Amlessa 4 mg/5 mg; - 4 mg/10 mg; - 8 mg/5 mg; - 8 mg/10 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amlessa 4 mg/5 mg Tabletten
Amlessa 4 mg/10 mg Tabletten
Amlessa 8 mg/5 mg Tabletten
Amlessa 8 mg/10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Amlessa 4 mg/5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 4 mg Perindopril-Erbumin (entsprechend 3,34 mg Perindopril) und 5 mg Amlodopin (als Amlodipinbesilat).

Amlessa 4 mg/10 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 4 mg Perindopril-Erbumin (entsprechend 3,34 mg Perindopril) und 10 mg Amlodopin (als Amlodipinbesilat).

Amlessa 8 mg/5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 8 mg Perindopril-Erbumin (entsprechend 6,68 mg Perindopril) und 5 mg Amlodopin (als Amlodipinbesilat).

Amlessa 8 mg/10 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 8 mg Perindopril-Erbumin (entsprechend 6,68 mg Perindopril) und 10 mg Amlodopin (als Amlodipinbesilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Amlessa 4 mg/5 mg Tabletten:
weiße bis fast weiße, runde, leicht bikonvexe Tabletten mit abgeschrägten Kanten, mit der Prägung U 1 auf einer Seite der Tablette, Durchmesser: 7 mm

Amlessa 4 mg/10 mg Tabletten:
weiße bis fast weiße, kapselförmige, bikonvexe Tabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite. Die Tabletten haben die Prägung U auf der einen Seite und 2 auf der anderen Seite der Bruchkerbe. Abmessungen: 12,5 mm x 5,5 mm. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Amlessa 8 mg/5 mg Tabletten:
weiße bis fast weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit abgeschrägten Kanten, mit der Prägung U 3 auf einer Seite der Tablette, Durchmesser: 9 mm

Amlessa 8 mg/10 mg Tabletten:
weiße bis fast weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit abgeschrägten Kanten und Bruchkerbe auf einer Seite. Die Tabletten haben die Prägung U auf der einen Seite und 4 auf der anderen Seite der Bruchkerbe. Durchmesser: 9 mm. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Amlessa wird angewendet als Substitutionstherapie zur Behandlung der essentiellen Hypertonie und/oder stabilen koronaren Arterienkrankheit bei Patienten, die bereits mit der gleichzeitigen Gabe von Perindopril und Amlodipin im selben Dosierungsbereich wie in der Kombination eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist eine Tablette täglich.
Die feste Dosiskombination ist für die Initialtherapie nicht geeignet.

Sollte eine Änderung der Dosierung erforderlich sein, kann die Dosierung von Amlessa verändert werden oder es kann die Dosisanpassung der Einzelkomponenten in Betracht gezogen werden.

Besondere Patientengruppen

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

Die Eliminierung von Amlessa ist bei älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vermindert. Deshalb gehört zur normalen ärztlichen Praxis eine regelmäßige Kontrolle von Kreatinin und Kalium.

Amlessa kann bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance $\geq$ 60 ml/min angewendet werden und ist nicht geeignet für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance $\leq$ 60 ml/min. Bei diesen Patienten wird eine individuelle Dosisanpassung der Einzelkomponenten empfohlen.

Amlodipin wird in ähnlicher Dosierung in älteren und jüngeren Patienten gleich gut toleriert. Bei älteren Patienten ist keine Dosianpassung notwendig, jedoch sollte eine Erhöhung der Dosis mit Vorsicht erfolgen. Änderungen der Amlodipin Plasmakonzentration korrelieren nicht mit dem Schweregrad der eingeschränkten Nierenfunktion. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)

Für Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung 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 Initialdosis und Erhaltungsdosis bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zu bestimmen, sollte eine individuelle Dosisanpassung der Einzelkomponenten Amlodipin und Perindopril vorgenommen werden. Die Pharmakokinetik von Amlodipin wurde bei schweren Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Die Therapie mit Amlodipin sollte bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen mit der geringsten Dosis eingeleitet und langsam angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Amlessa sollte bei Kindern unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Perindopril und Amlodipin in Kombination bei Kindern unter 18 Jahren nicht nachgewiesen ist.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Eine Tablette am Tag sollte als Einzeldosis, bevorzugt am Morgen und vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Die Perindopril-Komponente betreffend

- Überempfindlichkeit gegen Perindopril oder jeden anderen ACE-Hemmer
- Angioödem in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorausgegangenen ACE-Hemmer-Therapie
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Gleichzeitige Anwendung von Amlessa und Aliskiren bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Amlessa darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Extrakorporale Behandlungen, bei denen Blut mit negativ geladenen Oberflächen in Kontakt kommt (siehe Abschnitt 4.5)
- Signifikante bilaterale Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei Einzelniere (siehe Abschnitt 4.4)

Die Amlodipin-Komponente betreffend
- Schwere Hypotonie,
- Überempfindlichkeit gegen Amlodipin oder jedes andere Dihydropyridinderivat
- Schock, einschließlich kardiogener Schock
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. hochgradige Aortenstenose)
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt

Amlessa betreffend
Alle Kontraindikationen die Einzelkomponenten betreffend, wie oben aufgeführt, treffen auch auf die Fixkombination Amlessa zu.
- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Alle Warnhinweise die Einzelkomponenten betreffend, wie unten aufgeführt, treffen auch auf die Fixkombination Amlessa zu.

Die Perindopril-Komponente betreffend

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 Amlessa 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 ergriffen 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 Angioödem in der Anamnese, das nicht durch einen ACE-Hemmer bedingt war, kann ein erhöhtes Risiko eines Angioödems bei der Anwendung von einem ACE-Hemmer 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).

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

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

Anaphylaktoide Reaktionen während LDL (low density lipoprotein)-Apherese:
Selten traten bei Patienten, die ACE-Inhibitoren während einer LDL (low density lipoprotein)-Apherese mit Dextransulfat eingenommen haben, anaphylaktoide Reaktionen auf. Diese Reaktionen wurden durch vorübergehendes Absetzen des ACE-Inhibitors vor jeder Apherese vermieden.

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. Wenn Perindopril bei solchen Patienten angewendet wird, ist eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl angeraten und die Patienten müssen instruiert werden, jegliche Anzeichen einer Infektion (z. B. Halsentzündung, Fieber) zu melden.

Renovaskuläre Hypertonie
Es besteht ein erhöhtes Risiko einer Hypotonie und Niereninsuffizienz, wenn Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder einer Arterienstenose einer Einzelniere mit ACE-Hemmern behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Diuretika kann ein verstärkender Faktor sein. Der Verlust der Nierenfunktion könnte auch bei Patienten mit einseitiger Stenose der Nierenarterie eine nur geringfügige Änderung des Kreatinin im Serum bewirken.

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 engmaschi-

ger 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 Aldosteronismus
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. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit ACE-Hemmer sofort beendet und, falls erforderlich, mit einer Alternativbehandlung begonnen werden (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, sondern tritt eher bei Patienten mit reduziertem Plasmavolumen, verursacht z. B. durch Diuretika, kochsalzarme Diät, Dialyse, Diarrhö oder Erbrechen oder bei 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 Amlessa 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 sollte, wenn nötig, eine isotonische Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) (intravenöse Infusion) erhalten. Eine vorübergehend auftretende Hypotonie ist keine Kontraindikation für weitere Dosen, deren Gabe gewöhnlich problemlos erfolgen kann, sobald sich der Blutdruck nach einer Volumenexpansion wieder erhöht hat.

Aorten-und Mitralklappenstenose/ Hypertrophe Kardiomyopathie:
Perindopril, wie auch andere ACE-Hemmer, sollte bei Patienten mit Mitralklappenstenose und Abflussbehinderung aus dem linken Ventrikel, wie z. B. Aortenstenose oder hypertropher kardiomyopathie, mit Vorsicht gegeben werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion:
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) wird eine individuelle Dosisanpassung mit den Einzelkomponenten empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Routineüberwachung der Kalium- und Kreatinin-Werte sind Bestandteil der normalen medizinischen Versorgung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (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.

Eingeschränkte Leberfunktion:
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 eine entsprechende Nachbehandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8).

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

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).

Die Amlodipin-Komponente betreffend:

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz:
Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten.

In einer Langzeit, Placebo-kontrollierten Studie in Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III und IV) war die berichtete Inzidenz von Lungenödemen in der mit Amlodipin behandelten Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (siehe Abschnitt 5.1). Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse und das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:
Die Halbwertszeit von Amlodipin ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verlängert und die AUC-Werte sind höher; Dosisempfehlungen bestehen nicht. Amlodipin sollte daher 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 eine engmaschige Überwachung notwendig sein.

Anwendung bei älteren Patienten:
Bei älteren Patienten sollte eine Dosiserhöhung mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Anwendung bei Niereninsuffizienz:
Amlodipin kann bei Patienten mit Nierenversagen in normaler Dosierung angewendet werden. Veränderungen der Plasmakonzentration von Amlodipin korrelieren nicht mit dem Grad der Nierenfunktionsstörung. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Amlessa betreffend:
Alle Warnhinweise die Einzelkomponenten betreffend, wie oben aufgeführt, beziehen sich auch auf die Fixkombination Amlessa.

Wechselwirkungen
Die gleichzeitige Einnahme von Amlessa mit Lithium, kaliumsparenden Diuretika oder Kaliumsupplementen wird nicht empfohlen.

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
Die Perindopril-Komponente betreffend

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 Fixkombinationen mit Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol). Die gleichzeitige Anwendung von Viacoram 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
Bei extrakorporalen Behandlungen, die zum Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Flächen führen, wie zum Beispiel Dialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen (z. B. Polyacrylnitrilmembranen) und LDL (low density lipoprotein)-Apherese mit Dextransulfat besteht ein erhöhtes Risiko für schwere anaphylaktoide Reaktionen (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, sollte die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder einer anderen Antihypertensiva-Klasse erwogen werden.

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen
Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).
.
Die gleichzeitige Anwendung ist nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4)

Aliskiren
Für Patienten, ausgenommen jene Patienten die unter Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion leiden, ist das Risiko für das Auftreten einer Hyperkaliämie, eine Verschlechterung der Nierenfunktion sowie die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erhöht.

Gleichzeitige Therapie mit ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten
In der Literatur wurde davon berichtet, dass bei Patienten mit bekannter Arteriosklerose, Herzinsuffizienz oder Diabetes mit Endorganschädigung die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten mit einer erhöhten Häufigkeit von Hypotonie, Synkope, Hyperkaliämie und einer Verschlechterung der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) verbunden ist, im Vergleich zur Anwendung eines einzelnen RAAS-Wirkstoffes. Eine duale Blockade (z. B. durch Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten) ist auf bestimmte Einzelfälle mit engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion, des Kalium-Spiegels und des Blutdrucks zu beschränken.

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

Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol)
Patienten, die eine gleichzeitige Behandlung mit Co-Trimoxazol (Trimethoprim/ Sulfamethoxazol) erhalten, könnten ein erhöhtes Risiko für eine Hyperkaliämie haben (siehe Abschnitt 4.4).

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel
Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Perindopril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Sal-

zersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Perindopril zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Perindopril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

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

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

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
Reversible Erhöhungen der Serum-Lithiumkonzentrationen und Toxizität wurden bei gleichzeitiger Einnahme mit ACE-Hemmern berichtet. Die Anwendung von Perindopril mit Lithium wird nicht empfohlen. Falls aber die Kombination notwendig erscheint, sollte der Serum-Lithiumspiegel sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

<u>*Die gleichzeitige Anwendung erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen*</u>

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 Absetzen des Diuretikums, durch Volumenerhöhung oder Salzeinnahme vor Therapiebeginn mit niedriger und schrittweiser Dosiserhöhung von Perindopril.

Wenn bei *arterieller Hypertonie* eine vorangegangene Diuretikatherapie zu Salz-/Volumenverlust geführt haben kann, muss entweder das Diuretikum vor Beginn der Behandlung mit dem ACE-Inhibitor abgesetzt werden, in diesem Fall kann darauf eine Therapie mit einem nicht-kaliumsparendes Diuretikum erneut wiederangesetzt werden, oder der ACE-Hemmer muss mit einer niedrigen Dosis begonnen und dann schrittweise erhöht werden.

Bei Patienten mit kongestivem kardialen Versagen, die mit Diuretika behandelt werden, ist die Behandlung mit einem ACE-Hemmer in sehr niedriger Dosierung zu beginnen, wenn möglich nach Reduktion der Dosis des begleitenden nicht-kaliumsparenden Diuretikums.

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

Kaliumsparende Diuretika (Eplerenon, Spironolacton)
Kombination von Eplerenon oder Spironolacton bei einer Dosierung von 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 mit dieser Kombination ist die Abwesenheit einer Hyperkaliämie und einer Nierenfunktionsstörung zu überprüfen.

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

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen
Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (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 NSAR 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.

<u>*Die gleichzeitige Anwendung erfordert gewisse Vorsichtsmaßnahmen*</u>

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 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.

Die Amlodipin-Komponente betreffend

<u>*Die gleichzeitige Anwendung ist nicht empfohlen:*</u>

Dantrolen (Infusion): Im Tiermodell wurden 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 denjenigen 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 und eine Dosisanpassung notwendig werden.

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

Die gleichzeitige Anwendung erfordert gewisse Vorsichtsmaßnahmen:

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung anderer Arzneimittel mit antihypertensiven Eigenschaften.

Tacrolimus: Bei gleichzeitiger Verabreichung von Amlodipin besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut. Um die Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei mit Tacrolimus behandelten Patienten, die Amlodipin erhalten, der Tacrolimusspiegel im Blut überwacht und gegebenenfalls die Tacrolimusdosis angepasst werden.

mTOR (mechanistic target of Rapamycin)-Inhibitoren: TOR-Inhibitoren, wie z. B. Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus, sind CYP3ASubstrate und Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Amlodipin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit mTOR-Inhibitoren die mTOR-Inhibitoren-Exposititon 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 Interaktionsstudien hat Amlodipin nicht die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin oder Warfarin beeinflusst.

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

Amlessa betreffend:

Die gleichzeitige Anwendung erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen:

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

Die gleichzeitige Anwendung erfordert gewisse Vorsichtsmaßnahmen:

– Antihypertensiva (wie z. B. Beta-Blocker) und Vasodilatatoren:

– Eine gleichzeitige Anwendung dieser Stoffe kann den blutdrucksenkenden Effekt von Perindopril und Amlodipin verstärken.

– Die gleichzeitige Anwendung von Nitroglycerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatatoren kann zu einem weiteren Absinken des Blutdrucks führen 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: erhöhte antihypertensive Wirkung und erhöhtes Risiko für eine orthostatische Hypotension.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Amlessa wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen. Während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist Amlessa kontraindiziert.

Amlessa wird während der Stillzeit nicht empfohlen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Amlessa 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 Abschnitte 4.3 und 4.4).

Amlodipin
Die Sicherheit von Amlodipin in der Schwangerschaft ist nicht erwiesen.

Tierexperimentelle Studien haben bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (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 die Anwendung von Amlessa 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. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Amlodipin zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Amlodipin Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

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 Amlessa 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 an Schwindel, Kopfschmerzen, Ermüdung, Abgeschlagenheit 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 folgenden Nebenwirkungen wurden unter der Behandlung mit Perindopril oder Amlodipin. Einzeln gegeben, am häufigsten berichtet: Ödeme, Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen (vor allem zu Behandlungsbeginn), Geschmacksstörungen, Parästhesie, Sehverschlechterung (einschließlich Doppeltsehen), Tinnitus, Vertigo, Palpitationen, Flush, Hypotonie (und Folgeerscheinungen einer Hypotonie), Dyspnoea, Husten, abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten, Diarrhö, Verstopfung, Pruritus, Ausschlag, Exanthem, Gelenkschwellungen (Knöchelschwellungen), Muskelspasmen, Asthenie, Ermüdung.

b. 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 (≥1/10)
- häufig (≥1/100, <1/10)
- gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)
- selten (≥1/10.000, <1/1.000)
- sehr selten (<1/10.000)
- nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

In jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen mit abnehmender Schwere aufgeführt.

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	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 kongenitalem G6PD Mangel (siehe Abschnitt 4.4)	-	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Sehr selten	Gelegentlich
Endokrine Erkrankungen	Syndrom der inadäquaten Ausschüttung von antidiure-		Selten

	tischem Hormon (SIADH)		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperkaliämie reversibel nach dem Absetzen (siehe Abschnitt 4.4)	-	Gelegentlich*
	Hyperglykämie,	Sehr selten	-
	Hyponatriämie	-	Gelegentlich*
	Hypoglykämie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	-	Gelegentlich*
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Gelegentlich	-
	Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst)	Gelegentlich	Gelegentlich
	Depression	Gelegentlich	Gelegentlich
	Schlafstörungen	-	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Schläfrigkeit (vor allem zu Behandlungsbeginn)	Häufig	-
	Schwindel (vor allem zu Behandlungsbeginn)	Häufig	Häufig
	Kopfschmerzen (vor allem zu Behandlungsbeginn)	Häufig	Häufig
	Geschmacksstörungen	Gelegentlich	Häufig
	Tremor	Gelegentlich	-
	Hypästhesie	Gelegentlich	-
	Parästhesie	Gelegentlich	Häufig
	Synkope	Gelegentlich	Gelegentlich
	Verwirrtheit	Selten	Sehr selten
	Hypertonie	Sehr selten	-
	periphere Neuropathie	Sehr selten	-
	zerebrovaskulärer Insult, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	-	Sehr selten
	extrapyramidale Störungen (extrapyramidales Syndrom)	Nicht bekannt	-
Augenerkrankungen	Sehverschlechterung	Häufig	Häufig
	Doppeltsehen	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	Flush	Häufig	Selten
	Hypotonie (und Folgeerscheinungen einer Hypotonie)	Gelegentlich	Häufig
	Vasculitis	Sehr selten	Gelegentlich*
	Raynaud-Phänomen	-	Nich bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoea	Häufig	Häufig
	Husten	Gelegentlich	Häufig
	Bronchospasmus	-	Gelegentlich
	eosinophile Pneumonie	-	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gingival hyperplasia	Sehr selten	-
	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
	Pancreatitis	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
	Erhöhte Leberenzyme (meist konsistent mit 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	-
	Schwitzen	Gelegentlich	Gelegentlich
	Pruritus	Gelegentlich	Häufig
	Ausschlag, Exanthem	Gelegentlich	Häufig
	Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich	Gelegentlich
	Pemphigoid	-	Gelegentlich*
	Psoriasis Verschlechterung	-	Selten
	Stevens-Johnson-Syndrom	Sehr selten	-
	exfoliative Dermatitis	Sehr selten	-
	Lichtempfindlichkeitsreaktionen	Sehr selten	Gelegentlich*
	toxische epidermale Nekrolyse	Nicht bekannt	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelenkschwellungen (Knöchelschwellungen)	Häufig	-
	Arthralgie	Gelegentlich	
	Myalgie	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Muskelspasmen	Häufig	Häufig
	Rückenschmerzen	Gelegentlich	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Störungen beim Wasserlassen, Nykturie, Pollakisurie	Gelegentlich	-
	Nierenversagen	-	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*
	Ermüdung	Häufig	-
	Thoraxschmerzen	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Asthenie	Häufig	Häufig
	Schmerzen	Gelegentlich	-
	Unwohlsein	Gelegentlich	Gelegentlich*
	Pyrexie	-	Gelegentlich*
Untersuchungen	Gewicht erhöht, Gewicht erniedrigt	Gelegentlich	-
	Blutharnstoff erhöht	-	Gelegentlich*
	Kreatinin im Blut erhöht	-	Gelegentlich*
	Bilirubin im Blut erhöht	-	Selten
	Leberenzymwerte erhöht	-	Selten
	Hämoglobin erniedrigt, Hämatokrit erniedrigt	--	Sehr selten
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Stürze	-	Gelegentlich*

* Die Häufigkeit für unerwünschte Ereignisse 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 gibt keine Information zur Überdosierung von Amlessa beim Menschen.

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

Symptome: Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine schwerwiegende Überdosierung zu einer ausgeprägten peripheren Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Ausgeprägte und wahrscheinlich anhaltende systemische Hypotonie, im Extremfall bis zum Schock, der auch tödlich sein kann, wurde 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 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 nützlich sein, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat 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 Einnahme 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, Kreislaufschock, Elektrolytstörungen, Niereninsuffizienz, 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: Substanzen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker, ATC Code: C09BB04.

Perindopril

Perindopril ist ein Hemmstoff des Enzyms, welches Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt (Angiotensin Converting Enzym ACE). Das Konversionsenzym, oder Kinase, ist eine Exopeptidase, die sowohl Angiotensin I in das vasokonstriktorische 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 ist über seinen aktiven Metaboliten Perindoprilat wirksam. Die anderen Metaboliten zeigen *in vitro* keine Hemmung der ACE-Aktivität.

Hypertonie:

Perindopril ist bei allen Schweregraden der Hypertonie wirksam: leicht, mäßig und schwer; es ist eine Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowohl in liegender, als auch in stehender Position festzustellen.

Perindopril senkt den peripheren Gefäßwiderstand, was zu einer Senkung des systemischen Blutdrucks führt. Infolgedessen steigt die periphere Durchblutung, ohne dass sich dies auf die Herzfrequenz auswirkt.

In der Regel steigt der renale Blutfluss normalerweise ohne Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Die antihypertensive Wirkung erreicht ihr Maximum zwischen 4 und 6 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis und hält über mindestens 24 Stunden an; die bleibende Wirkung entspricht ungefähr 87 % bis 100 % Prozent im Vergleich zur Wirkungsspitze.
Die Blutdrucksenkung tritt rasch ein. Bei Patienten, die auf Perindopril ansprechen, wird die Normalisierung des Blutdrucks innerhalb eines Monats erreicht und hält an, ohne dass es zur Tachyphylaxie kommt.
Das Absetzen der Behandlung führt nicht zu einem Rebound-Effekt.

Perindopril mildert die Linksherzhypertrophie.

Es wurde bestätigt, dass Perindopril beim Menschen vasodilatatorische Eigenschaften hat. Es verbessert die Elastizität der großen Arterien und senkt die Media-Lumen-Ratio der kleinen Arterien.

Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit:

Die EUROPA-Studie war eine multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte klinische Multicenter-Studie, die über einen Zeitraum von 4 Jahren lief. Zwölftausendzweihundertachtzehn (12.218) Patienten über 18 Jahren wurden zwecks Einnahme von Perindopril-Erbumin 8 mg (äquivalent zu 10 mg Perindopril Arginin) (n=6.110) bzw. Placebo (n=6.108) randomisiert.
Bei der Studienpopulation war die Diagnose einer koronaren Herzkrankheit bestätigt, wobei keinerlei klinische Anzeichen einer Herzinsuffizienz bestanden. Insgesamt hatten 90 % der Patienten in der Vorgeschichte einen Myokardinfarkt erlitten und/oder sich einer Revaskularisation unterzogen. Die Mehrheit der Patienten erhielt die Studienmedikation zusätzlich zur konventionellen Therapie, die aus Blutgerinnungshemmern, lipidsenkenden Wirkstoffen und Beta-Blockern bestand.
Das Hauptwirksamkeitskriterium bestand in der Kombination aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und/oder Herzstillstand mit erfolgreicher Wiederbelebung. Die Behandlung mit Perindopril-Erbumin 8 mg (äquivalent zu 10 mg Perindopril Arginin) einmal täglich führte zu einer signifikanten absoluten Senkung des primären Endpunktes um 1,9 % (relative Risikoreduktion [RRR] von 20 %, 95 % CI [9.4; 28.6] – p<0,001).
Bei Patienten mit einem Myokardinfarkt und/oder Revaskularisation in der Vorgeschichte wurde im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des primären Endpunktes eine absolute Senkung um 2,2 % beobachtet, was einer Blutdrucksenkung um 22,4 % entspricht (95 % CI [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.

Daten aus klinischen Studien zur dualen Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

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
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 direkten relaxierenden Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur. Die genaue Wirkungsweise, durch die Amlodipin antianginös wirkt, ist noch nicht vollständig bekannt, es verringert die Ischämie jedoch durch folgende zwei Wirkungen:

– Amlodipin erweitert die peripheren Arteriolen und 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.

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 Wirkungseintritts ist bei Amlodipingabe nicht mit akutem Blutdruckabfall zu rechnen.

Bei Patienten mit Angina pectoris bewirkt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin eine Erhöhung der Belastungsdauer, eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der Beschwerden sowie der Zeit bis zur ST-Strecken-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.

Patienten mit koronarer Herzkrankheit:
In einer unabhängigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multizenterstudie mit 1.997 Patienten (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurences 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 und 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.

Tabelle 1. Häufigkeit signifikanter klinischer Ergebnisse in CAMELOT

	Kardiovaskuläre Ereignisse, Anzahl (%)			Amlopidin vs. Placebo	
Ergebnisse	Amlopidin	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (95% KI)	*P*-Wert
Primärer Endpunkt					
unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Einzelne Ereignisse					
Revaskularisation der Koronararterien	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Krankenhauseinweisung 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	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-	0,27

				12,7)	
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)	n.z.	0,04
Neu aufgetretene periphere Gefäßkrankheit	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz:

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Grad 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-Stadien 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-Stadien III und IV ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer suggestiven oder 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 Lungenödemen in Verbindung gebracht.

Studie zur Vorbeugung eines Herzinfarktes (ALLHAT):

Die randomisierte doppelblinde Studie ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) wurde durchgeführt, um die Auswirkungen neuer Therapieansätze auf Mortalität und Morbidität zu vergleichen: täglich 2,5 bis 10 mg Amlodipin (Calciumkanalblocker) oder 10 bis 40 mg Lisinopril (ACE-Hemmer) als First-Line-Therapie im Vergleich mit dem Thiaziddiuretikum Chlortalidon (12,5 bis 25 mg täglich) bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie.

In diese Studie wurden insgesamt 33.357 Hypertoniepatienten 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-C < 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 nicht tödlichem Myokardinfarkt. Zwischen der Amlodipintherapie und der Chlortalidontherapie ergab sich hinsichtlich des primären Endpunkts kein signifikanter Unterschied: RR 0,98; 95 %-KI (0,90-1,07) p=0,65. Bei den sekundären Endpunkten war die Häufigkeit von Herzinsuffizienz (Bestandteil eines zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipingruppe im Vergleich mit der Chlortalidongruppe signifikant höher (10,2 % vs. 7,7 %; RR 1,38; 95 %-KI [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 %-KI [0,89-1,02] p=0,2.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Perindopril und Amlodipin aus Amlessa 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 im Plasma 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, Niereninsuffizienz

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

Leberfunktionsstörung

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 beträgt etwa 64 bis 80 %. Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 21 l/kg. *In vitro*-Versuche haben gezeigt, 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 metabolisiert. Im Urin werden 10 % der unveränderten Substanz 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. Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz waren für die Patienten Altersgruppe wie erwartet.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Lebererkrankungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). 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 nachteilige Effekte in der späten fetalen Entwicklung verursachen, die bei Nagern und Kaninchen zum Tod des Fötus 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/m^2) 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 Spermiendichte und eine Verringerung reifer Spermatiden 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 gleich viel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m^2) 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
Natriumhydrogencarbonat
Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Temperatur-Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Blisterpackung (OPA/Al/PVC//Al-Folie): 10, 30, 60, 90 und 100 Tabletten, in einer Faltschachtel.
Perforierte Einzeldosis-Blisterpackung (OPA/Al/PVC//Al-Folie): 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1 Tabletten, in einer Faltschachtel.

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
TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Tel.: (04721) 606-0
Fax: (04721) 606-266
E-Mail: info@tad.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN
Amlessa 4 mg/5 mg Tabletten: 97707.00.00
Amlessa 4mg/10 mg Tabletten: 97708.00.00
Amlessa 8 mg/5 mg Tabletten: 97709.00.00
Amlessa 8 mg/10 mg Tabletten: 97710.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG
24. Oktober 2017

10. STAND DER INFORMATION
Juni 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG
Verschreibungspflichtig