

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Arplexam 2,5 mg/0,625 mg/5 mg Filmtabletten

[Arplexam 5 mg/1,25 mg/5 mg Filmtabletten]

[Arplexam 5 mg/1,25 mg/10 mg Filmtabletten]

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 1,6975 mg Perindopril entsprechend 2,5 mg Perindopril-Arginin, 0,625 mg Indapamid und 6,935 mg Amlodipinbesilat entsprechend 5 mg Amlodipin.

[Eine Filmtablette enthält 3,395 mg Perindopril entsprechend 5 mg Perindopril-Arginin, 1,25 mg Indapamid und 6,935 mg Amlodipinbesilat entsprechend 5 mg Amlodipin.]

[Eine Filmtablette enthält 3,395 mg Perindopril entsprechend 5 mg Perindopril-Arginin, 1,25 mg Indapamid und 13,870 mg Amlodipinbesilat entsprechend 10 mg Amlodipin.]

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Arplexam 2,5/0,625/5 mg: weiße, längliche Filmtablette, 8,5 mm lang und 4,5 mm breit, mit der Prägung  auf einer Seite und  auf der anderen Seite.

Arplexam 5/1,25/5 mg: weiße, längliche Filmtablette, 9,75 mm lang und 5,16 mm breit, mit der Prägung  auf einer Seite und  auf der anderen Seite.

Arplexam 5/1,25/10 mg: weiße, längliche Filmtabletten, 10,7 mm lang und 5,66 mm breit, mit der Prägung  auf einer Seite und  auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Arplexam wird verwendet als Substitutionstherapie zur Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Patienten, die bereits mit Perindopril / Indapamid als Kombinationspräparat und Amlodipin in denselben Stärken behandelt wurden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Eine Filmtablette Arplexam pro Tag als Einzeldosis, vorzugsweise morgens und vor einer Mahlzeit einzunehmen.

Das Kombinationspräparat ist nicht zur Initialtherapie geeignet.

Wenn eine Änderung der Dosierung erforderlich ist, sollte eine Titration mit den einzelnen Komponenten durchgeführt werden.

#### Besondere Patientengruppen

*Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4)*

Bei schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-clearance unter 30 ml/min) ist die Behandlung kontraindiziert. Bei Patienten mit einer moderaten eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-clearance 30-60 ml/min) sind Arplexam-Dosen mit 10 mg/2,5 mg/5 mg und

10 mg/2,5 mg/10 mg kontraindiziert. Es ist empfohlen die Behandlung mit einer angemessenen Dosis der freien Kombination zu beginnen.

Die übliche medizinische Kontrolle wird eine häufige Beobachtung von Kreatinin und Kalium beinhalten.

Die gleichzeitige Anwendung von Perindopril mit Aliskiren ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (siehe Abschnitt 4.3).

*Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2)*

Bei schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Behandlung kontraindiziert.

Bei Patienten mit einer leichten bis moderaten eingeschränkten Leberfunktion sollte Arplexam mit Vorsicht angewendet werden, da keine Dosierungsempfehlungen für Amlodipin bei diesen Patienten vorliegen.

*Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.4)*

Die Ausscheidung von Perindoprilat ist bei älteren Patienten verringert (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten können mit Arplexam der Nierenfunktion entsprechend behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Arplexam bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Dialysepatienten
- Patienten mit unbehandelter, dekompensierter Herzinsuffizienz
- Schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-clearance unter 30 ml/min)
- Moderate Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-clearance unter 60 ml/min) für Arplexam-Dosen, die 10mg/2,5mg der Perindopril/Indapamid Kombination enthalten (z.B. Arplexam 10mg/2,5mg/5mg und 10mg/2,5mg/10mg)
  
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Sulfonamide, andere Dihydropyridinderivate, andere ACE-Hemmer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Angioödem (Quincke-Ödem) in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorausgegangenen ACE-Hemmer Therapie (siehe Abschnitt 4.4)
- Hereditäres/idiopathisches Angioödem
- Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Hepatische Enzephalopathie
- Schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion
- Hypokaliämie
- Schwere Hypotonie
- Schock (einschließlich kardiogener Schock)
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflustrakts (z. B. hochgradige Aortenstenose)
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt
- Gleichzeitige Anwendung von Arplexam mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Alle Warnhinweise der einzelnen Bestandteile, wie unten aufgelistet, sollten auch für die Fixkombination von Arplexam gelten.

### **Besondere Warnhinweise**

#### Lithium

Die Kombination von Lithium mit der Kombination von Perindopril / Indapamid ist normalerweise 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 für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

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

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

#### Kaliumsparende Arzneimittel, Kaliumergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe

Eine Kombination von Perindopril mit kaliumsparenden Arzneimitteln, Kaliumergänzungsmitteln oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen wird normalerweise nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Neutropenie/Agranulozytose/Thrombozytopenie/Anämie

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurden bei Patienten unter ACE-Hemmertherapie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne andere Komplikationsfaktoren kommt es selten zu einer Neutropenie. Perindopril muss mit extremer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit kollagenen Gefäßerkrankungen, unter immunsuppressiver Therapie, während der Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid beziehungsweise einer Kombination dieser Problemfaktoren, insbesondere bei vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion. Einige dieser Patienten entwickelten schwere Infekte, die vereinzelt auch auf intensive Antibiotikatherapie nicht ansprachen. Wenn Perindopril bei solchen Patienten angewendet wird, ist eine regelmäßige Kontrolle des Leukozytenwertes angeraten und die Patienten müssen instruiert werden, jedes Zeichen einer Infektion zu melden (z.B.: wunder Hals, Fieber) (siehe Abschnitt 4.8).

#### Überempfindlichkeit/Angioödem

Ein Angioödem des Gesichts, der Gliedmaßen, Lippen, Zunge, Stimmritze und/oder des Kehlkopfes wurde in seltenen Fällen bei Patienten, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Perindopril, behandelt wurden, beobachtet. Dies kann zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. In solchen Fällen muss Perindopril sofort abgesetzt werden und eine geeignete Überwachung muss vor der Entlassung des Patienten eingeleitet werden, um den vollständigen Rückgang der Symptome sicherzustellen. In Fällen bei denen die Schwellung auf Gesicht und Lippen beschränkt war, verschwand diese im Allgemeinen ohne Behandlung, obwohl Antihistamine hilfreich bei der Linderung der Symptome waren.

Angioödeme in Verbindung mit laryngealen Ödemen können tödlich sein. Wo eine Beteiligung der Zunge, Stimmritze oder des Kehlkopfes, was wahrscheinlich eine Atemwegsobstruktion hervorrufen kann, vorliegt, muss sofort eine geeignete Therapie welche eine subkutane Epinephrin Lösung 1:1000 (0,3 ml bis 0,5 ml) und/oder Maßnahmen für die Sicherstellung freier Atemwege beinhalten könnte, verabreicht werden.

Bei schwarzen Patienten, welche ACE Hemmer erhalten, wurde eine höhere Inzidenz von Angioödemem beobachtet, als bei nicht-schwarzen Patienten.

Patienten mit einem Angioödem in der Anamnese, welches nicht in Verbindung zur ACE Hemmer Therapie steht, können ein erhöhtes Risiko für Angioödeme während der Einnahme von ACE Hemmern aufweisen. (siehe Abschnitt 4.3).

Selten wurden bei Patienten, welche mit ACE Hemmern behandelt werden, intestinale Angioödeme beobachtet. Bei diesen Patienten traten abdominale Schmerzen auf (mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen), in manchen Fällen gab es kein früheres Gesichtsangioödem und die C-1 Esterase Spiegel waren normal. Das Angioödem wurde durch Methoden wie Abdomen-CT, Ultraschall oder durch einen chirurgischen Eingriff diagnostiziert, wobei die Symptome nach Absetzen des ACE – Hemmers verschwanden. Intestinale Angioödeme müssen in die Differenzialdiagnose bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt werden und bei denen Abdominalschmerzen vorliegen, miteinbezogen werden.

#### Anaphylaktische Reaktionen während der Desensibilisierung

Es gab einzelne Berichte über Patienten, welche Erfahrungen mit länger anhaltenden, lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen während ACE Hemmertherapie während der Desensibilisierungsbehandlung mit Hymenoptera-Gift (Bienen, Wespen) haben. ACE Hemmer müssen mit Vorsicht bei allergischen Patienten, welche mit einer Desensibilisierung behandelt werden, angewendet und bei solchen, die sich einer Immuntherapie mit Hymenoptergift unterziehen, vermieden werden. Diese Reaktionen können jedoch bei Patienten, die sowohl ACE-Hemmer als auch Desensibilisierungstherapie benötigen, vermieden werden, wenn der ACE-Hemmer vorübergehend für mindestens 24 Stunden vor solch einer Behandlung abgesetzt wird.

#### Anaphylaktische Reaktionen während der LDL Apherese

Patienten, welche ACE Hemmer während der LDL Apherese mit Dextran Sulphaten erhielten, erfuhren selten lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen. Diese Reaktionen wurden durch vorübergehendes Absetzen der ACE Hemmer Therapie vor jeder Apherese vermieden.

#### Haemodialyse Patienten

Anaphylaktische Reaktionen wurden bei Patienten beobachtet, welche eine Dialyse mit High-Flux Membranen (z.B.: AN 69®) erhielten und welche begleitend mit ACE Hemmern behandelt wurden. Bei diesen Patienten muss der Gebrauch anderer Typen von Dialyse Membranen oder einer anderen Art eines Antihypertensivums in Erwägung gezogen werden.

#### Schwangerschaft

Die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer Alternativbehandlung begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

#### Hepatische Enzephalopathie

Wenn die Leberfunktion beeinträchtigt ist, können Thiaziddiuretika und thiazid-ähnliche Diuretika eine hepatische Enzephalopathie verursachen. Wenn dies auftritt muss die Verabreichung von Diuretika unverzüglich abgebrochen werden.

#### Photosensibilität

Fälle von Photosensibilitätsreaktionen mit Thiaziden und thiazidähnlichen Diuretika wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn eine Photosensibilitätsreaktion während der Behandlung auftritt, wird empfohlen die Behandlung zu stoppen. Wenn eine erneute Verabreichung von den Diuretika unbedingt notwendig ist, wird empfohlen freiliegende Stellen vor Sonne oder künstlichem UVA-Licht zu schützen.

#### **Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

## Nierenfunktion

- In Fällen schwerer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance < 30 ml/min) ist die Behandlung kontraindiziert.
- Bei Patienten mit einer moderaten eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-clearance < 60 ml/min) ist die Behandlung mit Arplexam-Dosen, die 10mg/2,5mg der Perindopril / Indapamid Kombination enthalten (z.B. Arplexam 10mg/2,5mg/5mg und 10mg/2,5mg/10mg), kontraindiziert.
- Bei bestimmten hypertonen Patienten ohne vorhergehender offensichtlicher Nierenschädigung und bei solchen bei denen Blutuntersuchungen eine funktionelle Niereninsuffizienz gezeigt haben, sollte die Behandlung abgesetzt und entweder mit niedriger Dosis oder nur mit einem der beiden Bestandteile wieder aufgenommen werden.

Bei diesen Patienten umfasst die übliche ärztliche Kontrolle eine regelmäßige Kalium- und Kreatininüberwachung, zunächst 2 Wochen nach Therapiebeginn und dann alle 2 Monate bei unveränderter Fortführung der Therapie. Nierenversagen wurde vor allem bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, oder einer bestehenden Nierenerkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose, beobachtet.

Die Anwendung des Arzneimittels wird bei einer bilateralen Nierenarterienstenose oder nur einer funktionierenden Niere normalerweise nicht empfohlen.

- Risiko einer arteriellen Hypotonie und/oder Niereninsuffizienz (in Fällen von Herzinsuffizienz, Wasser- und Elektrolytmangel, usw.): Eine erhebliche Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wurde mit Perindopril vor allem während starkem Wasser- und Elektrolytmangel (strenge Kochsalzfreie Diät oder längere Diuretikabehandlung) bei Patienten beobachtet, deren Blutdruck initial niedrig war, in Fällen von Nierenarterienstenose, kongestiver Herzinsuffizienz oder Zirrhose mit Ödem und Aszites.

Die Blockierung dieses Systems durch einen ACE-Hemmer kann hierbei, insbesondere bei der ersten Einnahme und während der ersten beiden Behandlungswochen, einen plötzlichen Blutdruckabfall und/oder einen Anstieg des Plasmakreatininspiegels hervorrufen, der auf eine funktionelle Niereninsuffizienz hinweist. Gelegentlich kann dies akut auftreten, jedoch selten und kann zu unterschiedlichen Zeitpunkten auftreten.

In diesen Fällen muss die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis begonnen und progressiv gesteigert werden. Bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder zerebrovaskulären Erkrankungen könnte ein starker Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt bzw. einem zerebrovaskulären Ereignis führen.

- Thiaziddiuretika und thiazidähnliche Diuretika sind nur dann voll wirksam, wenn die Nierenfunktion normal oder nur wenig beeinträchtigt ist (Kreatininspiegel niedriger als ca. 25 mg/l, d. h. 220 Micromol/l für einen Erwachsenen).

Bei älteren Patienten soll der Wert der Plasma-Kreatininspiegel in Abhängigkeit von Alter, Gewicht und Geschlecht angepasst werden.

Die Hypovolämie als Folge von Wasser- und Natriumverlust durch das Diuretikum zu Beginn der Behandlung bewirkt eine Reduktion der glomerulären Filtration. Daraus kann ein Anstieg des Blutharnstoffs und des Kreatininspiegels entstehen. Diese vorübergehende funktionelle Niereninsuffizienz hat bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine nachteiligen Konsequenzen, kann jedoch wie auch immer eine bereits bestehende eingeschränkte Nierenfunktion verschlechtern.

- Amlodipin kann bei Patienten mit Nierenversagen in normalen Dosierungen verabreicht werden. Veränderungen der Amlodipinplasmaspiegel korrelieren nicht mit dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung.
- Der Effekt der Kombination Arplexam wurde nicht bei Nierenfunktionsstörung getestet. Bei einer Nierenfunktionsstörung sollten für die Arplexam-Dosen jene der einzelnen Komponenten separat beachtet werden.

## Hypotonie und Wasser und Natriummangel:

- Liegt ein Natriummangel vor, besteht das Risiko einer plötzlichen Hypotonie (insbesondere bei Patienten mit Nierenarterienstenose). Deshalb sollte eine systematische Untersuchung auf klinische Anzeichen eines Wasser und Elektrolytmangels durchgeführt werden, welcher möglicherweise mit Episoden von Durchfall oder Erbrechen auftritt. Eine regelmäßige Kontrolle der Plasmaelektrolyte muss bei solchen Patienten erfolgen.

Eine ausgeprägte Hypotonie kann eine intravenöse Infusion mit isotonischer Kochsalzlösung erforderlich machen.

Eine vorübergehende Hypotonie ist keine Gegenanzeige für die Fortsetzung der Behandlung. Nach der Wiederherstellung eines zufriedenstellenden Blutvolumens und Blutdrucks kann die Behandlung entweder mit reduzierter Dosierung oder mit nur einem der Bestandteile wieder aufgenommen werden.

- Jede Diuretikatherapie kann ein Absinken des Natriumspiegels hervorrufen, was möglicherweise schwerwiegende Folgen haben kann. Ein Absinken der Natriumspiegel kann anfänglich asymptomatisch sein und daher ist eine regelmäßige Überprüfung unbedingt notwendig. Die Überprüfung muss bei älteren und Zirrhosepatienten häufiger erfolgen. (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

#### Kaliumspiegel

- Die Kombination von Indapamid mit Perindopril und Amlodipin verhindert nicht das Auftreten einer Hypokaliämie, insbesondere bei Diabetikern oder Patienten mit Nierenversagen. Wie bei allen anderen antihypertensiven Arzneimitteln, welche ein Diuretikum beinhalten, muss eine regelmäßige Überwachung des Plasmakaliumspiegels erfolgen.
- Erhöhungen des Serumkaliums wurden bei manchen Patienten, die mit ACE-Hemmer inklusive Perindopril behandelt wurden, beobachtet. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie schließen Niereninsuffizienz, Verschlechterung der Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre), Diabetes mellitus, interkurrente Ereignisse, insbesondere Dehydration, akute Herzdekompensation, metabolische Azidose und gleichzeitiger Gebrauch von kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolaktone, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumsupplemente oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe, oder solche Patienten, welche andere Arzneimittel die eine Erhöhung des Serumkaliums (z.B.: Heparin) hervorrufen, mit ein. Der Gebrauch von Kaliumsupplementen, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen, besonders bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, kann zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal tödliche Arrhythmien verursachen. Wenn der gleichzeitige Gebrauch der oben genannten Arzneimittel unbedingt notwendig ist, müssen diese mit Vorsicht und unter ständiger Beobachtung des Serumkaliums angewendet werden. (siehe Abschnitt 4.5).
- Der Kaliummangel mit Hypokaliämie ist das Hauptrisiko bei Thiaziddiuretika und thiazidähnlichen Diuretika. Das Risiko des Auftretens niedriger Kaliumspiegel (<3,4 mmol/l) muss bei bestimmten Hochrisikopopulationen wie älteren und/oder unterernährten Patienten mit oder ohne mehrfacher Medikation, Zirrhosepatienten mit Ödemen und Aszites, Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Patienten mit Herzinsuffizienz vermieden werden.

In solchen Fällen erhöht die Hypokaliämie die Kardiotoxizität der Herzglykoside und das Risiko von Rhythmusstörungen.

Patienten mit einem langen QT-Intervall, sowohl kongenitalen als auch iatrogenen Ursprungs, gehören ebenfalls zur Risikogruppe. Die Hypokaliämie sowie auch die Bradykardie agieren als Faktoren welche das Auftreten schwerer Herzrhythmusstörungen, insbesondere Torsades-de-pointes welche tödlich sein können, begünstigen.

In allen Fällen sind häufigere Untersuchungen des Kaliumspiegels erforderlich. Die erste Messung des Plasmakaliumspiegels muss während der ersten Woche nach Beginn der Behandlung stattfinden.

Sollten niedrige Kaliumspiegel festgestellt werden, ist eine Korrektur erforderlich.

#### Calciumspiegel

Thiaziddiuretika und thiazidähnliche Diuretika können die Calciumausscheidung im Harn vermindern und zu einem geringen und vorübergehenden Anstieg des Plasma Calciumspiegels führen. Stark erhöhte Calciumspiegel können in Verbindung mit einem undiagnostizierten Hyperparathyreoidismus stehen. In solchen Fällen muss die Behandlung abgebrochen werden bevor die Nebenschilddrüsen-Funktion untersucht wird (siehe Abschnitt 4.8).

#### Renovaskuläre Hypertonie

Revaskularisation ist die Behandlungsmethode bei renovaskulärer Hypertonie. Dennoch können ACE-Hemmer für Patienten mit renovaskulärer Hypertonie günstig sein, die auf einen chirurgischen Eingriff warten oder wenn ein solcher Eingriff nicht möglich ist.

Wenn Arplexam Patienten mit bekannter oder vermuteter Nierenarterienstenose verschrieben wird, sollte die Behandlung im Krankenhaus mit niedriger Dosis und unter Überwachung der Nierenfunktion und des Kaliumspiegels begonnen werden, da manche Patienten eine funktionelle Niereninsuffizienz entwickelt haben, die bei Behandlungsabbruch reversibel war.

### Husten

Bei der Anwendung von ACE-Hemmern wurde von trockenem Husten berichtet. Persistenz sowie Abklingen nach Beendigung der Behandlung ist für ihn charakteristisch. Eine iatrogene Ätiologie sollte im Falle dieses Symptoms in Betracht gezogen werden. Wenn die Verschreibung eines ACE-Hemmers weiterhin bevorzugt wird, kann die Fortsetzung der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

### Atherosklerose

Das Risiko der Hypotonie besteht bei allen Patienten, jedoch sollte besondere Vorsicht bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen oder zerebraler Durchblutungsstörung geboten sein, indem die Behandlung mit einer niedrigen Dosis begonnen wird.

### Hypertensive Krise

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

### Herzversagen/schwere Herzinsuffizienz

Patienten mit Herzinsuffizienz sollten mit Vorsicht behandelt werden.

In einer placebokontrollierten Langzeitstudie an Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) war die Inzidenz für Lungenödem in der Amlodipin-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe. 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.

Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (Stadium IV) muss die Behandlung unter medizinischer Überwachung mit reduzierter Anfangsdosis begonnen werden. Bei hypertensiven Patienten mit Koronarinsuffizienz sollte die Behandlung mit Betablockern nicht unterbrochen werden: der ACE-Hemmer sollte dem Betablocker hinzugefügt werden.

### Aorta- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

ACE-Hemmer müssen bei Patienten mit einer Linksventrikelstenose vorsichtig angewendet werden.

### Diabetiker

Bei Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus (spontane Tendenz zu erhöhten Kaliumspiegeln) muss die Behandlung unter medizinischer Überwachung mit reduzierter Anfangsdosis begonnen werden.

Die Blutzuckerspiegel müssen bei Diabetikern, welche vorhergehend mit oralen antidiabetischen Medikamenten oder Insulin behandelt wurden, streng überwacht werden, hauptsächlich während des ersten Monats der Behandlung mit ACE-Hemmern.

Eine Überwachung des Blutzuckers bei Diabetikern ist wichtig, vor allem wenn die Kaliumspiegel niedrig sind.

### Ethnische Unterschiede

Wie mit anderen ACE-Hemmern ist Perindopril offensichtlich weniger antihypertensiv wirksam bei schwarzen Patienten als bei nicht-schwarzen Patienten, möglicherweise aufgrund einer höheren Prävalenz niedriger Renin Spiegel der schwarzen hypertensiven Population.

### Chirurgischer Eingriff/ Anästhesie

ACE-Hemmer können Hypotonie im Falle einer Anästhesie hervorrufen, insbesondere wenn das verabreichte Anästhetikum ein Arzneimittel mit hypotensivem Potenzial ist.

Daher wird empfohlen, die Behandlung mit langwirksamen ACE-Hemmern wie Perindopril abzusetzen, wenn möglich einen Tag vor dem chirurgischen Eingriff.

#### Leberinsuffizienz

Selten wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Zusammenhang gebracht, das mit cholestatischer Gelbsucht beginnt, sich in fulminanter hepatischer Nekrose fortsetzt und (manchmal) zum Tod führt. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt. Patienten, die unter ACE-Hemmertherapie eine Gelbsucht entwickeln oder erhöhte Leberenzymwerte zeigen, müssen den ACE-Hemmer absetzen und eine entsprechende medizinische Nachbehandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8).

Die Halbwertszeit von Amlodipin ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verlängert und die AUC-Werte sind höher; Dosierungsempfehlungen liegen jedoch nicht vor. 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 schwerer Leberfunktionsstörung kann eine langsame Dosistitration und engmaschige Überwachung notwendig sein.

Der Effekt der Kombination Arplexam wurde nicht bei Leberfunktionsstörung getestet. Unter Berücksichtigung des Effekts jeder einzelnen Komponente dieser Kombination, ist Arplexam bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert, und Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer leichten bis moderaten eingeschränkten Leberfunktion.

#### Harnsäure

Die Tendenz zu Gichtanfällen kann bei hyperurikämischen Patienten erhöht sein.

#### Ältere Patienten

Die Nierenfunktion und der Kaliumspiegel müssen vor Behandlungsbeginn überprüft werden. Die am Anfang verabreichte Dosis wird später entsprechend den Blutdruckwerten angepasst, insbesondere bei Fällen von Wasser- und Elektrolytmangel, um das plötzliche Auftreten einer Hypotonie zu vermeiden. Bei älteren Patienten sollte eine Dosiserhöhung von Amlodipin mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

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

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

#### *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, Trimethoprim. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel erhöht das Risiko für eine Hyperkaliämie.

#### *Gleichzeitiger Gebrauch 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 und die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erhöht.

#### *Gleichzeitiger Gebrauch wird abgeraten:*

<b>Substanz</b>	<b>Bekannte Wechselwirkung mit folgendem Produkt</b>	<b>Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln</b>
Perindopril/	Lithium	Reversible Erhöhungen von Serum Lithiumkonzentrationen und

Indapamid		Toxizität wurden bei gleichzeitiger Einnahme von Lithium und ACE-Hemmern beobachtet. Der Gebrauch von Perindopril kombiniert mit Indapamid mit Lithium wird nicht empfohlen, falls aber die Kombination als notwendig erscheint, muss der Serum Lithiumspiegel sorgfältig überwacht werden. (siehe Abschnitt 4.4).
Perindopril	Aliskiren	Bei allen Patienten, außer Diabetikern oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, ist das Risiko für das Auftreten einer Hyperkaliämie, für eine Verschlechterung der Nierenfunktion und die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erhöht (siehe Abschnitt 4.4).
	Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Blockern	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-Blockern mit einer erhöhten Häufigkeit an Hypotonie, Synkope, Hyperkaliämie und einer Verschlechterung der Nierenfunktion (einschließlich akutes Nierenversagen) verbunden ist, im Vergleich zur alleinigen Anwendung eines Inhibitors des RAAS. Eine duale Blockade (z.B. durch Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Antagonisten) sollte auf bestimmte Einzelfälle mit engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion, des Kalium-Spiegels und des Blutdrucks beschränkt werden (siehe Abschnitt 4.4).
	Estramustin	Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten unerwünschter Wirkungen wie z.B. eines Angioödems.
	Kaliumsparende Diuretika (z.B. Triameteren, Amilorid), Kalium(salze)	Hyperkaliämie (potentiell lebensbedrohlich), vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion (additive hyperkaliämische Wirkung). Von einer Kombination von Perindopril mit den oben genannten Arzneimitteln wird abgeraten (siehe Abschnitt 4.4.). Wenn dennoch eine Begleittherapie angezeigt ist, sollte sie mit Vorsicht und häufigen Messungen der Kaliumspiegel angewendet werden. Zur Anwendung von Spironolacton bei Herzinsuffizienz, siehe "Gleichzeitiger Gebrauch welcher Vorsichtsmaßnahmen erfordert".
Amlodipin	Dantrolen (Infusion)	Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämierisikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.
	Grapefruit oder Grapefruitsaft	Die Bioverfügbarkeit kann bei einigen Patienten erhöht sein, was zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen würde.

*Gleichzeitiger Gebrauch welcher Vorsichtsmaßnahmen erfordert:*

<b>Komponente</b>	<b>Bekannte Wechselwirkung mit folgendem Produkt</b>	<b>Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln</b>
Perindopril/ Indapamid	Baclofen	Verstärkung der antihypertensiven Wirkung. Überwachung des Blutdrucks und Dosisanpassung des Antihypertensivums wenn nötig.
	Nichtsteroidale entzündungshem-mende Arzneimittel (hochdosierte Acetylsalizylsäure inkludiert)	Wenn ACE-Hemmer gleichzeitig mit nicht steriodalen entzündungshemmenden Medikamenten verabreicht werden (z.B. Acetylsalizylsäure in entzündungshemmender geregelter Dosis, COX-2 Hemmer und nicht-selektive NSARs) kann eine Abschwächung des antihypertonen Effektes auftreten. Der gleichzeitige Gebrauch von ACE-Hemmern und NSARs kann zu einem erhöhtem Risiko der Verschlechterung der Nierenfunktionen, welches auch mit einer akuten Niereninsuffizienz und einem Anstieg des Kaliumspiegels einhergehend sein kann, vor allem Patienten mit vorhergehenden Nierenfunktionsstörungen, führen. Diese Kombination sollte vor allem bei älteren Patienten mit Vorsicht verabreicht werden. Patienten sollten adäquat hydriert werden und

<b>Komponente</b>	<b>Bekannte Wechselwirkung mit folgendem Produkt</b>	<b>Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln</b>
		eine Überwachung der Nierenfunktionen nach Beginn der Begleitmedikation und in weiterer Folge regelmäßig in Erwägung gezogen werden.
Perindopril	Antidiabetika (Insulin, orale hypoglykämische Arzneimittel)	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 den ersten Wochen einer Kombinationstherapie und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eher aufzutreten.
	Nicht-kaliumsparende Diuretika	Bei Patienten unter einer Diuretikatherapie, insbesondere bei solchen mit Plasmavolumenverlust und/oder Salzverlust, kann nach Therapiebeginn mit einem ACE-Hemmer eine übermäßige Blutdrucksenkung auftreten. Mögliche hypotensive Effekte können reduziert werden durch Absetzen des Diuretikums, durch Volumenerhöhung oder Salzeinnahme vor Therapiebeginn mit Perindopril in niedrigen Dosierungen, die langsam gesteigert werden. Wenn bei arterieller Hypertonie eine vorangegangene Diuretikatherapie zu Salz-/Volumenverlust geführt hat, sollte entweder das Diuretikum vor Beginn der ACE-Hemmer-Behandlung abgesetzt werden und dann ggf. zusätzlich ein nicht-kaliumsparendes Diuretikum angewendet werden, oder die ACE-Hemmer Therapie mit niedriger Dosis begonnen und dann allmählich gesteigert werden. Bei herzinsuffizienten Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, sollte die Behandlung mit einem ACE-Hemmer mit sehr niedriger Dosis begonnen werden. Wenn möglich sollte vorher die Dosis des nicht-kaliumsparenden Diuretikums reduziert werden. In jedem Fall sollte die Nierenfunktion (Serum-Kreatinin) in den ersten Wochen einer ACE-Hemmer-Behandlung überwacht werden.
	Kaliumsparende Diuretika (Eplerenon, Spironolacton)	Kombination von Eplerenon oder Spironolacton 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 sollen der Kaliumspiegel auf Abwesenheit einer Hyperkaliämie und die Nierenfunktion überprüft werden. Eine engmaschige Überwachung der Serumkaliumwerte und Kreatininwerte wird im ersten Behandlungsmonat einmal wöchentlich empfohlen, danach monatlich.
Indapamid	Torsades-de-pointes induzierende Arzneimittel	Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie sollte Indapamid mit Vorsicht verabreicht werden, wenn es in Verbindung mit Arzneimitteln steht welche Torsades-de-pointes hervorgerufen haben, wie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Klasse IA Antiarrhythmika (Quinidin, Hydroquinidin, Disopyramid);</li> <li>- Klasse III Antiarrhythmika (Amiodaron, Dofetilid, Ibutilid, Bretylium, Sotalol);</li> <li>- einige Neuroleptika (Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin), Benzamide (Amisulprid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid), Butyrophenone (Droperidol, Haloperidol), andere Neuroleptika (Pimozid);</li> <li>- andere Wirkstoffe wie Bepiridil, Cisaprid, Diphemanil, i.v. Erythromycin, Halofantrin, Mizolastin, Moxifloxacin, Pentamidin, Sparfloxacin, i.v. Vincamin, Methadon, Astemizol, Terfenadin.</li> </ul> Vorbeugung von niedrigen Kaliumspiegeln und Korrektur falls notwendig: Beobachtung des QT Intervalls.
	Amphotericin B (i.v.),	Erhöhtes Risiko niedriger Kaliumspiegel (additive Wirkung).

<b>Komponente</b>	<b>Bekannte Wechselwirkung mit folgendem Produkt</b>	<b>Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln</b>
	Gluco- und Mineralocorticoide (systemisch), Tetracosactid, stimulierende Laxantien	Überwachung und wenn nötig Korrektur des Kaliumspiegels; besonders zu beachten in Fällen der Behandlung mit Herzglykoside. Nicht stimulierende Laxantien sollten verwendet werden.
	Herzwirksame Glykoside	Niedrige Kaliumspiegel begünstigen die toxischen Wirkungen der herzwirksamen Glykoside. Kaliumspiegel und EKG müssen überwacht und wenn nötig die Behandlung überdacht werden.
	Allopurinol	Die gleichzeitige Behandlung mit Indapamid kann zu einem häufigeren Auftreten von Hypersensibilitätsreaktionen durch Allopurinol führen
Amlodipin	CYP3A4-Induktoren	Es liegen keine Daten über die Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin, Johanniskraut) könnte zu reduzierten Amlodipin-Plasmakonzentrationen führen. Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin und CYP3A4-Induktoren soll mit Vorsicht erfolgen.
	CYP3A4-Inhibitoren	Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, 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.

*Gleichzeitiger Gebrauch welcher berücksichtigt werden soll:*

<b>Komponente</b>	<b>Bekannte Wechselwirkung mit folgendem Produkt</b>	<b>Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln</b>
Perindopril / Indapamid / Amlodipin	Antidepressiva vom Imipramin Typ (trizyklische), Neuroleptika	Verstärkte antihypertensive Wirkung und erhöhtes Risiko einer orthostatischen Hypotonie (additive Wirkung).
	Anderer Antihypertonika	Die Anwendung von anderen antihypertensiven Arzneimitteln könnte zu einer weiteren blutdrucksenkenden Wirkung führen.
	Kortikoide, Tetracosactid	Verminderung der antihypertensiven Wirkung (Salz- und Wasserretention durch die Kortikoide).
Perindopril	Antihypertensiva und Vasodilatoren	Die gleichzeitige Anwendung von Nitroglycerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann zu einem weiteren Absinken des Blutdrucks führen.
	Allopurinol, zytostatische oder immunsuppressive Arzneimittel, systemische Kortikosteroide oder Procainamid	Die gleichzeitige Verabreichung von ACE-Hemmern kann zu einem erhöhten Risiko für Leukopenie führen.
	Anästhetika	ACE-Hemmer können die hypotensive Wirkung von bestimmten Anästhetika erhöhen.
	Diuretika (Thiazid oder Schleifendiuretika)	Vortherapie mit hoch dosierten Diuretika können zu einem Volumenmangel führen und zu einem Risiko einer Hypotonie bei Therapiebeginn mit Perindopril.
	Gliptine (Linagliptin, Saxagliptin,	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

<b>Komponente</b>	<b>Bekannte Wechselwirkung mit folgendem Produkt</b>	<b>Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln</b>
	Sitagliptin, Vildagliptin)	Angioödem.
	Sympathomimetika	Sympathomimetika können den antihypertensiven Effekt der ACE-Hemmer abschwächen.
	Gold	Nitritoide Reaktionen (Symptome beinhalten Flush, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden selten bei Patienten unter Therapie mit injizierbarem Gold (Natrium Aurothiomalat) und gleichzeitiger ACE-Hemmer Therapie welche Perindopril beinhaltet, beobachtet.
Indapamid	Metformin	Metformin-bedingte Laktatazidose, ausgelöst durch eine mögliche funktionelle Niereninsuffizienz im Zusammenhang mit Diuretika, insbesondere bei Schleifendiuretika. Verwenden Sie kein Metformin wenn die Plasmakreatininspiegel 15 mg/l (135 Micromol/l) bei Männern und 12 mg/l (110 Micromol/l) bei Frauen übersteigen.
	Iodhaltige Kontrastmittel	In Fällen von Dehydration ausgelöst durch Diuretika besteht insbesondere bei Anwendung hoher Dosen iodhaltiger Kontrastmittel ein erhöhtes Risiko einer akuten Niereninsuffizienz. Eine Rehydrierung muss vor der Verabreichung der iodhaltigen Substanz durchgeführt werden.
	Calcium(salze)	Risiko eines erhöhten Calciumspiegels durch verminderte Calciumausscheidung im Harn.
	Ciclosporin	Risiko eines erhöhten Kreatininspiegels ohne Änderung der zirkulierenden Ciclosporinkonzentration, auch bei nicht vorhandenen Salz und Wassermangel.
Amlodipin	Atorvastatin, Digoxin, Warfarin or Ciclosporin	In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Warfarin oder Ciclosporin.
	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 Simvastatin-Exposition. Bei Patienten, die Amlodipin erhalten, ist die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich zu beschränken.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Zieht man die Einzelkomponenten dieses Kombinationsproduktes hinsichtlich Schwangerschaft und Stillzeit in Betracht, wird Arplexam während dem 1. Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen. Während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist Arplexam kontraindiziert. Arplexam ist während der Stillzeit kontraindiziert. Es sollte daher entschieden werden, ob der Abbruch der Einnahme von Arplexam oder der Abbruch des Stillens hinsichtlich der Wichtigkeit der Therapie für die Mutter vorzuziehen ist.

##### Schwangerschaft

##### *Perindopril*

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

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE - Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimester ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE - Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird,

sollte die Behandlung mit einem ACE - Hemmer sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE - Hemmer während des zweiten und dritten Trimesters foetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Sollte eine Exposition mit einem ACE - Hemmer ab dem 2. Schwangerschaftstrimesters stattgefunden haben, werden Ultraschallkontrollen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE - Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### *Indapamid:*

Es liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Indapamid bei Schwangeren vor.

Eine längere Exposition gegenüber Thiaziden während des dritten Schwangerschaftstrimesters kann das mütterliche Plasmavolumen reduzieren, sowie den uteroplazentaren Blutfluss, was eine Feto-Plazenta Ischämie und eine Wachstumsverzögerung verursachen kann. Außerdem wurden vereinzelt Fälle von Hypoglykämie und Thrombocytopenie bei Neugeborenen in Folge einer geburtsnahen Exposition berichtet.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

#### *Amlodipin:*

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

In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

#### Stillzeit

Arplexam ist während der Stillzeit kontraindiziert.

#### *Perindopril*

Da keinerlei Information über die Anwendung von Perindopril während der Stillzeit vorhanden ist, wird die Anwendung von Perindopril nicht empfohlen und es sollte eine alternative Behandlung vorgezogen werden, die ein besser etabliertes Sicherheitsprofil während der Stillzeit besitzt, insbesondere während der Stillzeit von Neugeborenen und Frühgeborenen.

#### *Indapamid*

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Indapamid/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Indapamid ist eng verwandt mit Thiaziddiuretika, welche während des Stillens mit einer Senkung oder auch einer Unterdrückung des Milchflusses in Zusammenhang gebracht wurden. Hypersensitivität gegenüber Sulfonamidderivaten, Hypokaliämie kann auftreten.

#### *Amlodipin:*

Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin in die Muttermilch ausgeschieden wird.

#### Fertilität

##### *Perindopril und Indapamid:*

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten keine Auswirkung auf die Fertilität bei weiblichen und männlichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3). Es sind keine Auswirkungen auf die menschliche Fruchtbarkeit zu erwarten.

##### *Amlodipin:*

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

Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen 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 Arplexam auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Perindopril und Indapamid haben keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, aber individuelle Reaktionen aufgrund von zu niedrigem Blutdruck können bei manchen Patienten auftreten.

Amlodipin kann geringe bis mäßige Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Falls Patienten an Schwindel, Kopfschmerz, Müdigkeit, Ermüdung oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein.

Daher kann die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Vorsicht ist hier angezeigt, speziell zu Beginn der Behandlung.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Perindopril, Indapamid und Amlodipin, separat angegeben, waren: Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien, Vertigo, Schläfrigkeit, Sehverschlechterung, Tinnitus, Palpitationen, Flush, Hypotonie (und Auswirkungen in Zusammenhang mit Hypotonie), Husten, Dyspnoe, gastrointestinale Störungen (abdominale Schmerzen, Verstopfung, Diarrhö, Geschmacksstörungen, Übelkeit, Dyspepsie, Erbrechen), Pruritus, Hautauschlag, makulopapuläre Eruptionen, Muskelspasmen, Knöchelschwellung, Asthenie, Ödeme und Müdigkeit.

##### Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden unter der Behandlung mit Perindopril, Indapamid oder Amlodipin beobachtet und sind 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).

MedDRA Systemorganklasse	Unerwünschte Wirkungen	Häufigkeit		
		Perindopril	Indapamid	Amlodipin
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Rhinitis	Sehr selten		Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Eosinophilie	Gelegentlich*	-	-
	Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	Sehr selten	-
	Aplastische Anämie	-	Sehr selten	
	Panzytopenie	Sehr selten	-	-
	Leukopenie	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten
	Neutropenie	Sehr selten	-	-
	Hämolytische Anämie	Sehr selten	Sehr selten	-
	Thrombozytopenie	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Überempfindlichkeit	-	Gelegentlich	Sehr selten
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Hypoglykämie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	Gelegentlich*	-	-
	Hyperkaliämie, bei Absetzen der Therapie reversibel (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich*	-	-
	Hyponatriämie (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich*	Nicht bekannt	

MedDRA Systemorganklasse	Unerwünschte Wirkungen	Häufigkeit		
		Perindopril	Indapamid	Amlodipin
	Hyperglykämie	-	-	Sehr selten
	Hyperkalzämie	-	Sehr selten	-
	Kaliummangel mit Hypokaliämie, bei bestimmten Hochrisikopopulationen vereinzelt schwerwiegend (siehe Abschnitt 4.4).	-	Nicht bekannt	-
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Schlaflosigkeit	-	-	Gelegentlich
	Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst)	-	-	Gelegentlich
	Stimmungsstörungen	Gelegentlich	-	-
	Depression	-	-	Gelegentlich
	Schlafstörung	Gelegentlich	-	-
	Verwirrung	Sehr selten	-	Selten
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Schwindelgefühl	Häufig	-	Häufig
	Kopfschmerz	Häufig	Selten	Häufig
	Parästhesien	Häufig	Selten	Gelegentlich
	Vertigo	Häufig	Selten	-
	Schläfrigkeit	Gelegentlich*	-	Häufig
	Hypästhesie	-	-	Gelegentlich
	Geschmacksstörung	Häufig	-	Gelegentlich
	Tremor	-	-	Gelegentlich
	Synkope	Gelegentlich*	Nicht bekannt	Gelegentlich
	Hypertonie	-	-	Sehr selten
	Periphere Neuropathie	-	-	Sehr selten
	Extrapyramidale Erkrankung (extrapyramidales Syndrom)	-	-	Nicht bekannt
Schlaganfall, möglicherweise sekundär zu einer exzessiven Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-		
<b>Augenerkrankungen</b>	Sehverschlechterung	Häufig	Nicht bekannt	Gelegentlich
	Diplopie	-	-	Gelegentlich
	Myopie	-	Nicht bekannt	-
	Verschwommenes Sehen	-	Nicht bekannt	-
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	Tinnitus	Häufig	-	Gelegentlich
<b>Herzkrankungen</b>	Palpitationen	Gelegentlich*	-	Häufig
	Tachykardie	Gelegentlich*	-	-
	Angina pectoris (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-	-
	Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardien und Vorhofflimmern)	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten
	Myokardinfarkt, möglicherweise sekundär zu einer exzessiven Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-	Sehr selten
	Torsade de pointes (potenziell tödlich) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).	-	Nicht bekannt	-
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Flush	-	-	Häufig
	Hypotonie (und Auswirkungen in	Häufig	Sehr selten	Gelegentlich

MedDRA Systemorganklasse	Unerwünschte Wirkungen	Häufigkeit			
		Perindopril	Indapamid	Amlodipin	
	Zusammenhang mit Hypotonie) (siehe Abschnitt 4.4)				
	Vaskulitis	Gelegentlich*	-	Sehr selten	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Husten (see section 4.4)	Häufig	-	Sehr selten	
	Dyspnoe	Häufig	-	Gelegentlich	
	Bronchospasmen	Gelegentlich	-	-	
	Eosinophile Pneumonie	Sehr selten	-	-	
	Abdominale Schmerzen	Häufig	-	Häufig	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Verstopfung	Häufig	Selten	Gelegentlich	
	Diarrhoe	Häufig	-	Gelegentlich	
	Geschmacksstörungen	Häufig	-	-	
	Dyspepsie	Häufig	-	Gelegentlich	
	Übelkeit	Häufig	Selten	Common	
	Erbrechen	Häufig	Gelegentlich	Gelegentlich	
	Trockener Mund	Gelegentlich	Selten	Gelegentlich	
	Änderung der Darmentleerungsgewohnheiten	-	-	Gelegentlich	
	Gingivahyperplasie	-	-	Sehr selten	
	Pankreatitis	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten	
	Gastritis	-	-	Sehr selten	
	<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	Nicht bekannt	Sehr selten
		Ikterus	-	-	Sehr selten
Anomale Leberfunktion		-	Sehr selten	-	
Im Falle einer Leberinsuffizienz besteht die Möglichkeit des Auftretens einer hepatischen Enzephalopathie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)		-	Nicht bekannt	-	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Pruritus	Häufig	-	Gelegentlich	
	Ausschlag	Häufig	-	Gelegentlich	
	Ausschlag makulo-papulös		Häufig	-	
	Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich	Sehr selten	Sehr selten	
	Angioödem (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich	Sehr selten	Sehr selten	
	Alopezie	-	-	Gelegentlich	
	Purpura	-	Gelegentlich	Gelegentlich	
	Hautverfärbungen	-	-	Gelegentlich	
	Vermehrtes Schwitzen	Gelegentlich	-	Gelegentlich	
	Exanthem	-	-	Gelegentlich	
	Photosensibilitätsreaktionen	Gelegentlich*	Nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	
	Pemphigoid	Gelegentlich*			
	Erythema multiforme	Sehr selten	-	Sehr selten	
	Stevens-Johnson Syndrom	-	Sehr selten	Sehr selten	
	Exfoliative Dermatitis	-	-	Sehr selten	
	Epidermolysis acuta toxica	-	Sehr selten	-	
	Quincke - Ödem	-	-	Sehr selten	
Möglichkeit einer Verschlechterung eines vorbestehenden Lupus erythematodes disseminatus	-	Nicht bekannt	-		
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und</b>	Muskelspasmen	Häufig	-	Gelegentlich	
	Knöchelschwellung	-	-	Häufig	

MedDRA Systemorganklasse	Unerwünschte Wirkungen	Häufigkeit		
		Perindopril	Indapamid	Amlodipin
	Arthralgie	Gelegentlich*	-	Gelegentlich
	Myalgie	Gelegentlich*	-	Gelegentlich
	Rückenschmerzen	-	-	Gelegentlich
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Miktionsstörungen, Nykturie, Pollakisurie	-	-	Gelegentlich
	Akutes Nierenversagen	Sehr selten	-	-
	Nierenversagen	Gelegentlich	Sehr selten	-
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Erektile Dysfunktion	Gelegentlich	-	Gelegentlich
	Gynäkomastie	-	-	Gelegentlich
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Asthenia	Häufig	-	Gelegentlich
	Müdigkeit	-	Selten	Häufig
	Ödeme	-	-	Häufig
	Brustschmerzen	Gelegentlich*	-	Gelegentlich
	Schmerzen	-	-	Gelegentlich
	Malaise	Gelegentlich*	-	Gelegentlich
	Periphere Ödeme	Gelegentlich*	-	-
	Fieber	Gelegentlich*	-	-
<b>Untersuchungen</b>	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme	-	-	Gelegentlich
	Blutharnstoff erhöht	Gelegentlich*	-	-
	Kreatinin im Blut erhöht	Gelegentlich*	-	-
	Bilirubin im Blut erhöht	Selten	-	-
	Leberenzymwerte erhöht	Selten	Nicht bekannt	-
	Hämoglobin und Hämatokrit erniedrigt (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-	-
	QT verlängertes Elektrokardiogramm (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	-	Nicht bekannt	-
	Blutzucker erhöht	-	Nicht bekannt	-
	Harnsäure im Blut erhöht	-	Nicht bekannt	-
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	Sturz	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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 1200 WIEN  
 ÖSTERREICH  
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

Es gibt keine Information zur Überdosierung von Arplexam beim Menschen.

## *Perindopril/Indapamid*

### Symptome

Die wahrscheinlichste Nebenwirkung im Falle einer Überdosierung ist Hypotonie, die manchmal mit Übelkeit, Erbrechen, Krämpfen, Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Verwirrungszustände, Oligurie bis hin zur Anurie (hypovolämisch bedingt) verbunden sein kann. Es können Störungen des Wasser-Elektrolyt-Haushalts auftreten (niedrige Natriumspiegel, niedrige Kaliumspiegel).

### Behandlung

Die ersten Maßnahmen zur sofortigen Elimination des Arzneimittels sind die Entgiftung durch Magenspülung und/oder Verabreichung von Aktivkohle und danach die Wiederherstellung von Flüssigkeit- und Elektrolyt-Haushalt in einem darauf spezialisierten Zentrum bis zur Normalisierung. Sollte eine starke Hypotonie auftreten, so kann dies damit behandelt werden, dass der Patient in Rückenlage mit dem Kopf nach unten gelagert wird. Wenn nötig kann eine intravenöse isotonische Kochsalzlösung verabreicht werden oder eine andere Methode zur Volumenexpansion kann angewendet werden.

Perindoprilat, die aktive Form von Perindopril, ist dialysierbar (siehe Abschnitt 5.2).

### *Amlodipin*

Erfahrungen mit Fällen von beabsichtigter Überdosierung beim Menschen ist limitiert.

### Symptome

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine schwerwiegende Überdosierung zu einer ausgeprägten peripheren Vasodilatation und möglicherweise Reflextachykardie führen kann. Ausgeprägte und wahrscheinlich prolongierte systemische Hypotonie, im Extremfall bis zum Schock, der auch tödlich sein kann, wurde berichtet.

### Behandlung

Eine durch Amlodipinüberdosierung verursachte klinisch relevante Hypotonie erfordert aktive herz- und kreislaufstützende Maßnahmen sowie eine engmaschige Überwachung der kardialen und respiratorischen Funktionen, Hochlagerung der Arme und Beine und die Überwachung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinausscheidung.

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor nützlich sein, sofern keine Kontraindikation für die Anwendung besteht. Intravenös verabreichtes Calciumglukonat kann zur Aufhebung der Effekte der Calcium-Kanal-Blockade von Nutzen sein.

In einigen Fällen kann eine Magenspülung sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Aktivkohle innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorptionsrate von Amlodipin reduzierte.

Da Amlodipin sehr stark an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse voraussichtlich nicht von Nutzen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE – Hemmer, andere Kombinationen. ACE-Hemmer, Calciumkanalblocker und Diuretika. ATC Code: C09BX01

Arplexam ist eine Kombination aus 3 antihypertensiven Komponenten mit sich ergänzendem Mechanismus um den Blutdruck bei Patienten mit Hypertonie zu kontrollieren. Perindopril-Arginin Salz ist ein ACE-Hemmer, Indapamid ein Chlorosulfamoyl-Diuretikum und Amlodipin, ein Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ.

Die pharmakologischen Eigenschaften von Arplexam bestehen aus den Eigenschaften jedes der einzelnen Bestandteile. Außerdem erzeugt die Kombination von Perindopril/Indapamid eine additive Wirkung des antihypertensiven Effekts der beiden Komponenten.

## Wirkmechanismus

### *Perindopril:*

Perindopril ist ein Hemmer des Angiotensin Converting Enzymes (ACE-Hemmer), welcher das Angiotensin I in Angiotensin II, eine vasopressorische Substanz, umwandelt. Zusätzlich stimuliert das Enzym die Sekretion von Aldosteron durch die Nebennierenrinde sowie den Abbau von Bradykinin, einer vasodilatatorischen Substanz, in inaktive Heptapeptide.

Daraus folgt:

- eine Verminderung der Aldosteronsekretion,
- eine Steigerung der Plasma-Reninaktivität, da das Aldosteron keine negative Rückkoppelung mehr ausübt,
- ein Rückgang des peripheren Gesamtwiderstands mit bevorzugter Wirkung auf Muskel- und Nierengefäße, ohne dass eine Wasser- und Salzretention oder eine Reflextachykardie bei chronischer Behandlung auftritt.

Die antihypertensive Wirkung von Perindopril tritt auch bei Patienten mit niedrigen oder normalen Reninkonzentrationen auf.

Perindopril wirkt durch seinen aktiven Metaboliten, das Perindoprilat. Die anderen Metaboliten sind inaktiv.

Perindopril reduziert die Herzarbeit:

- durch die vasodilatatorische Wirkung auf die Venen, wahrscheinlich verursacht durch eine Veränderung des Prostaglandin-Metabolismus: Verringerung der Vorlast,
- durch die Verringerung des gesamten peripheren Widerstandes: Verringerung der Nachlast.

Studien, welche bei Patienten mit Herzinsuffizienz durchgeführt wurden, haben gezeigt:

- einen Rückgang des links- und rechtsventrikulären Füllungsdrucks,
- eine Verringerung des totalen peripheren vaskulären Gesamtwiderstands,
- eine Steigerung des cardialen outputs und eine Verbesserung des Herzindex,
- eine Steigerung des regionalen Blutflusses im Muskel.

Auch die Belastungstests zeigten Verbesserungen.

### *Indapamid:*

Indapamid ist ein Sulfonamidderivat mit Indolring und pharmakologisch mit der Gruppe der Thiaziddiuretika verwandt. Indapamid hemmt die Reabsorption von Natrium im kortikalen Verdünnungssegment.

Dies erhöht die Harnausscheidung von Natrium und Chloriden und in geringerem Umfang die Ausscheidung von Kalium und Magnesium, was dadurch zu einer Erhöhung der ausgeschiedenen Harnmenge und einer antihypertensiven Wirkung führt.

### *Amlodipin:*

Amlodipin ist ein Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ, der den transmembranen Einstrom von Calciumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (Blockade der langsamen Calciumkanäle; Calciumantagonist).

## Pharmakodynamische Effekte

### *Perindopril/Indapamid:*

Beim hypertensiven Patienten übt die Perindopril/Indapamid Kombination unabhängig vom Alter eine dosisabhängige antihypertensive Wirkung auf den diastolischen und systolischen Blutdruck während dem Liegen oder Stehen aus. Während klinischer Studien führte die gleichzeitige Gabe von Perindopril und Indapamid zu einer synergistischen antihypertensiven Wirkung im Vergleich zur separaten Verabreichung der einzelnen Wirkstoffe.

### *Perindopril:*

Perindopril ist in allen Stadien der Hypertonie wirksam: bei leichter, mäßiger, aber auch schwerer. Im Liegen wie im Stehen ist ein Rückgang des systolischen und diastolischen Blutdrucks zu verzeichnen. Die maximale antihypertensive Wirkung wird 4 bis 6 Stunden nach einmaliger Einnahme erreicht und bleibt 24 Stunden lang bestehen.

Es besteht eine hohe Restblockade des AC- Enzyms, nach 24 Stunden ungefähr 80 %.

Bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, tritt eine Normalisierung des Blutdrucks innerhalb eines Monats ein und bleibt ohne Tachyphylaxie bestehen.

Der Abbruch der Behandlung hat keinen hypertensiven Rebound-Effekt.

Perindopril besitzt vasodilatatorische Eigenschaften, stellt die Elastizität der großen Arterien wieder her, korrigiert histomorphometrische Veränderungen in Widerstandsgefäßen und bewirkt eine Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie.

Bei Bedarf führt die zusätzliche Anwendung eines Thiaziddiuretikums zu einer additiven Synergie.

Die Kombination eines ACE-Hemmers und eines Thiaziddiuretikums vermindert das bei alleiniger Anwendung eines Diuretikums bestehende Hypokaliämierisiko.

#### *Indapamid:*

Indapamid als Monotherapie hat eine antihypertensive, 24 Stunden anhaltende Wirkung. Diese Wirkung tritt bei Dosen auf, unter denen die diuretischen Eigenschaften schwach in Erscheinung treten.

Die antihypertensive Wirkung ist proportional der Verbesserung der arteriellen Compliance und der Verringerung des gesamten und arteriolen peripheren Gefäßwiderstands.

Indapamid reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Wenn eine Dosis Thiaziddiuretika und Thiazid ähnliche Diuretika überschritten wird, erreicht die antihypertensive Wirkung ein Plateau, wobei die Nebenwirkungen weiter zunehmen. Wenn die Behandlung erfolglos ist, darf die Dosis nicht erhöht werden. Weiters wurde bei hypertensiven Patienten kurz-, mittel- und langfristig nachgewiesen, dass Indapamid

- keine Wirkung auf den Fettstoffwechsel hat: Triglyceride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin
- keine Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel hat, selbst bei diabetischen, hypertensiven Patienten.

#### *Amlodipin:*

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, aber Amlodipin verringert die totale Ischämie durch folgende zwei Wirkungen:

Amlodipin erweitert die periphere 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 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.

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Arplexam wurde nicht auf Morbidität und Mortalität untersucht.

#### *Perindopril/Indapamid:*

PICXEL, eine multizentrische, randomisierte, doppelblind- und aktiv kontrollierte Studie belegte mittels Echokardiographie die Wirkung der Perindopril/Indapamid Kombination bei linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) gegenüber einer Enalapril Monotherapie.

In PICXEL wurden Hypertoniker mit einer LVH (definiert als linksventrikulärer Massenindex (LVMI)  $> 120 \text{ g/m}^2$  bei Männern und  $> 100 \text{ g/m}^2$  bei Frauen) mit Perindopril Tert-Butylamin 2 mg (entsprechend 2,5 mg Perindopril-Arginin)/Indapamid 0,625 mg oder Enalapril 10 mg einmal täglich für eine Behandlung von einem Jahr randomisiert. Die Dosis wurde der Blutdruckkontrolle angepasst, erhöht bis 8mg Perindopril Tert-Butylamin (entsprechend 10 mg Perindopril-Arginin) und 2,5mg Indapamid oder 40mg Enalapril einmal täglich. Nur 34% der Patienten wurden weiterhin mit Perindopril Tert-Butylamin 2 mg (entsprechend 2,5 mg Perindopril-Arginin)/Indapamid 0,625 mg behandelt (versus 20% mit Enalapril 10 mg).

Am Ende der Behandlung kam es zu einer signifikanten Abnahme des LVMI in der Perindopril/Indapamid Gruppe ( $-10.1 \text{ g/m}^2$ ) gegenüber der Enalapril Gruppe ( $-1.1 \text{ g/m}^2$ ) innerhalb der gesamten randomisierten Patientenpopulation. Der Unterschied zwischen den Gruppen bzgl. der LVMI Änderung betrug  $-8,3$  (95% CI  $(-11.5, -5.0)$ ,  $p < 0,0001$ ).

Die erreichte Wirkung bezüglich des LVMI war bei höheren Dosen von Perindopril/Indapamid größer als für Perindopril/Indapamid 2,5mg/0,625mg und Perindopril/Indapamid 5mg/1,25mg zugelassene.

Hinsichtlich des Blutdrucks betrug der berechnete Mittelwert der Differenz zwischen den Gruppen in der randomisierten Population  $-5.8 \text{ mmHg}$  (95% CI  $(-7.9, -3.7)$ ,  $p < 0.0001$ ) für den systolischen Blutdruck bzw.  $-2.3 \text{ mmHg}$  (95% CI  $(-3.6, -0.9)$ ,  $p = 0.0004$ ) für den diastolischen Blutdruck, zu Gunsten der Perindopril/Indapamid Gruppe.

Die ADVANCE Studie war ein multizentrischer, internationaler, randomisierter, 2x2 faktoriell geplanter Test mit dem Ziel zur Bestimmung des Nutzens der Blutdrucksenkung mit der Fixkombination Perindopril/Indapamid gegen Placebo an der Spitze der aktuellen Standardtherapie (doppelblinder Vergleich) und von Gliclazid MR basierter intensiver Glukosekontrolle Strategie (HbA1c Ziel von 6,5% oder niedriger) gegen eine Standard Glukosekontrolle (PROBE [Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation] design) bei größeren makrovaskulären und mikrovaskulären Ereignissen bei Typ 2 Diabetikern.

Der primäre Endpunkt war die Kombination aus größeren makrovaskulären (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall) und mikrovaskulären (neue oder verschlechternde Nephropathie und Augenerkrankung) Ereignissen.

Insgesamt waren 11 140 Typ 2 Diabetiker (Mittelwerte: Alter 66 Jahre, BMI  $28 \text{ kg/m}^2$ , Dauer des Diabetes 8 Jahre, HbA1c 7,5% und SBP/DBP 145/81 mmHg) an dem Test beteiligt. Unter ihnen waren 83% hypertensiv, 32% und 10% zeigten eine Vorgeschichte von makro- oder mikrovaskulärer Erkrankung und 27% hatten Microalbuminurie. Begleitende Therapien enthielten blutdrucksenkende Mittel (75%), lipidsenkende Mittel (35% hauptsächlich Statine 28%), Aspirin oder andere Plättchenhemmer (47%).

Nach einer Laufzeit von 6 Wochen an offener Perindopril / Indapamid Kombination und üblicher glukosesenkender Behandlung, wurden die Patienten zufällig dem Placebo ( $n=5571$ ) oder der Perindopril / Indapamid Kombination ( $n=5569$ ) zugeteilt.

Nach einer durchschnittlichen Dauer der Nachbeobachtung von 4,3 Jahren, resultierte die Behandlung mit Perindopril / Indapamid in einer signifikanten relativen Risiko Reduktion von 9 % beim primären Endpunkt (95%CI  $[0,828;0,996]$ ,  $p=0,041$ ).

Dieser Nutzen lag bei einer signifikanten relativen Risiko Reduktion von 14 % bei der totalen Mortalität (95%CI  $[0,75;0,98]$ ,  $p=0,025$ ), von 18% bei kardiovaskulärem Tod (95%CI  $[0,68;0,98]$ ,  $p=0,027$ ) und von 21% bei totalen Nierenereignissen (95%CI  $[0,74;0,86]$ ,  $p<0,001$ ) in der Perindopril / Indapamid Gruppe verglichen mit der Placebo Gruppe.

In der Untergruppe nach Interesse bei hypertensiven Patienten, war eine relative Risiko Reduktion von 9 % bei den kombinierten größeren makrovaskulären und mikrovaskulären Ereignissen in der Perindopril / Indapamid Gruppe verglichen mit der Placebo Gruppe (95%CI  $[0,82;1,00]$ ,  $p=0,052$ ).

Es war auch eine signifikante relative Risiko Reduktion von 16 % bei der totalen Mortalität (95%CI  $[0,73;0,97]$ ,  $p=0,019$ ), von 20 % bei kardiovaskulärem Tod (95%CI  $[0,66;0,97]$ ,  $p=0,023$ ) und von 20 % bei totalen Nierenereignissen (95%CI  $[0,73;0,87]$ ,  $p<0,001$ ) in der Perindopril / Indapamid Gruppe verglichen mit der Placebo Gruppe.

Die Vorteile der blutdrucksenkenden Intervention waren unabhängig von denen, die in der mit intensiver Glukosekontrolle Strategie beobachtet wurden.

### *Amlodipin:*

Um neuere Therapieansätze zu vergleichen, wurden die Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität in einer randomisierten doppelblinden Studie untersucht (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT): täglich 2,5 bis 10 mg Amlodipin (Calciumkanalblocker) oder täglich 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 (> sechs Monate vor Einschluss in die Studie) oder eine andere nachgewiesene atherosklerotische Herz-Kreislaufkrankung (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 Chlortalidonthherapie ergab sich hinsichtlich des primären Endpunkts kein signifikanter Unterschied (RR 0,98; 95 % - KI 0,90 bis 1,07; p = 0,65). Bei den sekundären Endpunkten war die Häufigkeit von Herzinsuffizienz (Bestandteil eines zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipintherapie im Vergleich mit der Chlortalidongruppe signifikant höher (10,2 % vs. 7,7 %; RR 1,38; 95 % - KI [1,25 bis 1,52]; p < 0,001). Bei der Gesamtmortalität gab es jedoch zwischen der Amlodipintherapie und der Chlortalidonthherapie keine signifikanten Unterschiede (RR 0,96; 95 % - KI [0,89 bis 1,02]; p = 0,20).

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

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

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

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

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

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

### *Kinder und Jugendliche*

Es liegen keine Daten zu Arplexam bei Kindern vor.

Die Europäische Arzneimittel Agentur hat die Verpflichtung, Ergebnisse von Studien mit Arplexam in allen Untergruppen der pädiatrischen Bevölkerung bei Hypertonie vorzulegen, erlassen (siehe Abschnitt 4.2 Kinder und Jugendliche).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### *Arplexam:*

Die gleichzeitige Verabreichung von Perindopril/Indapamid und Amlodipin verändert deren pharmakokinetischen Parameter im Vergleich zur separaten Einnahme nicht.

### *Perindopril:*

#### Resorption und Bioverfügbarkeit

Nach oraler Anwendung wird Perindopril schnell absorbiert und die Spitzenkonzentration innerhalb von einer Stunde erreicht (Perindopril ist eine Pro-Drug und Perindoprilat der aktive Metabolit). Die Halbwertszeit von Perindopril im Plasma entspricht einer Stunde. Da durch Nahrungsaufnahme die Umwandlung in Perindoprilat abnimmt und damit auch die Bioverfügbarkeit, sollte Perindopril-Arginin morgens vor dem Essen als einmal tägliche Dosis oral angewendet werden.

#### Verteilung

Das Verteilungsvolumen für ungebundenes Perindoprilat beträgt etwa 0,2 l/kg. Die Proteinbindung von Perindoprilat zu Plasma Protein liegt bei 20%, in erster Linie zum Angiotensin Converting Enzyme, dies ist aber konzentrationsabhängig.

#### Biotransformation

Perindopril ist ein Pro-Drug. 27 % der verabreichten Perindopril Dosis erreicht den Blutstrom als aktives metabolisiertes Perindoprilat. Zusätzlich zum aktiven Perindoprilat liefert Perindopril 5 Metabolite, die jedoch alle inaktiv sind. Die Spitzenkonzentration von Perindoprilat im Plasma wird innerhalb von 3 bis 4 Stunden erreicht.

#### Elimination

Perindoprilat wird über den Harn ausgeschieden und die terminale Halbwertszeit der ungebundenen Fraktion beträgt etwa 17 Stunden, was einen steady-state innerhalb von 4 Tagen ergibt.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Es wurde ein lineares Verhältnis zwischen der Perindoprildosis und Plasmaexposition bewiesen.

#### Besondere Patientengruppen

- *Ältere Personen:* Die Elimination von Perindoprilat bei älteren Personen sinkt, ebenfalls bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz.
- *Nierenfunktionsstörung:* Eine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Ausmaß der Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance) ist anzustreben.
- *Im Falle einer Dialyse:* Die Clearance von Perindoprilat bei Dialyse beträgt 70 ml/min.
- *Bei Patienten mit Zirrhose:* Die Pharmakokinetik von Perindopril ist verändert, die hepatische Clearance der Muttersubstanz ist halbiert. Jedoch ist die Menge des gebildeten Perindoprilats nicht vermindert und deshalb ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### *Indapamid:*

#### Resorption

Indapamid wird schnell und vollständig aus dem Verdauungstrakt absorbiert. Die Spitzenplasmakonzentration wird beim Menschen ca. eine Stunde nach oraler Gabe des Produktes erreicht.

#### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt 79 %.

#### Biotransformation und Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 14 und 24 Stunden (durchschnittlich 18 Stunden). Die wiederholte Verabreichung verursacht keine Akkumulation.

Die Ausscheidung erfolgt im wesentlichen über den Harn (70 % der Dosis) und über die Faeces (22 %) in Form inaktiver Metaboliten.

#### Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sind die pharmakokinetischen Parameter unverändert.

#### *Amlodipin:*

#### Resorption und Bioverfügbarkeit

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 %.

Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

#### Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 21 l/kg. *In vitro*-Versuche haben gezeigt, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaeiweiße gebunden sind.

#### Biotransformation

Amlodipin wird in der Leber größtenteils zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Im Urin werden 10 % der Substanz unverändert sowie 60 % der Metaboliten ausgeschieden.

#### Elimination

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit variiert zwischen 35 bis 50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung.

#### Besondere Patientengruppen

- Anwendung bei älteren Patienten: Die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenplasmakonzentrationen von Amlodipin ist bei älteren und jüngeren Personen gleich. Es besteht eine Tendenz zu verzögerter Amlodipin-Ausscheidung mit in der Folge erhöhter AUC und terminaler Eliminationshalbwertszeit bei älteren Patienten. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.
- Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion: Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzt klinische Daten vor. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigen eine verringerte Clearance von Amlodipin, was zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer um ca. 40 bis 60 % erhöhten AUC führt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### *Perindopril:*

In chronischen peroralen Toxizitätsstudien (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 Reproduktionstoxikologie (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 ausüben, die in fetalem Tod und kongenitalen Effekten bei Nagern und Kaninchen resultieren: Nierenschädigung und ein Anstieg der peri- und postnatalen Mortalität wurden beobachtet. Die Fertilität war weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten beeinträchtigt.

In Langzeitstudien an Ratten und Mäusen wurde keine Kanzerogenität festgestellt.

#### *Indapamid:*

Die höchsten p.o. verabreichten Dosen (40- bis 8000-fache therapeutische Dosis) zeigten in verschiedenen Tiermodellen eine Exazerbation der diuretischen Eigenschaften von Indapamid. Die Hauptvergiftungssymptome in den akuten Toxizitätsstudien nach intravenöser und intraperitonealer

Verabreichung von Indapamid waren auf die pharmakologische Wirkung von Indapamid zurückzuführen, z.B. Bradypnoe und periphere Vasodilatation.

Tests mit Indapamid auf mutagene und kanzerogene Eigenschaften zeigten negative Resultate.

Studien zur Reproduktionstoxizität haben keine embryotoxische oder teratogene Wirkung bei Ratten und Mäusen und Kaninchen gezeigt.

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

#### *Perindopril/Indapamid:*

Die Toxizität der Perindopril/Indapamid Kombination ist etwas höher als die der Einzelbestandteile. Die Nierenveränderungen scheinen bei der Ratte nicht potenziert zu sein. Dennoch verursacht die Kombination gastrointestinale Toxizität beim Hund und die toxischen Effekte für die Mütter scheinen bei der Ratte erhöht zu sein (gegenüber Perindopril).

Nichtsdestotrotz treten diese Wirkungen jedoch erst bei Dosierungen auf, die weit über den zur Therapie angewendeten Dosen liegen.

Präklinische Untersuchungen getrennt für Perindopril und Indapamid durchgeführt, zeigten kein genotoxisches, karzinogenes oder teratogenes Potential.

#### *Amlodipin:*

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.

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache\* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: über 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 Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

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<sup>2</sup>) 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**

#### *Tablettenkern:*

Calciumcarbonat-Stärke-Verbindung: Calciumcarbonat 90 %, vorverkleisterte Maisstärke 10 %,

Mikrokristalline Cellulose (E 460),

Croscarmellose -Natrium (E 468),

Magnesiumstearat (E 572),

Hochdisperses Siliciumdioxid,

Vorverkleisterte Stärke

#### *Tablettenfilm:*

Glycerol (E 422),

Hypromellose 6mPa.s (E 464),

Macrogol 6000 ,

Magnesiumstearat (E572),

Titandioxide (E 171)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

Für Behältnisse mit 30 Filmtabletten beträgt die Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen 30 Tage.

Für Behältnisse mit 100 Filmtabletten beträgt die Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen 100 Tage.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

10 oder 30 Filmtabletten in Polypropylen-Tablettenbehältnis mit einem Mengenregulierer aus LDPE und einem LDPE-Stopfen mit einem Trocknungsmittel.

100 Filmtabletten in Tablettenbehältnis aus HDPE und einem Stopfen aus Polypropylen mit einem Trocknungsmittel.

Schachtel zu 10, 30, 60 (2 Tablettenbehältnisse zu 30), 90 (3 Tablettenbehältnisse zu 30), 100, 500 Tabletten (5 Tablettenbehältnisse zu 100).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex - Frankreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

135514  
135515  
135516

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

09.04.2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

09/2015

**VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**  
Rezept- und apothekenpflichtig