.

Metabolische Interaktionen von Trospiumchlorid wurden *in vitro* an Cytochrom-P450-Enzymen, die am Arzneistoffwechsel beteiligt sind, untersucht (P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Dabei wurde kein Einfluss auf ihre metabolischen Aktivitäten festgestellt. Da Trospiumchlorid nur zu einem geringen Teil verstoffwechselt wird und eine Esterhydrolyse den einzigen relevanten Stoffwechselweg darstellt, werden keine metabolischen Interaktionen erwartet.

Zudem ergaben sich weder aus klinischen Studien noch aus der Arzneimittelüberwachung Erkenntnisse, welche auf klinisch relevante Wechselwirkungen schließen lassen.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Dennoch sollte Trospiumchlorid während der Schwangerschaft oder Stillzeit nur bei

strenger Indikation angewendet werden, da keine Erfahrungen mit der Anwendung beim Menschen während der Schwangerschaft und Stillzeit vorliegen.

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

Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen können durch verminderte Akkommodation beeinträchtigt sein.

**4.8 Nebenwirkungen**

Die beobachteten Nebenwirkungen von Trospiumchlorid wie Mundtrockenheit, Dyspepsie und Verstopfung sind überwiegend Ausdruck der typischen anticholinergen Eigenschaften des Wirkstoffs.

In einer kontrollierten klinischen Studie mit Trospiumchlorid 30 mg Filmtabletten wurden mit einer Häufigkeit von  $\geq 1\%$  und einem zumindest möglichen Kausalzusammenhang folgende unerwünschte Ereignisse festgestellt: Mundtrockenheit (4,1 %), Bauchschmerzen (2,4 %), Verstopfung

(2,1 %), Übelkeit (1,2 %), Schwindel (1,2 %) und Kopfschmerzen (1,1 %).

Die nach der Markteinführung der Trospiumchlorid-haltigen Arzneimittel festgestellten Nebenwirkungen sind entsprechend den Häufigkeitsgruppen und Systemorganklassen in nachfolgender Tabelle ausgewiesen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Nach Verabreichung einer maximalen Einzeldosis von 360 mg Trospiumchlorid traten

bei gesunden Probanden Mundtrockenheit, Tachykardie und Miktionsstörungen in verstärktem Maße auf. Fälle schwerwiegender Überdosierung oder Vergiftung mit Trospiumchlorid beim Menschen sind bisher nicht bekannt geworden.

Als Zeichen einer Überdosierung sind verstärkte anticholinerge Symptome wie Sehstörungen, Tachykardie, Mundtrockenheit und Hautrötung zu erwarten.

Bei Vorliegen einer Vergiftung sollten folgende Maßnahmen ergriffen werden:

- Magenspülung und Verminderung der Resorption (z. B. Aktivkohle)
- lokale Gabe von Pilocarpin bei Glaukompatienten
- Katheterisierung bei Harnverhalt
- Gabe eines Parasympathomimetikums (z. B. Neostigmin) bei schweren Symptomen
- Gabe von Betablockern bei ungenügendem Ansprechen, manifester Tachykardie und/oder Kreislaufinstabilität (z. B. initial 1 mg Propranolol i.v. unter EKG- und Blutdruckkontrolle).

Systemorganklasse	Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )	Häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )	Selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )	Sehr selten ( $< 1/10.000$ )	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaxie		Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN)
Erkrankungen des Nervensystems			Kopfschmerzen	Schwindel		Halluzinationen* Verwirrtheit* Agitiertheit*
Augenerkrankungen			Störung der Akkommodation (besonders bei Patienten, die hyperop und nicht ausreichend korrigiert sind)			
Herzkrankungen			Tachykardie	Tachyarrhythmie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Dyspnoe		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Dyspepsie Verstopfung Bauchschmerzen Übelkeit	Diarrhoe Flatulenz			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag	Angioödem		Pruritus Urtikaria
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Miktionsstörungen (z. B. Restharnbildung)	Harnverhaltung		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				Myalgie Arthralgie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schmerzen im Brustraum Astenie			
Untersuchungen				milder bis mäßiger Anstieg der Serumtransaminasen		

\* Diese Nebenwirkungen traten überwiegend bei älteren Patienten auf und können durch neurologische Erkrankungen und/oder Begleitbehandlung mit anderen Anticholinergika begünstigt werden (siehe Abschnitt 4.5).

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika – Mittel bei häufiger Blasenentleerung und Inkontinenz  
 ATC-Code: GO4BD09

Trospiumchlorid ist ein quartäres Ammoniumderivat des Nortropanols und gehört zur Gruppe der Parasympatholytika oder Anticholinergika. Der Wirkstoff konkurriert konzentrationsabhängig und kompetitiv mit der körpereigenen Überträgersubstanz Acetylcholin um postsynaptische Bindungsstellen.

Trospiumchlorid besitzt eine hohe Affinität zu den M<sub>1</sub>- und M<sub>3</sub>-Rezeptoren und eine etwas geringere Affinität zu den M<sub>2</sub>-Rezeptoren und bindet vernachlässigbar gering an nicotinsche Rezeptoren.

Für die anticholinerge Wirkung von Trospiumchlorid ist vor allem der über die Muskarin-Rezeptoren vermittelte relaxierende Effekt an glattemuskulären Geweben und Organen wesentlich.

Trospiumchlorid vermindert den Tonus der glatten Muskeln im Bereich des Gastrointestinal- und Urogenitaltrakts. Darüber hinaus hemmt es die Bronchial-, Speichel- und Schweißsekretion sowie die Akkommodationsfähigkeit der Augen. Zentrale Effekte wurden bislang nicht beobachtet.

In einer Langzeitstudie mit 20 mg Trospiumchlorid zweimal täglich wurde bei 3/197 (1,5 %) teilnehmenden Patienten eine Verlängerung des QT-Intervalls um >60 msec beobachtet. Die klinische Bedeutung dieses Befunds ist unbekannt. Eine routinemäßige Aufzeichnung der kardialen Sicherheit in zwei weiteren placebokontrollierten klinischen Studien mit einer Dauer von drei Monaten ergab keine Hinweise auf einen solchen Einfluss von Trospiumchlorid: In der ersten Studie wurde bei 4/258 (1,6 %) Patienten unter Trospiumchlorid eine QTcF-Verlängerung um ≥60 msec beobachtet, verglichen mit 9/256 (3,5 %) in der Placebogruppe.

Ähnliche Zahlen ergaben sich auch in der zweiten Studie mit 8/326 (2,5 %) in der Patientengruppe unter Trospiumchlorid gegenüber 8/325 (2,5 %) in der Placebogruppe.

In zwei spezifischen Sicherheitsstudien an gesunden Freiwilligen konnte nachgewiesen werden, dass Trospiumchlorid keinen Einfluss auf die kardiale Repolarisation ausübt, jedoch eine konsistente und dosisabhängige Erhöhung der Herzfrequenz bewirkt.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Applikation von Trospiumchlorid-Tabletten werden nach 4–6 Stunden maximale Plasmakonzentrationen erreicht. Nach einer Einzeldosis von 20 mg erreichen diese etwa 4 ng/ml. Die absolute Bioverfügbarkeit einer oralen Einzeldosis von 20 mg Trospiumchlorid beträgt  $9,6 \pm 4,5$  % (Mittel  $\pm$  Standardabweichung). Im Steady State beträgt die intraindividuelle Variabilität 16 % und die interindividuelle Variabilität 36 %.

Die Bioverfügbarkeit von Trospiumchlorid wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme, insbesondere durch Aufnahme von Nahrung mit hohem Fettanteil, herabgesetzt. Nach einer fettreichen Mahlzeit sinken die mittleren C<sub>max</sub> und AUC-Werte auf 15–20 % der Werte im Nüchternzustand. Trospiumchlorid zeigt eine tageszeitabhängige Variabilität der Exposition, mit einer Erniedrigung von sowohl C<sub>max</sub> als auch AUC bei abendlicher im Vergleich zu morgendlicher Einnahme.

Die Eliminationshalbwertszeit ist sehr variabel und beträgt bei oraler Verabreichung 5–18 Stunden. Es tritt keine Akkumulation auf. Die Plasmaproteinbindung beträgt 50–80 %. Im Dosisbereich von 20 bis 60 mg als Einzeldosis sind die Plasmaspiegel bezüglich der Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve (AUC) proportional zur verabreichten Dosis. Die überwiegende Menge des systemisch verfügbaren Trospiumchlorids wird unverändert über die Niere ausgeschieden, ein relativ kleiner Teil (ca. 10 % der renalen Ausscheidung) als Spiroalkohol, dem durch Hydrolyse der Esterbindung entstehenden Metaboliten.

#### Besondere Patientengruppen

Pharmakokinetische Daten ergaben keine wesentlichen Unterschiede bei älteren Patienten oder zwischen den Geschlechtern.

In einer Studie an Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance 8–32 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) war der mittlere AUC-Wert 4-fach und der C<sub>max</sub>-Wert 2-fach erhöht und die mittlere Halbwertszeit war im Vergleich zu gesunden Personen 2-fach verlängert. Es sind keine Studien bei Patienten mit geringerem Grad der Einschränkung der Nierenfunktion bekannt.

Die Ergebnisse einer Pharmakokinetik-Studie an Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionseinschränkung deuten nicht auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung in dieser Patientengruppe hin und stehen in Übereinstimmung mit der begrenzten Rolle des Lebermetabolismus bei der Elimination von Trospiumchlorid (siehe Abschnitt 4.2).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Toxikologische Eigenschaften

#### a) Mutagenes und tumorigenes Potential

Trospiumchlorid hat *in vitro* und *in vivo* keine mutagenen Wirkungen gezeigt. Langzeit-Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen ergaben keine Hinweise auf ein tumorigenes Potential.

#### b) Reproduktionstoxizität

Studien zur Embryotoxizität an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf teratogene oder sonstige embryotoxische Effekte. Die fötale Entwicklung, Geburt, postnatale Entwicklung der Jungtiere und die Fertilität von Ratten waren nicht beeinträchtigt.

Trospiumchlorid ist placenta-gängig und tritt bei Ratten in die Muttermilch über.

Zur Anwendung beim Menschen während der Schwangerschaft und Stillzeit liegen keine Erfahrungen vor.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)  
 Povidon K 30  
 Mikrokristalline Cellulose  
 Lactose-Monohydrat  
 Hochdisperses Siliciumdioxid  
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
 Hypromellose  
 Macrogol 400  
 Titandioxid (E 171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung mit 20, 30, 50, 60, 84 oder 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH  
 Wallenroder Straße 8–10  
 13435 Berlin  
 Deutschland  
 Tel.: + 49 30 71094-4200  
 Fax: + 49 30 71094-4250

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

97475.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
 27. September 2018

## 10. STAND DER INFORMATION

09.2018

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin