

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Abs. 1 SGB V**

Vom 18. Februar 2016

### Inhalt

|   |    |
|---|----|
| 1. Rechtsgrundlage.....   | 2  |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung .....   | 2  |
| 3. Bürokratiekostenermittlung.....  | 3  |
| 4. Verfahrensablauf.....  | 3  |
| 5. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen<br>Stellungnahmeverfahrens ..... | 5  |
| 5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....                                  | 7  |
| 5.2 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....                 | 37 |

## 1. Rechtsgrundlage

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

- (1) den selben 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 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beratungen zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, 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 Abs. 1 Satz 2 Nr. 3 erfüllt.

Die Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1“ in Stufe 3 wird um folgende Zeile ergänzt:

| Wirkstoffe<br>und Vergleichsgrößen: | Wirkstoffe  | Vergleichsgrößen |      |
|-------------------------------------|---|------------------|------|
|                                     | „Perindopril + Amlodipin<br>Amlodipin besilat<br>Perindopril arginin“ | 3,57             | 3,75 |

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

- Eingruppierung einer neuen Wirkstoffkombination „Perindopril + Amlodipin“ mit den Wirkstärkenkombinationen „2,376 mg + 2,5 mg“ und „4,753 mg + 5 mg“

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt (5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens).

Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe 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 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 5 Anlage I zum 4. Kapitel VerfO beschriebenen Methodik bestimmt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hatte in seiner Sitzung am 8. September 2015 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren über die Aktualisierung der Vergleichsgrößen für 11 Festbetragsgruppen der Stufen 2 und 3, unter anderem auch der Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1“ in Stufe 3 einzuleiten. Die vorliegende Bestimmung der Vergleichsgröße für die neue Wirkstoffkombination „Perindopril + Amlodipin“ bleibt davon unberührt.

Nach § 35 Abs. 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 ist eine zustimmende Stellungnahme eingegangen, aus der sich kein Änderungsbedarf ergibt. Auch die ergänzende Mitteilung des pharmazeutischen Unternehmers, dass vorübergehend statt einer 100er Packungsgröße eine 90er Packungsgröße verfügbar war, hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Festbetragsgruppenbildung.

Demzufolge war eine mündliche Anhörung nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Abs. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) nicht durchzuführen.

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

### **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**

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1“ in Stufe 3 wurde im Unterausschuss Arzneimittel am 6. Oktober 2015 beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2015 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die Beschlussvorlage zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Januar 2016 konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

| Sitzung                        | Datum      | Beratungsgegenstand  |
|--------------------------------|------------|--|
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 06.10.2015 | Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX |
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 12.01.2016 | Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage  |
| Plenum                         | 18.02.2016 | Beschlussfassung   |

Berlin, den 18. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Nach § 35 Abs. 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.

Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

| Organisation   | Straße                                       | Ort                    |
|--|--|------------------------|
| Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  | Herbert-Lewin-Platz 1                        | 10623 Berlin           |
| Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)     | Jägerstraße 49/50                            | 10117 Berlin           |
| Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)     | Deutsches Apothekerhaus<br>Jägerstraße 49/50 | 10117 Berlin           |
| Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)    | Udierstraße 71 - 73                          | 53173 Bonn             |
| Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)    | EurimPark 8                                  | 83416 Saaldorf-Surheim |
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI) | Friedrichstr. 148                            | 10117 Berlin           |
| Pro Generika e. V.                                       | Unter den Linden 32-34                       | 10117 Berlin           |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)   | Hausvogteiplatz 13                           | 10117 Berlin           |
| Herrn<br>Prof. Dr. med. Reinhard Saller                  | Albisstraße 20<br>Postfach 777               | CH – 8038 Zürich       |
| Herrn<br>Dr. Dr. Peter Schlüter                          | Bahnhofstraße 2c                             | 69502 Hemsbach         |

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 06.11.2015 B3).



## **Bundesministerium für Gesundheit**

### **Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

**Vom 6. Oktober 2015**

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 6. Oktober 2015 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenbildung
  - Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1, in Stufe 3 (Eingruppierung Wirkstoffkombination „Perindopril + Amlodipin“)

Zur Umsetzung der gesetzlichen Regelungen liegen Entwürfe vor, für die das gesetzlich vorgeschriebene Stellungnahmeverfahren nach § 35 Absatz 2 SGB V eingeleitet wird. Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist unter anderem Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe werden zu diesem Zweck dem Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH), dem Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI), dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI), dem Pro Generika e. V. und dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA) mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen der Arzneimittelhersteller mit Schreiben vom 4. November 2015 zugeleitet.

Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Absatz 1a Satz 2 und 3 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.

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-Datei bis zum

4. Dezember 2015

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
E-Mail: [festbetragsgruppen@g-ba.de](mailto:festbetragsgruppen@g-ba.de)

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Berlin, den 6. Oktober 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## 5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



### Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
nach § 35 Abs. 2 SGB V

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
Arzneimittel

Besuchsadresse:  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
arzneimittel@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
hn/nr (2015-07)

Datum:  
4. November 2015

### **Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Verfahren 2015-07**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2015 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden:

#### **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX**

- Festbetragsgruppenbildung
  - Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1, in Stufe 3 (Eingruppierung Wirkstoffkombination „Perindopril + Amlodipin“)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (01.09.2015) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

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

**4. Dezember 2015**

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.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

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 Abs. 1 Satz 3 HS. 2 und Abs. 1a Satz 2 und 3 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 bei der Geschäftsstelle einzureichen. 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  
Wegelystraße 8  
10623 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.

Mit freundlichen Grüßen

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

**Stellungnahmeverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung**  
 [Hier Angabe Verfahrensnummer]

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:             |      |

# Beschluss



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Abs. 1 SGB V**

Vom 6. Oktober 2015

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2015 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ BAnz AT TT.MM.JJJJ V, beschlossen:

- I. In Anlage IX wird in die Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1“ in Stufe 3 folgende Zeile eingefügt:

| Wirkstoffe<br>und Vergleichsgrößen: | Wirkstoffe  | Vergleichsgrößen |      |
|-------------------------------------|---|------------------|------|
|                                     | “Perindopril + Amlodipin<br>Amlodipin besilat<br>Perindopril arginin” | 3,57             | 3,75 |

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 6. Oktober 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses  
über die Einleitung eines  
Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der  
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung  
Kombinationen von ACE-Hemmern mit  
Calciumkanalblockern, Gruppe 1, in Stufe 3 nach  
§ 35 Abs. 1 SGB V**

Vom 6. Oktober 2015

## Inhalt

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| 1. Rechtsgrundlage .....            | 2 |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung ..... | 2 |
| 3. Verfahrensablauf .....           | 3 |
| 4. Anlage .....                     | 5 |

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 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 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2015 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1“ in Stufe 3 einzuleiten.

Die Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1“ in Stufe 3 wird um folgende Zeile ergänzt:

| Wirkstoffe<br>und Vergleichsgrößen: | Wirkstoffe  | Vergleichsgrößen |      |
|-------------------------------------|---|------------------|------|
|                                     | „Perindopril + Amlodipin<br>Amlodipin besilat<br>Perindopril arginin“ | 3,57             | 3,75 |

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

- Eingruppierung einer neuen Wirkstoffkombination „Perindopril + Amlodipin“ mit den Wirkstärkenkombinationen „2,376 mg + 2,5 mg“ und „4,753 mg + 5 mg“

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 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 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V die

verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 5 Anlage I zum 4. Kapitel VerFO beschriebenen Methodik bestimmt.

Der Unterausschuss Arzneimittel hatte in seiner Sitzung am 8. September 2015 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren über die Aktualisierung der Vergleichsgrößen für 11 Festbetragsgruppen der Stufen 2 und 3, unter anderem auch der Festbetragsgruppe „Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern, Gruppe 1“ in Stufe 3 einzuleiten. Die vorliegende Bestimmung der Vergleichsgröße für die neue Wirkstoffkombination „Perindopril + Amlodipin“ bleibt davon unberührt.

### 3. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat am 6. Oktober 2015 über die Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe beraten, die Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerFO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

| Sitzung                        | Datum      | Beratungsgegenstand  |
|--------------------------------|------------|--|
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 06.10.2015 | Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX und X |

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 wird 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 Abs. 2 SGB V**

Nach § 35 Abs. 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. Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

| Organisation  | Straße                                       | Ort                    |
|---|--|------------------------|
| Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) | Herbert-Lewin-Platz 1                        | 10623 Berlin           |
| Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)    | Jägerstraße 49/50                            | 10117 Berlin           |
| Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)    | Deutsches Apothekerhaus<br>Jägerstraße 49/50 | 10117 Berlin           |
| Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)   | Udierstraße 71 - 73                          | 53173 Bonn             |
| Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)   | EurimPark 8                                  | 83416 Saaldorf-Surheim |
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) | Friedrichstr. 148                            | 10117 Berlin           |
| Pro Generika e. V.                                      | Unter den Linden 32-34                       | 10117 Berlin           |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)  | Hausvogteiplatz 13                           | 10117 Berlin           |
| Herrn<br>Prof. Dr. med. Reinhard Saller                 | Albisstrasse 20<br>Postfach 777              | CH – 8038 Zürich       |
| Herrn<br>Dr. Dr. Peter Schlüter                         | Bahnhofstraße 2c                             | 69502 Hemsbach         |

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 6. Oktober 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

#### 4. Anlage

**Arzneimittel-Festbeträge**

**Eingruppierung einer neuen Wirkstoffkombination mit neuen Wirkstärkenkombinationen  
Stufe: 3**

| <b>Festbetragsgruppe</b>   | <b>Darreichungsform</b> | <b>Wirkstärke</b>   | <b>Packungsgröße</b> | <b>Präparatename</b> | <b>Hersteller</b> |
|--|-------------------------|---|----------------------|----------------------|-------------------|
| Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern<br>Gruppe: 1<br><u>Wirkstoff</u><br>Perindopril + Amlodipin | Tabletten               | 2,376 mg + 2,5 mg = 1,33 wwg<br>4,753 mg + 5 mg = 2,66 wwg<br><br>(wwg = Wirkstärke :<br>Vergleichsgröße) | 30, 100<br>30, 100   | Viacoram             | Servier           |

**Festbetragsgruppe:**

**Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern**

**Gruppe 1**

**Gruppenbeschreibung**

verschreibungspflichtig  
abgeteilte orale Darreichungsformen  
Filmtabletten, Hartkapseln, Retardkapseln, Retardtabletten, Tabletten, Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung \*

| <u>Wirkstoff</u>   | <u>Vergleichsgröße **</u> |             |
|--|---------------------------|-------------|
| <b>Delapril + Manidipin</b><br>Delapril hydrochlorid<br>Manidipin dihydrochlorid             | 27,76                     | 8,93        |
| <b>Enalapril + Lercanidipin</b><br>Enalapril maleat<br>Lercanidipin hydrochlorid             | 11,88                     | 9,44        |
| <b>Enalapril + Nitrendipin</b><br>Enalapril maleat   | 7,64                      | 20          |
| <b>Perindopril + Amlodipin (neu)</b><br>Amlodipin besilat (neu)<br>Perindopril arginin (neu) | <b>3,57</b>               | <b>3,75</b> |
| <b>Ramipril + Amlodipin</b><br>Amlodipin besilat   | 6,5                       | 6,5         |
| <b>Ramipril + Felodipin</b>  | 4,55                      | 4,55        |
| <b>Trandolapril + Verapamil</b><br>Verapamil hydrochlorid                                    | 2,02                      | 167,73      |

|                          |  |
|--------------------------|--|
| <b>Wirkstoff</b>         | <b>Perindopril + Amlodipin</b>                             |
| <b>Präparat</b>          | Viacoram   |
| <b>Hersteller</b>        | Servier  |
| <b>Darreichungsform</b>  | Tabletten  |
| <b>Einzelwirkstärken</b> | 2,376 mg + 2,5 mg = 1,33 wvg<br>4,753 mg + 5 mg = 2,66 wvg |
| <b>Packungsgröße</b>     | 30, 100  |

\* 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>.

\*\* derzeit gültige Vergleichsgrößen; Verfahren zur Aktualisierung der Vergleichsgrößen zurzeit noch nicht abgeschlossen.

Vergleichsgröße nach § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

**Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken der Kombinationspartner**

**Festbetragsgruppe:**

**Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern Gruppe 1**

| Wirkstoffe /-basen<br>Wirk 1 + Wirk 2   | Verordnungs-<br>anteil in % | Gewichtungs-<br>wert | gewichtete<br>Wirkstärken |        |
|---|-----------------------------|----------------------|---------------------------|--------|
|   |                             |                      | Wirk 1                    | Wirk 2 |
| Perindopril 2,376 mg + Amlodipin 2,5 mg | 0,0                         | 1                    | 2,38                      | 2,50   |
| Perindopril 4,753 mg + Amlodipin 5 mg   | 0,0                         | 1                    | 4,75                      | 5,00   |

Preis- und Produktstand: 01.09.2015 / Verordnungen: 2014

Vergleichsgröße nach § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerO des G-BA

**Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße**

**Festbetragsgruppe:**

**Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern Gruppe 1**

| Wirkstoffe                    | Summe der gewichteten Wirkstärken |          | Summe der Gewichtungswerte | vorläufige Vergleichsgröße (vVG)=<br>Summe der gewichteten Wirkstärken / Summe der Gewichtungswerte |       |
|-------------------------------|-----------------------------------|----------|----------------------------|---|-------|
|                               | Σ Wirk 1                          | Σ Wirk 2 |                            | vVG 1   | vVG 2 |
| Wirk 1 + Wirk 2               |                                   |          |                            |   |       |
| Perindopril + Amlodipin (neu) | 7,13                              | 7,50     | 2                          | 3,57  | 3,75  |

Preis- und Produktstand: 01.09.2015 / Verordnungen: 2014

Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

| Festbetragsgruppe:                        |                        | Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern |   | Gruppe 1                    |
|---|------------------------|--|---|-----------------------------|
| gemeinsames Anwendungsgebiet:             |                        | Essentielle Hypertonie                                 |   |                             |
| singuläres Anwendungsgebiet:              |                        | kein   |   |                             |
| Präparate im singulären Anwendungsgebiet: |                        | kein   |   |                             |
| Wirkstoff                                 | Indikationsbereiche    | Applikationsfrequenz<br>(BfArM-Muster-/Referenztext)   | Applikationsfrequenz<br>(Fachinformation) | Applikationsfaktor<br>(APF) |
| Delapril + Manidipin                      | Essentielle Hypertonie | kein Muster-/Referenztext vorhanden                    | 1   | 1                           |
| Enalapril + Lercanidipin                  | Essentielle Hypertonie | kein Muster-/Referenztext vorhanden                    | 1   | 1                           |
| Enalapril + Nitrendipin                   | Essentielle Hypertonie | kein Muster-/Referenztext vorhanden                    | 1   | 1                           |
| Perindopril + Amlodipin (neu)             | Essentielle Hypertonie | kein Muster-/Referenztext vorhanden                    | 1   | 1                           |
| Ramipril + Amlodipin                      | Essentielle Hypertonie | kein Muster-/Referenztext vorhanden                    | 1   | 1                           |
| Ramipril + Felodipin                      | Essentielle Hypertonie | kein Muster-/Referenztext vorhanden                    | 1   | 1                           |
| Trandolapril + Verapamil                  | Essentielle Hypertonie | kein Muster-/Referenztext vorhanden                    | 1   | 1                           |

Vergleichsgröße nach § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerFO des G-BA

**Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße**

**Festbetragsgruppe:**

**Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern Gruppe 1**

| Wirkstoffe                    | vorläufige Vergleichsgröße (vVG) |       | Applikationsfaktor (APF) | Vergleichsgröße (VG)<br>= vVG x APF |      |
|-------------------------------|----------------------------------|-------|--------------------------|-------------------------------------|------|
|                               | vVG 1                            | vVG 2 |                          | VG 1                                | VG 2 |
| Wirk 1 + Wirk 2               |                                  |       |                          |                                     |      |
| Perindopril + Amlodipin (neu) | 3,57                             | 3,75  | 1                        | 3,57                                | 3,75 |

Preis- und Produktstand: 01.09.2015 / Verordnungen: 2014

Vergleichsgröße nach § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

**Festbetragsstufe 3**

**Festbetragsgruppe:**

**Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern Gruppe 1**

| <b>Wirkstoffe</b>  | <b>Vergleichsgrößen</b> |        |
|--|-------------------------|--------|
| <b>Delapril + Manidipin</b><br>Delapril hydrochlorid<br>Manidipin dihydrochlorid             | 27,76                   | 8,93   |
| <b>Enalapril + Lercanidipin</b><br>Enalapril maleat<br>Lercanidipin hydrochlorid             | 11,88                   | 9,44   |
| <b>Enalapril + Nitrendipin</b><br>Enalapril maleat   | 7,64                    | 20     |
| <b>Perindopril + Amlodipin (neu)</b><br>Amlodipin besilat (neu)<br>Perindopril arginin (neu) | 3,57                    | 3,75   |
| <b>Ramipril + Amlodipin</b><br>Amlodipin besilat   | 6,5                     | 6,5    |
| <b>Ramipril + Felodipin</b>  | 4,55                    | 4,55   |
| <b>Trandolapril + Verapamil</b><br>Verapamil hydrochlorid                                    | 2,02                    | 167,73 |

**Gruppenbeschreibung:** verschreibungspflichtig  
abgeteilte orale Darreichungsformen  
Filmtabletten, Hartkapseln, Retardkapseln, Retardtabletten,  
Tabletten, Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung \*

\* 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>.

Vergleichsgröße nach § 5 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerFO des G-BA

**Festbetragsgruppe:**

**Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern Gruppe 1**

| Wirkstoffkombinationen                  | VG 1 | VG 2 | WVG  |
|---|------|------|------|
| Perindopril 2,376 mg + Amlodipin 2,5 mg | 3,57 | 3,75 | 1,33 |
| Perindopril 4,753 mg + Amlodipin 5 mg   | 3,57 | 3,75 | 2,66 |

VG 1 = Vergleichsgröße des Wirkstoffes 1

VG 2 = Vergleichsgröße des Wirkstoffes 2

WVG = Wirkstärkenvergleichsgröße für jede einzelne Fertigarzneimittelpackung

$$WVG = \sum_i \frac{W_i}{VG_i}$$

$W_i$  = Einzelwirkstärke des i-ten Wirkstoffes der Wirkstoffkombination

$VG_i$  = Vergleichsgröße für den i-ten Wirkstoff der jeweiligen Wirkstoffkombination

Preis- und Produktstand: 01.09.2015 / Verordnungen: 2014

Tabelle: Anwendungsgebiete

| Festbetragsgruppe:                        | Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern | Gruppe 1 |
|---|--|----------|
| gemeinsames Anwendungsgebiet:             | Essentielle Hypertonie                                 |          |
| singuläres Anwendungsgebiet:              | kein   |          |
| Präparate im singulären Anwendungsgebiet: | kein   |          |

| Wirkstoff                     | Essentielle Hypertonie |
|-------------------------------|------------------------|
| Delapril + Manidipin          | x                      |
| Enalapril + Lercanidipin      | x                      |
| Enalapril + Nitrendipin       | x                      |
| Perindopril + Amlodipin (neu) | x                      |
| Ramipril + Amlodipin          | x                      |
| Ramipril + Felodipin          | x                      |
| Trandolapril + Verapamil      | x                      |

Festbetragslinien, Festsetzung zum 01.09.2010

Stand 01.09.2015

Kombinationen von ACE-Hemmern mit Calciumkanalblockern

Gruppe: 1

Faktor: 0,7

verschreibungspflichtig

abgeteilte orale Darreichungsformen

Tabletten, Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung, Retardtabletten, Filmtabletten, Retardkapseln

| <u>Einzelwirkstoff</u>  | <u>Kürzel</u> | <u>Vergleichsgröße</u> |        |
|---|---------------|------------------------|--------|
| Delapril + Manidipin<br>Delapril hydrochlorid<br>Manidipin dihydrochlorid | DM            | 27,76                  | 8,93   |
| Enalapril + Lercanidipin<br>Enalapril maleat<br>Lercanidipin hydrochlorid | EL            | 11,88                  | 9,44   |
| Enalapril + Nitrendipin<br>Enalapril maleat                               | EN            | 7,84                   | 20     |
| Ramipril + Amlodipin<br>Amlodipin besilat                                 | RA            | 6,5                    | 6,5    |
| Ramipril + Felodipin  | RF            | 4,55                   | 4,55   |
| Trandolapril + Verapamil<br>Verapamil hydrochlorid                        | TV            | 2,02                   | 167,73 |

| Wirkstärken-<br>vergleichsgröße | Packungs-<br>größe | Festbetrag* | Zuzahlungs-<br>freistellungs-<br>grenzen* |
|---------------------------------|--------------------|-------------|---|
| 0,77                            | 30                 | 26,08       | 21,55                                     |
| 0,77                            | 50                 | 33,55       | 26,79                                     |
| 0,77                            | 60                 | 37,04       | 29,23                                     |
| 0,77                            | 100                | 50,29       | 38,50                                     |
| 1,1                             | 30                 | 29,18       | 23,72                                     |
| 1,1                             | 50                 | 38,19       | 30,02                                     |
| 1,1                             | 100                | 58,35       | 44,14                                     |
| 1,54                            | 30                 | 32,69       | 26,18                                     |
| 1,54                            | 50                 | 43,65       | 33,86                                     |
| 1,54                            | 60                 | 48,78       | 37,44                                     |
| 1,54                            | 100                | 67,46       | 50,53                                     |
| 1,64                            | 28                 | 32,23       | 25,85                                     |

| Wirkstärken-<br>vergleichsgröße | Packungs-<br>größe | Festbetrag* | Zuzahlungs-<br>freistellungs-<br>grenzen* |
|---------------------------------|--------------------|-------------|---|
| 1,64                            | 50                 | 44,82       | 34,66                                     |
| 1,64                            | 100                | 69,34       | 51,84                                     |
| 1,98                            | 28                 | 34,41       | 27,39                                     |
| 1,98                            | 56                 | 51,80       | 39,56                                     |
| 1,98                            | 98                 | 74,36       | 55,36                                     |
| 2                               | 28                 | 34,56       | 27,48                                     |
| 2                               | 30                 | 35,87       | 28,41                                     |
| 2                               | 50                 | 48,53       | 37,25                                     |
| 2                               | 60                 | 54,30       | 41,30                                     |
| 2                               | 100                | 75,73       | 56,31                                     |
| 2,2                             | 30                 | 37,13       | 29,30                                     |
| 2,2                             | 50                 | 50,44       | 38,62                                     |
| 2,2                             | 100                | 79,04       | 58,62                                     |
| 2,29                            | 28                 | 36,28       | 28,69                                     |
| 2,29                            | 50                 | 51,28       | 39,19                                     |
| 2,29                            | 100                | 80,47       | 59,62                                     |
| 2,31                            | 28                 | 36,38       | 28,76                                     |
| 2,31                            | 30                 | 37,82       | 29,76                                     |
| 2,31                            | 50                 | 51,46       | 39,32                                     |
| 2,31                            | 60                 | 57,68       | 43,67                                     |
| 2,31                            | 100                | 80,80       | 59,86                                     |
| 3,08                            | 30                 | 42,32       | 32,93                                     |
| 3,08                            | 50                 | 58,02       | 43,92                                     |
| 3,08                            | 60                 | 65,27       | 48,99                                     |
| 3,08                            | 100                | 92,12       | 67,77                                     |
| 3,29                            | 28                 | 41,65       | 32,45                                     |
| 3,29                            | 50                 | 59,67       | 45,08                                     |
| 3,29                            | 100                | 94,96       | 69,76                                     |
| 3,3                             | 28                 | 41,71       | 32,50                                     |

\*Ebene: Apothekenverkaufspreise mit MwSt. gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 01.08.2013 geltenden Fassung

| PZN      | Artikelname                      | Menge | DRF | Anbieter | NG | Taxe-EK | Taxe-VK | FB  |
|----------|----------------------------------|-------|-----|----------|----|---------|---------|-----|
| 11194591 | VIACORAM 3,5 mg/2,5 mg Tabletten | 30    | TAB | Servier  | N1 | 18,50   | 32,81   | -,- |
| 11194616 | VIACORAM 3,5 mg/2,5 mg Tabletten | 30    | TAB | Servier  |    | -,-     | -,-     | -,- |
| 11194622 | VIACORAM 3,5 mg/2,5 mg Tabletten | 100   | TAB | Servier  | N3 | 47,51   | 68,37   | -,- |
| 11194639 | VIACORAM 7 mg/5 mg Tabletten     | 30    | TAB | Servier  | N1 | 26,20   | 42,25   | -,- |
| 11194645 | VIACORAM 7 mg/5 mg Tabletten     | 30    | TAB | Servier  |    | -,-     | -,-     | -,- |
| 11194674 | VIACORAM 7 mg/5 mg Tabletten     | 100   | TAB | Servier  | N3 | 67,75   | 93,17   | -,- |

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Viacoram® 3,5 mg/2,5 mg Tabletten  
Viacoram® 7 mg/5 mg Tabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG****Viacoram 3,5 mg/2,5 mg:**

Eine Tablette enthält 2,379 mg Perindopril (entsprechend 3,5 mg Perindopril-Arginin) und 3,4675 mg Amlodipinbesilat (entsprechend 2,5 mg Amlodipin).  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 31,62 mg Lactose-Monohydrat.

**Viacoram 7 mg/5 mg:**

Eine Tablette enthält 4,758 mg Perindopril (entsprechend 7 mg Perindopril-Arginin) und 6,935 mg Amlodipinbesilat (entsprechend 5 mg Amlodipin).  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 63,23 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette.

**Viacoram 3,5 mg/2,5 mg:**

Weiß, runde Tablette, 5 mm Durchmesser.

**Viacoram 7 mg/5 mg:**

Weiß, runde Tablette, 6 mm Durchmesser, mit der Prägung  $\frac{1}{2}$  auf einer Seite.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Viacoram wird angewendet zur Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung****Dosierung**

Zum Einnehmen.

Viacoram 3,5 mg/2,5 mg ist vorgesehen zur First-Line-Therapie bei Patienten mit arterieller Hypertonie.  
Die empfohlene Anfangsdosis von Viacoram ist 3,5 mg/2,5 mg einmal täglich.

Nach mindestens 4 Wochen Behandlung kann die Dosis bei Patienten, deren Blutdruck mit Viacoram 3,5 mg/2,5 mg nicht ausreichend kontrolliert ist, auf 7 mg/5 mg einmal täglich erhöht werden.

**Besondere Patientengruppen**

**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2)**

Viacoram ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance zwischen 30 ml/min und 60 ml/min) ist die empfohlene Anfangsdosis von Viacoram 3,5 mg/2,5 mg jeden zweiten Tag. Bei Patienten, deren Blutdruck nicht ausreichend kontrolliert ist, kann eine Dosis von Viacoram 3,5 mg/2,5 mg einmal täglich eingenommen werden. Falls erforderlich kann die Dosis bei Patienten, die unzureichend kontrolliert sind, erhöht werden. Zur normalen ärztlichen

Praxis gehört eine regelmäßige Kontrolle von Kreatinin und Kalium (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

**Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)**  
Es ist Vorsicht geboten, wenn Viacoram bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung verordnet wird.

**Ältere Patienten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Viacoram bei älteren Patienten wurde nachgewiesen. Abhängig von der Nierenfunktion ist bei Behandlungsbeginn Vorsicht geboten. Nach Behandlungsbeginn sollte vor einer Dosiserhöhung die Nierenfunktion überprüft werden, vor allem bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter. Zur normalen ärztlichen Praxis sollte eine regelmäßige Kontrolle von Kreatinin und Kalium gehören.

**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Viacoram bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

**Art der Anwendung**

Viacoram sollte als Einzeldosis, bevorzugt am Morgen und vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, ACE-Hemmer, Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Schwere Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4),
- Angioödem in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorausgegangenen ACE-Hemmer-Therapie,
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem,
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6),
- Schwere Hypotonie,
- Schock, einschließlich kardiogener Schock,
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. hochgradige Aortenstenose),
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt,
- Gleichzeitige Anwendung von Viacoram und Aliskiren bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1),
- Extrakorporale Behandlungen, bei denen Blut mit negativ geladenen Oberflächen in Kontakt kommt (siehe Abschnitt 4.5),
- Signifikante bilaterale Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei Einzelnieren (siehe Abschnitt 4.4).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung****Besondere Warnhinweise****Überempfindlichkeit/Angioödem**

Ein Angioödem des Gesichts, der Gliedmaßen, Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes wurde in seltenen Fällen bei Patienten, die mit ACE-Hemmern einschließlich Perindopril behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.3). Dies kann

zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung auftreten. In solchen Fällen muss Viacoram unverzüglich abgesetzt und der Patient sorgfältig überwacht werden bis die Symptome vollständig abgeklungen sind. Bei Schwellungen, die auf Gesicht und Lippen beschränkt waren, war der Verlauf im Allgemeinen ohne Behandlung rückläufig, wobei Antihistaminika zur Linderung der Symptome hilfreich waren.

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

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

Selten wurde von einem intestinalen Angioödem bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten berichtet. Diese Patienten litten unter abdominalen Schmerzen (mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen); in manchen Fällen trat dabei vorher kein Angioödem im Gesicht auf und C1-Esterase-Spiegel waren normal. Das Angioödem wurde mit Untersuchungsmethoden einschließlich abdominalen CT-Untersuchung, Ultraschall oder während einer Operation diagnostiziert; die Symptome klangen nach Absetzen des ACE-Hemmers ab. Ein intestinales Angioödem sollte in die Differentialdiagnose von mit ACE-Hemmern behandelten Patienten, die unter abdominalen Schmerzen leiden, mit einbezogen werden (siehe Abschnitt 4.6).

**Anaphylaktische Reaktionen während einer Desensibilisierung**

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

**Neutropenie/Agranulozytose/Thrombozytopenie/Anämie**

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne weitere komplizierende Faktoren tritt eine Neutropenie nur selten auf. Viacoram sollte bei Patienten mit kollagenösen vaskulären Erkrankungen, immunsuppressiver Therapie, Behandlung mit Allopurinol oder Probenamid oder einer Kombination dieser komplizierenden Faktoren nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden, vor allem, wenn eine Einschränkung der Nierenfunktion besteht. Manche dieser Patienten entwickelten schwere Infektionen, die vereinzelt auch auf intensive Antibiotikatherapie nicht ansprachen. Wenn Viacoram bei

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

#### **Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)**

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aldosteron das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aldosteron 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, Elektrolyten und Blutdruck erfolgen.

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

#### **Primärer Hyperaldosteronismus**

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

#### **Schwangerschaft**

Die Behandlung mit Viacoram sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern ist zwingend erforderlich. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Viacoram sofort beendet und, falls erforderlich, mit einer Alternativenbehandlung begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

#### **Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Viacoram ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit einer moderaten Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance zwischen 30 ml und 60 ml/min) ist die Anfangsdosis von Viacoram 3,5 mg/2,5 mg jeden zweiten Tag (siehe Abschnitt 4.2). Zur normalen ärztlichen Praxis sollte eine regelmäßige Kontrolle von Kreatinin und Kalium gehören (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei einigen Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere wurden unter ACE-Hemmern Erhöhungen des Serumreninstoff- und Kreatininspiegels beobachtet, die üblicherweise nach Therapieende reversibel sind. Ein solches Risiko besteht vor allem bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Bei gleichzeitiger Vorliegen einer renovaskulären Hypertonie besteht ein erhöhtes Risiko

für schwere Hypotonie und Niereninsuffizienz. Bei einigen Bluthochdruckpatienten ohne vorbestehende manifeste Nierengefäßkrankung kam es zu einem leichten und vorübergehenden Anstieg des Serumreninstoffs und des Serum-Kreatinins, vor allem wenn Perindopril gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wurde. Dies tritt eher bei Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung auf.

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

#### **Nierentransplantation**

Da es keine Erfahrungen zur Anwendung von Viacoram bei Patienten kurz nach einer Nierentransplantation gibt, ist die Behandlung mit Viacoram hier nicht empfohlen.

#### **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.

#### **Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Selten wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Zusammenhang gebracht, das mit cholestatischem Ikterus beginnt, sich zu einer schweren hepatischen Nekrose entwickelt und (manchmal) zum Tod führt. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt. Patienten, die unter ACE-Hemmer-Therapie eine Gelbsucht entwickeln oder deutlich erhöhte Leberenzymwerte zeigen, müssen den ACE-Hemmer absetzen und eine entsprechende Nachbehandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8). Die Halbwertszeit von Amlodipin ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verlängert und die AUC-Werte sind höher.

#### **Ältere Patienten**

Bei älteren Patienten sollte die Einleitung einer Behandlung oder eine Dosiserhöhung, abhängig von der Nierenfunktion, mit Vorsicht erfolgen. Die Nierenfunktion sollte vor einer Dosiserhöhung überprüft werden. Deshalb sollte zur normalen ärztlichen Praxis eine regelmäßige Kontrolle der Kalium- und Kreatininspiegel gehören (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

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

##### **Hypertensive Krise**

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

##### **Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz**

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. Viacoram sollte bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da Amlodipin das Risiko zukünftiger

kardiovaskulärer Ereignisse und das Mortalitätsrisiko erhöhen kann.

##### **Hypotonie**

ACE-Hemmer können einen Blutdruckabfall verursachen. Symptomatische Hypotonie wird selten bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie beobachtet, sondern tritt eher bei Patienten mit reduziertem Plasmavolumen, verursacht z. B. durch Diuretika, Kochsalzarme Diät, Dialyse, Diarrhö oder Erbrechen oder bei solchen mit schwerer, Renin-abhängiger Hypertonie auf (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei Patienten mit einem hohen Risiko für symptomatische Hypotonie sollten der Blutdruck, die Nierenfunktion und der Serumkaliumspiegel während der Behandlung mit Viacoram engmaschig kontrolliert werden. Ähnliches gilt für Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen oder zerebrovaskulären Erkrankungen, bei denen ein starker Blutdruckabfall einen Myokardinfarkt oder einen zerebrovaskulären Zwischenfall auslösen kann.

Bei Auftreten einer Hypotonie ist der Patient in Rückenlage zu bringen und sollte, wenn nötig, eine isotonische Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) (intravenöse Infusion) erhalten. Eine vorübergehend auftretende Hypotonie ist keine Kontraindikation für weitere Dosen, deren Gabe gewöhnlich problemlos erfolgen kann, sobald sich der Blutdruck nach einer Volumenerweiterung wieder erhöht hat.

##### **Arten- und Mitralklappenstenose/Hypertrophe Kardiomyopathie**

ACE-Hemmer sollten bei Patienten mit Mitralklappenstenose und Abflussbehinderung aus dem linken Ventrikel, wie z. B. Arterienstenose oder hypertrophe Kardiomyopathie, mit Vorsicht gegeben werden.

##### **Ethische Unterschiede**

ACE-Hemmer verursachen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger angioneurotische Ödeme als bei Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe. Es besteht die Möglichkeit, dass ACE-Hemmer den Blutdruck bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe weniger senken als bei Patienten anderer Hautfarbe, möglicherweise weil die Prävalenz eines niedrigen Reninspiegels bei Bluthochdruckpatienten schwarzer Hautfarbe höher ist.

##### **Husten**

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

##### **Chirurgischer Eingriff/Anästhesie**

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

kann durch Volumenerpansion behoben werden.

#### Hyperkalämie

Ein Anstieg des Kaliumspiegels wurde bei einigen Patienten, die ACE-Hemmer einschließlich Perindopril einnahmen, beobachtet. Patienten mit Risiko für die Entwicklung einer Hyperkalämie sind jene mit Niereninsuffizienz, einer Verschlechterung der Nierenfunktion, höherem Alter (> 70 Jahre), nicht eingestelltem Diabetes mellitus oder zwischenzeitlichen Vorkommissen, besonders Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation, metabolischer Acidose und der gleichzeitigen Einnahme von kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid, alleine oder in Kombination), Kaliumsupplementen oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln; oder jene Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die zu einer Erhöhung des Serumkaliumspiegels führen (z. B. Heparin, andere ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Acetylsalicylsäure  $\geq 3$  g/Tag, COX-2-Hemmer und nicht-steroidale NSARs, Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus sowie Digoxin). Die Einnahme von Kaliumsupplementen, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln kann, vor allem bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliumspiegels führen. Eine Hyperkalämie kann schwerwiegende, manchmal lebensbedrohliche Arrhythmien verursachen. Wenn die gleichzeitige Einnahme der o.g. Arzneimittel angemessen erscheint, sollten diese mit Vorsicht angewandt und der Serumkaliumspiegel häufig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Diabetiker

Bei Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollte der Blutzuckerspiegel während des ersten Therapiemonats mit Viacoram engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Kaliumsparende Arzneimittel, Kaliumsupplemente oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

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

#### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

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

Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

#### Arzneimittel, die eine Hyperkalämie induzieren:

Einige Arzneimittel bzw. therapeutische Klassen können das Risiko für das Auftreten einer Hyperkalämie erhöhen: Aldosteron, Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, NSAR, Heparin, Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus und Trimethoprim. Die gleichzeitige Anwendung von Viacoram mit diesen Arzneimitteln erhöht das Risiko für eine Hyperkalämie.

#### Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3):

##### Aldosteron

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

##### Extrakorporale Behandlungen

Extrakorporale Behandlungen, die zum Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Flächen führen, wie zum Beispiel Dialyse oder Hämodialyse mit bestimmten High-Flux-Membranen (z. B. Polyacrylnitrilmembranen) und LDL (low density lipoprotein)-Apherese mit Dextransulfat aufgrund eines erhöhten Risikos für schwere anaphylaktische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, sollte die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder einer anderen Antihypertensiva-Klasse erwogen werden.

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

##### Estramustin

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

#### Kaliumsparende Diuretika (z. B. Triamteren, Amilorid), Kaliumsalze

Hyperkalämie (potenziell lebensbedrohlich), vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion (additive hyperkalämische Wirkung). ACE-Hemmer dürfen nicht zusammen mit hyperkalämischen Substanzen gegeben werden, außer bei Hypokalämie. Die Kombination von Viacoram mit den oben genannten Arzneimitteln wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4.). Falls dennoch eine Kombinationstherapie angezeigt ist, sollte sie mit Vorsicht angewendet und der Serumkaliumspiegel häufig kontrolliert werden.

Zur Anwendung von Spironolacton bei Herzinsuffizienz, siehe unten.

##### Lithium

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

#### Dantrolen (Infusion)

Im Tiemodell wurden nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufstillstand in Verbindung mit Hyperkalämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkalämierisikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Viacoram, welches Amiloridin, also einen Calciumkanalblocker enthält, bei denjenigen Patienten zu vermeiden, die empfindlich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt worden.

#### Die gleichzeitige Anwendung erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen:

##### 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 der ersten Wochen einer Kombinationstherapie und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eher aufzutreten.

##### Baclofen

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

##### Nicht-kaliumsparende Diuretika

Bei Patienten unter einer Diuretikatherapie kann insbesondere bei Volumen- und/oder Salzverlust nach Therapiebeginn mit einem ACE-Hemmer eine übermäßige Blutdrucksenkung auftreten. Mögliche hypotensive Effekte können vermindert werden durch Absetzen des Diuretikums, durch Volumengrößung oder Salzaufnahme vor Therapiebeginn mit Viacoram.

Wenn bei arterieller Hypertonie eine vorangegangene Diuretikatherapie zu Salz-/Volumenverlust geführt haben kann, muss das Diuretikum vor Beginn der Behandlung mit Viacoram abgesetzt werden. In diesem Fall kann darauf eine Therapie mit einem nicht-kaliumsparenden Diuretikum erneut wiederangesetzt werden.

Die Nierenfunktion (Serum-Kreatinin) muss in den ersten Wochen der Therapie mit Viacoram kontrolliert werden.

#### Kaliumsparende Diuretika (Eplerenon, Spironolacton)

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

Bei der Behandlung einer Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II–IV mit einer Ejektionsfraktion von < 40% und vorangegangener Therapie mit ACE-Hemmern und Schleifen-diuretika besteht das Risiko für eine lebensbedrohliche Hyperkalämie, insbesondere bei Nichtbeachten der Verschreibungsempfehlungen für diese Kombination.

Vor Therapiebeginn einer solchen Kombination sollten eine Hyperkalämie ausgeschlossen und die Nierenfunktion überprüft werden.

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

**Nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs)****Inklusive Acetylsalicylsäure  $\geq 3$  g/Tag**

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

**CYP3A4-Induktoren**

Es liegen keine Daten über die Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut) könnte zu niedrigeren Amlodipin-Plasmaspiegeln führen. Die gleichzeitige Anwendung von Viacoram und CYP3A4-Induktoren sollte mit Vorsicht erfolgen.

**CYP3A4-Inhibitoren**

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

Die gleichzeitige Anwendung erfordert gewisse Vorsichtsmaßnahmen:

**Antihypertensiva (wie z. B. Beta-Blocker) und Vasodilatoren**

Eine gleichzeitige Anwendung dieser Stoffe kann den blutdrucksenkenden Effekt von Viacoram verstärken. Die gleichzeitige Anwendung von Nitroglycerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann zu einem weiteren Absinken des Blutdrucks führen und sollte daher mit Vorsicht erfolgen.

**Gliptine (Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin)**

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

**Trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Anästhetika**

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Anästhetika, trizyklischer Antidepressiva und Antipsychotika mit Viacoram kann eine weitere Blutdrucksenkung verursachen.

**Sympathomimetika**

Sympathomimetika können den antihypertensiven Effekt von Viacoram abschwächen.

**Kortikoida, Tetracosactid (systemisch)**

Verminderung der blutdrucksenkenden Wirkung (Salz- und Wasserretention durch Kortikoida).

**Alpha-Blocker (Prazosin, Alfuzosin, Doxazosin, Tamsulosin, Terazosin)**

Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung und erhöhtes Risiko für orthostatische Hypotonie.

**Amifostin**

Kann die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin verstärken.

**Gold**

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

**Grapefruit**

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

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

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

Viacoram wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen. Während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist Viacoram kontraindiziert. Viacoram wird während der Stillzeit nicht empfohlen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Viacoram zu unterbrechen ist. Dabei soll der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

**Schwangerschaft****Perindopril**

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

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

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

**Amlodipin**

Die Sicherheit von Amlodipin in der Schwangerschaft ist nicht erwiesen.

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

**Stillzeit****Perindopril**

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

**Amlodipin**

Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin in die Muttermilch übergeht. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Viacoram zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

**Fertilität****Perindopril**

Es sind keine Auswirkung auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder Fertilität bekannt.

**Amlodipin**

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

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

Es wurden keine Studien zur Auswirkung von Viacoram auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Perindopril und Amlodipin können geringe oder mäßig ausgeprägte Einflüsse auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum

020733-14959

Bedienen von Maschinen haben. Falls Patienten an Schwindel, Kopfschmerzen, Ermüdung, Abgeschlagenheit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein. Vorsicht ist hier angezeigt, speziell zu Beginn der Behandlung.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Viacoram wurde untersucht in einer 6-monatigen kontrollierten Studie mit 1.771 Patienten, wobei 887 Viacoram erhielten, in einer 6-wöchigen kontrollierten Studie mit 837 Patienten, wobei 279 Viacoram erhielten und in einer 8-wöchigen Placebo-kontrollierten Studie mit 1.581 Patienten, wobei 249 Viacoram erhielten.

In diesen klinischen Studien wurden keine signifikanten neuen Nebenwirkungen mit der Kombination im Vergleich zu den bekannten Auswirkungen der einzelnen Monokomponenten beobachtet.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden am häufigsten während klinischer Studien berichtet: Schwindel, Husten, Ödeme.

Die Nebenwirkungen, die zuvor im Rahmen klinischer Studien und/oder nach Markteinführung mit den Einzelkomponenten von Viacoram (Perindopril und Amlodipin) berichtet wurden, sind in der folgenden Tabelle aufgeführt, da sie ebenso mit der Fixkombination auftreten könnten.

##### Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden unter der Behandlung mit Viacoram, Perindopril oder Amlodipin, einzeln gegeben, beobachtet und sind nach der MedDRA-Klassifikation nach Systemorganklasse und nach folgenden Häufigkeiten geordnet:

**Sehr häufig** ( $\geq 1/10$ ), **häufig** ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), **gelegentlich** ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), **selten** ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), **sehr selten** ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 6

##### Zusätzliche Information über die Kombination Perindopril/Amlodipin

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie über 8 Wochen wurden periphere Ödeme, eine bekannte Nebenwirkung von Amlodipin, in geringerer Inzidenz bei den Patienten beobachtet, die Perindopril 3,5 mg/Amlodipin 2,5 mg in Kombination erhielten, als bei jenen, die nur Amlodipin 5 mg erhielten (1,6% bzw. 4,6%).

##### 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.bfam.de anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Es gibt keine Information zur Überdosierung von Viacoram.

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

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

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

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor nützlich sein, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann zur Aufhebung der Effekte der Calciumkanalblockade von Nutzen sein. In einigen Fällen kann eine Magenspülung sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu 2 Stunden nach Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin reduziert wird.

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

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

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Substanzen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker, ATC Code: C09BB04

#### Wirkmechanismus

Viacoram ist eine Kombination aus zwei antihypertensiven Komponenten mit sich ergänzendem Wirkmechanismus, um den

Blutdruck bei Patienten mit essentieller Hypertonie zu kontrollieren: Amlodipin gehört zur Arzneimittelgruppe der Calciumkanalblocker und Perindopril zu der der Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer).

Die Kombination dieser Wirkstoffe erzeugt eine additive Wirkung des antihypertensiven Effekts.

#### Pharmakodynamische Effekte

##### Perindopril

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

##### Amlodipin

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

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

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Perindopril/Amlodipin

In einer 8-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontroll-

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Viacoram®

SERVIER Deutschland GmbH

| Systemorganklasse   | Nebenwirkung  | Häufigkeit                              |               |               |
|---|---|---|---------------|---------------|
|   |   | Viacoram<br>(Perindopril/<br>Amlodipin) | Amlodipin     | Perindopril   |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                    | Rhinitis  | –                                       | Gelegentlich  | Sehr selten   |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>               | Eosinophilie  | –                                       | –             | Gelegentlich* |
|   | Leukopenie/Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4)  | –                                       | Sehr selten   | Sehr selten   |
|   | Agranulozytose oder Panzytopenie (siehe Abschnitt 4.4)  | –                                       | –             | Sehr selten   |
|   | Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4)  | –                                       | Sehr selten   | Sehr selten   |
|   | hämolytische Anämie bei Patienten mit kongenitalem G6PD-Mangel (siehe Abschnitt 4.4)  | –                                       | –             | Sehr selten   |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                              | Überempfindlichkeit   | –                                       | Sehr selten   | Gelegentlich  |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                      | Hyperkalämie (siehe Abschnitt 4.4)  | Gelegentlich                            | –             | Gelegentlich* |
|   | Hyperglykämie   | Gelegentlich                            | Sehr selten   | –             |
|   | Hyponatriämie   | –                                       | –             | Gelegentlich* |
|   | Hypoglykämie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)   | –                                       | –             | Gelegentlich* |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                | Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst)  | –                                       | Gelegentlich  | Gelegentlich  |
|   | Schlaflosigkeit   | –                                       | Gelegentlich  | –             |
|   | Depression  | –                                       | Gelegentlich  | –             |
|   | Schlafstörungen   | –                                       | –             | Gelegentlich  |
|   | Vorwirthält   | –                                       | Selten        | Sehr selten   |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                             | Schwindel (vor allem zu Behandlungsbeginn)  | Häufig                                  | Häufig        | Häufig        |
|   | Kopfschmerzen (vor allem zu Behandlungsbeginn)  | –                                       | Häufig        | Häufig        |
|   | Schläfrigkeit (vor allem zu Behandlungsbeginn)  | –                                       | Häufig        | Gelegentlich* |
|   | Geschmacksstörungen   | –                                       | Gelegentlich  | Häufig        |
|   | Parästhesie   | –                                       | Gelegentlich  | Häufig        |
|   | Synkope   | –                                       | Gelegentlich  | Gelegentlich* |
|   | Hypästhesie   | –                                       | Gelegentlich  | –             |
|   | Tremor  | –                                       | Gelegentlich  | –             |
|   | Hypertonie  | –                                       | Sehr selten   | –             |
|   | periphere Neuropathie   | –                                       | Sehr selten   | –             |
|   | zerebrovaskulärer Insult, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4) | –                                       | –             | Sehr selten   |
|   | extrapyramidale Störungen (extrapyramidales Syndrom)  | –                                       | Nicht bekannt | –             |
| <b>Augenerkrankungen</b>  | Sehsstörungen (einschließlich Diplopie)   | –                                       | Gelegentlich  | Häufig        |
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>                   | Tinnitus  | –                                       | Gelegentlich  | Häufig        |
|   | Vertigo   | –                                       | –             | Häufig        |
| <b>Herzerkrankungen</b>   | Palpitationen   | –                                       | Häufig        | Gelegentlich* |
|   | Tachykardie   | –                                       | –             | Gelegentlich* |
|   | Angina pectoris   | –                                       | –             | Sehr selten   |
|   | Myokardinfarkt, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)           | –                                       | Sehr selten   | Sehr selten   |
|   | Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikulärer Tachykardie und Vorhofflimmern)   | –                                       | Sehr selten   | Sehr selten   |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>  | Flush   | –                                       | Häufig        | –             |
|   | Hypotonie (und Folgeerscheinungen einer Hypotonie)  | –                                       | Gelegentlich  | Häufig        |
|   | Vaskulitis  | –                                       | Sehr selten   | Gelegentlich* |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> | Husten  | Häufig                                  | Sehr selten   | Häufig        |
|   | Dyspnoe   | –                                       | Gelegentlich  | Häufig        |
|   | Bronchospasmen  | –                                       | –             | Gelegentlich  |
|   | eosinophile Pneumonie   | –                                       | –             | Sehr selten   |

Fortsetzung Tabelle auf Seite 7

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

SERVIER Deutschland GmbH

Viacoram®

Fortsetzung Tabelle

| Systemorganklasse   | Nebenwirkung   | Häufigkeit                              |              |               |
|---|--|---|--------------|---------------|
|   |  | Viacoram<br>(Perindopril/<br>Amlodipin) | Amlodipin    | Perindopril   |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                            | abdominale Schmerzen   | –                                       | Häufig       | Häufig        |
|   | Übelkeit   | –                                       | Häufig       | Häufig        |
|   | Erbrechen  | –                                       | Gelegentlich | Häufig        |
|   | Dyspepsie  | –                                       | Gelegentlich | Häufig        |
|   | Diarrhö  | –                                       | Gelegentlich | Häufig        |
|   | Verstopfung  | –                                       | Gelegentlich | Häufig        |
|   | veränderte Darmentleerungsgewohnheiten   | –                                       | Gelegentlich | –             |
|   | Mundtrockenheit  | –                                       | Gelegentlich | Gelegentlich  |
|   | Gingivahyperplasie   | –                                       | Sehr selten  | –             |
|   | Pankreatitis   | –                                       | Sehr selten  | Sehr selten   |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                      | Gastritis  | –                                       | Sehr selten  | –             |
|   | Hepatitis, Icterus   | –                                       | Sehr selten  | –             |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>                 | Hepatitis, entweder zytolytisch oder cholestatisch (siehe Abschnitt 4.4)   | –                                       | –            | Sehr selten   |
|   | Ausschlag, Exanthem  | –                                       | Gelegentlich | Häufig        |
|   | Pruritus   | –                                       | Gelegentlich | Häufig        |
|   | Schwitzen  | –                                       | Gelegentlich | Gelegentlich  |
|   | Alopazie   | –                                       | Gelegentlich | –             |
|   | Purpura  | –                                       | Gelegentlich | –             |
|   | Hautverfärbung   | –                                       | Gelegentlich | –             |
|   | Pemphigoid   | –                                       | –            | Gelegentlich* |
|   | Angioödem des Gesichts, der Gliedmaßen, Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes (siehe Abschnitt 4.4) | –                                       | Sehr selten  | Gelegentlich  |
|   | Urtikaria  | –                                       | Sehr selten  | Gelegentlich  |
|   | Lichtempfindlichkeitsreaktionen  | –                                       | Sehr selten  | Gelegentlich* |
|   | Erythema multiforme  | Gelegentlich                            | Sehr selten  | Sehr selten   |
|   | Quincke-Ödem   | –                                       | Sehr selten  | –             |
|   | Stevens-Johnson-Syndrom  | –                                       | Sehr selten  | –             |
|   | exfoliative Dermatitis   | –                                       | Sehr selten  | –             |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>             | Rückenschmerzen  | –                                       | Gelegentlich | –             |
|   | Gelenkschwellungen (Knöchelschwellungen)   | –                                       | Häufig       | –             |
|   | Muskelkrämpfe  | –                                       | Gelegentlich | Häufig        |
|   | Arthralgie, Myalgie  | –                                       | Gelegentlich | Gelegentlich* |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                               | Störungen beim Wasserlassen, Nykturie, Polykiesurie  | –                                       | Gelegentlich | –             |
|   | Nierenfunktionsstörung   | –                                       | –            | Gelegentlich  |
|   | akutes Nierenversagen  | –                                       | –            | Sehr selten   |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>              | erectile Dysfunktion   | –                                       | Gelegentlich | Gelegentlich  |
|   | Gynäkomastie   | –                                       | Gelegentlich | –             |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>       | Ödeme  | Häufig                                  | Häufig       | Gelegentlich* |
|   | Ermüdung   | Gelegentlich                            | Häufig       | –             |
|   | Asthenie   | –                                       | Gelegentlich | Häufig        |
|   | Thoraxschmerzen  | –                                       | Gelegentlich | Gelegentlich* |
|   | Unwohlsein   | –                                       | Gelegentlich | Gelegentlich* |
|   | Schmerzen  | –                                       | Gelegentlich | –             |
| <b>Untersuchungen</b>   | Gewicht erhöht, Gewicht erniedrigt   | –                                       | Gelegentlich | –             |
|   | Bluthamstoff erhöht  | –                                       | –            | Gelegentlich* |
|   | Kreatinin im Blut erhöht   | –                                       | –            | Gelegentlich* |
|   | Bilirubin im Blut erhöht   | –                                       | –            | Selten        |
|   | Leborenzymwerte erhöht   | –                                       | Sehr selten  | Selten        |
|   | Hämoglobin erniedrigt, Hämatokrit erniedrigt   | –                                       | –            | Sehr selten   |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> | Stürze   | –                                       | –            | Gelegentlich* |

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

Juli 2015

020763-14099

7

lierten, faktoriellen Parallelgruppen-Studie mit 1.581 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie kann es mit Perindopril 3,5 mg/ Amlodipin 2,5 mg zu einer klinisch und statistisch signifikanten Reduktion des mittleren systolischen/diastolischen Blutdrucks (SBP/DBP) um 22,0/13,6 mmHg im Vergleich zu Placebo (14,2/9,3 mmHg), Perindopril 3,5 mg (16,3/9,7 mmHg) und Amlodipin 2,5 mg (18,0/10,3 mmHg) ( $p < 0,001$  für alle Vergleiche).

In einer 6-monatigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblind- und aktiv-kontrollierten Studie erhielten 1.774 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hypertonie entweder Perindopril 3,5 mg/Amlodipin 2,5 mg, aufsteigend auf 7 mg/5 mg, dann auf 14 mg/10 mg und dann auf 14 mg/10 mg in Kombination mit Indapamid 1,5 mg oder erhielten eine Valsartan/Amlodipin-Kombination (80 mg Valsartan aufsteigend auf 160 mg, dann auf Valsartan/Amlodipin 160 mg/5 mg und dann auf Valsartan/Amlodipin 160 mg/10 mg).

Nach 3 Monaten zeigte die Viacoram-Strategie eine klinisch und statistisch signifikante durchschnittliche Abnahme von SBP/DBP (25,9/16,9 mmHg) verglichen mit der Valsartan/Amlodipin-Strategie (23,8/15,5 mmHg) ( $p < 0,001$  für alle Vergleiche). Der Blutdruck war bei 56,4% der mit der Viacoram-Strategie ( $p = 0,002$ ) behandelten Patienten kontrolliert, im Vergleich zu 49% der mit der Valsartan/Amlodipin-Strategie behandelten Patienten; die Ansprechrate lag bei 87,4% versus 81,6% ( $p < 0,001$ ).

Die Überlegenheit der Viacoram-Strategie verglichen mit der Valsartan/Amlodipin-Strategie in Bezug auf die Blutdrucksenkung und die Ansprechrate wurde bei jedem Besuch ab dem 1. bis zum 6. Monat beobachtet. Diese Ergebnisse wurden in einer automatisierten 24-Stunden-Blutdrucküberwachung (ABD) bei einer Untergruppe von 1.028 Patienten bestätigt. Nach 3 Monaten und 6 Monaten war die Abnahme des mittleren SBP und DBP während 24 Stunden mit Viacoram größer (15,5/9,4 mmHg und 17/10,4 mmHg) verglichen mit der Valsartan/Amlodipin-Strategie (12,7/8,0 mmHg bzw. 14,7/9,2 mmHg) ( $p \leq 0,001$ ).

In einem 8-monatigen offenen Follow-up mit über 1.554 Patienten stimmte das Sicherheitsprofil von Viacoram mit jenem von Perindopril und Amlodipin überein.

In einer 9-monatigen multizentrischen, randomisierten, doppelblind, aktiv-kontrollierten Studie mit 3.270 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie erhielten diese entweder Perindopril/Amlodipin 3,5 mg/2,5 mg aufsteigend auf 7 mg/5 mg, dann auf 14 mg/5 mg und dann auf 14 mg/10 mg oder eine Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Strategie (Irbesartan 150 mg, danach 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg und 300 mg/25 mg).

Der Anteil der Patienten mit kontrolliertem Blutdruck stieg signifikant mit jeder Perindopril/Amlodipin-Dosis bei jeder Evaluationsperiode ( $p < 0,001$  bis 3 Monate,  $p \leq 0,003$  bis 6 Monate).

Nach 6 Monaten Behandlung war die durchschnittliche Abnahme des Blutdrucks in der Perindopril/Amlodipin-Gruppe (22,0/

10,1 mmHg) ähnlich der Irbesartan/Hydrochlorothiazid-Gruppe (22,5/9,6 mmHg) sowohl für SBP ( $p = 0,116$ ) als auch für DBP ( $p = 0,050$ ).

Die häufigsten Nebenwirkungen in klinischen Studien waren Schwindel, Husten und Ödeme (siehe Abschnitt 4.8).

Die in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen stimmen mit jenen des Sicherheitsprofils der Einzelkomponenten Perindopril und Amlodipin überein.

#### 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 (AIskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von AIskiren 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 AIskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besonders schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Perindopril und Amlodipin aus Viacoram unterscheiden sich nicht signifikant von der Geschwindigkeit und dem

Ausmaß der Resorption von Perindopril und Amlodipin in Einzelformulierungen.

#### Perindopril

##### Resorption

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

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

Da durch Nahrungsaufnahme die Bildung von Perindoprilat – und damit die Bioverfügbarkeit – verringert ist, sollte Perindopril-Arginin oral als Einzeldosis am Morgen vor dem Essen eingenommen werden. Es wurde ein lineares Verhältnis zwischen der Perindopril-Dosis und Plasmaexposition nachgewiesen.

##### Verteilung

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

##### Elimination

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

#### Amlodipin:

##### Resorption, Verteilung, Plasma-Protein-Bindung

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

Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

##### Biotransformation und Elimination

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

##### Spezielle Patientengruppen

**Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)**  
Es sind keine pharmakokinetischen Daten bei Kindern und Jugendlichen verfügbar.

##### Ältere Patienten

Die Zeitspanne bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen von Amlodipin ist bei älteren und jüngeren Personen gleich. Bei älteren Patienten scheint die Amlodipin-Clearance herabgesetzt zu sein,

was zu einer Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Der Beginn der Therapie und das Aufstrichen der Dosierung sollten bei älteren Patienten, abhängig von der Nierenfunktion, mit Vorsicht stattfinden.

Die Elimination von Perindoprilat ist bei älteren Personen vermindert. Die Nierenfunktion sollte vor einer Dosiserhöhung überprüft werden. Daher gehört zur normalen ärztlichen Praxis eine regelmäßige Kontrolle von Kreatinin und Kalium (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance zwischen 30 ml/min und 60 ml/min) ist die empfohlene Anfangsdosis von Viacoram 3,5 mg/2,5 mg jeden zweiten Tag (siehe Abschnitt 4.2). Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird nicht signifikant von einer Nierenfunktionsstörung beeinflusst. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Die Elimination von Perindoprilat ist bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz vermindert. Daher gehört zur normalen ärztlichen Praxis eine regelmäßige Kontrolle von Kreatinin und Kalium (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

**Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Lebererkrankungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter 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.

Die Clearance von Perindoprilat bei Dialyse beträgt 70 ml/min. Die Pharmakokinetik von Perindoprilat ist bei Patienten mit Leberzirrhose verändert: die hepatische Clearance des ursprünglichen Moleküls ist halbiert. Jedoch ist die Menge des gebildeten Perindoprilats nicht vermindert und deshalb ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

**Perindopril/Amlodipin**

Eine präklinische Sicherheitsstudie hat gezeigt, dass die Kombination von Perindopril und Amlodipin in Ratten gut toleriert wurde. Die Ergebnisse der 18-wöchigen oralen Toxizitätsstudie in Ratten entsprechen jenen von Perindopril und Amlodipin, wenn die Wirkstoffe alleine verabreicht werden. Es wurden keine neuen Toxizitäten oder Toxizitätszunahme mit einem der beiden Bestandteile festgestellt.

**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 Terato-

genität. Jedoch wurde für die Klasse der ACE-Hemmer gezeigt, dass sie nachteilige Effekte in der späten fetalen Entwicklung verursachen, die bei Nagern und Kaninchen zum Tod des Feten und kongenitalen Effekten führen: Nierenschäden sowie eine erhöhte peri- und postnatale Mortalität wurden beobachtet.

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

**Amlodipin**

**Reproduktionstoxizität**

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

**Beeinträchtigung der Fertilität**

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache\* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesitz 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 Spermatoziden und Sertoli-Zellen gefunden.

**Kanzerogenität, Mutagenität**

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse gleich viel und für Ratten das Doppelte\* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten. Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomenniveau.

\* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat, Microcrystalline Cellulose (E460), Hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E470B) (Ph. Eur.) [pflanzlich].

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Behältnis mit 30 Tabletten: Nach dem ersten Öffnen sollte Viacoram innerhalb von 30 Tagen verwendet werden.

Behältnis mit 50 Tabletten: Nach dem ersten Öffnen sollte Viacoram innerhalb von 50 Tagen verwendet werden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

30 oder 50 Tabletten in einem Polypropylen-Behältnis mit einem LDPE-Verschluss, der ein Trocknungsmittel (Kieselgel) enthält, und einem Durchflussverminderer aus LDPE.

Faltschachtel mit 1 Behältnis mit 30 Tabletten.

Faltschachtel mit 2 Behältnissen mit je 50 Tabletten.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Camot  
92284 Suresnes cedex  
Frankreich

**Örtlicher Vertreter:**

Servier Deutschland GmbH  
Eisenheimerstr. 59  
80687 München  
Telefon: (089) 5 70 95-01  
Telefax: (089) 5 70 95-1 26

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Viacoram 3,5 mg/2,5 mg:  
90826.00.00

Viacoram 7 mg/5 mg:  
90827.00.00

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

26.06.2015

**10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält eine Zubereitung aus Stoffen, deren Wirkung (ggf. spezielle Anwendungsgebiete) in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

Juli 2015

020769-14099

9

## 5.2 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation             | Eingangsdatum |
|--------------------------|---------------|
| SERVIER Deutschland GmbH | 30.11.2015    |

Es handelt sich um eine zustimmende Stellungnahme, aus der sich kein Änderungsbedarf ergibt.