

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Perindopril/Amlodipin Denk 4 mg/5 mg Tabletten
Perindopril/Amlodipin Denk 4 mg/10 mg Tabletten
Perindopril/Amlodipin Denk 8 mg/5 mg Tabletten
Perindopril/Amlodipin Denk 8 mg/10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Perindopril/Amlodipin Denk 4 mg/5 mg Tabletten:

Jede Tablette enthält 4 mg Perindopril-*tert*-butylamin (entsprechend 3,34 mg Perindopril) und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Perindopril/Amlodipin Denk 4 mg/10 mg Tabletten:

Jede Tablette enthält 4 mg Perindopril-*tert*-butylamin (entsprechend 3,34 mg Perindopril) und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Perindopril/Amlodipin Denk 8 mg/5 mg Tabletten:

Jede Tablette enthält 8 mg Perindopril-*tert*-butylamin (entsprechend 6,68 mg Perindopril) und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Perindopril/Amlodipin Denk 8 mg/10 mg Tabletten:

Jede Tablette enthält 8 mg Perindopril-*tert*-butylamin (entsprechend 6,68 mg Perindopril) und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Diese Arzneimittel enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Perindopril/Amlodipin Denk 4 mg/5 mg Tabletten:

Weiß bis gebrochen weiß, ovale, bikonvexe Tabletten mit der Markierung "4|5" auf einer Seite.

Perindopril/Amlodipin Denk 4 mg/10 mg Tabletten:

Weiß bis gebrochen weiß, rechteckige, bikonvexe Tabletten mit der Markierung "4|10" auf einer Seite.

Perindopril/Amlodipin Denk 8 mg/5 mg Tabletten:

Weiß bis gebrochen weiß, dreieckige, bikonvexe Tabletten mit der Markierung "8|5" auf einer Seite.

Perindopril/Amlodipin Denk 8 mg/10 mg Tabletten:

Weiß bis gebrochen weiß, runde, bikonvexe Tabletten mit der Markierung "8|10" auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Perindopril/Amlodipin Denk wird angewendet als Substitutionstherapie zur Behandlung der essentiellen Hypertonie und/oder der stabilen koronaren Herzkrankheit bei Patienten, die mit der Kombination der Einzelsubstanzen Perindopril und Amlodipin in derselben Dosierung wie in der Fixkombination bereits gut eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Einmal täglich eine Tablette, vorzugsweise morgens und vor einer Mahlzeit.

Die Fixdosiskombination ist nicht als Initialtherapie geeignet.

Wenn eine andere Dosierung erforderlich ist, kann die Dosis von Perindopril/Amlodipin Denk geändert werden oder eine individuelle Anpassung der freien Kombination in Erwägung gezogen werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion und ältere Patienten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)

Die Elimination von Perindoprilat ist bei älteren Personen und bei Patienten mit Niereninsuffizienz verringert. Deshalb sollten Kreatinin und Kalium im Rahmen der üblichen ärztlichen Überwachung regelmäßige kontrolliert werden.

Perindopril/Amlodipin Denk kann bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min angewendet werden und ist für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min nicht geeignet.

Bei diesen Patienten wird eine individuelle Anpassung der Einzelsubstanzen empfohlen.

Ähnliche Amlodipin-Dosen werden von älteren und jüngeren Patienten gleich gut vertragen. Bei älteren Patienten wird daher die übliche Dosierung empfohlen, eine Dosiserhöhung sollte jedoch vorsichtig erfolgen. Zwischen dem Grad der Niereninsuffizienz und den Veränderungen der Amlodipinplasmaspiegel besteht keine Korrelation.

Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)

Für Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen liegen keine Dosierungsempfehlungen vor; deshalb sollte die Dosis vorsichtig ausgewählt und am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Um die optimale Anfangs- und Erhaltungsdosis bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion herauszufinden, sollte der Patient individuell mit den Einzelkomponenten Amlodipin und Perindopril eingestellt werden. Bei ausgeprägten Leberfunktionsstörungen wurde die Pharmakokinetik von Amlodipin nicht untersucht. Bei Patienten mit ausgeprägten Leberfunktionsstörungen sollte die Therapie mit Amlodipin mit der niedrigsten Amlodipindosis begonnen und langsam titriert werden.

Kinder und Jugendliche

Perindopril/Amlodipin Denk soll bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Perindopril und Amlodipin in Kombination bei Kindern und Jugendlichen nicht erwiesen ist.

4.3 Gegenanzeigen

Perindopril

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen anderen ACE-Hemmer,
- Angioödem in der Anamnese in Verbindung mit vorausgegangener ACE-Hemmer-Therapie,
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem,

- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6),
- Gleichzeitige Anwendung von Perindopril/Amlodipin mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1),
- Gleichzeitige Anwendung mit Sacubitril/Valsartan (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5),
- Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5),
- Signifikante bilaterale Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei nur einer funktionsfähigen Niere (siehe Abschnitt 4.4).

Amlodipin

- Schwere Hypotonie,
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder Dihydropyridin-Derivate,
- Schock (einschließlich kardiogenem Schock),
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z.B. höhergradige Aortenstenose),
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

Perindopril/Amlodipin

Sämtliche zuvor aufgeführten Kontraindikationen für die Einzelsubstanzen gelten auch für die Fixkombination Perindopril/Amlodipin.

- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sämtliche nachfolgend aufgeführten Warnhinweise für die Einzelsubstanzen gelten auch für Perindopril/Amlodipin Fixkombinationen.

Perindopril

Besondere Warnhinweise

Überempfindlichkeit/Angioödem:

Ein Angioödem des Gesichts, der Gliedmaßen, Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes wurde in seltenen Fällen bei Patienten, die mit ACE-Hemmern einschließlich Perindopril behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung auftreten. In solchen Fällen muss Perindopril/Amlodipin unverzüglich abgesetzt und der Patient sorgfältig überwacht werden bis die Symptome vollständig abgeklungen sind. Bei Schwellungen, die auf Gesicht und Lippen beschränkt waren, war der Verlauf im Allgemeinen ohne Behandlung rückläufig, wobei Antihistaminika zur Linderung der Symptome hilfreich waren.

In Verbindung mit einem Kehlkopfödem kann das Angioödem tödlich sein. Wenn Zunge, Glottis oder der Kehlkopf betroffen sind und somit die Gefahr einer Atemwegsobstruktion besteht, müssen sofort die entsprechenden Notfallmaßnahmen getroffen werden. Dies kann die Verabreichung von Adrenalin beinhalten und/oder Maßnahmen zur Atemwegssicherung. Bis zum vollständigen und anhaltenden Abklingen der Symptome muss der Patient unter strenger medizinischer Überwachung bleiben.

Bei Patienten mit einem Angioödem in der Anamnese, das nicht durch einen ACE-Hemmer bedingt war, kann ein erhöhtes Risiko eines Angioödems bei der Anwendung von ACE-Hemmern bestehen (siehe Abschnitt 4.3).

Selten wurde von einem intestinalen Angioödem bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten berichtet. Diese Patienten litten unter abdominalen Schmerzen (mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen); in manchen Fällen trat dabei vorher kein Angioödem im Gesicht auf und C1-Esterase-Spiegel waren normal. Das Angioödem wurde mit Untersuchungsmethoden einschließlich

abdominaler CT-Untersuchung, Ultraschall oder während einer Operation diagnostiziert; die Symptome klangen nach Absetzen des ACE-Hemmers ab. Ein intestinales Angioödem sollte in die Differentialdiagnose von mit ACE-Hemmern behandelten Patienten, die unter abdominalen Schmerzen leiden, mit einbezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Aufgrund des erhöhten Risikos eines Angioödems ist die Kombination von Perindopril mit Sacubitril/Valsartan kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Perindopril-Dosis begonnen werden. Nach Absetzen der Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf die Therapie mit Perindopril erst 36 Stunden nach der letzten Sacubitril/Valsartan-Dosis begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Die gleichzeitige Anwendung anderer NEP (Neprilysin)-Inhibitoren (z.B. Racecadotril) mit ACE-Hemmern kann ebenso das Risiko eines Angioödems erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Daher ist bei Patienten, die Perindopril einnehmen, vor Beginn einer Behandlung mit NEP-Inhibitoren (z.B. Racecadotril) eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich.

Gleichzeitige Anwendung von mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus): Bei Patienten, die gleichzeitig mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) einnehmen, kann ein erhöhtes Risiko für ein Angioödem bestehen (z.B. Anschwellen der Luftwege oder Zunge mit oder ohne Beeinträchtigung der Atemfunktion) (siehe Abschnitt 4.5).

Anaphylaktoide Reaktionen bei LDL-Apherese:

Selten traten bei Patienten, die ACE-Hemmer während einer LDL (low density lipoprotein)-Apherese mit Dextransulfat erhielten, lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen auf. Diese Reaktionen konnten vermieden werden, wenn der ACE-Hemmer vorübergehend vor jeder Apherese abgesetzt wurde.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer Desensibilisierung:

Bei Anwendung von ACE-Hemmern im Rahmen einer Desensibilisierung (z.B. gegen Insektengifte) traten anaphylaktoide Reaktionen auf. Bei diesen Patienten konnten diese Reaktionen durch vorübergehendes Absetzen des ACE-Hemmers vermieden werden, traten aber bei versehentlicher erneuter Einnahme wieder auf.

Neutropenie/Agranulozytose/Thrombozytopenie/Anämie:

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne weitere komplizierende Faktoren tritt eine Neutropenie nur selten auf. Perindopril sollte bei Patienten mit kollagenösen vaskulären Erkrankungen, immunsuppressiver Therapie, Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid oder einer Kombination dieser komplizierenden Faktoren nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden, vor allem, wenn eine Einschränkung der Nierenfunktion besteht. Manche dieser Patienten entwickelten schwere Infektionen, die vereinzelt auch auf intensive Antibiotikatherapie nicht ansprachen. Falls Perindopril bei solchen Patienten angewendet wird, wird geraten, die Leukozytenzahl regelmäßig zu überprüfen und die Patienten anzuhalten, jegliche Anzeichen einer Infektion (z.B. Halsentzündung, Fieber) zu melden.

Renovaskuläre Hypertonie:

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Hypotonie und Niereninsuffizienz, wenn Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder einer Arterienstenose bei Einzelniere mit ACE-Hemmern behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Diuretika kann ein zusätzlicher Risikofaktor sein. Der Verlust der renalen Funktion kann auch unter nur geringfügigen Änderungen des Serum-Kreatininspiegels auftreten, selbst bei Patienten mit unilateraler Nierenarterienstenose.

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 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.

Primärer Hyperaldosteronismus:

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus reagieren im Allgemeinen nicht auf Antihypertensiva, die das Renin-Angiotensin-System hemmen. Daher wird die Verwendung dieses Arzneimittels nicht empfohlen.

Schwangerschaft:

Die Behandlung mit ACE-Hemmern 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 ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypotonie:

ACE-Hemmer können einen Blutdruckabfall verursachen. Symptomatische Hypotonie wird selten bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie beobachtet und tritt eher bei Patienten mit reduziertem Plasmavolumen, verursacht z.B. durch Diuretika, kochsalzarme Diät, Dialyse, Diarrhö oder Erbrechen oder solchen mit schwerer, Renin-abhängiger Hypertonie auf (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei Patienten mit einem hohen Risiko für symptomatische Hypotonie sollten der Blutdruck, die Nierenfunktion und der Serumkaliumspiegel während der Behandlung mit Perindopril/Amlodipin engmaschig kontrolliert werden.

Ähnliches gilt für Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen oder zerebrovaskulären Erkrankungen, bei denen ein starker Blutdruckabfall einen Myokardinfarkt oder einen zerebrovaskulären Zwischenfall auslösen kann.

Bei Auftreten einer Hypotonie ist der Patient in Rückenlage zu bringen und, wenn nötig, kann eine isotonische Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9%) (intravenöse Infusion) gegeben werden. Eine vorübergehend auftretende Hypotonie ist keine Kontraindikation für die Fortsetzung der Behandlung, die problemlos wieder aufgenommen werden kann, sobald der Blutdruck nach einer Erhöhung des Plasmavolumens wieder angestiegen ist.

Aorten-und Mitralklappenstenose / Hypertrophe Kardiomyopathie:

Wie andere ACE-Hemmer ist Perindopril bei Patienten mit Mitralklappenstenose und Abflussbehinderung aus dem linken Ventrikel, wie Aortenstenose oder hypertropher Kardiomyopathie vorsichtig anzuwenden.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) wird eine individuelle Dosis-Anpassung mit den Einzelsubstanzen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Regelmäßige Überwachung von Kalium und Kreatinin ist bei diesen Patienten notwendig (siehe Abschnitt 4.8).

Bei einigen Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere wurden unter ACE-Hemmern Erhöhungen des Serumharnstoff- und Kreatininspiegels beobachtet, die üblicherweise nach Therapieende reversibel sind. Ein solches Risiko besteht vor allem bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer renovaskulären Hypertonie besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Hypotonie und Niereninsuffizienz. Bei einigen Bluthochdruckpatienten ohne vorbestehende manifeste Nierengefäßerkrankung kam es zu einem leichten und vorübergehenden Anstieg des Serumharnstoffs und des Serum-Kreatinins, vor allem wenn Perindopril gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wurde. Dies tritt eher bei Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung auf.

Leberinsuffizienz:

Selten wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Zusammenhang gebracht, das mit cholestatischem Ikterus beginnt, sich zu einer schweren hepatischen Nekrose entwickelt und manchmal zum Tod führt. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt. Patienten, die unter ACE-Hemmer-Therapie eine Gelbsucht entwickeln oder deutlich erhöhte Leberenzymwerte zeigen, müssen den ACE-Hemmer absetzen und einer entsprechenden Nachbehandlung unterzogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ethnische Unterschiede:

Die Inzidenz für ein Angioödem ist bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe höher als bei Patienten anderer Hautfarbe.

Es besteht die Möglichkeit, dass Perindopril, wie auch andere ACE-Hemmer, den Blutdruck bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe weniger senkt als bei Patienten anderer Hautfarbe, möglicherweise weil die Prävalenz eines niedrigen Reninspiegels bei Bluthochdruckpatienten schwarzer Hautfarbe höher ist.

Husten:

Das Auftreten von Husten wurde in Zusammenhang mit ACE-Hemmern beobachtet. Charakteristischerweise ist der Husten nicht produktiv, persistierend und verschwindet nach Absetzen der Therapie. Bei der Differentialdiagnose eines Hustens sollte ein ACE-Hemmer-induzierter Husten daher in Betracht gezogen werden.

Chirurgischer Eingriff/Anästhesie:

Bei Patienten, die einem größeren chirurgischen Eingriff unterzogen werden oder im Rahmen einer Anästhesie mit Arzneimitteln behandelt werden, die eine Blutdrucksenkung bewirken, kann Perindopril/Amlodipin die Bildung von Angiotensin II infolge einer kompensatorischen Renin-Freisetzung hemmen. Die Behandlung sollte daher einen Tag vor dem chirurgischen Eingriff abgesetzt werden. Eine Hypotonie, die auf einen derartigen Mechanismus zurückgeführt wird, kann durch Volumenexpansion behoben werden.

Hyperkaliämie:

Ein Anstieg des Kaliumspiegels wurde bei einigen Patienten, die ACE-Hemmer einschließlich Perindopril einnahmen, beobachtet. Patienten mit Risiko für die Entwicklung einer Hyperkaliämie sind jene mit Niereninsuffizienz, einer Verschlechterung der Nierenfunktion, höherem Alter (> 70 Jahre), nicht eingestelltem Diabetes mellitus oder zwischenzeitlichen Vorkommnissen, besonders Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation, metabolischer Acidose und der gleichzeitigen Einnahme von kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumsupplementen oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln; oder jene Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die zu einer Erhöhung des Serumkaliumspiegels führen (z.B. Heparin, Cotrimoxazol auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol). Die Einnahme von Kaliumsupplementen, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln kann, vor allem bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliumspiegels führen. Eine Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal lebensbedrohende Arrhythmien verursachen. Wenn die gleichzeitige Einnahme von Perindopril

und einem der o.g. Arzneimittel angemessen erscheint, sollten diese mit Vorsicht angewandt und der Serumkaliumspiegel häufig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Diabetiker:

Bei Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollte der Blutzuckerspiegel während des ersten Therapiemonates mit einem ACE-Hemmer engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Amlodipin

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise konnten noch nicht bestätigt werden.

Herzinsuffizienz:

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten.

In einer placebokontrollierten Langzeitstudie gab es im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) unter Amlodipin vermehrte Berichte von Lungenödemen (siehe Abschnitt 5.1). Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

Leberinsuffizienz:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind höher; Dosisempfehlungen bestehen nicht. Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden und sowohl bei Therapiebeginn als auch bei einer Dosiserhöhung mit Vorsicht verabreicht werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion können eine langsame Dosistitration sowie engmaschige Überwachung notwendig sein.

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten sollte die Amlodipindosis nur mit Vorsicht erhöht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Amlodipin kann bei derartigen Patienten in üblichen Dosierungen angewendet werden. Zwischen dem Grad der Nierendysfunktion und den Veränderungen der Amlodipinplasmaspiegel besteht keine Korrelation. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Perindopril/Amlodipin Fixkombinationen

Die oben aufgeführten Warnhinweise für die Einzelsubstanzen gelten auch für die Perindopril/Amlodipin Fixkombination.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Interaktionen:

Die gleichzeitige Anwendung von Perindopril/Amlodipin und Lithium, kaliumsparenden Arzneimitteln oder Kaliumsupplementen, oder Dantrolen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Diese Arzneimittel enthalten weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Perindopril

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

Arzneimittel, die eine Hyperkaliämie induzieren:

Einige Arzneimittel bzw. therapeutische Klassen können das Risiko für das Auftreten einer Hyperkaliämie erhöhen: Aliskiren, Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, NSAR, Heparine, Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus sowie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol). Die gleichzeitige Anwendung mit diesen Arzneimitteln erhöht das Risiko für eine Hyperkaliämie.

Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3):

Aliskiren

Bei Patienten mit Diabetes oder eingeschränkter Nierenfunktion ist das Risiko für das Auftreten einer Hyperkaliämie und für eine Verschlechterung der Nierenfunktion sowie für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erhöht.

Extrakorporale Behandlungen

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

Sacubitril/Valsartan

Die gleichzeitige Anwendung von Perindopril und Sacubitril/Valsartan ist kontraindiziert, da die gleichzeitige Hemmung von Neprilysin (NEP) und ACE das Risiko eines Angioödems erhöhen kann. Die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Perindopril-Dosis begonnen werden. Die Therapie mit Perindopril darf erst 36 Stunden nach der letzten Sacubitril/Valsartan-Dosis begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Von folgenden Kombinationen wird abgeraten (siehe Abschnitt 4.4):

Aliskiren:

Bei anderen Patienten - außer Diabetikern oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion - ist das Risiko für das Auftreten einer Hyperkaliämie, einer Verschlechterung der Nierenfunktion, sowie für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erhöht.

Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten:

In der Literatur wurde berichtet, dass bei Patienten mit vorbestehender Arteriosklerose, Herzinsuffizienz, oder mit Diabetes mit Endorganschäden die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten mit einer erhöhten Häufigkeit an Hypotonie, Synkope, Hyperkaliämie und einer Verschlechterung der Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) verbunden ist, im Vergleich zur alleinigen Anwendung eines Inhibitors des RAAS.

Die duale Blockade (d.h. die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten) sollte auf Einzelfälle begrenzt werden und mit engmaschiger Kontrolle der Nierenfunktion, Serumkaliumspiegel und des Blutdrucks einhergehen.

Estramustin:

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten unerwünschter Wirkungen, wie z.B. eines angioneurotischen Ödems (Angioödems).

Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol):

Bei Patienten, die gleichzeitig Cotrimoxazol einnehmen, kann ein erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie bestehen (siehe Abschnitt 4.4).

Kaliumsparende Diuretika (z.B. Triamteren, Amilorid), Kalium(salze):

Hyperkaliämie (potentiell lebensbedrohlich), vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion (additive hyperkaliämische Wirkung).

Die Kombination von Perindopril mit den oben genannten Arzneimitteln wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4.). Falls dennoch eine Kombinationstherapie angezeigt ist, sollte sie mit Vorsicht angewendet und der Serumkaliumspiegel häufig kontrolliert werden.

Zur gleichzeitigen Anwendung von Spironolacton bei Herzinsuffizienz, siehe unten.

Lithium:

Bei gleichzeitiger Einnahme von Lithium mit ACE-Hemmern wurde über reversible Erhöhungen des Serumlithiumspiegels und Toxizität berichtet. Eine Therapie mit Perindopril und Lithium wird nicht empfohlen. Falls diese Kombination jedoch notwendig ist, sollte der Lithiumspiegel im Serum sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen:

Antidiabetika (Insulin, orale Antidiabetika):

Epidemiologische Studien lassen vermuten, dass die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin, orale hypoglykämische Arzneimittel) eine gesteigerte Blutzuckersenkung mit Risiko einer Hypoglykämie verursachen kann. Dieses Phänomen scheint während der ersten Wochen einer Kombinationstherapie und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eher aufzutreten.

Nicht-kaliumsparende Diuretika:

Bei Patienten unter einer Diuretikatherapie kann insbesondere bei Volumen- und/oder Salzverlust nach Therapiebeginn mit einem ACE-Hemmer eine übermäßige Blutdrucksenkung auftreten.

Mögliche hypotensive Effekte können vermindert werden durch vorheriges Absetzen des Diuretikums, oder durch Volumenerhöhung bzw. Salzeinnahme vor Therapiebeginn mit Perindopril in niedrigen Dosen, die langsam und schrittweise gesteigert werden.

Wenn bei *arterieller Hypertonie* eine vorangegangene Diuretikatherapie zu Salz-/Volumenverlust geführt hat, sollte entweder das Diuretikum vor Beginn der ACE-Hemmer-Behandlung abgesetzt werden und dann ggf. zusätzlich ein nicht-kaliumsparendes Diuretikum angewendet werden, oder die ACE-Hemmer-Therapie mit niedriger Dosis begonnen und dann allmählich gesteigert werden.

Bei herzinsuffizienten Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, sollte die Behandlung mit einem ACE-Hemmer mit sehr niedriger Dosis begonnen werden. Wenn möglich sollte vorher die Dosis des nicht-kaliumsparenden Diuretikums reduziert werden.

In jedem Fall sollte die Nierenfunktion (Serum-Kreatinin) in den ersten Wochen einer ACE-Hemmer-Behandlung überwacht werden.

Kaliumsparende Diuretika (Eplerenon, Spironolacton):

Kombination von Eplerenon oder Spironolacton in einer Dosierung zwischen 12,5 mg bis 50 mg täglich und niedrig dosierten ACE-Hemmern:

Bei der Behandlung einer Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II-IV mit einer Ejektions-Fraktion von < 40% und vorangegangener Therapie mit ACE-Hemmern und Schleifendiuretika besteht das Risiko für eine lebensbedrohliche Hyperkaliämie, insbesondere bei Nichtbeachten der Verschreibungsempfehlungen für diese Kombination.

Vor Therapiebeginn einer solchen Kombination sollten der Kaliumspiegel und die Nierenfunktion überprüft werden.

Eine engmaschige Überwachung der Serumkaliumwerte und der Kreatininwerte wird einmal wöchentlich im ersten Behandlungsmonat empfohlen, danach monatlich.

Racecadotril:

ACE-Hemmer (z.B. Perindopril) können bekanntermaßen Angioödeme verursachen. Dieses Risiko kann bei gleichzeitiger Einnahme von Racecadotril (ein Wirkstoff, der gegen akute Diarrhö verwendet wird) erhöht sein.

mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus):

Bei Patienten, die gleichzeitig mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) einnehmen, kann ein erhöhtes Risiko für ein Angioödem bestehen (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) inklusive Acetylsalicylsäure ≥ 3 g/Tag:

Die gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und nicht-steroidalen Antirheumatika (d.h. Acetylsalicylsäure in antiphlogistischer Dosierung, COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR) kann die antihypertensive Wirkung reduzieren. Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und NSARs kann das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion einschließlich akuten Nierenversagens und eines erhöhten Kaliumspiegels steigern, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion. Diese Kombination sollte daher vor allem bei älteren Patienten mit Vorsicht angewandt werden. Die Patienten sollten gut hydratisiert sein und die Nierenfunktion sollte nach Beginn der Kombinationstherapie sowie danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Folgende Kombination erfordern gewisse Vorsichtsmaßnahmen:

Gliptine (Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin):

Bei Patienten, die gleichzeitig einen ACE-Hemmer erhalten, besteht aufgrund der durch das Gliptin reduzierten Aktivität der Dipeptidylpeptidase 4 (DPP 4) ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Angioödems.

Sympathomimetika:

Sympathomimetika können den antihypertensiven Effekt der ACE-Hemmer abschwächen.

Gold:

Nitritähnliche Reaktionen (die Symptome beinhalten Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden in seltenen Fällen bei Patienten berichtet, die mit injizierbarem Gold (Natriumaurothiomalat) bei gleichzeitiger Therapie mit ACE-Hemmern einschließlich Perindopril behandelt wurden.

Amlodipin

Die gleichzeitige Anwendung ist nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4):

Dantrolen (Infusion):

Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämierisikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumkanalblockern wie Amlodipin, bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Die gleichzeitige Anwendung erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen:

CYP3A4-Induktoren:

Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]).

CYP3A4-Inhibitoren:

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Protease-Inhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei älteren Patienten ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

Bei Patienten, die Clarithromycin zusammen mit Amlodipin erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für Hypotonie. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Amlodipin wird eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen.

Kombinationen, die in Betracht gezogen werden können:

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin verstärkt die Blutdrucksenkung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel.

Tacrolimus:

Es besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut bei gleichzeitiger Gabe mit Amlodipin. Um eine Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei der Verabreichung von Amlodipin an einen Patienten unter Tacrolimusbehandlung der Tacrolimusspiegel im Blut überwacht und die Tacrolimusedosis gegebenenfalls angepasst werden.

mTOR-Inhibitoren:

mTOR-Inhibitoren, wie z. B. Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus, sind CYP3A-Substrate und Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Amlodipin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit mTOR-Inhibitoren die mTOR-Inhibitoren-Exposition erhöhen.

Ciclosporin:

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Ciclosporin und Amlodipin an gesunden Probanden oder anderen Patientengruppen durchgeführt. Eine Ausnahme sind Patienten mit Nierentransplantation, bei denen variable Anstiege der Talspiegelkonzentrationen (durchschnittlich 0% bis 40%) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantation sollte unter Anwendung von Amlodipin eine Überwachung der Ciclosporinspiegel erwogen und, falls erforderlich, eine Dosisreduktion von Ciclosporin vorgenommen werden.

Simvastatin:

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

Andere Kombinationen:

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

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.

Perindopril/Amlodipin Fixkombinationen:

Die gleichzeitige Anwendung erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen:

Baclofen:

Verstärkung der antihypertensiven Wirkung. Überwachung des Blutdrucks sowie ggf. Dosisanpassung des Antihypertensivums.

Kombinationen, die in Betracht gezogen werden können:

- Antihypertensiva (wie z.B. Beta-Blocker) und Vasodilatoren:
Eine gleichzeitige Anwendung dieser Stoffe kann den blutdrucksenkenden Effekt von Perindopril und Amlodipin verstärken. Die gleichzeitige Anwendung von Nitroglycerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck noch weiter absenken und sollte daher mit Vorsicht erfolgen.
- Kortikoide, Tetracosactid: Verminderung der blutdrucksenkenden Wirkung (Salz- und Wasserretention durch Kortikoide).
- Alpha-Blocker (Prazosin, Alfuzosin, Doxazosin, Tamsulosin, Terazosin): Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung und erhöhtes Risiko für orthostatische Hypotonie.
- Amifostin: Kann die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin verstärken.
- Trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Anästhetika: Verstärkung der antihypertensiven Wirkung und erhöhtes Risiko einer orthostatischen Hypotonie.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund der Wirkung der Einzelkomponenten dieses Kombinationsproduktes hinsichtlich Schwangerschaft und Stillzeit ergibt sich folgendes:

Perindopril/Amlodipin wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen. Während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist Perindopril/Amlodipin kontraindiziert.

Perindopril/Amlodipin wird während der Stillzeit nicht empfohlen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Perindopril/Amlodipin zu unterbrechen ist. Dabei soll der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Schwangerschaft

Perindopril

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

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

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

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

Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher noch nicht bestätigt werden.

In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird nur dann empfohlen, wenn keine sichereren Therapiealternativen zur Verfügung stehen und die Krankheit ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.

Stillzeit

Perindopril

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Perindopril in der Stillzeit vorliegen, wird Perindopril 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.

Amlodipin

Amlodipin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird in einem Interquartilbereich von 3 bis 7% geschätzt, mit einem Maximum von 15%. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Säuglinge hat. Bei der Entscheidung, entweder weiter zu stillen/ abzustillen oder die Behandlung mit Amlodipin fortzusetzen/ abzusetzen, sind der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Amlodipin für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Perindopril

Es sind keine Auswirkung auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder Fertilität bekannt.

Amlodipin

Bei einigen Patienten, die mit Calciumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten im Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind ungenügend. In einer

Studie an Ratten zeigten sich Nebenwirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien zur Auswirkung von Perindopril/Amlodipin Fixkombinationen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Amlodipin kann geringe oder mäßig ausgeprägte Einflüsse auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Falls Patienten unter Behandlung mit Amlodipin an Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein. Vorsicht ist hier angezeigt, speziell zu Beginn der Behandlung.

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen bei getrennt eingenommenem Perindopril und Amlodipin sind: Ödeme, Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen (besonders zu Beginn der Behandlung), Geschmacksstörungen, Parästhesien, Sehstörungen (einschließlich Doppeltsehen), Tinnitus, Vertigo, Palpitationen, Hautrötung mit Wärmegefühl, Hypotonie (und Folgeerscheinungen einer Hypotonie), Dyspnoe, Husten, abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten, Diarrhö, Verstopfung, Pruritus, Rash, Hautausschlag, Gelenkschwellungen (Knöchelschwellungen), Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Asthenie.

b. Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien und/oder nach Markteinführung mit Perindopril oder Amlodipin, einzeln gegeben, beobachtet und sind nach der MedDRA-Klassifikation nach Systemorganklasse und nachfolgenden Häufigkeiten geordnet: 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 (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit	
		Amlodipin	Perindopril
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Rhinitis	Gelegentlich	Sehr selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie	-	Gelegentlich*
	Leukopenie/Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	Sehr selten
	Agranulozytose oder Panzytopenie (siehe Abschnitt 4.4)	-	Sehr selten
	Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	Sehr selten
	Hämolytische Anämie bei Patienten mit angeborenem G-6PD-Mangel (siehe Abschnitt 4.4)	-	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Reaktionen	Sehr selten	Gelegentlich
Endokrine Erkrankungen	Syndrom der inadäquaten Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (SIADH)	-	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	-	Gelegentlich*
	Hyperkaliämie, bei Absetzen der Therapie reversibel (siehe Abschnitt 4.4)	-	Gelegentlich*

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit	
		Amlodipin	Perindopril
Psychiatrische Erkrankungen	Hyponatriämie	-	Gelegentlich*
	Hyperglykämie	Sehr selten	-
	Schlaflosigkeit	Gelegentlich	-
	Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst)	Gelegentlich	Gelegentlich
	Depression	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Schlafstörungen	-	Gelegentlich
	Schläfrigkeit (vor allem zu Behandlungsbeginn)	Häufig	Gelegentlich*
	Schwindel (vor allem zu Behandlungsbeginn)	Häufig	Häufig
	Kopfschmerzen (vor allem zu Behandlungsbeginn)	Häufig	Häufig
	Geschmacksstörungen	Gelegentlich	Häufig
	Tremor	Gelegentlich	-
	Hypoästhesie	Gelegentlich	-
	Parästhesie	Gelegentlich	Häufig
	Synkope	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Verwirrung	Selten	Sehr selten
	Erhöhter Muskeltonus	Sehr selten	-
	periphere Neuropathie	Sehr selten	-
	Schlaganfall, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	-	Sehr selten
	extrapyramidales Syndrom	Nicht bekannt	-
Augenerkrankungen	Sehstörungen	Häufig	Häufig
	Diplopie	Häufig	-
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	Gelegentlich	Häufig
	Vertigo	-	Häufig
Herzerkrankungen	Palpitationen	Häufig	Gelegentlich*
	Tachykardie	-	Gelegentlich*
	Angina Pectoris (siehe Abschnitt 4.4)	-	Sehr selten
	Myokardinfarkt, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	Sehr selten
	Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikulärer Tachykardie und Vorhofflimmern)	Gelegentlich	Sehr selten
Gefäßerkrankungen	Hautrötung mit Wärmegefühl, Flush	Häufig	Selten
	Hypotonie (und Folgeerscheinungen einer Hypotonie)	Gelegentlich	Häufig
	Vaskulitis	Sehr selten	Gelegentlich*
	Raynaud-Phänomen	-	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Häufig	Häufig
	Husten	Gelegentlich	Häufig
	Bronchospasmus	-	Gelegentlich
	eosinophile Pneumonie	-	Sehr selten
	Gingivahyperplasie	Sehr selten	-

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit	
		Amlodipin	Perindopril
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	abdominale Schmerzen	Häufig	Häufig
	Übelkeit	Häufig	Häufig
	Erbrechen	Gelegentlich	Häufig
	Dyspepsie	Häufig	Häufig
	veränderte Darmentleerungsgewohnheiten	Häufig	-
	Mundtrockenheit	Gelegentlich	Gelegentlich
	Diarrhö	Häufig	Häufig
	Verstopfung	Häufig	Häufig
	Pankreatitis	Sehr selten	Sehr selten
	Gastritis	Sehr selten	-
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis, Ikterus	Sehr selten	-
	Hepatitis, entweder zytolytisch oder cholestatisch (siehe Abschnitt 4.4)	-	Sehr selten
	Leberenzymwerte erhöht (meist mit Cholestase einhergehend)	Sehr selten	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Quincke-Ödem	Sehr selten	-
	Angioödem des Gesichts, der Gliedmaßen, Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	Gelegentlich
	Erythema multiforme	Sehr selten	Sehr selten
	Alopezie	Gelegentlich	-
	Purpura	Gelegentlich	-
	Hautverfärbung	Gelegentlich	-
	vermehrtes Schwitzen	Gelegentlich	Gelegentlich
	Pruritus	Gelegentlich	Häufig
	Ausschlag, Exanthem	Gelegentlich	Häufig
	Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich	Gelegentlich
	Lichtempfindlichkeitsreaktionen	Sehr selten	Gelegentlich*
	Pemphigus	-	Gelegentlich*
	Verschlimmerung einer Psoriasis	-	Selten
	Stevens-Johnson-Syndrom	Sehr selten	-
	Exfoliative Dermatitis	Sehr selten	-
	toxische epidermale Nekrolyse	Nicht bekannt	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelenkschwellungen (Knöchelschwellungen)	Häufig	-
	Arthralgie	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Myalgie	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Muskelkrämpfe	Häufig	Häufig
	Rückenschmerzen	Gelegentlich	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Störungen beim Wasserlassen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz	Gelegentlich	-
	Niereninsuffizienz	-	Gelegentlich
	akutes Nierenversagen	-	Selten
	Anurie/Oligurie	-	Selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	erektile Dysfunktion	Gelegentlich	Gelegentlich
	Gynäkomastie	Gelegentlich	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödeme	Sehr häufig	-
	periphere Ödeme	-	Gelegentlich*
	Müdigkeit	Häufig	-
	Thoraxschmerzen	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Asthenie	Häufig	Häufig

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit	
		Amlodipin	Perindopril
	Schmerzen	Gelegentlich	-
	Unwohlsein	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Fieber	-	Gelegentlich*
Untersuchungen	Gewicht erhöht, Gewicht erniedrigt	Gelegentlich	-
	Blutharnstoff erhöht	-	Gelegentlich*
	Kreatinin im Blut erhöht	-	Gelegentlich*
	Bilirubin im Blut erhöht	-	Selten
	Leberenzymwerte erhöht	-	Selten
	Hämoglobin und Hämatokrit erniedrigt	-	Sehr selten
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Stürze	-	Gelegentlich*

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Information zur Überdosierung von Perindopril/Amlodipin Fixkombinationen.

Für Amlodipin sind die Erfahrungen mit beabsichtigten Überdosierungen beim Menschen begrenzt.

Symptome: Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine markante Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Ausgeprägte und möglicherweise anhaltende systemische Hypotonie bis hin zu und einschließlich einer tödlichen Schockreaktion wurden berichtet.

Als Folge einer Überdosierung mit Amlodipin wurde selten von nicht-kardiogenem Lungenödem berichtet, welches sich verzögert manifestieren kann (24-48 Stunden nach Einnahme) und Beatmungshilfe erforderlich macht. Frühzeitige Wiederbelebensmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberschuss) zum Erhalt der Durchblutung und der Herzleistung können Auslöser sein.

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

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

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

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

Zur Überdosierung von Perindopril beim Menschen liegen nur begrenzte Daten vor. Zu den Symptomen, die mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern in Verbindung gebracht wurden, zählen Hypotonie, Kreislaufschock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angst und Husten.

Die Behandlung der Wahl bei Überdosierung ist die Infusion von Natriumchloridlösung. Bei auftretender Hypotonie sollte der Patient in Schocklage gebracht werden. Sofern verfügbar, kann eine Infusion mit Angiotensin II und/oder intravenösen Katecholaminen in Betracht gezogen werden. Perindopril kann durch Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine Schrittmacher-Therapie ist bei therapieresistenter Bradykardie angezeigt. Vitalzeichen, Serumelektrolyt- und Kreatinin-Konzentrationen sollten kontinuierlich überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker, ATC Code: C09BB04

Perindopril:

Wirkmechanismus

Perindopril ist ein Hemmstoff des Enzyms, welches Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt (Angiotensin Converting Enzym - ACE). Das Konversionsenzym, oder Kininase, ist eine Exopeptidase, die sowohl Angiotensin I in das vasokonstriktorisches Angiotensin II, als auch den Vasodilatator Bradykinin in ein inaktives Heptapeptid umwandelt. Die Hemmung von ACE resultiert in einer Reduktion von Angiotensin II im Plasma, welche zu einer gesteigerten Plasma-Reninaktivität führt (durch Hemmung des negativen Feedbacks der Reninfreisetzung) und zu einer verminderten Sekretion von Aldosteron. Da ACE Bradykinin inaktiviert, führt eine Hemmung von ACE ebenfalls zu einer gesteigerten Aktivität zirkulierender und lokaler Kallikrein-Kinin-Systeme (und damit zu einer Aktivierung des Prostaglandinsystems). Es ist möglich, dass dieser Mechanismus zur blutdrucksenkenden Wirksamkeit von ACE-Hemmern beiträgt und zum Teil für gewisse Nebenwirkungen (z.B. Husten) verantwortlich ist.

Perindopril wirkt durch seinen aktiven Metaboliten, das Perindoprilat, während die anderen Metaboliten *in vitro* keine Hemmung der ACE-Aktivität zeigen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Hypertonie:

Perindopril ist in allen Schweregraden der Hypertonie wirksam: leicht, mittel, schwer; eine Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks kann sowohl im Liegen als auch im Stehen beobachtet werden.

Perindopril senkt den peripheren Gefäßwiderstand und dadurch den Blutdruck. Infolgedessen steigt die periphere Durchblutung an, jedoch ohne Effekt auf die Herzfrequenz.

In der Regel steigt der renale Blutfluss an, während die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) normalerweise unverändert bleibt.

Die maximale blutdrucksenkende Wirkung wird 4 bis 6 Stunden nach einmaliger Einnahme erreicht und bleibt mindestens 24 Stunden lang bestehen: die Trough-Wirksamkeit liegt bei 87-100% der Peak-Wirksamkeit.

Die Abnahme des Blutdrucks erfolgt rasch. Bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, wird eine Normalisierung des Blutdrucks innerhalb eines Monats erreicht und bleibt ohne Auftreten einer Tachyphylaxie bestehen.

Der Abbruch der Behandlung führt zu keinem Rebound-Effekt.

Perindopril reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Die vasodilatatorischen Eigenschaften von Perindopril wurden beim Menschen bestätigt. Es verbessert die Elastizität der großen Arterien und verringert das Media-Lumen-Verhältnis kleiner Arterien.

Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit

Die EUROPA-Studie ist eine multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie über den Zeitraum von 4 Jahren.

12.218 Patienten im Alter von über 18 Jahren wurden randomisiert: 6.110 Patienten erhielten 8 mg Perindopril-*tert*-butylamin (entsprechend 10 mg Perindopril-Arginin) und 6.108 Patienten Placebo. Bei der Studienpopulation lag nachweislich eine koronare Herzkrankheit ohne klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz vor. Insgesamt hatten 90% der Patienten bereits einen vorangegangenen Myokardinfarkt und/oder eine Revaskularisation der Koronarien. Die meisten Patienten erhielten die Studienmedikation zusätzlich zur bestehenden Therapie mit Thrombozytenaggregations-Hemmern, Lipidsenkern und Betablockern.

Primärer Endpunkt zur Wirksamkeit war die Kombination aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht-letalem Myokardinfarkt und/oder Herzstillstand mit erfolgreicher Reanimation. Die Behandlung mit einmal täglich 8 mg Perindopril-*tert*-butylamin (entsprechend 10 mg Perindopril-Arginin) führte zu einer signifikanten absoluten Reduktion beim primären Endpunkt um 1,9% (relative Risikoreduktion von 20%, 95% CI [9,4;28,6], $p < 0,001$).

Bei Patienten mit Myokardinfarkt und/oder einer Revaskularisation in der Anamnese war eine absolute Reduktion von 2,2% entsprechend einer relativen Risikoreduktion um 22,4% (95% CI [12,0; 31,6], $p < 0,001$) im primären Endpunkt, verglichen mit Placebo, zu beobachten.

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).

Amlodipin

Wirkmechanismus

Amlodipin ist ein Calciumantagonist vom Dihydropyridintyp, der den Einstrom von Calciumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (Blockade der langsamen Calciumkanäle; Calciumkanalblocker). Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf der Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur. Die genaue Wirkungsweise, durch die Amlodipin antianginös wirkt, ist noch nicht vollständig bekannt, es verringert die Ischämie jedoch durch folgende zwei Wirkungen:

- Periphere Arteriolen werden erweitert. Damit wird der periphere Widerstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss, gesenkt. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.
- Wahrscheinlich bewirkt Amlodipin eine Dilatation von koronaren Arterien und Arteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen. Durch diese Dilatation wird die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal- oder vasospastische Angina) verstärkt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei Hypertonikern führt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin zu einer signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkeintritts ist bei Amlodipingabe nicht mit einem akuten Blutdruckabfall zu rechnen.

Bei Patienten mit Angina pectoris bewirkt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin eine Erhöhung der Belastbarkeit, eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der Beschwerden sowie bis zur ST-Streckensenkung um 1 mm und eine Senkung der Anfallshäufigkeit und des Nitratbedarfs.

Unter Amlodipin kam es zu keinen unerwünschten metabolischen Wirkungen oder zu Veränderungen der Lipidwerte. Es kann bei Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht angewendet werden.

Koronare Herzkrankheit (KHK):

In einer unabhängigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multizenterstudie mit 1.997 Patienten (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis – CAMELOT) wurde die Wirkung von Amlodipin auf die Verhinderung klinischer Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit überprüft. Über 2 Jahre wurden von diesen Patienten 663 mit 5 bis 10 mg Amlodipin behandelt, 673 Patienten wurden mit 10 bis 20 mg Enalapril behandelt und 655 Patienten erhielten Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie mit Statinen, Betablockern, Diuretika oder Acetylsalicylsäure. Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Ergebnisse zeigen, dass es bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit unter der Behandlung mit Amlodipin zu weniger Krankenhauseinweisungen wegen Angina pectoris und Revaskularisierungsmaßnahmen kommt.

Häufigkeit signifikanter klinischer Ereignisse in CAMELOT					
	Kardiovaskuläre Ereignisse, Anzahl (%)			Amlodipin vs. Placebo	
Ergebnisse	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (95% CI)	P Wert
<u>Primärer Endpunkt</u> Unerwünschte kardio- vaskuläre Ereignisse	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Einzelne Ereignisse</u>					
Revaskularisation der Koronararterien	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Krankenhauseinweisungen wegen Angina pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Apoplex oder transiente ischämische Attacke (TIA)	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Kardiovaskulärer Tod	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Herzstillstand mit Wiederbelebung	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Neu aufgetretene periphere Gefäßkrankheit	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Abkürzungen: CI = Konfidenzintervall

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II bis IV zeigten hämodynamische Untersuchungen und kontrollierte klinische Belastungsstudien keine klinische Verschlechterung durch Amlodipin; Messparameter waren Belastbarkeit, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik.

Eine placebokontrollierte Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III bis IV, die mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, zeigte, dass Amlodipin zu keiner Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte.

In einer anschließenden, langfristigen und placebokontrollierten Studie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III und IV ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrundeliegenden ischämischen Erkrankung, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, ergab sich für Amlodipin kein Einfluss auf die gesamte kardiovaskuläre Mortalität. In der gleichen Patientenpopulation wurde Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödem in Verbindung gebracht.

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

Um neuere Therapieansätze zu vergleichen, wurden die Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität in einer randomisierten, doppelblinden Studie (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) untersucht: täglich 2,5 bis 10 mg Amlodipin (Calciumkanalblocker) oder 10 bis 40 mg Lisinopril (ACE-Hemmer) täglich als First-Line-Therapie im Vergleich mit dem Thiaziddiuretikum Chlortalidon (12,5-25 mg/Tag) bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie.

In diese Studie wurden insgesamt 33.357 Hypertonie-Patienten ab einem Alter von 55 Jahren eingeschlossen und über durchschnittlich 4,9 Jahre beobachtet. Sie hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Apoplex in der Anamnese (> 6 Monate vor Einschluss in die Studie) bzw. eine andere

nachgewiesene atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung (insgesamt 51,5%), Typ 2-Diabetes (36,1%), HDL-Cholesterin <35 mg/dl (11,6%), durch EKG oder Echokardiographie bestätigte linksventrikuläre Hypertrophie (20,9%), Zigarettenraucher (21,9%).

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Perindopril und Amlodipin aus Perindopril/Amlodipin Fixkombinationen unterscheiden sich nicht signifikant von der Geschwindigkeit und dem Ausmaß der Resorption von Perindopril und Amlodipin in Einzelformulierungen.

Perindopril

Resorption

Perindopril wird nach oraler Einnahme schnell resorbiert und die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von einer Stunde erreicht. Die Plasma-Halbwertszeit von Perindopril beträgt 1 Stunde.

Perindopril ist ein Prodrug. 27% der eingenommenen Perindopril-Dosis erreicht den Blutstrom als aktiver Metabolit Perindoprilat. Zusätzlich zu dem aktiven Perindoprilat liefert Perindopril fünf Metaboliten, die alle inaktiv sind. Die höchste Plasmakonzentration von Perindoprilat wird nach 3 bis 4 Stunden erreicht.

Da durch Nahrungsaufnahme die Bildung von Perindoprilat - und damit die Bioverfügbarkeit - verringert ist, sollte Perindopril oral als Einzeldosis am Morgen vor dem Essen eingenommen werden.

Es wurde ein lineares Verhältnis zwischen der Perindopril-Dosis und Plasmaexposition nachgewiesen.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen für ungebundenes Perindoprilat beträgt etwa 0,2 l/kg. Die Proteinbindung von Perindoprilat an Plasmaproteine, hauptsächlich an das Angiotensin Converting Enzym, liegt bei 20%, ist jedoch konzentrationsabhängig.

Elimination

Perindoprilat wird über den Urin ausgeschieden und die terminale Halbwertszeit der ungebundenen Fraktion beträgt etwa 17 Stunden. Innerhalb von 4 Tagen wird ein steady-state erreicht.

Ältere Patienten, Herzinsuffizienz, eingeschränkte Nierenfunktion

Die Elimination von Perindoprilat ist bei älteren Personen und auch bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz vermindert (siehe Abschnitt 4.2). Daher gehört zur normalen ärztlichen Praxis eine regelmäßige Kontrolle von Kreatinin und Kalium.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Clearance von Perindoprilat bei Dialyse beträgt 70 ml/min.

Die Pharmakokinetik von Perindopril ist bei Patienten mit Leberzirrhose verändert: die hepatische Clearance des ursprünglichen Moleküls ist halbiert. Jedoch ist die Menge des gebildeten Perindoprilats nicht vermindert und deshalb ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Amlodipin:

Resorption, Verteilung, Plasma-Protein-Bindung

Nach oraler Gabe therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut absorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen nach 6 bis 12 Stunden erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen beträgt etwa 64 bis 80%. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass etwa 97,5% des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaproteine gebunden sind.

Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Biotransformation und Elimination

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

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Perindopril

In Studien zur chronischen oralen Toxizität (Ratten und Affen) ist das Zielorgan die Niere, mit reversibler Schädigung.

Mutagenität wurde weder bei *in vitro*- noch bei *in vivo*-Studien beobachtet.

Studien zur Reproduktionstoxizität (Ratten, Mäuse, Kaninchen, Affen) ergaben keine Anzeichen einer Embryotoxizität oder Teratogenität. Jedoch wurde für die Klasse der ACE-Hemmer gezeigt, dass sie unerwünschte Effekte in der späten fetalen Entwicklung verursachen, die bei Nagern und Kaninchen zum Tod des Feten und kongenitalen Effekten führen: Nierenschäden sowie eine erhöhte peri- und postnatale Mortalität wurden beobachtet.

Die Fertilität war weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten beeinträchtigt.

In Langzeitstudien an Ratten und Mäusen wurde keine Kanzerogenität festgestellt.

Amlodipin

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermindichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebenso viel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomenniveau.

* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Glyceroldibehenat (Ph.Eur.)
Calciumhydrogenphosphat
Trehalose-Dihydrat (Ph.Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Leichtes Magnesiumoxid
Crospovidon (Typ A)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

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 Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium Blisterpackung.
Faltschachteln mit 30, 50 oder 100 Tabletten

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

Denk Pharma GmbH & Co. KG
Prinzregentenstraße 79
81675 München

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Perindopril/Amlodipin Denk 4 mg/5 mg Tabletten:	2204118.00.00
Perindopril/Amlodipin Denk 4 mg/10 mg Tabletten:	2204119.00.00
Perindopril/Amlodipin Denk 8 mg/5 mg Tabletten:	2204120.00.00
Perindopril/Amlodipin Denk 8 mg/10 mg Tabletten:	2204121.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

14.09.2020

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig