

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Perindopril/Amlodipin Acino 8 mg/5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 8 mg Perindopril-tert-Butylamin (entsprechend 6,68 mg Perindopril) und 6,94 mg Amlodipinbesilat (entsprechend 5 mg Amlodipin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß bis gebrochen weiß, runde, bikonvexe, nicht überzogene Tablette mit der Prägung „100“ auf einer und „5“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Perindopril/Amlodipin wird angewendet als Ersatztherapie zur Behandlung der essentiellen Hypertonie und/oder einer stabilen koronaren Herzkrankheit bei Patienten, die mit Perindopril und Amlodipin in derselben Dosierung bereits hinreichend eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Fixkombination ist nicht für die initiale Behandlung geeignet.

Wenn eine Dosisanpassung notwendig wird, muss die Dosierung unter Verwendung der Einzelkomponenten des Kombinationspräparates individuell titriert werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und ältere Patienten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)

Die Elimination von Perindoprilat ist bei älteren Patienten und bei Patienten mit Niereninsuffizienz vermindert. Daher gehört die häufige Kontrolle von Kreatinin und Kalium zur üblichen medizinischen Behandlung.

Perindopril/Amlodipin kann bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min angewendet werden, ist aber für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min nicht geeignet. Bei diesen Patienten wird eine individuelle Dosistitration der Einzelkomponenten empfohlen.

Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Amlodipin korrelieren nicht mit dem Grad der Nierenfunktionsstörung.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: siehe Abschnitte 4.4 und 5.2

Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegt kein Behandlungsschema vor. Daher sollte Perindopril/Amlodipin mit Vorsicht verabreicht werden.

Für Patienten mit leicht bis mäßig stark eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Dosierungsempfehlungen vor. Die Dosierung sollte daher vorsichtig erfolgen und am unteren Ende des Dosierungsbereichs beginnen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Um die optimale Anfangsdosis und Erhaltungsdosis für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zu finden, sollte die Dosis individuell durch separate Titration der Einzelkomponenten Amlodipin und Perindopril eingestellt werden. Es liegen keine Studien zur Pharmakokinetik von Amlodipin bei stark eingeschränkter Leberfunktion vor. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollte die Amlodipin-Therapie mit der niedrigsten Dosis begonnen und anschließend langsam titriert werden.

Kinder und Jugendliche

Perindopril/Amlodipin darf bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden, da die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perindopril allein oder in Kombination mit Amlodipin bei Kindern und Jugendlichen nicht erwiesen sind.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Eine Tablette täglich als Einzeldosis, bevorzugt am Morgen und vor einer Mahlzeit.

4.3 Gegenanzeigen

Im Zusammenhang mit Perindopril

- Überempfindlichkeit gegen Perindopril oder einen anderen ACE-Hemmer
- Anamnestisch bekanntes Angioödem im Zusammenhang mit einer vorausgegangenen ACE-Hemmer-Therapie (siehe Abschnitt 4.4)
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Gleichzeitige Anwendung von Perindopril und Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- Extrakorporale Behandlungen, bei denen Blut mit negativ geladenen Oberflächen in Kontakt kommt (siehe Abschnitt 4.5)
- Erhebliche bilaterale Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose einer funktionstüchtigen Einzelniere (siehe Abschnitt 4.4)

Im Zusammenhang mit Amlodipin

- Überempfindlichkeit gegen Amlodipin oder andere Dihydropyridine
- Schwere Hypotonie
- Schock (einschließlich kardiogener Schock)
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. hochgradige Aortenstenose)
- Häodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt

Im Zusammenhang mit Perindopril/Amlodipin

Alle oben aufgeführten Kontraindikationen für die Einzelkomponenten gelten auch für die Fixkombination von Perindopril und Amlodipin.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Im Zusammenhang mit Perindopril

Stabile koronare Herzkrankheit

Falls es im Verlauf des ersten Monats der Perindoprilbehandlung zu einer (großen oder kleineren) Episode einer instabilen Angina pectoris kommt, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden, bevor die Behandlung fortgesetzt wird.

Hypotonie

ACE-Hemmer können einen Blutdruckabfall auslösen. Eine symptomatische Hypotonie ist bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie selten zu beobachten und tritt mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Patienten auf, bei denen es z. B. aufgrund von Diuretikatherapie, eingeschränkter Salzzufuhr durch die Ernährung, Dialyse, Diarrhö oder Erbrechen zum Volumenschwund gekommen ist, oder bei Patienten mit schwerer reninabhängiger Hypertonie (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit oder ohne begleitende Niereninsuffizienz wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet. Am wahrscheinlichsten ist dies bei Patienten mit einem höheren Schweregrad der Herzinsuffizienz, was sich in der Anwendung von hohen Dosen von Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder Nierenfunktionsstörung widerspiegelt. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer symptomatischen Hypotonie sollten die Einleitung der Therapie und die Dosisanpassung engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Ähnliche Erwägungen gelten für Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder zerebrovaskulärer Krankheit, bei denen ein übermäßiger Abfall des Blutdrucks zu einem Myokardinfarkt oder einem Schlaganfall führen könnte.

Falls eine Hypotonie eintritt, sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden und bei Bedarf eine intravenöse Infusion mit Natriumchloridlösung (9 mg/ml, 0,9 %) erhalten. Eine vorübergehend auftretende Hypotonie ist keine Kontraindikation für weitere Dosen, die in der Regel ohne Schwierigkeiten verabreicht werden können, sobald sich der Blutdruck nach der Volumenexpansion erhöht hat.

Bei manchen Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, die einen normalen oder niedrigen Blutdruck haben, kann es unter Perindopril zu einer zusätzlichen Senkung des systemischen Blutdrucks kommen. Diese Wirkung ist vorauszusehen und normalerweise kein Grund für ein Absetzen der Behandlung. Falls die Hypotonie symptomatisch wird, kann es notwendig sein, die Dosis zu verringern oder Perindopril abzusetzen.

Aorten- und Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

Wie andere ACE-Hemmer sollte auch Perindopril bei Patienten mit Mitralklappenstenose und Ausflussobstruktion des linken Ventrikels wie etwa Aortenstenose oder hypertropher Kardiomyopathie nur mit Vorsicht verabreicht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) sollte die Anfangsdosis von Perindopril entsprechend der Kreatinin-Clearance des Patienten eingestellt (siehe Abschnitt 4.2) und danach in Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten auf die Behandlung angepasst werden. Die routinemäßige Überwachung von Kalium und Kreatinin ist Teil der üblichen medizinischen Behandlung für diese Patienten (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz kann eine Hypotonie im Anschluss an die Einleitung der Therapie mit ACE-Hemmern zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. In diesem Zusammenhang wurde über ein akutes, normalerweise reversibles Nierenversagen berichtet.

Bei einigen Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose einer Einzelniere wurde unter Behandlung mit ACE-Hemmern ein Anstieg des Blutharnstoffs und des Serumkreatinins beobachtet, der in der Regel nach Absetzen der Therapie reversibel war. Dies ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz besonders wahrscheinlich. Bei gleichzeitig vorliegender renovaskulärer Hypertonie besteht ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung mit niedrigen Dosen und vorsichtiger, schrittweiser Dosiserhöhung begonnen werden. Da eine Behandlung mit Diuretika zu den oben genannten Erscheinungen beitragen kann, sollten diese abgesetzt und die Nierenfunktion während der ersten Wochen einer Therapie mit Perindopril überwacht werden.

Bei einigen Hypertonie-Patienten ohne offensichtliche vorbestehende Nierengefäßerkrankung ist es zu einem in der Regel leichten und vorübergehenden Anstieg der Harnstoff- und Serumkreatininspiegel gekommen, insbesondere wenn Perindopril gemeinsam mit einem Diuretikum verabreicht wurde. Normalerweise tritt dies eher bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung auf. Unter Umständen ist eine Verminderung der Dosis und/oder ein Absetzen des Diuretikums und/oder von Perindopril erforderlich.

Hämodialysepatienten

Anaphylaktoide Reaktionen wurden bei Patienten beschrieben, die unter Therapie mit ACE-Hemmern mit High-Flux-Membranen dialysiert wurden. Bei solchen Patienten sollte eine andere Dialysemembran beziehungsweise ein Antihypertensivum einer anderen Wirkstoffklasse erwogen werden.

Nierentransplantation

Zur Anwendung von Perindopril bei Patienten, bei denen vor kurzem eine Nierentransplantation durchgeführt wurde, liegen keine Erfahrungen vor.

Renovaskuläre Hypertonie

Wenn Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer funktionstüchtigen Einzelniere mit ACE-Hemmern behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko einer Hypotonie und Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Diuretika kann ein verstärkender Faktor sein. Der Verlust der Nierenfunktion kann auch unter nur geringfügigen Änderungen des Serumkreatininspiegels auftreten, selbst bei Patienten mit unilateraler Nierenarterienstenose.

Überempfindlichkeit/Angioödem

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

Ein Angioödem im Bereich des Kehlkopfes kann tödlich sein. Wenn Zunge, Glottis oder der Kehlkopf betroffen sind und somit die Gefahr einer Atemwegsobstruktion besteht, müssen sofort die entsprechenden Notfallmaßnahmen ergriffen werden. Dies kann die Verabreichung von Adrenalin und/oder Maßnahmen zur Atemwegssicherung beinhalten. Bis zum vollständigen und anhaltenden Abklingen der Symptome muss der Patient unter strenger medizinischer Überwachung bleiben.

Bei Patienten mit einem anamnestisch bekannten Angioödem, das nicht durch einen ACE-Hemmer bedingt war, kann das Risiko eines Angioödems bei Anwendung eines ACE-Hemmers erhöht sein (siehe Abschnitt 4.3).

Selten wurde bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten über ein intestinales Angioödem berichtet. Diese Patienten litten an Abdominalschmerzen (mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen); in manchen Fällen trat dabei vorher kein Angioödem im Gesicht auf und die 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. Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt werden und an Abdominalschmerzen leiden, sollte differentialdiagnostisch an ein intestinales Angioödem gedacht werden.

Eine gleichzeitige Anwendung von Perindopril und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Perindopril begonnen werden. Nach Absetzen einer Therapie mit Sacubitril/Valsartan darf eine Behandlung mit Perindopril frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von anderen NEP-Inhibitoren (z. B. Racecadotril) und ACE-Hemmern könnte das Risiko eines Angioödems ebenfalls erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Daher ist bei Patienten, die mit Perindopril behandelt werden, vor Beginn einer Therapie mit NEP-Inhibitoren (z. B. Racecadotril) eine sorgfältige Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses notwendig.

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

Anaphylaktoide Reaktionen während LDL-(Low-Density-Lipoprotein-)Apherese

Bei Anwendung von ACE-Hemmern ist es während einer LDL-Apherese mit Dextransulfat in seltenen Fällen zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen gekommen. Diese Reaktionen konnten durch vorübergehendes Absetzen des ACE-Hemmers vor jeder Apherese vermieden werden.

Anaphylaktische Reaktionen während einer Desensibilisierung

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

Leberinsuffizienz

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

Neutropenie/Agranulozytose/Thrombozytopenie/Anämie

Bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie wurde über Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne weitere komplizierende Faktoren tritt eine Neutropenie nur selten auf. Perindopril sollte bei Patienten mit Kollagenose, unter immunsuppressiver Therapie, Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid oder einer Kombination dieser komplizierenden Faktoren nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden, vor allem, wenn eine eingeschränkte Nierenfunktion besteht. Bei manchen dieser Patienten entwickelten sich schwere Infektionen, die vereinzelt auch auf intensive Antibiotikatherapie nicht ansprachen. Wenn Perindopril bei solchen Patienten angewendet wird, ist eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl angeraten und die Patienten müssen angewiesen werden, jegliche Anzeichen einer Infektion (z. B. Halsentzündung, Fieber) zu melden.

Ethnische Unterschiede

ACE-Hemmer verursachen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger Angioödeme als bei Patienten mit anderer Hautfarbe.

Wie bei anderen ACE-Hemmern besteht die Möglichkeit, dass Perindopril den Blutdruck bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe weniger stark senkt als bei Patienten anderer Hautfarbe, möglicherweise weil die Prävalenz eines niedrigen Reninspiegels bei Bluthochdruckpatienten schwarzer Hautfarbe höher ist.

Husten

Bei Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Der Husten zeichnet sich dadurch aus, dass er ohne Auswurf bleibt, hartnäckig ist und nach Absetzen der Therapie abklingt. Bei der differentialdiagnostischen Abklärung von Husten sollte an einen ACE-Hemmer-induzierten Husten gedacht werden.

Chirurgischer Eingriff/Anästhesie

Bei Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen oder im Rahmen einer Anästhesie mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln behandelt werden, kann Perindopril 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

Bei manchen Patienten, die mit ACE-Hemmern einschließlich Perindopril behandelt wurden, ist es zu einem Anstieg der Serumkaliumspiegel gekommen. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie zählen Niereninsuffizienz, eine Verschlechterung der Nierenfunktion, höheres Alter (> 70 Jahre), Diabetes mellitus, interkurrente Ereignisse, insbesondere Dehydratation, akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose und gleichzeitige Einnahme von kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumsupplementen oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder Einnahme von anderen Arzneimitteln, die mit einem Anstieg des Serumkaliumspiegels verbunden sind (z. B. Heparin oder das auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bezeichnete Cotrimoxazol). Die Anwendung von Kaliumsupplementen, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln kann insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliumspiegels führen. Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal tödliche Arrhythmien verursachen. Wenn die gleichzeitige Einnahme der oben genannten Wirkstoffe angemessen erscheint, sollten diese mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle der Serumkaliumspiegel angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Diabetiker

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

Lithium

Die Kombination von Lithium und Perindopril wird im Allgemeinen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Kaliumsparende Arzneimittel, Kaliumsupplemente oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

Eine Kombination von Perindopril mit kaliumsparenden Arzneimitteln, Kaliumsupplementen oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln wird im Allgemeinen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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 einer Hypotonie, Hyperkaliämie und 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:

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit 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).

Im Zusammenhang mit Amlodipin:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise sind nicht erwiesen.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer placebokontrollierten Langzeitstudie mit Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III und IV) war die berichtete Inzidenz von Lungenödem in der mit Amlodipin behandelten Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (siehe Abschnitt 5.1). Calciumkanalblocker wie Amlodipin sind bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse und die Mortalität erhöhen können.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind erhöht. Dosierungsempfehlungen liegen nicht vor. Die Amlodipin-Therapie sollte daher am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden, und zu Beginn der Behandlung sowie bei Dosiserhöhungen ist vorsichtig vorzugehen. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion können eine langsame Dosistitration und eine sorgfältige Überwachung erforderlich sein.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte eine Dosiserhöhung mit Vorsicht durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Amlodipin kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in normaler Dosierung angewendet werden. Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Amlodipin korrelieren nicht mit dem Grad der Nierenfunktionsstörung. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Im Zusammenhang mit Perindopril/Amlodipin

Alle oben aufgeführten Warnhinweise im Zusammenhang mit den Einzelkomponenten gelten auch für die Fixkombination von Perindopril und Amlodipin.

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Im Zusammenhang mit 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 von 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 einer Hyperkaliämie erhöhen: Aliskiren, Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, NSAR, Heparine, Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus, Trimethoprim und dessen Fixkombination mit Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol). Die gleichzeitige Anwendung mit diesen Arzneimitteln erhöht das Risiko einer Hyperkaliämie.

Kontraindizierte Kombinationen (siehe Abschnitt 4.3):

Aliskiren:

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

Extrakorporale Behandlungen:

Extrakorporale Behandlungen, die zum Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen führen, wie zum Beispiel Dialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen (z. B. Polyacrylnitrilmembranen) und LDL-Apherese mit Dextransulfat, aufgrund eines erhöhten Risikos von schweren anaphylaktoiden Reaktionen (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, sollte die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder eines Antihypertensivums aus einer anderen Wirkstoffklasse erwogen werden.

Sacubitril/Valsartan:

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

Von folgenden Kombinationen wird abgeraten (siehe Abschnitt 4.4):

Aliskiren:

Bei anderen Patienten als Diabetikern oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist das Risiko einer Hyperkaliämie und einer Verschlechterung der Nierenfunktion sowie der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität erhöht.

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

In der Literatur wurde darüber berichtet, dass die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit bekannter Atherosklerose, Herzinsuffizienz oder Diabetes mit Endorganschädigung mit einer erhöhten Häufigkeit von Hypotonie, Synkope, Hyperkaliämie und einer Verschlechterung der Nierenfunktion

(einschließlich akutes Nierenversagen) verbunden ist, im Vergleich zur alleinigen Anwendung eines Inhibitors des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.
Eine duale Blockade (z. B. durch Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten) sollte auf bestimmte Einzelfälle mit engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion, des Kaliumspiegels und des Blutdrucks beschränkt werden.

Estramustin:

Es besteht ein erhöhtes Risiko von unerwünschten Wirkungen, z. B. eines angioneurotischen Ödems (Angioödems).

Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol):

Bei Patienten, die gleichzeitig Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) einnehmen, kann das Risiko einer Hyperkaliämie erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4).

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

Hyperkaliämie (potentiell tödlich), vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion (additive hyperkaliämische Wirkungen).

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 Anwendung von Spironolacton bei Herzinsuffizienz siehe unten.

Lithium:

Bei gleichzeitiger Einnahme von Lithium mit ACE-Hemmern wurde über reversible Erhöhungen des Serumlithiumspiegels und Toxizität (schwere Neurotoxizität) 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, hypoglykämische Sulfonamide):

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.

Baclofen:

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

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 Absetzen des Diuretikums oder Erhöhung des Volumens oder der Salzaufnahme, bevor die Behandlung mit niedrigen und schrittweise erhöhten Dosen von Perindopril begonnen wird.

Wenn bei *arterieller Hypertonie* eine vorangegangene Diuretikatherapie zu Salz-/Volumenverlust geführt haben kann, muss entweder das Diuretikum vor Beginn der ACE-Hemmer-Behandlung abgesetzt 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 kongestiver Herzinsuffizienz, die mit Diuretika behandelt wird, sollte die Therapie mit dem ACE-Hemmer in sehr niedriger Dosis aufgenommen werden, nachdem möglicherweise die Dosis des entsprechenden nicht-kaliumsparenden Diuretikums gesenkt wurde. In jedem Fall muss die Nierenfunktion (Serumkreatinin) in den ersten Wochen einer ACE-Hemmer-Behandlung überwacht werden.

Kaliumsparende Diuretika (Eplerenon, Spironolacton):

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

Bei der Behandlung einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II-IV mit einer Ejektionsfraktion von < 40 % und vorangegangener Therapie mit ACE-Hemmern und Schleifendiuretika besteht das Risiko einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie, insbesondere wenn die Verschreibungsempfehlungen für diese Kombination nicht beachtet werden.

Vor Beginn der Therapie mit einer solchen Kombination sollte eine Hyperkaliämie ausgeschlossen und die Nierenfunktion überprüft werden.

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

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) einschließlich 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 NSAR kann das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens und eines erhöhten Serumkaliumspiegels 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 hydriert sein und es sollte erwogen werden, die Nierenfunktion nach Beginn der Kombinationstherapie sowie danach in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren.

Racecadotril

ACE-Inhibitoren (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)

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

Folgende Kombinationen 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 eines Angioödems.

Trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Anästhetika

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Anästhetika, trizyklischer Antidepressiva und Antipsychotika mit ACE-Hemmern kann eine weitere Blutdrucksenkung verursachen (siehe Abschnitt 4.4).

Sympathomimetika:

Sympathomimetika können den antihypertensiven Effekt von ACE-Hemmern 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.

Im Zusammenhang mit Amlodipin

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Amlodipin

CYP3A4-Inhibitoren:

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

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*]).

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.

Dantrolen (Infusion):

Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen ein letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet.

Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, bei Patienten, die anfällig für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden, eine gleichzeitige Gabe von Calciumkanalblockern wie Amlodipin zu vermeiden.

Wirkungen von Amlodipin auf andere Arzneimittel

Tacrolimus:

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Amlodipin besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut, der pharmakokinetische Mechanismus dieser Wechselwirkung ist jedoch nicht vollständig geklärt. Um eine Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei mit Tacrolimus behandelten Patienten, die Amlodipin erhalten, der Tacrolimusspiegel im Blut überwacht und gegebenenfalls die Tacrolimusedosis angepasst werden.

mTOR-Inhibitoren (mTOR = mechanistisches Ziel von Rapamycin):

mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus sind CYP3A-Substrate. Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Hemmer. Bei gleichzeitiger Anwendung von mTOR-Inhibitoren kann Amlodipin die Exposition gegenüber dem mTOR-Inhibitor 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 nach Nierentransplantation, bei denen variable Anstiege der Talspiegelkonzentrationen (durchschnittlich 0 % bis 40 %) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten nach Nierentransplantation sollte bei Anwendung von Amlodipin eine Überwachung der Ciclosporinspiegel erwogen und, falls erforderlich, eine Dosisreduktion von Ciclosporin vorgenommen werden.

Simvastatin:

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

In klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin oder Warfarin.

Im Zusammenhang mit Perindopril/Amlodipin

Antihypertensiva und Vasodilatoren

Eine gleichzeitige Anwendung von Antihypertensiva kann den blutdrucksenkenden Effekt von Perindopril/Amlodipin verstärken. Die gleichzeitige Anwendung von Nitroglycerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann zu einem weiteren Absinken des Blutdrucks führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund der Wirkung der Einzelkomponenten dieses Kombinationspräparats hinsichtlich Schwangerschaft und Stillzeit ergibt sich Folgendes:

Die Anwendung von Perindopril/Amlodipin während des ersten Schwangerschaftstrimesters wird nicht empfohlen. Perindopril/Amlodipin ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

Die Anwendung von Perindopril/Amlodipin während der Stillzeit wird 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:

Im Zusammenhang mit Perindopril

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

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

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten engmaschig auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Im Zusammenhang mit Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft ist nicht erwiesen.

Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren lassen nicht auf schädliche Wirkungen von Amlodipin oder anderen Calcium-Rezeptor-Antagonisten auf die Gesundheit des ungeborenen Kindes schließen. Dennoch besteht das Risiko eines verlängerten Geburtsvorgangs. 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:

Im Zusammenhang mit Perindopril

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

Im Zusammenhang mit Amlodipin

Amlodipin geht 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. Ähnliche Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ gehen in die Muttermilch über.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen fortzuführen/zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Amlodipin fortgeführt/unterbrochen werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Amlodipin-Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität:

Im Zusammenhang mit Perindopril

Es sind keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder die Fertilität bekannt.

Im Zusammenhang mit Amlodipin

Bei einigen Patienten, die mit Calciumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten zum möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

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

Perindopril/Amlodipin können geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Falls Patienten, die Perindopril/Amlodipin einnehmen, an Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Ermüdung oder Übelkeit leiden, kann die

Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein. Vorsicht ist hier angezeigt, speziell zu Beginn der Behandlung oder bei Kombination mit anderen Antihypertensiva.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Perindopril und Amlodipin als Einzelwirkstoffe sind: Ödem, Somnolenz, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Parästhesie, Sehstörungen, Tinnitus, Vertigo, Palpitationen, Hitzegefühl, Hypotonie, Dyspnoe, Husten, Abdominalschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten, Diarrhö, Obstipation, Pruritus, Ausschlag, Schwellung des Knöchels, Muskelkrämpfe, Ermüdung, Asthenie.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen:

Folgende Nebenwirkungen wurden unter der Behandlung mit Perindopril oder Amlodipin, einzeln gegeben, beobachtet und sind nach der MedDRA-Klassifikation nach Systemorganklasse und nach folgenden 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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitskategorien sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit	
		Amlodipin	Perindopril
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie	–	Gelegentlich*
	Leukopenie/Neutropenie	Sehr selten	Sehr selten
	Agranulozytose oder Panzytopenie	–	Sehr selten
	Hämoglobin erniedrigt und Hämatokrit erniedrigt		Sehr selten
	Thrombozytopenie	Sehr selten	Sehr selten
	Hämolytische Anämie bei Patienten mit kongenitalem G6PD-Mangel (siehe Abschnitt 4.4)	–	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Reaktionen	Sehr selten	
Endokrine Erkrankungen	Syndrom der inadäquaten Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (SIADH)	–	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	–	Gelegentlich*
	Hyperkaliämie (nach Absetzen reversibel; siehe Abschnitt 4.4)	–	Gelegentlich*
	Hyponatriämie	–	Gelegentlich*
	Hyperglykämie	Sehr selten	–

Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Gelegentlich	–
	Stimmungsschwankungen/affective Störungen	Gelegentlich	Gelegentlich
	Depression	Gelegentlich	Gelegentlich
	Schlafstörung	–	Gelegentlich
	Verwirrtheit	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz	Häufig	Gelegentlich*
	Schwindelgefühl	Häufig	Häufig
	Kopfschmerzen	Häufig	Häufig
	Dysgeusie	Gelegentlich	Häufig
	Tremor	Gelegentlich	–
	Vertigo	–	Häufig
	Hypästhesie	Gelegentlich	–
	Parästhesie	Gelegentlich	Häufig
	Synkope		Gelegentlich*
	erhöhter Muskeltonus	Sehr selten	–
	periphere Neuropathie	Sehr selten	–
	extrapyramidale Störungen	Nicht bekannt	–
Augenerkrankungen	Sehstörungen	Häufig	Häufig
	Doppeltsehen	Häufig	–
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	Gelegentlich	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	Hitzegefühl, Flush	Häufig	Selten
	Hypotonie (und Folgeerscheinungen einer Hypotonie)	Gelegentlich	Häufig
	Vaskulitis	Sehr selten	Gelegentlich*
	Schlaganfall, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)		Sehr selten
	Raynaud-Phänomen		Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Häufig	Häufig
	Husten	Gelegentlich	Häufig
	Rhinitis	Gelegentlich	Sehr selten
	Bronchospasmus	–	Gelegentlich
	eosinophile Pneumonie	–	Sehr selten
Erkrankungen des	Zahnfleischhyperplasie	Sehr selten	–

Gastrointestinaltrakt	Abdominalschmerz	Häufig	Häufig
	Übelkeit	Häufig	Häufig
	Erbrechen	Gelegentlich	Häufig
	Dyspepsie	Häufig	Häufig
	veränderte Darmentleerungsgewohnheiten	Häufig	–
	Mundtrockenheit	Gelegentlich	Gelegentlich
	Diarrhö	Häufig	Häufig
	Obstipation	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
	Leberenzyme erhöht (meistens wie bei Cholestase)	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	–
	Hyperhidrosis	Gelegentlich	Gelegentlich
	Pruritus	Gelegentlich	Häufig
	Hautausschlag	Gelegentlich	Häufig
	Exanthem	Gelegentlich	–
	Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich	Gelegentlich
	Lichtempfindlichkeitsreaktionen	Sehr selten	Gelegentlich*
	Pemphigoid	–	Gelegentlich*
	Verschlimmerung einer Psoriasis	–	Selten
	Stevens-Johnson-Syndrom	Sehr selten	–
	exfoliative Dermatitis	Sehr selten	–
	toxische epidermale Nekrolyse	Nicht bekannt	–
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schwellung des Knöchels	Häufig	–
	Arthralgie	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Myalgie	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Muskelkrämpfe	Häufig	Häufig
	Rückenschmerzen	Gelegentlich	–
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Störungen bei der Entleerung der Harnblase, Nykturie, erhöhte	Gelegentlich	–

	Häufigkeit des Wasserlassens		
	eingeschränkte Nierenfunktion	–	Gelegentlich
	akutes Nierenversagen	–	Selten
	Anurie/Oligurie	–	Selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Erektionsstörung	Gelegentlich	Gelegentlich
	Gynäkomastie	Gelegentlich	–
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödem	Sehr häufig	–
	peripheres Ödem	–	Gelegentlich*
	Ermüdung	Häufig	–
	Brustkorbschmerz	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Asthenie	Häufig	Häufig
	Schmerzen	Gelegentlich	–
	Unwohlsein	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Fieber	–	Gelegentlich*
Untersuchungen	Gewichtszunahme, Gewichtsverminderung	Gelegentlich	–
	Blutharnstoff erhöht	–	Gelegentlich*
	Kreatinin im Blut erhöht	–	Gelegentlich*
	Bilirubin im Blut erhöht	–	Selten
	Leberenzyme erhöht	–	Selten
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sturz	–	Gelegentlich*

* Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen aus Spontanberichten wurde anhand von Daten aus klinischen Studien 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Informationen zu einer Überdosierung von Perindopril/Amlodipin beim Menschen vor.

Die Erfahrungen mit einer beabsichtigten Überdosierung von Amlodipin beim Menschen sind begrenzt.

Symptome

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine schwerwiegende Überdosierung zu einer ausgeprägten peripheren Vasodilatation und möglicherweise zu Reflextachykardie führen kann. Es wurde über eine ausgeprägte und wahrscheinlich anhaltende systemische Hypotonie bis hin zum tödlichen Schock 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 Wiederbelebungsmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberschuss) zum Erhalt der Durchblutung und der Herzleistung können Auslöser sein.

Behandlung

Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis Amlodipin bedarf es einer aktiven Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems mit 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 nützlich sein, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Calciumglukonat kann zur Aufhebung der Effekte der Calciumkanalblockade von Nutzen sein.

In einigen Fällen kann eine Magenspülung sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu 2 Stunden nach Gabe von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin reduziert wird.

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

Für Perindopril liegen hinsichtlich einer Überdosierung beim Menschen nur begrenzt Daten vor. Zu den Symptomen, die mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern in Verbindung gebracht wurden, zählen Hypotonie, Kreislaufchock, Elektrolytstörungen, Niereninsuffizienz, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindelgefühl, Angst und Husten.

Die Behandlung der Wahl bei Überdosierung ist die intravenöse Infusion herkömmlicher Natriumchloridlösung. Bei auftretender Hypotonie sollte der Patient in Schocklage gebracht werden. Sofern verfügbar, kann eine Infusion mit Angiotensin II und/oder intravenösen Katecholaminen erwogen 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: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker, ATC-Code: C09BB04

Perindopril

Perindopril ist ein Hemmer des Enzyms, das Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt (Angiotensin-Converting-Enzym, ACE). Das Konversionsenzym, oder die Kinase, ist eine Exopeptidase, die nicht nur die Umwandlung von Angiotensin I in den Vasokonstriktor Angiotensin II zulässt, sondern auch den Abbau des Vasodilators Bradykinin zu einem inaktiven Heptapeptid bewirkt. Die Hemmung von ACE bewirkt eine Reduktion von Angiotensin II im Plasma, was zu einer erhöhten Plasma-Reninaktivität (durch Hemmung des negativen Feedbacks der Reninfreisetzung) und zu einer verminderten Sekretion von Aldosteron führt. Da ACE Bradykinin inaktiviert, führt eine Hemmung von ACE ebenfalls zu einer erhöhten Aktivität der zirkulierenden und lokalen Kallikrein-Kinin-Systeme (und somit zur Aktivierung des Prostaglandin-Systems). Dieser Mechanismus trägt möglicherweise zu der blutdrucksenkenden Wirkung der ACE-Hemmer bei und ist teilweise verantwortlich für bestimmte Nebenwirkungen (z. B. Husten).

Perindopril wirkt durch seinen aktiven Metaboliten Perindoprilat. Bei den anderen Metaboliten ist *in vitro* keine Hemmung der ACE-Aktivität nachweisbar.

Hypertonie:

Perindopril ist bei allen Schweregraden der Hypertonie wirksam: leicht, mittelschwer, schwer; es wird eine Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowohl im Liegen als auch im Stehen beobachtet.

Perindopril reduziert den peripheren Gefäßwiderstand und senkt dadurch den Blutdruck. Als Folge nimmt die periphere Durchblutung ohne Einfluss auf die Herzfrequenz zu.

Die renale Durchblutung steigt in der Regel an, während die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) im Allgemeinen unverändert bleibt.

Die maximale blutdrucksenkende Wirksamkeit wird zwischen 4 und 6 Stunden nach einer Einmalgabe erreicht und hält für mindestens 24 Stunden an. Die minimale Wirksamkeit liegt bei etwa 87-100 % der maximalen Wirksamkeit.

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

Das Absetzen der Behandlung führt nicht zu einem Rebound-Effekt.

Perindopril vermindert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Beim Menschen wurde bestätigt, dass Perindopril vasodilatierende Eigenschaften besitzt. Es verbessert die Elastizität der großen Arterien und verringert das Media-Lumen-Verhältnis der kleinen Arterien.

Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit:

Bei der EUROPA-Studie handelte es sich um eine multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie über 4 Jahre.

12.218 Patienten im Alter von über 18 Jahren erhielten randomisiert entweder Perindopril-tert-Butylamin 8 mg (entsprechend 10 mg Perindopril-Arginin) (n = 6.110) oder Placebo (n = 6.108).

Bei der Studienpopulation lag nachweislich eine koronare Herzkrankheit ohne klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz vor. Insgesamt hatten 90 % der Patienten einen Myokardinfarkt und/oder eine koronare Revaskularisation in der Anamnese. Die meisten Patienten erhielten die Studienmedikation zusätzlich zur herkömmlichen Therapie, zu der Thrombozytenaggregationshemmer, Lipidsenker und Betablocker zählten.

Das Hauptkriterium für die Wirksamkeit war ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und/oder Herzstillstand mit erfolgreicher Reanimation. Die Behandlung mit 8 mg Perindopril-tert-Butylamin (entsprechend 10 mg Perindopril-Arginin) einmal täglich führte zu einer signifikanten absoluten Reduktion des primären Endpunkts um 1,9 % (relative Risikoreduktion [RRR] um 20 %, 95 %-KI [9,4; 28,6]; $p < 0,001$).

Bei Patienten mit Myokardinfarkt und/oder Revaskularisation in der Anamnese wurde im Vergleich zu Placebo eine absolute Reduktion des primären Endpunkts um 2,2 % festgestellt, dies entsprach einer RRR um 22,4 % (95 %-KI [12,0; 31,6]; $p < 0,001$).

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 die renalen und/oder kardiovaskulären Endpunkte und die Mortalität, während im Vergleich zur Monotherapie ein höheres Risiko einer Hyperkaliämie, akuten Nierenschädigung und/oder einer Hypotonie 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 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von Interesse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Amlodipin

Amlodipin ist ein Calciumantagonist vom Dihydropyridin-Typ, 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, wird jedoch durch folgende zwei Wirkungen bestimmt:

1. Amlodipin erweitert die peripheren Arteriolen und senkt dadurch den peripheren Gesamtwiderstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss. Diese Entlastung des Herzens verringert den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.
2. Wahrscheinlich bewirkt Amlodipin auch eine Dilatation der wichtigsten koronaren Arterien und Arteriolen. Durch diese Dilatation wird die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Prinzmetal-Angina verstärkt.

Bei Hypertonikern führt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin zu einer klinisch signifikanten Senkung des Blutdrucks (im Liegen und im Stehen) über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist bei Amlodipin-Gabe 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 pektanginösen Beschwerden sowie bis zur ST-Strecken-Senkung um 1 mm. Amlodipin senkt die Häufigkeit von Angina-pectoris-Anfällen und den Bedarf an Glyceryltrinitrat-Tabletten.

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

Um neuere Therapieansätze zu vergleichen, wurde die Studie ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) durchgeführt, in der Amlodipin oder ein ACE-Hemmer als First-Line-Therapie mit dem Thiaziddiuretikum Chlortalidon bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie verglichen wurden. Zwischen der Amlodipin-Therapie und der Chlortalidon-Therapie ergab sich hinsichtlich der kardiovaskulären Ergebnisse kein signifikanter Unterschied.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Perindopril und Amlodipin aus Perindopril/Amlodipin unterscheiden sich nicht signifikant von der Geschwindigkeit und dem Ausmaß der Resorption von Perindopril und Amlodipin aus den jeweiligen Tablettenformulierungen.

Perindopril

Resorption

Perindopril wird nach oraler Gabe schnell resorbiert und die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von einer Stunde erreicht. Die Plasmahalbwertszeit von Perindopril beträgt 1 Stunde.

Perindopril ist ein Prodrug. 27 % der eingenommenen Perindopril-Dosis erreichen den Blutstrom in Form des aktiven Metaboliten Perindoprilat. Zusätzlich zu dem aktiven Perindoprilat gibt es fünf weitere Metaboliten von Perindopril, die alle inaktiv sind. Die maximale 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 tägliche Einzeldosis am Morgen vor dem Essen eingenommen werden.

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

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von ungebundenem 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, Niereninsuffizienz

Die Elimination von Perindoprilat ist bei älteren Patienten und bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz vermindert (siehe Abschnitt 4.2). Daher gehört die häufige Kontrolle von Kreatinin und Kalium zur üblichen medizinischen Behandlung.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

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

Amlodipin

Resorption, Verteilung, Plasmaproteinbindung

Nach oraler Gabe therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen im Blut nach 6 bis 12 Stunden erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt schätzungsweise 64 bis 80 %. Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 21 l/kg. *In-vitro*-Versuche haben gezeigt, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipins an Plasmaproteine gebunden sind.

Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Biotransformation/Elimination

Die terminale Plasmaeliminationshalbwertszeit 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 % als Metaboliten ausgeschieden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen nur sehr begrenzte 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.

Ältere Patienten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Perindopril

In Studien zur chronischen oralen Toxizität (Ratten und Affen) hat sich die Niere als Zielorgan herausgestellt, wobei die Schädigung reversibel ist.

Im Rahmen von *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien wurde keine Mutagenität 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 schädliche Auswirkungen auf die späte fetale Entwicklung besitzen, die bei Nagern und Kaninchen zum Absterben der Feten und kongenitalen Effekten führen: So wurden Nierenschäden sowie eine erhöhte peri- und postnatale Mortalität beobachtet.

In Langzeitstudien an Ratten und Mäusen wurde keine Kanzerogenität festgestellt. Die Fertilität war weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten beeinträchtigt.

Amlodipin

Kanzerogenität, Mutagenität, Beeinträchtigung der Fertilität

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 ähnlich und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen klinischen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) lag nahe an der von Mäusen tolerierten Maximaldosis, jedoch nicht an der von Ratten.

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

Studien zur Reproduktionstoxizität haben gezeigt, dass Calciumantagonisten bei mehreren Tierarten embryotoxische und/oder teratogene Wirkungen haben, die sich in erster Linie als distale Skelettfehlbildungen äußern.

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, wurden sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

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

*Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose Typ 200XLM, mikrokristalline Cellulose Typ 112, Carboxymethylstärke-Natrium Typ A, kolloidales, wasserfreies Siliciumdioxid, Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PA/Al/PVC//Al-Folie): 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 und 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

Acino AG
Leopoldstraße 115
80804 München
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2202675.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

27-10-2021

10. STAND DER INFORMATION

November 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig