

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Kombinationen von
ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika,
Gruppe 1, in Stufe 3

Vom 21. August 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekostenermittlung	4
4.	Verfahrensablauf	4
5.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	5
5.1	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	6

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
 2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
 3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen
- zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. Nach § 42 der Arzneimittel-Richtlinie werden die nach § 35 Absatz 1 Satz 2 SGB V festzulegenden Gruppen von Arzneimitteln, für die Festbeträge festgesetzt können, sowie die jeweiligen Vergleichsgrößen nach § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V in die Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie aufgenommen.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beratungen zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika, Gruppe 1“ in Stufe 3 abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Aktualisierung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Absatz 1 Satz 2 Nummer 3 SGB V erfüllt.

Nach § 35 Absatz 2 SGB V sind die Stellungnahmen der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses mit einzubeziehen.

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren sind keine Stellungnahmen eingegangen, insofern stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika, Gruppe 1“ in Stufe 3 wie folgt gefasst.

„Stufe:	3			
Wirkstoffgruppe:	Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika			
Festbetragsgruppe Nr.:	1			
Status:	verschreibungspflichtig			
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen		
	Perindopril + Amlodipin + Indapamid Perindopril arginin Amlodipin besilat	4,75	5	2,5
	Ramipril + Amlodipin + Hydrochlorothiazid Amlodipin besilat	7,23	6,5	19,42
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen			
Darreichungsformen:	Filmdoubletten, Hartkapseln, Doubletten“			

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika, Gruppe 1“ in Stufe 3 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Tabletten“ mit neuen Wirkstärken

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe weiterhin als therapeutisch vergleichbar. Das gemeinsame Anwendungsgebiet, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt, ist die essentielle Hypertonie.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses beschriebenen Methodik bestimmt. Hieran besteht angesichts der Eingruppierung der neuen Darreichungsform „Tabletten“ mit neuen Wirkstärken kein Änderungsbedarf.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Mai 2025 über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 VerFO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sind keine Stellungnahmen eingegangen.

Die Durchführung eines mündlichen Anhörungsverfahrens war daher nicht erforderlich.

Insofern stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar.

Die Beschlussvorlage zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika, Gruppe 1“ in Stufe 3 wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Juli 2025 konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	06.05.2025	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX
Unterausschuss Arzneimittel	08.07.2025	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	21.08.2025	Beschlussfassung

Berlin, den 21. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Mit Beschluss vom 21. Dezember 2017 (Banz AT 16.01.2018 B4) hat der Gemeinsame Bundesausschuss beschlossen, in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V im Sinne einer einheitlichen Verfahrenspraxis den nach § 92 Absatz 3a SGB V entsprechend 1. Kapitel § 9 der VerfO bestimmten Kreis von Stellungnahmeberechtigten anzuhören.

Daher ist entsprechend § 92 Absatz 3a Satz 1 SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, weshalb vorliegend ein Stellungnahmerecht nicht besteht.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Pharma Deutschland e. V.	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Die Arzneimittel-Importeure e. V.	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin

Organisation	Straße	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wurde auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Bekanntmachung

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die
Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Kombinationen von
ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika,
Gruppe 1, in Stufe 3

Vom 6. Mai 2025

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Mai 2025 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 35 Absatz 2 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) einzuleiten.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert – in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien

bis zum 11. Juni 2025

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

E-Mail: festbetragsgruppen@g-ba.de mit Betreffzeile: „Stellungnahmeverfahren Anlage IX AM-RL (Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika, Gruppe 1, in Stufe 3) – Verfahren 2025-08“

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird zu diesem Zweck mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 12. Mai 2025 an den Stellungnehmerkreis gemäß § 92 Absatz 3a SGB V versendet.

Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 6 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Andernfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein

gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

Berlin, den 6. Mai 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Absatz 2 SGB V

Per E-Mail

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Moh/Sei (2025-08)

Datum:
12. Mai 2025

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V - Verfahren 2025-08

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 6. Mai 2025 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der AM-RL gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung)
 - Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika, Gruppe 1, in Stufe 3 (Aktualisierung)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (15.04.2025) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Absatz 2 SGB V erhalten Sie bis zum

11. Juni 2025

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 6 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert – bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Verfahrensnummer sowie der „Wirkstoffgruppe“.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Anlagen

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika;
Gruppe 1, in Stufe 3

Vom 6. Mai 2025

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Mai 2025 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, beschlossen:

- I. In Anlage IX der AM-RL wird die Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika, Gruppe 1“ in Stufe 3 wie folgt gefasst:

„Stufe:	3			
Wirkstoffgruppe:	Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika			
Festbetragsgruppe Nr.:	1			
Status:	verschreibungspflichtig			
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen		
	Perindopril + Amlodipin + Indapamid Perindopril arginin Amlodipin besilat	4,75	5	2,5
	Ramipril + Amlodipin + Hydrochlorothiazid Amlodipin besilat	7,23	6,5	19,42
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen			
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Hartkapseln, Tabletten“			

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Mai 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) – Kombinationen von
ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika,
Gruppe 1, in Stufe 3

Vom 6. Mai 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	3
4.	Anlage	6

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Absatz 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Nach § 35 Absatz 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. Nach § 42 der Arzneimittel-Richtlinie werden die nach § 35 Absatz 1 Satz 2 SGB V festzulegenden Gruppen von Arzneimitteln, für die Festbeträge festgesetzt werden können, sowie die jeweiligen Vergleichsgrößen nach § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V in die Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie aufgenommen.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Mai 2025 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika Gruppe 1“ in Stufe 3 einzuleiten.

In Anlage IX der AM-RL wird die Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika, Gruppe 1“ in Stufe 3 wie folgt gefasst:

„Stufe:	3												
Wirkstoffgruppe:	Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika												
Festbetragsgruppe Nr.:	1												
Status:	verschreibungspflichtig												
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	<table><thead><tr><th>Wirkstoffe</th><th colspan="3">Vergleichsgrößen</th></tr></thead><tbody><tr><td>Perindopril + Amlodipin + Indapamid Perindopril arginin Amlodipin besilat</td><td>4,75</td><td>5</td><td>2,5</td></tr><tr><td>Ramipril + Amlodipin + Hydrochlorothiazid Amlodipin besilat</td><td>7,23</td><td>6,5</td><td>19,42</td></tr></tbody></table>	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen			Perindopril + Amlodipin + Indapamid Perindopril arginin Amlodipin besilat	4,75	5	2,5	Ramipril + Amlodipin + Hydrochlorothiazid Amlodipin besilat	7,23	6,5	19,42
Wirkstoffe	Vergleichsgrößen												
Perindopril + Amlodipin + Indapamid Perindopril arginin Amlodipin besilat	4,75	5	2,5										
Ramipril + Amlodipin + Hydrochlorothiazid Amlodipin besilat	7,23	6,5	19,42										
Gruppenbeschreibung:	orale Darreichungsformen												
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Hartkapseln, Tabletten“												

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika, Gruppe 1“ in Stufe 3 daher wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Tabletten“ mit neuen Wirkstärken

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe weiterhin als therapeutisch vergleichbar. Das gemeinsame Anwendungsgebiet, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt, ist die essentielle Hypertonie.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Absatz 1 Satz 8 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses beschriebenen Methodik bestimmt. Hieran besteht angesichts der Eingruppierung der neuen Darreichungsform „Tabletten“ mit neuen Wirkstärken kein Änderungsbedarf.

3. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Mai 2025 über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Absatz 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	06.05.2025	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im

Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Stellungnahmeberechtigte

Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Mit Beschluss vom 21. Dezember 2017 (BAnz AT 16.01.2018 B4) hat der Gemeinsame Bundesausschuss beschlossen, in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V im Sinne einer einheitlichen Verfahrenspraxis den nach § 92 Absatz 3a SGB V entsprechend 1. Kapitel § 9 der Verfahrensordnung bestimmten Kreis von Stellungnahmeberechtigten anzuhören.

Daher ist entsprechend § 92 Absatz 3a Satz 1 SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene in Verfahren zu Festbetragsgruppenbildungen nach § 35 Absatz 1 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Der maßgeblichen Spitzenorganisation der Medizinprodukte-Hersteller wird beschränkt auf Richtlinienänderungen bezogen auf sonstige in die Arzneimittelversorgung einbezogene Leistungen nach § 31 SGB V Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, weshalb vorliegend ein Stellungnahmerecht nicht besteht.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Pharma Deutschland e. V.	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Schützenstraße 6a	10117 Berlin
Die Arzneimittel-Importeure e. V.	Im Holzhau 8	66663 Merzig
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Reinhardtstraße 29b	10117 Berlin

Organisation	Straße	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. (ABDA)	Heidestr. 7	10557 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wird auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Mai 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Anlage

Arzneimittel-Festbeträge

Eingruppierung einer neuen Darreichungsform mit neuen Wirkstärken

Stufe: 3

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärkenkombination	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
<p>Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika Gruppe: 1</p> <p>Wirkstoff Perindopril + Amlodipin + Indapamid</p>	<p>Tabletten</p>	<p>3,395 mg + 5 mg + 1,25 mg (wvg = 2,21) 6,79 mg + 5 mg + 2,5 mg (wvg = 3,43) 6,79 mg + 10 mg + 2,5 mg (wvg = 4,43)</p> <p>(wvg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)</p>	<p>30, 90 30, 90 30, 90</p>	<p>CO-AMLESSA</p>	<p>TAD Pharma</p>

Anlage

Festbetragsgruppe:

Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung: verschreibungspflichtig
orale Darreichungsformen
Filmdoubletten, Hartkapseln, **Tabletten** *

<u>Wirkstoffe</u>	<u>Vergleichsgrößen</u>		
Perindopril + Amlodipin + Indapamid Perindopril arginin Amlodipin besilat	4,75	5	2,5
Ramipril + Amlodipin + Hydrochlorothiazid Amlodipin besilat	7,23	6,5	19,42

Wirkstoffkombination	Perindopril + Amlodipin + Indapamid
Präparat	CO-AMLESSA
Hersteller	TAD Pharma
Darreichungsform	Tabletten
Wirkstärke	3,395 mg + 5 mg + 1,25 mg (wvg = 2,21) 6,79 mg + 5 mg + 2,5 mg (wvg = 3,43) 6,79 mg + 10 mg + 2,5 mg (wvg = 4,43)
Packungsgröße	30, 90

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <https://standardterms.edqm.eu/stw/default/index> .

Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern und Diuretika

Gruppe: 1

verschreibungspflichtig

orale Darreichungsformen

Filmtabletten, Hartkapseln

Einzelwirkstoff

Kürzel

Vergleichsgröße

Perindopril + Amlodipin + Indapamid

PAI

4,75 5 2,5

Amlodipin besilat

Perindopril arginin

Ramipril + Amlodipin + Hydrochlorothiazid

RAHC

7,23 6,5 19,42

Amlodipin besilat

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
2,1	30	37,40	
2,1	100	74,27	
2,75	30	38,54	
2,75	100	77,03	
3	30	38,92	
3	100	77,93	
3,44	30	39,52	
3,44	100	79,40	
4,21	30	40,44	
4,21	100	81,60	

*Ebene: Apothekenverkaufspreise gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 27.07.2023 geltenden Fassung mit 19 % MwSt.

Rabattartikelfilter

Basisfilter

Treffermenge resultiert aus einer Komfortsuche.

Darreichungsform: gleich "Tabletten"

Inhaltsstoff: enthält einen Stoff, dessen Name mit "Perindopril" beginnt.

Inhaltsstoff: enthält einen Stoff, dessen Name mit "Amlodipin" beginnt.

Ein weiteres Kriterium herangezogen

PZN	ARTIKELNAME	ANBIETERNAME	DARREICHUNGSFORM ABDA-DB	MENGE	NG	APU / HAP	TAXE-EK	TAXE-VK	FB
19856554	CO-AMLESSA 5 mg/1,25 mg/5 mg Tabletten	TAD Pharma	Tabletten	30	N1	6,39	7,32	19,40	-, -
19856560	CO-AMLESSA 5 mg/1,25 mg/5 mg Tabletten	TAD Pharma	Tabletten	90	÷	20,22	21,59	36,89	-, -
19856577	CO-AMLESSA 10 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten	TAD Pharma	Tabletten	30	N1	8,39	9,38	21,92	-, -
19856583	CO-AMLESSA 10 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten	TAD Pharma	Tabletten	90	÷	26,19	27,74	44,42	-, -
19856608	CO-AMLESSA 10 mg/2,5 mg/10 mg Tabletten	TAD Pharma	Tabletten	30	N1	8,44	9,44	21,99	-, -
19856614	CO-AMLESSA 10 mg/2,5 mg/10 mg Tabletten	TAD Pharma	Tabletten	90	÷	26,36	27,92	44,65	-, -

6 Treffer insgesamt.













PHARMAZIE

Inhalt / Liste der Inhaltsstoffe

CO-AMLESSA 5 mg/1,25 mg/5 mg Tabletten	30 St	TAD	Taxe-EK: 7,32
P 19 856 554 Arzneimittel, Verschr.pflicht			Taxe-VK: 19,40

10 Inhaltsstoffe:

1 Tabl. enthält:

-  Perindopril arginin 5 mg
-  entspricht: Perindopril 3,395 mg
-  Indapamid 1,25 mg
-  Amlodipin besilat 6,93 mg
-  entspricht: Amlodipin 5 mg
-  Calciumchlorid-6-Wasser
-  Cellulose, mikrokristalline
-  Maisstärke, vorverkleistert
-  Carboxymethylstärke, Natrium Typ A
-  Natriumhydrogencarbonat
-  Siliciumdioxid hydrat
-  Magnesium stearat (pflanzlich)

ANBIETER

CO-AMLESSA 10 mg/2,5 mg/10 mg Tabletten
P 19 856 608 Arzneimittel, Verschr.pflicht

30 St TAD

Taxe-EK: 9,44
Taxe-VK: 21,99

INVERKEHRBRINGER

BASISDATEN

Anbiaternummer:	31005
Name:	TAD Pharma GmbH
Kurzbezeichnung (LF):	TAD
Listen-/Etikettenbez (LF):	TAD Pharma

HAUPTADRESSE

Straße:	Heinz-Lohmann-Str. 5
Ort:	27472 Cuxhaven
Land:	Deutschland (D)
IDF:	3044021

WEITERE ADRESSEN

Telefon:	0 47 21/ 6 06-0
Telefax:	0 47 21/ 6 06-2 98
E-Mail:	info@tad.de
Internet:	www.tad.de
DFÜ für Bestellungen:	08 00/ 6 64 74 49

AUFTRAGSANNAHME

Telefon:	08 00/ 1 11 57 47
Bemerkung:	Frau Ahlmann/Herr Folgmann/Frau Lass
Telefax:	08 00/ 1 11 57 46
Bemerkung:	Frau Ahlmann/Herr Folgmann/Frau Lass

MED.-WISS. INFORMATION

Telefon:	0 47 21/ 6 06-0
----------	-----------------

RETOUREN

Telefon:	08 00/ 1 11 57 47
Bemerkung:	Frau Ahlmann / Herr Folgmann

Telefax: 08 00/ 1 11 57 46
Bemerkung: Frau Ahlmann / Herr Folgmann

VERTRIEB

Kunden-Service:
Telefon: 08 00/ 1 11 57 47
Bemerkung: Frau Ahlmann/Herr Folgmann
Telefax: 08 00/ 1 11 47 45
Bemerkung: Frau Ahlmann/Herr Folgmann

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Co-Amlessa 5 mg/1,25 mg/5 mg Tabletten
Co-Amlessa 10 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten
Co-Amlessa 10 mg/2,5 mg/10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Co-Amlessa 5 mg/1,25 mg/5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 5 mg Perindopril-Arginin (entsprechend 3,395 mg Perindopril), 1,25 mg Indapamid und Amlodipinbesilat entsprechend 5 mg Amlodipin.

Co-Amlessa 10 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 10 mg Perindopril-Arginin (entsprechend 6,79 mg Perindopril), 2,5 mg Indapamid und Amlodipinbesilat entsprechend 5 mg Amlodipin.

Co-Amlessa 10 mg/2,5 mg/10 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 10 mg Perindopril-Arginin (entsprechend 6,79 mg Perindopril), 2,5 mg Indapamid und Amlodipinbesilat entsprechend 10 mg Amlodipin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Co-Amlessa 5 mg/1,25 mg/5 mg Tabletten

Weißer oder fast weißer, runder, bikonvexer Tablette mit der Prägung „K1“ auf einer Seite der Tablette.
Tablettenabmessungen: ca. 7 mm Durchmesser

Co-Amlessa 10 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten

Weißer oder fast weißer, kapselförmiger, bikonvexer Tablette mit der Prägung „K3“ auf einer Seite der Tablette.
Tablettenabmessungen: ca. 13 mm x 6 mm

Co-Amlessa 10 mg/2,5 mg/10 mg Tabletten

Weißer oder fast weißer, ovaler, bikonvexer Tablette mit der Prägung „K2“ auf einer Seite der Tablette.
Tablettenabmessungen: ca. 14 mm x 7 mm

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Co-Amlessa 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 Tablette Co-Amlessa 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 Co-Amlessa-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. Zur normalen ärztlichen Praxis gehört eine regelmäßige Kreatinin- und Kaliumkontrolle.

Die gleichzeitige Anwendung von Perindopril mit Aliskiren ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kontraindiziert (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (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 leicht bis moderat eingeschränkten Leberfunktion sollte Co-Amlessa 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 Co-Amlessa der Nierenfunktion entsprechend behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Co-Amlessa 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 Co-Amlessa -Dosen, die 10 mg/2,5 mg der Perindopril/Indapamid Kombination enthalten (z. B. Co-Amlessa 10 mg/2,5 mg/5 mg und 10 mg/2,5 mg/10 mg)
- 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 (siehe Abschnitt 4.4)
- Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Hepatische Enzephalopathie
- Schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion
- Hypokaliämie

- Schwere Hypotonie
- Schock (einschließlich kardiogenem Schock)
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. hochgradige Aortenstenose)
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt
- Gleichzeitige Anwendung von Co-Amlessa mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73m²) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)
- Gleichzeitige Anwendung mit Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Co-Amlessa darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5)
- Signifikante bilaterale Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei nur einer funktionsfähigen Niere (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alle Warnhinweise der einzelnen Bestandteile, wie unten aufgeführt, treffen auch auf die Fixkombination von Co-Amlessa zu.

Lithium

Die Kombination von Lithium mit der Kombination von Perindopril/Indapamid wird 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, Kaliumsupplementen oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln 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 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 eine schwere Infektion, die vereinzelt auch auf intensive Antibiotikatherapie nicht ansprach. Falls Perindopril bei solchen Patienten angewendet wird, wird geraten, die Leukozytenzahl regelmäßig zu überprüfen und die Patienten anzuhalten, jegliche Anzeichen einer Infektion (z. B. Halsentzündung, Fieber) zu melden (siehe Abschnitt 4.8).

Renovaskuläre Hypertonie

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Hypotonie und Niereninsuffizienz, wenn Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder einer Arterienstenose bei Einzelniere mit ACE-Hemmern behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Diuretika kann ein zusätzlicher Risikofaktor sein.

Der Verlust der renalen Funktion kann auch unter nur geringfügigen Änderungen des Serum-Kreatininspiegels auftreten, selbst bei Patienten mit unilateraler Nierenarterienstenose.

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 Co-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 getroffen werden. Dies kann die Verabreichung einer subkutanen Adrenalin Lösung 1:1 000 (0,3 ml bis 0,5 ml) beinhalten und/oder Maßnahmen zur Atemwegssicherung.

Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe, welche ACE Hemmer erhalten, wurde eine höhere Inzidenz von Angioödem beobachtet, als bei Patienten anderer Hautfarbe.

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 ACE-Hemmern bestehen (siehe Abschnitt 4.3).

Selten wurde von einem intestinalen Angioödem bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten berichtet. Diese Patienten litten unter abdominalen Schmerzen (mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen); in manchen Fällen trat dabei vorher kein Angioödem im Gesicht auf und die C1-Esterase-Spiegel waren normal. Das Angioödem wurde mit Untersuchungsmethoden einschließlich abdominaler CT-Untersuchung, Ultraschall oder während einer Operation diagnostiziert; die Symptome verschwanden nach Absetzen des ACE-Hemmers. Ein intestinales Angioödem sollte in die Differentialdiagnose von mit ACE-Hemmern behandelten Patienten, die unter abdominalen Schmerzen leiden, mit einbezogen werden.

Aufgrund des erhöhten Risikos eines Angioödems ist die Kombination von Perindopril mit Sacubitril/Valsartan kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Perindopril-Dosis begonnen werden. Nach Absetzen der Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf die Therapie mit Perindopril erst 36 Stunden nach der letzten Sacubitril/Valsartan-Dosis begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern mit NEP-Inhibitoren (z. B. Racecadotril), mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Gliptinen (z. B. Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, 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 Gliptinen (z. B. Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin) bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

Anaphylaktische Reaktionen während der Desensibilisierung

Es gab einzelne Berichte über Patienten, mit länger anhaltenden, lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen mit ACE Hemmertherapie während der Desensibilisierungsbehandlung mit Hymenoptera-Gift (Bienen, Wespen). ACE Hemmer müssen mit Vorsicht bei allergischen Patienten während einer Desensibilisierung 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

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

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 sollte die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder eine andere Antihypertensiva-Klasse erwogen werden.

Primärer Hyperaldosteronismus

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

Schwangerschaft

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

Hepatische Enzephalopathie

Bei Leberfunktionsstörungen können Thiaziddiuretika und thiazidverwandte Diuretika, insbesondere wenn der Elektrolythaushalt gestört ist, eine hepatische Enzephalopathie verursachen, die sich zu einem hepatischen Koma entwickeln kann. In diesem Fall muss die Diuretikagabe unverzüglich abgebrochen werden.

Lichtempfindlichkeit

Bei der Anwendung von Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen (siehe Abschnitt 4.8) sind Fälle von Lichtempfindlichkeitsreaktionen berichtet worden. Wenn während der Behandlung Lichtempfindlichkeitsreaktionen auftreten, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wird eine weitere Verabreichung des Diuretikums für notwendig erachtet, so wird empfohlen, die der Sonne oder künstlicher UVA-Strahlung ausgesetzten Hautareale zu schützen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierenfunktion

- Bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance < 30 ml/min) ist die Behandlung kontraindiziert.
- Bei Patienten mit einer moderat eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-clearance < 60 ml/min) ist die Behandlung mit Co-Amlessa-Dosen, die 10 mg/2,5 mg der Perindopril / Indapamid Kombination enthalten (z. B. Co-Amlessa 10 mg/2,5 mg/5 mg und 10 mg/2,5 mg/10 mg), kontraindiziert.
- Bei Hypertonikern ohne vorbestehende manifeste Nierenschädigung, bei denen jedoch laborchemisch eine funktionelle Niereninsuffizienz festgestellt wird, sollte die Behandlung abgesetzt und eventuell mit reduzierter Dosierung oder nur mit einem der Wirkstoffe wieder aufgenommen werden.

Bei diesen Patienten umfasst die normale ärztliche Kontrolle eine regelmäßige Kalium- und Kreatininuntersuchung, 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 (bei Herzinsuffizienz, Wasser- und Elektrolytmangel, usw.): Bei Patienten mit initial niedrigem Blutdruck, bei Nierenarterienstenose, Herzinsuffizienz oder ödematöser Zirrhose mit Aszites ist besonders bei starkem Wasser- und Elektrolytmangel (strenge kochsalzfreie Diät oder längere Diuretikabehandlung) eine erhebliche Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu beobachten. Die Blockierung dieses Systems durch einen ACE-Hemmer kann in diesem Fall, insbesondere bei der ersten Einnahme und während der ersten beiden Behandlungswochen, einen plötzlichen Blutdruckabfall und/oder, wenn auch selten und zu einem späteren Zeitpunkt, einen Anstieg des Kreatininspiegels bewirken, der auf eine funktionelle, zuweilen akute Niereninsuffizienz hinweist. In diesen Fällen muss die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis begonnen und progressiv gesteigert werden. Bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder zerebrovaskulären Erkrankungen kann ein starker Blutdruckabfall einen Myokardinfarkt bzw. einen zerebrovaskulären Zwischenfall auslösen.
- 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 Niereninsuffizienz in normalen Dosierungen verabreicht werden. Veränderungen der Amlodipinplasmaspiegel korrelieren nicht mit dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung.
- Der Effekt der Kombination Co-Amlessa wurde nicht bei Nierenfunktionsstörung getestet. Bei einer Nierenfunktionsstörung sollten für die Co-Amlessa-Dosen jene der einzelnen Komponenten separat beachtet werden.

Hypotonie und Wasser und Natriummangel

- Liegt bereits ein Natriummangel vor, besteht das Risiko eines plötzlichen Blutdruckabfalls (insbesondere bei Patienten mit Nierenarterienstenose). Deshalb ist systematisch nach klinischen Anzeichen eines gestörten Wasser- und Elektrolyt-Haushalts zu suchen, die bei Episoden von interkurrentem Durchfall oder Erbrechen auftreten können. Bei diesen Patienten sind die Plasmaelektrolytspiegel regelmäßig zu kontrollieren.

Bei starker Hypotonie kann eine intravenöse Infusion mit isotonischer Kochsalzlösung erforderlich sein.

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 Wirkstoffe wieder aufgenommen werden.

- Da ein Absinken des Natriumspiegels anfänglich asymptomatisch verlaufen kann, ist eine regelmäßige Kontrolle unbedingt erforderlich und sollte bei älteren und Zirrhosepatienten häufiger erfolgen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). Jede Diuretikatherapie kann eine Hyponatriämie mit manchmal schwerwiegenden Folgen verursachen. Eine Hyponatriämie in Verbindung mit einer Hypovolämie kann für eine Dehydratation und orthostatische Hypotonie verantwortlich sein. Der damit einhergehende Verlust von Chloridionen kann sekundär zu einer kompensatorischen metabolischen Alkalose führen. Die Inzidenz und der Schweregrad hierfür sind jedoch gering.

Kaliumspiegel

- Die Kombination von Indapamid mit Perindopril und Amlodipin kann das Auftreten einer Hypokaliämie nicht verhindern, insbesondere bei Diabetikern oder Patienten mit Niereninsuffizienz. Daher ist, wie bei allen anderen Antihypertensiva, die ein Diuretikum enthalten, eine regelmäßige Überprüfung des Kaliumspiegels angezeigt.
- Erhöhungen des Kaliumspiegels wurden bei einigen Patienten, die ACE-Hemmer einschließlich Perindopril einnahmen, beobachtet. 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. Patienten mit Risiko für die Entwicklung einer Hyperkaliämie sind jene mit Niereninsuffizienz, einer Verschlechterung der Nierenfunktion, höherem Alter (> 70 Jahre), nicht eingestelltem Diabetes mellitus oder hinzukommenden Ereignisse, insbesondere Dehydratation, akute kardialer Dekompensation, metabolische Acidose und die gleichzeitigen Einnahme von kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren, Amilorid), Kaliumsupplementen oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln; oder jene Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die zu einer Erhöhung des Kaliumspiegels führen (z. B. Heparin, Cotrimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol), und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker. Die Einnahme von Kaliumsupplementen, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln kann, vor allem bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, zu einem signifikanten Anstieg des Kaliumspiegels führen. Eine Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal lebensbedrohende Arrhythmien verursachen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen. Wenn die gleichzeitige Einnahme der o.g. Arzneimittel angemessen erscheint, sollten diese mit Vorsicht angewandt werden und der Serumkaliumspiegel regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Der Kaliummangel mit Hypokaliämie ist das größte Risiko bei Thiaziddiuretika und thiazidverwandten Diuretika. Hypokaliämie kann Erkrankungen der Muskeln verursachen. Es wurden Fälle von Rhabdomyolyse berichtet, hauptsächlich in Zusammenhang mit schwerer Hypokaliämie. Das Risiko der Hypokaliämie (<3,4 mmol/l) muss bei bestimmten Risikopopulationen wie älteren und/oder unterernährten Patienten mit oder ohne mehrfacher medikamentöser Behandlung, Zirrhosepatienten mit Ödemen und Aszites, Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Patienten mit Herzinsuffizienz vermieden werden. In diesen Fällen erhöht die Hypokaliämie die Kardiotoxizität der Digitalispräparate und das Risiko von Herzrhythmusstörungen. Patienten mit einem langen QT-Intervall sowohl kongenitalen als auch iatrogenen Ursprungs gehören ebenfalls zur Risikogruppe. Die Hypokaliämie sowie auch die Bradykardie begünstigen dann das Auftreten schwerer Herzrhythmusstörungen, insbesondere potenziell fataler Torsade de pointes. In diesen Fällen sind häufigere Untersuchungen des Kaliumspiegels erforderlich. Die erste Messung des Plasmakaliumspiegels sollte in der ersten Woche nach Beginn der Behandlung stattfinden. Wird eine Hypokaliämie diagnostiziert, muss sie korrigiert werden. Eine Hypokaliämie, die in Zusammenhang mit niedrigen Magnesiumkonzentrationen im Serum auftritt, kann therapierefraktär sein, sofern der Magnesiumspiegel im Serum nicht korrigiert wird.

Magnesiumplasmaspiegel

Es hat sich gezeigt, dass Thiazide und verwandte Diuretika, einschließlich Indapamid, die Ausscheidung von Magnesium über den Urin erhöhen, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

Calciumspiegel

Thiaziddiuretika und thiazidverwandte Diuretika können die renale Calciumausscheidung vermindern und zu einem geringen und vorübergehenden Anstieg des Calciumspiegels führen. Stark erhöhte Calciumspiegel können auf einen nicht erkannten Hyperparathyreoidismus zurückzuführen sein. In diesem Fall sollte die Behandlung abgesetzt werden, bevor die Funktion der Nebenschilddrüsen untersucht wird (siehe Abschnitt 4.8).

Renovaskuläre Hypertonie

Die Behandlungsmethode bei renovaskulärer Hypertonie ist Revaskularisation. Dennoch können ACE-Hemmer für Patienten mit renovaskulärer Hypertonie von Nutzen sein, wenn ein chirurgischer Eingriff bevorsteht oder wenn dieser grundsätzlich nicht möglich ist.

Wenn Co-Amlessa Patienten mit bekannter oder vermuteter Nierenarterienstenose verschrieben wird, sollte die Behandlung unter stationären Bedingungen 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

Da bei allen Patienten ein Hypotonierisiko besteht, ist insbesondere bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen oder zerebraler Durchblutungsstörung besondere Vorsicht geboten, und die Behandlung muss mit niedriger Dosierung begonnen werden.

Hypertensive Krise

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

Herzinsuffizienz/schwere Herzinsuffizienz

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

Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (Stadium IV) erfolgt der Behandlungsbeginn unter medizinischer Überwachung mit reduzierter Anfangsdosis. Bei Bluthochdruckpatienten mit Koronarinsuffizienz sollte die Behandlung mit Betablockern nicht unterbrochen werden, der ACE-Hemmer sollte zusätzlich zum Betablocker verwendet werden

Aorta- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

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

Diabetiker

Bei insulinpflichtigen Diabetikern (mit spontaner Hyperkaliämietendenz) erfolgt der Behandlungsbeginn unter medizinischer Überwachung mit reduzierter Anfangsdosis.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin vorbehandelt wurden, sollte der Blutzuckerspiegel vor allem während des ersten Behandlungsmonats mit einem ACE-Hemmer engmaschig kontrolliert werden.

Bei Diabetikern muss der Blutzucker überwacht werden, vor allem bei Hypokaliämie.

Ethnische Unterschiede

Wie bereits von anderen ACE-Hemmern berichtet, scheint die blutdrucksenkende Wirkung von Perindopril bei Patienten schwarzer Hautfarbe geringer zu sein, als bei Patienten anderer Hautfarbe. Dies hängt vermutlich mit einer höheren Prävalenz eines niedrigen Renin-Spiegels bei Bluthochdruckpatienten schwarzer Hautfarbe zusammen

Chirurgischer Eingriff / Anästhesie

Im Falle einer Anästhesie, insbesondere wenn das verwendete Anästhetikum eine Substanz mit potenziell hypotensiver Wirkung ist, können ACE-Hemmer eine Hypotonie verursachen.

Es wird daher empfohlen, die Behandlung mit lang wirksamen ACE-Hemmern wie Perindopril nach Möglichkeit einen Tag vor dem chirurgischen Eingriff abzusetzen.

Leberinsuffizienz

ACE-Hemmer sind selten mit einem Syndrom, welches mit Cholestaseikterus beginnt und sich zu einer fulminanten Lebernekrose entwickelt, die (manchmal) zum Tod führen kann, in Zusammenhang gebracht worden. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt. Patienten, die ACE-Hemmer einnehmen, sollten die Einnahme abbrechen, wenn ein Ikterus auftritt oder die Leberwerte deutlich ansteigen, und eine entsprechende medizinische Nachbehandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8).

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

Der Effekt der Kombination Co-Amlessa wurde nicht bei Leberfunktionsstörung getestet. Unter Berücksichtigung des Effekts jeder einzelnen Komponente dieser Kombination, ist Co-Amlessa bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert, und Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer leicht bis moderat eingeschränkter Leberfunktion.

Harnsäure

Bei Patienten mit erhöhtem Harnsäurespiegel kann die Tendenz zu Gichtanfällen erhöht sein.

Ältere Patienten

Die Nierenfunktion und der Kaliumspiegel sollen 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 die Dosis von Amlodipin nur mit Vorsicht erhöht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Zu den Symptomen gehören akut einsetzende verminderte Sehschärfe oder Augenschmerzen, die typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Medikation auftreten. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu einem permanenten Verlust der Sehkraft führen. Als Erstversorgung ist die Medikation so schnell wie möglich abzusetzen. Falls der Augeninnendruck nicht kontrolliert werden kann, müssen unverzüglich medikamentöse oder chirurgische Maßnahmen in Betracht gezogen werden. Zu den Risikofaktoren für ein akutes Winkelverschlussglaukom gehört eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Anamnese.

Leistungssportler

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 das Risiko eines Angioödems erhöhen:

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

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Gliptinen (z. B. Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin) kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel, die eine Hyperkaliämie induzieren:

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Co-Amlessa behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Einige Arzneimittel bzw. therapeutische Klassen können das Risiko für das Auftreten einer Hyperkaliämie erhöhen: Aliskiren, Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, NSAR, Heparine, Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus sowie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Die gleichzeitige Anwendung von Co-Amlessa mit diesen Arzneimitteln erhöht das Risiko für eine Hyperkaliämie. Deshalb wird die Kombination von Co-Amlessa mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

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, für eine Verschlechterung der Nierenfunktion sowie für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erhöht.

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

Gleichzeitiger Gebrauch wird abgeraten:

Komponente	Bekannte Wechselwirkung mit folgendem Produkt	Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln
Perindopril / Indapamid	Lithium	Reversible Erhöhungen von Serum Lithiumkonzentrationen und Toxizität wurden bei gleichzeitiger Einnahme von Lithium und ACE-Hemmern beobachtet. Die Einnahme von Perindopril kombiniert mit Indapamid und Lithium wird nicht empfohlen. Falls die Kombination jedoch unvermeidlich ist, sollte der 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, sowie 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). Die Kombination von Perindopril mit den oben genannten Arzneimitteln wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4.). Wenn dennoch eine Kombinationstherapie angezeigt ist, sollte sie mit Vorsicht angewendet und der Serumkaliumspiegel häufig kontrolliert werden. Zur gleichzeitigen 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:

Komponente	Bekannte Wechselwirkung mit folgendem Produkt	Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln
Perindopril / Indapamid	Baclofen	Verstärkte blutdrucksenkende Wirkung. Blutdruck überwachen und ggf. die Dosis des Antihypertensivums anpassen.
	Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (einschließlich hochdosierte Acetylsalizylsäure)	Bei gleichzeitiger Einnahme von ACE-Hemmern mit nichtsteroidalen Antirheumatika (d. h. Acetylsalicylsäure in antiphlogistischer Dosierung, COX-2-Hemmer und nicht-selektive NSAR) kann es zu einer Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung kommen. Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und NSAR kann das Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion erhöhen, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens und eines erhöhten Kaliumspiegels, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion. Diese Kombination sollte vor allem bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten gut hydratisiert sein und die Nierenfunktion sollte nach Beginn der Kombinationstherapie sowie danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert 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

		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>In jedem Fall sollte die Nierenfunktion (Serum-Kreatinin) in den ersten Wochen einer ACE-Hemmer-Behandlung überwacht werden.</p>
	<p>Kaliumsparende Diuretika (Eplerenon, Spironolacton)</p>	<p>Kombination von Eplerenon oder Spironolacton (Dosierung zwischen 12,5 mg und 50 mg täglich) und niedrig dosierten ACE-Hemmern:</p> <p>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 potentiell lebensbedrohliche Hyperkaliämie, insbesondere bei Nichtbeachten der Verschreibungsempfehlungen für diese Kombination.</p> <p>Vor Therapiebeginn mit dieser Kombination sollen der Kaliumspiegel auf Abwesenheit einer Hyperkaliämie und die Nierenfunktion überprüft werden.</p> <p>Eine engmaschige Überwachung der Serumkaliumwerte und Kreatininwerte wird im ersten Behandlungsmonat einmal wöchentlich empfohlen, danach monatlich.</p>
<p>Indapamid</p>	<p>Torsades-de-pointes induzierende Arzneimittel</p>	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klasse IA Antiarrhythmika (Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid); - Klasse III Antiarrhythmika (Amiodaron, Dofetilid, Ibutilid, Bretylium, Sotalol); - einige Neuroleptika (Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin), Benzamide (Amisulprid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid), Butyrophenone (Droperidol, Haloperidol), andere Antipsychotika (Pimozid), andere Wirkstoffe wie Bepiridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin (i.v.), Halofantrin, Mizolastin, Moxifloxacin, Pentamidin, Sparfloxacin, Vincamin (i.v.), Methadon, Astemizol, Terfenadin. <p>Prophylaxe und, wenn nötig, Korrektur des niedrigen Kaliumspiegels: Kontrolle des QT-Intervalls</p>

	Amphotericin B (i.v.), Gluco- und Mineralocorticoide (systemisch), Tetracosactid, stimulierende Laxantien	Erhöhtes Risiko niedriger Kaliumspiegel (additive Wirkung). Überwachung und wenn nötig Korrektur des Kaliumspiegels; insbesondere bei Behandlung mit Herzglykosiden. Nicht stimulierende Laxantien sollten verwendet werden.
	Herzwirksame Glykoside	Niedrige Kaliumspiegel und/oder Hypomagnesiämie begünstigen die toxische Wirkung der Digitalisglykoside. Kontrolle des Kaliumspiegels, Magnesiumplasmaspiegels und des EKGs ist empfohlen und, wenn nötig, sollte die Behandlung angepasst werden.
	Allopurinol	Die gleichzeitige Behandlung mit Indapamid kann die Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.
Amlodipin	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 [<i>Hypericum perforatum</i>]).
	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. 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.

Gleichzeitiger Gebrauch welcher berücksichtigt werden soll:

Komponente	Bekanntes Wechselwirkung mit folgendem Produkt	Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln
Perindopril / Indapamid / Amlodipin	trizyklische Antidepressiva vom Imipramin Typ, Neuroleptika	Verstärkte antihypertensive Wirkung und erhöhtes Risiko einer orthostatischen Hypotonie (additive Wirkung).
	Andere Antihypertonika	Die Anwendung von anderen antihypertensiven Arzneimitteln könnte zu einer zusätzlichen 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 den Blutdruck noch weiter absenken.
	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 und zu einem Risiko einer Hypotonie bei Therapiebeginn mit Perindopril führen.
	Sympathomimetika	Sympathomimetika können den antihypertensiven Effekt der ACE-Hemmer abschwächen.
	Gold	Nitrittoide Reaktionen (Symptome beinhalten Flush, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden in seltenen Fällen bei Patienten berichtet, die mit injizierbarem Gold (Natriumaurothiomalat) behandelt werden, bei gleichzeitiger ACE-Hemmer-Therapie einschließlich Perindopril.
Indapamid	Metformin	Metformin-bedingte Laktatazidose, ausgelöst durch eine mögliche funktionelle Niereninsuffizienz im Zusammenhang mit Diuretika, insbesondere bei Schleifendiuretika. Metformin darf nicht angewendet werden, wenn das Plasmakreatinin 15 mg/l (135 µmol/l) bei Männern bzw. 12 mg/l (110 µmol/l) bei Frauen übersteigt.
	Iodhaltige Kontrastmittel	Bei Diuretika-bedingter Dehydratation besteht insbesondere bei Anwendung hoher Dosen jodhaltiger Kontrastmittel ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer akuten Niereninsuffizienz. Rehydratation vor Verabreichung des jodhaltigen Kontrastmittels.
	Calcium(salze)	Risiko eines Hyperkalzämie durch verminderte Calciumausscheidung im Harn.
	Ciclosporin	Risiko eines erhöhten Kreatininspiegels ohne Änderung der zirkulierenden Ciclosporinkonzentration, auch bei normalem Salz- und Wasserhaushalt.
Amlodipin	Atorvastatin, Digoxin, oder Warfarin	In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin oder Warfarin.
	Tacrolimus	Es besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut bei gleichzeitiger Gabe mit Amlodipin. Um eine Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei der Verabreichung von Amlodipin an einen Patienten unter Tacrolimusbehandlung der Tacrolimusspiegel im Blut überwacht und die Tacrolimusdosis

		gegebenenfalls angepasst werden.
	Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitoren	mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus sind CYP3A4-Substrate. Amlodipin ist ein schwacher CYP3A4-Inhibitor. Amlodipin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit mTOR-Inhibitoren die mTOR-Inhibitoren-Exposition erhöhen.
	Ciclosporin	Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Ciclosporin und Amlodipin an gesunden Probanden oder anderen Patientengruppen durchgeführt. Eine Ausnahme sind Patienten mit Nierentransplantation, bei denen variable Anstiege der Talspiegelkonzentrationen (durchschnittlich 0% bis 40%) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantation sollte unter Anwendung von Amlodipin eine Überwachung der Ciclosporinspiegel erwogen und, falls erforderlich, eine Dosisreduktion von Ciclosporin vorgenommen werden.
	Simvastatin	Die gleichzeitige Mehrfachgabe von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer 77%igen Erhöhung der Simvastatin-Exposition. Bei Patienten, die Amlodipin erhalten, ist die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich zu beschränken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Co-Amlessa im ersten Schwangerschaftstrimester wird aufgrund der Wirkungsweise der Wirkstoffe dieses Kombinationspräparates nicht empfohlen. Im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist die Anwendung von Co-Amlessa kontraindiziert. Die Anwendung von Co-Amlessa wird in der Stillzeit nicht empfohlen. Die Entscheidung über das Abstillen oder Absetzen von Co-Amlessa sollte unter Berücksichtigung der Wichtigkeit der Behandlung für die Mutter getroffen werden.

Schwangerschaft

Perindopril:

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

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

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

Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Indapamid:

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

Eine längere Thiazid-Exposition während des dritten Schwangerschaftstrimesters kann zu einem erniedrigten Plasmavolumen bei der Mutter sowie einem verringerten uteroplazentaren Blutfluss führen, wodurch eine fetoplazentare Ischämie und Wachstumsstörungen auftreten können. Außerdem wurden vereinzelt Fälle von Hypoglykämie und Thrombozytopenie 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 während der Schwangerschaft konnte bisher noch nicht bestätigt werden.

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

Stillzeit

Co-Amlessa wird während der Stillzeit nicht empfohlen.

Perindopril

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

Indapamid

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Indapamid oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Es kann zu einer Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamid-Derivaten sowie zu einer Hypokaliämie kommen. Ein Risiko für das Neugeborene/ den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Indapamid ist eng mit den Thiaziddiuretika verwandt, die mit einem Rückgang oder sogar einer Unterdrückung der Milchproduktion während der Stillzeit in Verbindung gebracht wurden.

Amlodipin

Amlodipin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird in einem Interquartilsbereich von 3 bis 7% geschätzt, mit einem Maximum von 15%. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Säuglinge hat.

Fertilität

Gemeinsam für Perindopril und Indapamid

Reproduktionstoxizitätsstudien an Ratten haben keine Auswirkung auf die männliche und weibliche Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen sind nicht 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 noch ungenügend. In

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

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

Es wurden keine Studien zur Auswirkung von Co-Amlessa 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 oder mäßig ausgeprägte Einflüsse auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Falls Patienten unter Behandlung mit Amlodipin an Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein.

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, Schläfrigkeit, Geschmacksstörungen, Sehverschlechterung, Doppeltsehen, Tinnitus, Vertigo, Palpitationen, Flush, Hypotonie (und Auswirkungen in Zusammenhang mit Hypotonie), Husten, Dyspnoe, gastrointestinale Störungen (abdominale Schmerzen, Verstopfung, Diarrhö, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten), Hypokaliämie, Pruritus, Hautauschlag, makulopapulöser Ausschlag, Muskelspasmen, Knöchelschwellungen, Asthenie, Ödeme und Schwächegefühl.

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 Systemorgan-klasse	Unerwünschte Wirkungen	Häufigkeit		
		Perindopril	Indapamid	Amlodipin
<i>Infektionen und Parasitäre Erkrankungen</i>	Rhinitis	Sehr selten	-	Gelegentlich
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Eosinophilie	Gelegentlich*	-	-
	Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	Sehr selten	-
	Aplastische Anämie	-	Sehr selten	-
	Panzytopenie	Sehr selten	-	-
	Leukopenie (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten
	Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-	-
	Hämolytische Anämie	Sehr selten	Sehr selten	-
Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten	
<i>Erkrankungen des</i>	Überempfindlichkeitsreaktionen	-	Gelegentlich	Sehr selten

<i>Immunsystems</i>				
<i>Endokrine Erkrankungen</i>	Syndrom der inadäquaten Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (SIADH)	Selten	-	-
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	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*	Gelegentlich	-
	Hyperglykämie	-	-	Sehr selten
	Hyperkalzämie	-	Sehr selten	-
	Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.4)	-	Häufig	-
	Hypochlorämie	-	Selten	-
	Hypomagnesiämie	-	Selten	-
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Schlaflosigkeit	-	-	Gelegentlich
	Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst)	Gelegentlich	-	Gelegentlich
	Depression	Gelegentlich	-	Gelegentlich
	Schlafstörungen	Gelegentlich	-	-
	Verwirrtheit	Sehr selten	-	Selten
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Schwindel	Häufig		Häufig
	Kopfschmerzen	Häufig	Selten	Häufig
	Parästhesie	Häufig	Selten	Gelegentlich
	Schläfrigkeit	Gelegentlich	-	Häufig
	Hypästhesie	-	-	Gelegentlich
	Geschmacksstörungen	Häufig	-	Gelegentlich
	Tremor	-	-	Gelegentlich
	Synkope	Gelegentlich*	Nicht bekannt	Gelegentlich
	Erhöhter Muskeltonus	-	-	Sehr selten
	Periphere Neuropathie	-	-	Sehr selten
	Extrapyramidale Erkrankung (extrapyramidales Syndrom)	-	-	Nicht bekannt
	Schlaganfall, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-	-
	Möglichkeit des Auftretens einer hepatischen Enzephalopathie im Falle einer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	-	Nicht bekannt	-
	<i>Augenerkrankungen</i>	Sehverschlechterung	Häufig	Nicht bekannt
Akutes Winkelverschlussglaukom		-	Nicht bekannt	-
Choroidaler Erguss		-	Nicht bekannt	-
Doppeltsehen		-	-	Häufig

	Myopie	-	Nicht bekannt	-
	Verschwommenes Sehen	-	Nicht bekannt	-
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Tinnitus	Häufig	-	Gelegentlich
	Vertigo	Häufig	Selten	-
<i>Herz-erkrankungen</i>	Palpitationen	Gelegentlich*	-	Häufig
	Tachykardie	Gelegentlich*	-	-
	Angina pectoris (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-	-
	Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikulärer Tachykardie und Vorhofflimmern)	Sehr selten	Sehr selten	Gelegentlich
	Myokardinfarkt, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-	Sehr selten
	Torsade de pointes (potentiell tödlich verlaufend) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	-	Nicht bekannt	-
<i>Gefäß-erkrankungen</i>	Flush	Selten	-	Häufig
	Hypotonie (und Folgeerscheinungen einer Hypotonie) (siehe Abschnitt 4.4)	Häufig	Sehr selten	Gelegentlich
	Vaskulitis	Gelegentlich*	-	Sehr selten
	Raynaud-Phänomen	Nicht bekannt	-	-
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Husten (siehe Abschnitt 4.4)	Häufig	-	Gelegentlich
	Dyspnoe	Häufig	-	Häufig
	Bronchospasmus	Gelegentlich	-	-
	Eosinophile Pneumonie	Sehr selten	-	-
<i>Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts</i>	Abdominale Schmerzen	Häufig	-	Häufig
	Verstopfung	Häufig	Selten	Häufig
	Diarrhö	Häufig	-	Häufig
	Dyspepsie	Häufig	-	Häufig
	Übelkeit	Häufig	Selten	Häufig
	Erbrechen	Häufig	Gelegentlich	Gelegentlich
	Mundtrockenheit	Gelegentlich	Selten	Gelegentlich
	Veränderte Darmentleerungsgewohnheiten	-	-	Häufig
	Gingivahyperplasie	-	-	Sehr selten
	Pankreatitis	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten
<i>Leber- und Gallen-erkrankungen</i>	Gastritis	-	-	Sehr selten
	Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	Nicht bekannt	Sehr selten
	Ikterus	-	-	Sehr selten
	Veränderte Leberfunktion	-	Sehr selten	-
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-</i>	Pruritus	Häufig	-	Gelegentlich
	Ausschlag	Häufig	-	Gelegentlich
	Makulopapulöser Ausschlag	-	Häufig	-

<i>gewebes</i>	Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich	Sehr selten	Gelegentlich
	Angioödem (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich	Sehr selten	Sehr selten
	Alopezie	-	-	Gelegentlich
	Purpura	-	Gelegentlich	Gelegentlich
	Hautverfärbung	-	-	Gelegentlich
	Hyperhidrosis	Gelegentlich	-	Gelegentlich
	Exanthem	-	-	Gelegentlich
	Lichtempfindlichkeitsreaktion	Gelegentlich*	Nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
	Verschlimmerung einer Psoriasis	Selten	-	-
	Pemphigoid	Gelegentlich*	-	-
	Erythema multiforme	Sehr selten	-	Sehr selten
	Stevens-Johnson Syndrom	-	Sehr selten	Sehr selten
	Exfoliative Dermatitis	-	-	Sehr selten
	Toxische epidermale Nekrolyse	-	Sehr selten	Nicht bekannt
	Quincke-Ödem	-	-	Sehr selten
<i>Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen</i>	Muskelspasmen	Häufig	Nicht bekannt	Häufig
	Knöchelschwellungen	-	-	Häufig
	Arthralgie	Gelegentlich*	-	Gelegentlich
	Muskelschwäche	-	Nicht bekannt	-
	Myalgie	Gelegentlich*	-	Gelegentlich
	Rhabdomyolyse	-	Nicht bekannt	-
	Rückenschmerzen	-	-	Gelegentlich
	Mögliche Verschlechterung eines vorbestehenden akuten systemischen Lupus erythematodes	-	Nicht bekannt	-
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	Störungen beim Wasserlassen	-	-	Gelegentlich
	Nykturie	-	-	Gelegentlich
	Erhöhte Miktionsfrequenz	-	-	Gelegentlich
	Akutes Nierenversagen	Selten	Sehr selten	-
	Nierenversagen	Gelegentlich	Sehr selten	-
	Anurie/Oligurie	Selten	-	-
<i>Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse</i>	Erektile Dysfunktion	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
	Gynäkomastie	-	-	Gelegentlich
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs ort</i>	Asthenie	Häufig	-	Häufig
	Schwächegefühl	-	Selten	Häufig
	Ödeme	-	-	Sehr häufig
	Thoraxschmerzen	Gelegentlich*	-	Gelegentlich
	Schmerzen	-	-	Gelegentlich
	Unwohlsein	Gelegentlich*	-	Gelegentlich
	Periphere Ödeme	Gelegentlich*	-	-
	Fieber	Gelegentlich*	-	-

<i>Untersuchungen</i>	Gewicht erhöht	-	-	Gelegentlich
	Gewicht erniedrigt	-	-	Gelegentlich
	Blutharnstoff erhöht	Gelegentlich*	-	-
	Kreatinin im Blut erhöht	Gelegentlich*	-	-
	Bilirubin im Blut erhöht	Selten	-	-
	Leberenzymwerte erhöht	Selten	Nicht bekannt	Sehr selten
	Hämoglobin und Hämatokrit erniedrigt (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-	-
	Verlängerung des QT-Intervalls im EKG (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	-	Nicht bekannt	-
	Blutzucker erhöht	-	Nicht bekannt	-
	Harnsäure im Blut erhöht	-	Nicht bekannt	-
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>	Stürze	Gelegentlich*	-	-

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In klinischen Phase II und Phase III - Studien, die Indapamid 1,5 mg und 2,5 mg verglichen, zeigte die Analyse der Kaliumplasmaspiegel einen dosisabhängigen Effekt von Indapamid:

- Indapamid 1,5 mg: Nach vier- bis sechswöchiger Behandlung wurde bei 4% der Patienten ein Abfall des Kaliumplasmaspiegels auf unter 3,2 mmol/l beobachtet. Nach 12-wöchiger Therapie betrug die durchschnittliche Abnahme des Kaliumplasmaspiegels 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: Nach vier- bis sechswöchiger Behandlung wurde bei 10% der Patienten ein Abfall des Kaliumplasmaspiegels auf unter 3,2 mmol/l beobachtet. Nach 12-wöchiger Therapie betrug die durchschnittliche Abnahme des Kaliumplasmaspiegels 0,41 mmol/l.

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 Co-Amlessa beim Menschen.

Für Perindopril/Indapamid Kombinationen

Symptome

Die wahrscheinlichste Nebenwirkung im Falle einer Überdosierung ist Hypotonie, die manchmal mit Übelkeit, Erbrechen, Krämpfen, Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Verwirrungszuständen und 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

Die Erfahrungen mit beabsichtigten Überdosierungen bei Menschen sind begrenzt.

Symptome

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine schwerwiegende Überdosierung zu einer ausgeprägten peripheren Vasodilatation und möglicherweise Reflertachykardie führen kann. Ausgeprägte und möglicherweise anhaltende systemische Hypotonie bis hin zu und einschließlich einer tödlichen Schockreaktion wurden berichtet.

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

Behandlung

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

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor verabreicht werden, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. 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 in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht erfolversprechend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Co-Amlessa ist eine Kombination aus drei 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 Co-Amlessa resultieren aus den Eigenschaften der jeweiligen Einzelkomponenten. Dazu kommt eine additiv synergistische Wirkung von Perindopril und Indapamid, wenn sie miteinander kombiniert werden.

Wirkmechanismus

Perindopril:

Perindopril ist ein Hemmer des Angiotensin Converting Enzymes (ACE-Hemmer), 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 der Herzleistung 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 distalen Tubulus. Es führt zu einer vermehrten Natrium- und Chloridausscheidung und in geringerem Umfang auch zu einer vermehrten Kalium- und Magnesiumausscheidung im Urin. Dadurch verstärkt es die Diurese und wirkt blutdrucksenkend.

Amlodipin:

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

Pharmakodynamische Effekte

Perindopril/Indapamid:

Beim Bluthochdruckpatienten übt die Perindopril/Indapamid Kombination unabhängig vom Alter eine dosisabhängige blutdrucksenkende Wirkung auf den diastolischen und systolischen Blutdruck im Liegen und im Stehen aus. In klinischen Studien führte die gleichzeitige Gabe von Perindopril und Indapamid zu einer synergistischen blutdrucksenkenden Wirkung im Vergleich zur separaten Verabreichung der einzelnen Wirkstoffe.

Perindopril:

Perindopril ist in allen Stadien der Hypertonie wirksam: bei leichter, mäßiger, aber auch schwerer Hypertonie: sowohl 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 Angiotensin-Konversionsenzym, 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.

Bei Abbruch der Behandlung ist kein Rebound-Effekt zu beobachten.

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 arteriolären peripheren Gefäßwiderstands.

Indapamid reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Bei Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen wird bei einer bestimmten Dosis ein Plateauwert der blutdrucksenkenden Wirkung erreicht, während die Nebenwirkungen mit steigender Dosierung weiter zunehmen. Daher sollte bei fehlender Wirksamkeit eine Dosiserhöhung unterbleiben.

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 Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur. Die genaue Wirkungsweise, durch die Amlodipin antianginös wirkt, ist noch nicht vollständig bekannt, es verringert die Ischämie jedoch durch folgende zwei Wirkungen:

1. Periphere Arteriolen werden erweitert. Damit wird der periphere Widerstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss, gesenkt. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.
2. 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 Lipidwerte. Es kann bei Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht angewendet werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Co-Amlessa wurde nicht auf Morbidität und Mortalität untersucht.

Perindopril/Indapamid:

PICXEL, eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie, untersuchte den Effekt der Kombination Perindopril/Indapamid auf die LVH im Vergleich zu einer Enalapril-Monotherapie anhand von Echokardiographie.

In PICXEL wurden Bluthochdruckpatienten mit linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) (definiert als linksventrikulärer Massenindex [LVMI] > 120 g/m² bei Männern und > 100 g/m² bei Frauen) randomisiert, auf einmal täglich 2 mg Perindopril-Erbumin (entspricht 2,5 mg Perindopril-Arginin)/

0,625 mg Indapamid oder 10 mg Enalapril für die Behandlungsdauer von einem Jahr. Die Dosis konnte je nach Blutdruckkontrolle angepasst werden bis zu einmal täglich 8 mg Perindopril-Erbumin (entspricht 10 mg Perindopril-Arginin)/ 2,5 mg Indapamid oder 40 mg Enalapril. Nur 34% der Patienten blieben bei der Dosierung von 2 mg Perindopril-Erbumin (entsprechend 2,5 mg Perindopril-Arginin)/ 0,625 mg Indapamid (im Vergleich zu 20% der Patienten bei 10 mg Enalapril). Nach Abschluss der Behandlung wurde in der gesamt randomisierten Patientenpopulation der LVMI in der Perindopril/Indapamid-Gruppe (-10,1 g/m²) signifikant stärker verringert als in der Enalapril-Gruppe (-1,1 g/m²). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Reduktion des LVMI betrug -8,3 (95% KI [-11,5; -5,0], p < 0,0001).

Ein besserer Effekt auf den LVMI wurde mit höheren Dosierungen von Perindopril/Indapamid erreicht, als für Perindopril/Indapamid 2,5 mg/0,625 mg und Perindopril/Indapamid 5 mg/1,25 mg zugelassen sind.

Hinsichtlich des Blutdrucks waren die geschätzten mittleren Zwischengruppendifferenzen in der randomisierten Patientenpopulation systolisch -5,8 mmHg (95% KI [-7,9; -3,7], p < 0,0001) und diastolisch -2,3 mmHg (95% KI [-3,6; -0,9], p=0,0004) zugunsten der Gruppe Perindopril/Indapamid.

Die ADVANCE-Studie war eine multizentrische, internationale, randomisierte, 2x2-faktoriell angelegte Studie zur Bestimmung der Vorteile einer Blutdrucksenkung mit der Fixkombination Perindopril/Indapamid vs. Placebo zusätzlich zur aktuellen Standardtherapie (Doppelblindvergleich) und einer Gliclazid MR-basierten Intensiv-Glucose-Kontrollstrategie (HbA1c-Zielwert von 6,5% oder niedriger) gegenüber der Standard-Glucose-Kontrolle (PROBE [Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation]-Design) hinsichtlich schwerer makrovaskulärer und mikrovaskulärer Ereignisse bei Typ-2-Diabetikern.

Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus schweren makrovaskulären Ereignissen (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall) und mikrovaskulären Ereignissen (neue oder sich verschlechternde Nephropathie und Augenerkrankung). Insgesamt waren 11 140 Typ-2-Diabetiker (Mittelwert: 66 Jahre, BMI 28 kg/m², Diabetesdauer 8 Jahre, HbA1c 7,5% und SBP/DBP 145/81 mmHg) an der Studie beteiligt. Unter ihnen waren 83% hypertensiv, 32% bzw. 10% wiesen in der Vorgeschichte makro- oder mikrovaskuläre Erkrankungen auf und 27% hatten Mikroalbuminurie. Begleittherapien umfassten blutdrucksenkende Mittel (75%), Lipidsenker (35%, hauptsächlich Statine 28%), Aspirin oder andere Thrombozytenaggregationshemmer (47%).

Nach einer sechswöchigen Run-in-Phase bei offener Perindopril/Indapamid Kombination und üblicher Glucose-senkender Behandlung wurden die Patienten randomisiert einer Kombination aus Placebo (n=5 571) oder der Perindopril/Indapamid Kombination (n=5 569) zugeteilt.

Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,3 Jahren führte die Behandlung mit Perindopril/Indapamid zu einer signifikanten relativen Risikoreduktion von 9% beim primären Endpunkt (95% CI [0,828; 0,996], p=0,041).

Dieser Nutzen wurde insbesondere erreicht aufgrund einer signifikanten relativen Risikoreduktion der Gesamtmortalität um 14% (95% CI [0,75; 0,98], p=0,025), von kardiovaskulären Todesfällen um 18% (95% CI [0,68; 0,98], p=0,027) und der gesamten renalen Ereignisse um 21% (95% CI [0,74; 0,86], p<0,001) in der Perindopril/Indapamid-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

In der Untergruppe von Patienten mit Hypertonie ergab sich eine relative Risikoreduktion von 9% in den kombinierten schweren makrovaskulären und mikrovaskulären Ereignissen in der Perindopril/Indapamid-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (95% CI [0,82; 1,00], p=0,052).

Es gab auch eine signifikante relative Risikoreduktion von 16% in der Gesamtmortalität (95% CI [0,73; 0,97], p=0,019), von 20% bei kardiovaskulären Todesfällen (95% CI [0,66; 0,97], p=0,023) und von 20% bei allen renalen Ereignissen (95% CI [0,73; 0,87], p<0,001) in der Perindopril/Indapamid-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Die Vorteile der blutdrucksenkenden Intervention waren unabhängig von denen, die bei der intensiven Glucosekontrollstrategie 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 10 bis 40 mg Lisinopril (ACE-Hemmer) täglich als First-Line-Therapie

im Vergleich mit dem Thiazididiuretikum 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%) oder sie waren aktuell 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 für die Behandlung von Kindern mit Co-Amlessa vor.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Perindopril-Arginin, Indapamid und Amlodipin enthaltende Referenzprodukt eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Co-Amlessa

Die gleichzeitige Anwendung von Perindopril/Indapamid und Amlodipin verändert ihre pharmakokinetischen Eigenschaften nicht im Vergleich zur separaten Einnahme.

Perindopril:

Resorption und Bioverfügbarkeit

Perindopril wird bei oraler Einnahme schnell resorbiert und die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb einer Stunde erreicht (Perindopril ist eine Pro-Drug und Perindoprilat der aktive Metabolit). Die Plasma-Halbwertszeit von Perindopril beträgt 1 Stunde. Da durch die Nahrungsaufnahme die Bildung von Perindoprilat verringert ist, und daher die Bioverfügbarkeit, sollte Perindopril-Arginin oral als Einzeldosis am Morgen vor der Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 0,2 l/kg für ungebundenes Perindoprilat. Die Plasmaproteinbindung von Perindoprilat beträgt 20 %, hauptsächlich an das Angiotensin Converting Enzym, ist aber konzentrationsabhängig.

Biotransformation

Perindopril ist ein Pro-Drug. 27% der verabreichten Perindopril Dosis erreicht den Blutstrom als aktiver Metabolit Perindoprilat. Zusätzlich zum aktiven Perindoprilat liefert Perindopril 5 Metabolite, die alle inaktiv sind. Die höchste Plasmakonzentration von Perindoprilat wird nach von 3 bis 4 Stunden erreicht.

Elimination

Perindoprilat wird über den Harn ausgeschieden und die terminale Halbwertszeit der ungebundenen Fraktion beträgt etwa 17 Stunden, wodurch ein steady state innerhalb von 4 Tagen erreicht wird.

Linearität/Nicht-Linearität

Eine lineare Beziehung zwischen der Perindopril-Dosis und dem Plasmaspiegel konnte gezeigt werden.

Spezielle Patientengruppen

- *Ältere Patienten:* Die Elimination von Perindoprilat ist bei älteren Patienten und auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz verlangsamt.
- *Eingeschränkte Nierenfunktion:* Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist, abhängig vom Grad der Insuffizienz (Kreatinin-Clearance), wünschenswert.
- *Dialysepatienten:* Die Dialyse-Clearance von Perindoprilat beträgt 70 ml/min.
- *Zirrhosepatienten:* Bei Zirrhosepatienten ist die Perindopril-Kinetik verändert; die Leber-Clearance der Muttersubstanz ist um die Hälfte vermindert. Jedoch geht die gebildete Perindoprilatmenge nicht zurück, so dass keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Indapamid:

Resorption

Indapamid wird schnell und vollständig aus dem Verdauungstrakt absorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird beim Menschen ca. eine Stunde nach oraler Gabe des Arzneimittels 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.

Spezielle 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* konnte gezeigt werden, 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 terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 35 bis 50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung.

Spezielle Patientengruppen

- *Ältere Patienten:* Die Zeitspanne bis zum Erreichen von maximalen Plasmakonzentrationen von Amlodipin ist bei älteren und jüngeren Personen gleich. Bei älteren Patienten scheint die Amlodipin-Clearance herabgesetzt zu sein, was zu einer Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.
- *Eingeschränkte Leberfunktion:* Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten miteingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigen eine verringerte Clearance von Amlodipin, was zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer um ca. 40 bis 60% erhöhten AUC führt.

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 unerwünschten Effekte in der späten fetalen Entwicklung verursachen, die bei Nagern und Kaninchen zum Tod des Feten und zu 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.

Indapamid:

Indapamid zeigte in Untersuchungen keine mutagenen und kanzerogenen Eigenschaften. Die höchsten oral verabreichten Dosen (40- bis 8 000fache 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. Reproduktionstoxizitätsstudien zeigten keine Embryotoxizität und Teratogenität bei Ratten, Mäusen und Kaninchen.

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. Die Kombination zeigte jedoch eine gastrointestinale Toxizität beim Hund und erhöhte maternotoxische Wirkungen bei der Ratte (verglichen mit Perindopril).

Diese unerwünschten Wirkungen treten jedoch erst bei Dosierungen auf, die mit einem entsprechenden deutlichen Sicherheitsabstand 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/m²) 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/m²) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

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

* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumchlorid-Hexahydrat
Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Natriumhydrogencarbonat
Siliciumdioxid-Hydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Alu/PVC//Alu-Blisterpackungen enthalten: 10, 30, 60, 90 und 100 Tabletten in einer Faltschachtel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung

7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Str. 5
27472 Cuxhaven

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Co-Amlessa 5 mg/1,25 mg/5 mg Tabletten: 7009870.00.00
Co-Amlessa 10 mg/2,5 mg/5 mg Tabletten: 7009871.00.00
Co-Amlessa 10 mg/2,5 mg/10 mg Tabletten: 7009872.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Dezember 2024

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigegefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Muster	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriftenartikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>Beispiel für HTA-Dokument</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Stellungnahmeverfahren zum Thema [AM-RL, Anlage IX, Festbetragsgruppenbildung]
 [2025-08]

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	