1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VIACORIND 7 mg/5 mg/2,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 4,75 mg Perindopril (entsprechend 7 mg Perindopril-Arginin), 6,935 mg Amlodipinbesilat (entsprechend 5 mg Amlodipin) und 2,5 mg Indapamid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Viacorind ist eine weiße, längliche Filmtablette mit 11,5 mm Länge und 6,09 mm Breite sowie der Prägung  auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Viacorind wird angewendet als Substitutionstherapie zur Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen, welche bereits mit einer Fixdosiskombination aus Perindopril/Amlodipin und mit Indapamid in denselben Dosierungen gut eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Eine Viacorind Filmtablette täglich, vorzugsweise morgens und vor einer Mahlzeit.
Die Fixdosiskombination ist nicht als Initialtherapie geeignet.
Falls eine Änderung der Dosierung erforderlich ist, sollte diese mit den Einzelsubstanzen erfolgen.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)
Viacorind ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance (Cl_{Kr}) < 30 ml/min).
Zur normalen ärztlichen Praxis gehört eine regelmäßige Kontrolle von Kreatinin und Kalium.

Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)
Viacorind ist bei Patienten mit starker Leberfunktionsstörung kontraindiziert.

Ältere Patienten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)
Ältere Patienten können mit Viacorind behandelt werden, wenn die Nierenfunktion normal oder nur geringfügig eingeschränkt ist.
Zur normalen ärztlichen Praxis sollte eine regelmäßige Kontrolle von Kreatinin und Kalium gehören.

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, ACE-Hemmer, Dihydropyridinderivate, andere Sulfonamidderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4)
- Hepatische Enzephalopathie oder schwere Leberfunktionsstörung
- Hypokaliämie
- 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 Viacorind und Aliskiren bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)
- Gleichzeitige Anwendung mit Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Viacorind darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

- Extrakorporale Behandlungen, bei denen Blut mit negativ geladenen Oberflächen in Kontakt kommt (siehe Abschnitt 4.5)
- Signifikante bilaterale Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei Einzelniere (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

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

Überempfindlichkeit/Angioödem
Ein Angioödem des Gesichts, der Gliedmaßen, Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes wurde in seltenen Fällen bei Patienten, die mit ACE-Hemmern einschließlich Perindopril behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung auftreten. In solchen Fällen muss Viacorind 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 beinhaltet Maßnahmen zur Atemwegssicherung. Im Falle eines ACE-Hemmer-induzierten Angioödems kann Adrenalin unwirksam sein. 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 Viacorind bestehen (siehe Abschnitt 4.3).

Selten wurde von einem intestinalen Angioödem bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten berichtet. Diese Patienten litten unter abdominalen Schmerzen (mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen); in manchen Fällen trat dabei vorher kein Angioödem im Gesicht auf und C1-Esterase-Spiegel waren normal. Das Angioödem wurde mit Untersuchungsmethoden einschließlich abdominaler CT-Untersuchung, Ultraschall oder während einer Operation diagnostiziert; die Symptome klangen nach Absetzen des ACE-Hemmers ab. Ein intestinales Angioödem sollte in die Differentialdiagnose von mit ACE-Hemmern behandelten Patienten, die unter abdominalen Schmerzen leiden, mit einbezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

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

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)
Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten

und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.
ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

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

Schwangerschaft
Die Behandlung mit Viacorind 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 wird als zwingend erforderlich erachtet. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Viacorind sofort beendet und, falls erforderlich, mit einer Alternativbehandlung begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Viacorind ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Cl_{Kr} < 30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Zur normalen ärztlichen Praxis sollte eine regelmäßige Kontrolle von Kreatinin und Kalium gehören (siehe Abschnitt 4.2).
Bei einigen Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere wurden unter ACE-Hemmern Erhöhungen des Serumharnstoff- und Kreatininspiegels beobachtet, die üblicherweise nach Therapieende reversibel sind. Ein solches Risiko besteht vor allem bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer renovaskulären Hypertonie besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Hypotonie und Niereninsuffizienz. Bei einigen Bluthochdruckpatienten ohne vorbestehende manifeste Nierengefäßerkrankung kam es zu einem leichten und vorübergehenden Anstieg des Serumharnstoffs und des Serum-Kreatinins, vor allem wenn Perindopril gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wurde. Dies tritt eher bei Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung auf.
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.
Thiaziddiuretika und damit verwandte Arzneistoffe sind nur bei normaler bzw. höchstens geringfügig eingeschränkter Nierenfunktion (Plasmakreatininspiegel < 25 mg/l bzw. < 220 µmol/l bei einem Erwachsenen) voll wirksam. Bei älteren Patienten ist dieser Plasmakreatininspiegel nach Alter, Gewicht und Geschlecht des jeweiligen Patienten entsprechend anzupassen.
Hypovolämie, hervorgerufen durch diuretikabedingten Wasser- und Natriumverlust zu Therapiebeginn, führt zu einer Verminderung der glomerulären Filtration. Dadurch kann es zu einem Anstieg des Harnstoffspiegels im Blut und des Plasmakreatininspiegels kommen. Diese vorübergehende funktionelle Niereninsuffizienz bleibt bei Nierengesunden ohne Folgen, kann eine vorbestehende Niereninsuffizienz aber verschlechtern.

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

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei eingeschränkter Leberfunktion kann es unter der Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen, insbesondere wenn der Elektrolythaushalt gestört ist, zu einer hepatischen Enzephalopathie kommen, die sich zu einem hepatischen Koma entwickeln kann. In diesem Fall ist Viacorind sofort abzusetzen.
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.
Die Halbwertszeit von Amlodipin ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verlängert und die AUC-Werte sind höher.
Patienten, die unter Viacorind-Therapie eine Gelbsucht entwickeln, deutlich erhöhte Leberenzymwerte zeigen oder bei denen es zu einer hepatischen Enzephalopathie kommt, sollten Viacorind absetzen und eine entsprechende medizinische Nachsorge erhalten (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten
Die Nierenfunktion sowie die Kaliumspiegel sollten vor Behandlungsbeginn überprüft werden. Zur normalen ärztlichen Praxis sollte eine regelmäßige Kontrolle von Kalium und Kreatinin 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.

Herzinsuffizienz
Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten.

Viacorind sollte bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da Amlodipin das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse und das Mortalitätsrisiko erhöhen kann.

Hypotonie sowie Wasser- und Natriumverlust
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 Viacorind engmaschig kontrolliert werden. Ähnliches gilt für Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen oder zerebrovaskulären Erkrankungen, bei denen ein starker Blutdruckabfall einen Myokardinfarkt oder einen zerebrovaskulären Zwischenfall auslösen kann.

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

Der Natriumplasmaspiegel ist vor Therapiebeginn sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung zu kontrollieren. Da ein Abfall des Natriumplasmaspiegels zunächst asymptomatisch verlaufen kann, ist eine regelmäßige Kontrolle unverzichtbar; bei älteren Patienten und bei Patienten mit Leberzirrhose sind noch engmaschigere Kontrollen durchzuführen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). Grundsätzlich kann es unter jeder Diuretikatherapie zu einer Hyponatriämie mit bisweilen sehr ernsten Folgen kommen. Eine Hyponatriämie in Verbindung mit einer Hypovolämie kann für eine Dehydratation und orthostatische Hypotonie verantwortlich sein. Der damit einhergehende Verlust von Chloridionen kann sekundär zu einer kompensatorischen metabolischen Alkalose führen. Die Inzidenz und der Schweregrad hierfür sind jedoch gering.

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

Ethnische 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 ACE-Hemmern beobachtet. Charakteristischerweise ist der Husten nicht produktiv, persistierend und verschwindet nach Absetzen der Therapie. Bei der Differentialdiagnose eines Hustens sollte ein ACE-Hemmer-induzierter Husten daher in Betracht gezogen werden.

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

Diabetiker
Bei Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollte der Blutzuckerspiegel während des ersten Therapiemonates mit Viacorind engmaschig kontrolliert werden, insbesondere bei Vorliegen einer Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.5).

Kaliumsparende Arzneimittel, Kaliumsupplemente oder kaliumhaltige Salzersatzmittel
Eine Kombination von Viacorind mit kaliumsparenden Arzneimitteln, Kaliumsupplementen oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Hyperkaliämie
Ein Anstieg des Kaliumspiegels wurde bei einigen Patienten, die ACE-Hemmer einschließlich Perindopril einnahmen, beobachtet. ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Patienten mit Risiko für die Entwicklung einer Hyperkaliämie sind jene mit Niereninsuffizienz, einer Verschlechterung der Nierenfunktion, höherem Alter (> 70 Jahre), Diabetes mellitus oder zwischenzeitlichen Vorkommnissen, 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, Cotrimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol, andere ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Acetylsalicylsäure ≥ 3 g/Tag, COX-2-Hemmer und nichtselektive NSARs, Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus und Trimethoprim) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker. Die Einnahme von Kaliumsupplementen, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln kann, vor allem bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliumspiegels führen. Eine Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal lebensbedrohende Arrhythmien verursachen. Kali-

umsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen. Wenn die gleichzeitige Einnahme von Viacorind und eines der oben genannten Arzneimitteln als angemessen erachtet wird, sollten diese mit Vorsicht angewandt und der Serumkaliumspiegel häufig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Hypokaliämie
Kaliummangel mit Hypokaliämie stellt das Hauptrisiko einer Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Arzneistoffen dar. Hypokaliämie kann Erkrankungen der Muskeln verursachen. Es wurden Fälle von Rhabdomyolyse berichtet, hauptsächlich im Zusammenhang mit schwerer Hypokaliämie. Das Risiko für das Auftreten einer Hypokaliämie (Kaliumplasmaspiegel < 3,4 mmol/l) ist insbesondere bei Risikogruppen, d. h. bei älteren Patienten, bei unterernährten und/oder mehrfach medikamentös behandelten Patienten, bei Patienten mit Leberzirrhose und Ödem- bzw. Aszitesbildung, ferner bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und mit Herzinsuffizienz, zu vermeiden. Bei dieser Ausgangslage wird durch eine Hypokaliämie die Kardiotoxizität von Herzglykosiden sowie das Risiko von Herzrhythmusstörungen erhöht.
Ebenfalls zu den Risikopatienten zählen Personen mit einem langen QT-Intervall, und zwar unabhängig davon, ob dieses angeboren oder iatrogen erworben ist. Das Vorliegen einer Hypokaliämie sowie einer Bradykardie begünstigt dann das Auftreten schwerer Herzrhythmusstörungen, insbesondere der möglicherweise tödlich verlaufenden *Torsade de pointes*.
In allen oben genannten Fällen sind häufigere Kontrollen des Kaliumplasmaspiegels erforderlich, wobei die erste Kontrolle in der ersten Woche nach Therapiebeginn erfolgen sollte.
Eine Hypokaliämie muss korrigiert werden. Eine Hypokaliämie, die in Zusammenhang mit niedrigen Magnesiumkonzentrationen im Serum auftritt, kann therapierefraktär sein, sofern der Magnesiumspiegel im Serum nicht korrigiert wird.

Hyperkalzämie
Unter einer Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Arzneistoffen kann es zu einer verminderten Calciumausscheidung im Urin sowie zu einem geringfügigen, vorübergehenden Anstieg des Calciumplasmaspiegels kommen. Eine manifeste Hyperkalzämie kann auch aufgrund eines nicht erkannten Hyperparathyreoidismus entstanden sein.
Vor einer Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion ist die Therapie abzusetzen.

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

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom
Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Zu den Symptomen gehören akut einsetzende verminderte Sehschärfe oder Augenschmerzen, die typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Medikation auftreten. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu einem dauerhaften Sehverlust führen. Die primäre Behandlung besteht darin, die Medikamenteneinnahme so schnell wie möglich zu beenden. Wenn der unkontrollierte Augeninnendruck bestehen bleibt, sollten sofortige medizinische oder chirurgische Behandlungen in Betracht gezogen werden. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms kann eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte gehören.

Harnsäurespiegel
Bei Patienten mit Hyperurikämie kann eine verstärkte Neigung zu Gichtanfällen bestehen.

Leistungssportler
Die Anwendung von Viacorind kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Natriumgehalt
Viacorind enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

<u>Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen:</u>
Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Perindopril begonnen werden. Eine Behandlung mit Perindopril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Gliptinen (z. B. Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin) kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

<u>Arzneimittel, die eine Hyperkaliämie induzieren:</u>
Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Viacorind behandelt wer-

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

Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3):

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

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

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

Aliskiren
Auch bei Patienten ohne Diabetes sowie ohne eingeschränkte Nierenfunktion ist das Risiko für das Auftreten einer Hyperkaliämie und für eine Verschlechterung der Nierenfunktion sowie für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erhöht.

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

Kaliumsparende Diuretika (z. B. Triamteren, Amilorid), Kalium(salze)
Hyperkaliämie (potentiell lebensbedrohlich), vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion (additive hyperkaliämische Wirkung).
ACE-Hemmer dürfen nicht zusammen mit hyperkaliämischen Substanzen gegeben werden, außer bei Hypokaliämie.
Die Kombination von Viacorind mit den oben genannten Arzneimitteln wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Falls dennoch eine Kombinationstherapie angezeigt ist, sollte sie mit Vorsicht erfolgen 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 Viacorind 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 Tiermodell wurden nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämierisikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Viacorind, welches Amlodipin, also einen Calciumkanalblocker enthält, bei denjenigen Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Die gleichzeitige Anwendung erfordert Vorsichtsmaßnahmen:
Torsade de pointes-induzierende Substanzen wie z. B., aber nicht beschränkt auf:

- Klasse Ia Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid)
- Klasse III Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid, Bretylium)
- Bestimmte Antipsychotika:
  Phenothiazine (z. B. Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin)
  Benzamide (z. B. Amisulprid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid)
  Butyrophenone (z. B. Droperidol, Haloperidol)
- Andere Antipsychotika (z. B. Pimozid)
- Andere Substanzen (z. B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Moxifloxacin, Vincamin i.v., Methadon, Astemizol, Terfenadin)

Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere *Torsade de pointes* (Hypokaliämie ist ein Risikofaktor).
Kontrolle auf Hypokaliämie und ggf. Korrektur bevor mit dieser Kombination begonnen wird. Klinische Kontrolle, Kontrolle der Plasmaelektrolyte und EKG-Überwachung.
Es sollten bevorzugt Substanzen verwendet werden, die nicht den Nachteil haben, bei gleichzeitig vorhandener Hypokaliämie *Torsade de pointes* hervorzurufen.

Sonstige Mittel mit kaliumspiegelsenkender Wirkung: Amphotericin B (i.v.), Gluco- und Mineralokortikoide (systemisch), Tetracosactid, stimulierende Laxantien
Erhöhtes Risiko einer Hypokaliämie (additive Wirkung).
Kontrolle und ggf. Korrektur des Kaliumplasmaspiegels. Dies ist insbesondere unter einer Behandlung mit Herzglykosiden zu beachten. Nicht-stimulierende Laxantien anwenden.

Antidiabetika (Insulin, orale Antidiabetika)
Epidemiologische Studien lassen vermuten, dass die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin, orale Antidiabetika) 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 und der Nierenfunktion 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 Volumenerhöhung oder durch Salzeinnahme vor Therapiebeginn mit Viacorind.
Wenn bei arterieller Hypertonie eine vorangegangene Diuretikatherapie zu Salz-/Volumenverlust geführt haben kann, muss das Diuretikum vor Beginn der Behandlung mit Viacorind abgesetzt werden. In diesem Fall kann daraufhin eine Therapie mit einem nicht-kaliumsparenden Diuretikum erneut wiederangesetzt werden.
Die Nierenfunktion (Serum-Kreatinin) muss in den ersten Wochen der Therapie mit Viacorind kontrolliert werden.

Kaliumsparende Diuretika (Eplerenon, Spironolacton, Triamteren, Amilorid)
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 Ejektions-Fraktion von < 40 % und vorangegangener Therapie mit ACE-Hemmern und Schleifendiuretika besteht das Risiko für eine möglicherweise lebensbedrohliche Hyperkaliämie, insbesondere bei Nichtbeachten der Verschreibungsempfehlungen für diese Kombination. Vor Therapiebeginn einer solchen Kombination sollten eine Hyperkaliämie ausgeschlossen und die Nierenfunktion überprüft werden. Eine engmaschige Überwachung der Serumkaliumwerte und der Kreatininwerte wird im ersten Behandlungsmonat einmal wöchentlich empfohlen, danach monatlich.
Auch wenn bestimmte Kombinationen bei manchen Patienten sinnvoll sind, kann es zu Hypokaliämien oder Hyperkaliämien (insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Diabetes) kommen. Eine Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels und EKG, ggf. Anpassung der Therapie, sind erforderlich.

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) inklusive Acetylsalicylsäure ≥ 3 g/Tag
Die gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern bzw. von Indapamid und nicht-steroidalen Antirheumatika (d. h. Acetylsalicylsäure in antiphlogistischer Dosierung, COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR) kann die antihypertensive Wirkung reduzieren. Die gleichzeitige Anwendung von Viacorind und NSAR kann das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion einschließlich eines möglichen 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 es sollte erwogen werden, die Nierenfunktion nach Beginn der Kombinationstherapie sowie danach in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren.

CYP3A4-Induktoren
Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, *Hypericum perforatum*).

CYP3A4-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Protease-Inhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei älteren Patienten ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle und eine Dosisanpassung von Viacorind notwendig werden.
Bei Patienten, die Clarithromycin zusammen mit Amlodipin erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Hypotonie. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Amlodipin wird eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen.

Digitalispräparate
Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie begünstigen die toxischen Nebenwirkungen der Digitalisglykoside. Eine Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels, Magnesiumplasmaspiegels und EKG-Überwachung wird empfohlen, ggf. sollte die Therapie angepasst werden.

Allopurinol
Die gleichzeitige Anwendung mit Indapamid kann die Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

Die gleichzeitige Anwendung erfordert gewisse Vorsichtsmaßnahmen:

Antihypertensiva (wie z. B. Beta-Blocker), Vasodilatatoren, Antidepressiva vom Imipramintyp und Neuroleptika
Eine gleichzeitige Anwendung dieser Stoffe kann den blutdrucksenkenden Effekt von Viacorind und das Risiko für eine orthostatische Hypotonie verstärken (additive Wirkung).
Die gleichzeitige Anwendung von Nitroglycerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatatoren kann zu einem weiteren Absinken des Blutdrucks führen und sollte daher mit Vorsicht erfolgen.

Metformin
Erhöhtes Risiko einer Metformin-induzierten Lactatazidose aufgrund der Möglichkeit einer funktionellen Niereninsuffizienz in Zusammenhang mit einer Diuretikatherapie, insbesondere bei einer Behandlung mit Schleifendiuretika. Metformin ist daher nicht anzuwenden, wenn der Plasmakreatininspiegel 15 mg/l (135 µmol/l) bei Männern bzw. 12 mg/l (110 µmol/l) bei Frauen übersteigt.

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

Sympathomimetika
Sympathomimetika können den antihypertensiven Effekt von Viacorind abschwächen.

Kortikoide, Tetracosactid
Verminderung der blutdrucksenkenden Wirkung (Salz- und Wasserretention durch Kortikoide).

Alpha-Blocker (Prazosin, Alfuzosin, Doxazosin, Tamsulosin, Terazosin)
Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung und erhöhtes Risiko für orthostatische Hypotonie.

mTOR (mechanistic target of rapamycin)-Inhibitoren
mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus sind CYP3A4-Substrate. Amlodipin ist ein schwacher CYP3A4-Inhibitor. Daher kann Amlodipin bei gleichzeitiger Anwendung die Plasmaexposition von mTOR-Inhibitoren erhöhen.

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 (Natriumaurothiomalat) bei gleichzeitiger Therapie mit ACE-Hemmern einschließlich Perindopril behandelt wurden.

Jodhaltige Kontrastmittel
Bei einer durch Diuretika verursachten Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko von akutem Nierenversagen, insbesondere wenn jodhaltige Kontrastmittel in hohen Dosen verwendet werden.
Rehydratation vor Verabreichung des jodhaltigen Kontrastmittels.

Calcium(salze)
Risiko einer Hyperkalzämie durch verminderte Calciumausscheidung im Urin.

Tacrolimus
Es besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut bei gleichzeitiger Gabe mit Amlodipin und bei gleichzeitiger Gabe mit Indapamid das Risiko eines erhöhten Kreatininspiegels im Blut auch ohne Änderung der zirkulierenden Ciclosporinspiegel, selbst bei normalem Wasser- und Natriumhaushalt.
Um eine Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei der Verabreichung von Amlodipin an einen Patienten unter Tacrolimusbehandlung der Tacrolimusspiegel im Blut überwacht und die Tacrolimusdosis gegebenenfalls angepasst werden.

Ciclosporin
Bei gleichzeitiger Gabe mit Indapamid besteht das Risiko erhöhter Kreatininspiegel im Blut ohne Änderung der zirkulierenden Ciclosporinspiegel, auch bei normalem Wasser- und Natriumhaushalt.
Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Ciclosporin und Amlodipin an gesunden Probanden oder anderen Patientengruppen durchgeführt. Eine Ausnahme sind Patienten mit Nierentransplantation, bei denen variable Anstiege der Talspiegelkonzentrationen (durchschnittlich 0 % bis 40 %) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantation sollte unter Anwendung von Amlodipin eine Überwachung der Ciclosporinspiegel erwogen und, falls erforderlich, eine Dosisreduktion von Ciclosporin vorgenommen werden.

Grapefruit
Die gleichzeitige Einnahme von Viacorind 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:
Viacorind wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen. Während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist Viacorind kontraindiziert.

Viacorind wird während der Stillzeit nicht empfohlen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Viacorind zu unterbrechen ist. Dabei soll der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Schwangerschaft

In Verbindung mit Perindopril

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

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.
Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters feto-toxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe Abschnitt 5.3).
Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.
Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten engmaschig auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

In Verbindung mit Indapamid
Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Indapamid bei Schwangeren vor. Eine längere Exposition gegenüber Thiaziden während des dritten Schwangerschaftstrimesters kann zu einem erniedrigten Plasmavolumen bei der Mutter sowie einem verringerten uteroplazentaren Blutfluss führen, wodurch eine feto-plazentare Ischämie und Wachstumsstörungen auftreten können. Darüber hinaus wurden seltene Fälle von Hypoglykämie und Thrombozytopenie bei Neugeborenen nach Exposition kurz vor der Geburt berichtet.
Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Viacorind wird während der Stillzeit nicht empfohlen.

In Verbindung mit 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.

In Verbindung mit Amlodipin
Amlodipin wird in die Muttermilch abgegeben. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wurde mit einem Interquartilsbereich von 3 bis 7 % und maximal 15 % geschätzt. Die Wirkung von Amlodipin bei Säuglingen ist nicht bekannt.

In Verbindung mit Indapamid
Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Indapamid oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Es kann zu einer Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamid-Derivaten sowie zu einer Hypokaliämie kommen. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.
Indapamid ist eng mit den Thiaziddiuretika verwandt, die mit einem Rückgang oder sogar einer Unterdrückung der Milchproduktion während der Stillzeit in Verbindung gebracht wurden.

Fertilität

Gemeinsam für Perindopril und Indapamid
Reproduktionstoxizitätsstudien an Ratten haben keine Auswirkung auf die männliche und weibliche Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen sind nicht zu erwarten.

In Verbindung mit 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 Viacorind auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.
Perindopril, Amlodipin und Indapamid können geringe oder mäßig ausgeprägte Einflüsse auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fä-

higkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Falls Patienten an Schwindel, Kopfschmerzen, Ermüdung, Abgeschlagenheit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein.
Dadurch kann die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Vorsicht ist hier angezeigt, besonders zu Beginn der Behandlung mit Viacorind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Perindopril, Amlodipin und Indapamid bei Einnahme der Monokomponenten sind:
Hypokaliämie, Ödeme, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Parästhesien, Schläfrigkeit, Geschmacksstörungen, Sehverschlechterung, Doppeltsehen, Tinnitus, Vertigo, Palpitationen, Flush, Hypotonie (und Effekte, die im Zusammenhang mit einer Hypotonie auftreten), Husten, Dyspnoe, Magen-Darm-Beschwerden (Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Übelkeit, Dyspepsie, Erbrechen), Änderung der Darmentleerungsgewohnheiten, Pruritus, Hautausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Muskelspasmen, Gelenkschwellungen (Knöchelschwellungen), Asthenie und Ermüdung.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden unter der Behandlung mit Perindopril, Amlodipin oder Indapamid, als Einzelsubstanzen gegeben, beobachtet und sind nach der MedDRA-Klassifikation nach Systemorganklasse und nach folgenden Häufigkeiten geordnet: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1 000, <1/100), selten (≥1/10 000, <1/1 000), sehr selten (<1/10 000), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit		
Perindopril	Amlodipin	Indapamid		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Rhinitis	Sehr selten	Gelegentlich	-
Endokrine Erkrankungen	Syndrom der inadäquaten Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (SIADH)	Selten	-	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie	Gelegentlich*	-	-
	Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-	Sehr selten
	Aplastische Anämie	-	-	Sehr selten
	Panzytopenie	Sehr selten	-	-
	Leukopenie (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten
	Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-	-
	Hämolytische Anämie	Sehr selten		Sehr selten
	Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	-	Sehr selten	Häufig-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.4)	-	-	Häufig
	Hypoglykämie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	Gelegentlich*	-	-
	Hyperkaliämie, reversibel beim Absetzen (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich*	-	-
	Hyponatriämie (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich*	-	Gelegentlich
	Hypochlorämie	-	-	Selten
	Hypomagnesiämie	-	-	Selten
	Hyperglykämie	-	Sehr selten	Nicht bekannt
	Hyperkalzämie	-	-	Sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	-	Gelegentlich	-
	Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst)	Gelegentlich	Gelegentlich	-
	Depression	Gelegentlich*	Gelegentlich	-
	Schlafstörungen	Gelegentlich	-	-
	Verwirrtheit	Sehr selten	Selten	-
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel (vor allem zu Behandlungsbeginn)	Häufig	Häufig	-
	Kopfschmerzen (vor allem zu Behandlungsbeginn)	Häufig	Häufig	Selten
	Parästhesie	Häufig	Gelegentlich	Selten
	Schläfrigkeit (vor allem zu Behandlungsbeginn)	Gelegentlich*	Häufig	-
	Hypästhesie	-	Gelegentlich	-
	Geschmacksstörungen	Häufig	Gelegentlich	-
	Tremor	-	Gelegentlich	-
	Synkope	Gelegentlich*	Gelegentlich	Nicht bekannt

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit		
	Hypertonie	-	Sehr selten	-
	Periphere Neuropathie	-	Sehr selten	-
	Schlaganfall, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-	-
	Extrapyramidale Störungen (extrapyramidales Syndrom)	-	Nicht bekannt	-
Augenerkrankungen	Sehverschlechterung	Häufig	Häufig	Nicht bekannt
	Akutes Winkelverschlussglaukom	-	-	Nicht bekannt
	Choroidaler Erguss	-	-	Nicht bekannt
	Doppeltsehen	-	Häufig	-
	Myopie	-	-	Nicht bekannt
	Verschwommenes Sehen	-	-	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	Häufig	Gelegentlich	-
	Vertigo	Häufig	-	Selten
Herzerkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich*	Häufig	-
	Tachykardie	Gelegentlich*	-	-
	Angina pectoris (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-	-
	Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikulärer Tachykardie und Vorhofflimmern)	Sehr selten	Gelegentlich	Sehr selten
	Myokardinfarkt, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	Sehr selten	-
	Torsade de pointes (potentiell tödlich verlaufend) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	-	-	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Flush	Selten*	Häufig	-
	Hypotonie (und Folgeerscheinungen einer Hypotonie) (siehe Abschnitt 4.4)	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten
	Vaskulitis	Gelegentlich*	Sehr selten	-
	Raynaud-Phänomen	Nicht bekannt	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Häufig	Gelegentlich	-
	Dyspnoe	Häufig	Häufig	-
	Bronchospasmen	Gelegentlich	-	-
	Eosinophile Pneumonie	Sehr selten	-	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominale Schmerzen	Häufig	Häufig	-
	Verstopfung	Häufig	Häufig	Selten
	Diarrhö	Häufig	Häufig	-
	Dyspepsie	Häufig	Häufig	-
	Übelkeit	Häufig	Häufig	Selten
	Erbrechen	Häufig	Gelegentlich	Gelegentlich
	Mundtrockenheit	Gelegentlich	Gelegentlich	Selten
	Veränderte Darmentleerungsgewohnheiten	-	Häufig	-
	Gingivahyperplasie	-	Sehr selten	-
	Pankreatitis	Sehr selten	Sehr selten	Sehr selten
	Gastritis	-	Sehr selten	-
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis, entweder zytolytisch oder cholestatisch (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	Sehr selten	Nicht bekannt
	Ikterus	-	Sehr selten	-
	Veränderte Leberfunktion	-	-	Sehr selten
	Möglichkeit des Auftretens einer hepatischen Enzephalopathie im Falle einer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	-	-	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Häufig	Gelegentlich	-
	Ausschlag	Häufig	Gelegentlich	-
	Exanthem	-	Gelegentlich	-
	Makulopapulöser Ausschlag	-	-	Häufig
	Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich	Gelegentlich	Sehr selten

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit		
	Angioödem des Gesichts, der Gliedmaßen, Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis und/ oder des Kehlkopfes (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich	Sehr selten	Sehr selten
	Alopezie	-	Gelegentlich	-
	Purpura	-	Gelegentlich	Gelegentlich
	Hautverfärbung	-	Gelegentlich	-
	Hyperhidrosis	Gelegentlich	Gelegentlich	-
	Lichtempfindlichkeitsreaktion (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich*	Sehr selten	Nicht bekannt
	Pemphigoid	Gelegentlich*	-	-
	Verschlimmerung einer Psoriasis	Selten	-	-
	Erythema multiforme	Sehr selten	Sehr selten	-
	Stevens-Johnson-Syndrom	-	Sehr selten	Sehr selten
	Exfoliative Dermatitis	-	Sehr selten	-
	Toxische epidermale Nekrolyse	-	Nicht bekannt	Sehr selten
	Quincke-Ödem	-	Sehr selten	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelspasmen	Häufig	Häufig	Nicht bekannt
	Gelenkschwellungen (Knöchelschwellungen)	-	Häufig	-
	Arthralgie	Gelegentlich*	Gelegentlich	-
	Muskelschwäche	-	-	Nicht bekannt
	Myalgie	Gelegentlich*	Gelegentlich	Nicht bekannt
	Rhabdomyolyse	-	-	Nicht bekannt
	Rückenschmerzen	-	Gelegentlich	-
	Möglichkeit einer Exazerbation eines vorbestehenden akuten systemischen Lupus erythematodes	-	-	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Störungen beim Wasserlassen	-	Gelegentlich	-
	Nykturie	-	Gelegentlich	-
	Pollakisurie	-	Gelegentlich	-
	Anurie/Oligurie	Selten*	-	-
	Akutes Nierenversagen	Selten	-	-
	Nierenversagen	Gelegentlich	-	Sehr selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Erektile Dysfunktion	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
	Gynäkomastie	-	Gelegentlich	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Häufig	Häufig	-
	Ermüdung	-	Häufig	Selten
	Ödeme	-	Sehr häufig	-
	periphere Ödeme	Gelegentlich*	-	-
	Thoraxschmerzen	Gelegentlich*	Gelegentlich	-
	Schmerzen	-	Gelegentlich	-
	Unwohlsein	Gelegentlich*	Gelegentlich	-
	Fieber	Gelegentlich*	-	-
Untersuchungen	Gewicht erhöht	-	Gelegentlich	-
	Gewicht erniedrigt	-	Gelegentlich	-
	Blutharnstoff erhöht	Gelegentlich*	-	-
	Kreatinin im Blut erhöht	Gelegentlich*	-	-
	Bilirubin im Blut erhöht	Selten -	-	-
	Leberenzymwerte erhöht	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
	Hämoglobin erniedrigt, Hämatokrit erniedrigt (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-	-
	Verlängerung des QT-Intervalls im EKG (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	-	-	Nicht bekannt
	Harnsäure im Blut erhöht	-	-	Nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Stürze	Gelegentlich*	-	-

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

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

- Indapamid 1,5 mg: Kaliumplasmaspiegel < 3,4 mmol/l wurde bei 10 % der Patienten und ein Wert von < 3,2 mmol/l bei 4 % der Patienten nach einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Wochen beobachtet. Nach 12-wöchiger Therapie betrug die durchschnittliche Abnahme des Kaliumplasmaspiegels 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: Kaliumplasmaspiegel < 3,4 mmol/l wurde bei 25 % der Patienten und ein Wert von < 3,2 mmol/l bei 10 % der Patienten nach einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Wochen beobachtet. Nach 12-wöchiger Therapie betrug die durchschnittliche Abnahme des Kaliumplasmaspiegels 0,41 mmol/l.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Information zur Überdosierung von Viacorind.

Perindopril
Hinsichtlich einer Überdosierung beim Menschen liegen nur begrenzt Daten vor.

Symptome
Zu den Symptomen, die mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern in Verbindung gebracht werden, zählen Hypotonie, Kreislaufschock, Elektrolytstörungen, Niereninsuffizienz, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angst und Husten.

Behandlung
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.

Amlodipin
Die Erfahrungen mit beabsichtigten Überdosierungen beim Menschen sind begrenzt.

Symptome
Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine schwerwiegende Überdosierung zu einer ausgeprägten peripheren Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Ausgeprägte und wahrscheinlich anhaltende systemische Hypotonie, im Extremfall bis zum Schock, der auch tödlich sein kann, wurde berichtet.
Als Folge einer Überdosierung mit Amlodipin wurde selten von nicht-kardiogenem Lungenödem berichtet, welches sich verzögert manifestieren kann (24-48 Stunden nach Einnahme) und Beatmungshilfe erforderlich macht. Frühzeitige Wiederbelebungsmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberschuss) zum Erhalt der Durchblutung und der Herzleistung können Auslöser sein.
Behandlung
Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis Amlodipin bedarf es aktiver Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten sowie Überwachung der Flüssigkeitsbilanz und der Urinausscheidung.
Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor nützlich sein, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann zur Aufhebung der Effekte der Calciumkanalblockade von Nutzen sein.
In einigen Fällen kann eine Magenspülung sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu 2 Stunden nach Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin reduziert wird.
Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht erfolgversprechend.

Indapamid

Symptome
Bis zu einer Dosis von 40 mg, also dem 16-fachen der therapeutischen Dosis, kam es unter Indapamid zu keinen toxischen Erscheinungen.
Akute Intoxikationen äußern sich vor allem durch Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes (Hyponatriämie, Hypokaliämie). Klinisch kann es zu Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckabfall, Krämpfen, Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Verwirrtheitszuständen, Polyurie oder Oligurie bis hin zu Anurie (durch Hypovolämie) kommen.

Behandlung
Sofortmaßnahmen beinhalten die rasche Entfernung des aufgenommenen Wirkstoffes durch Magenspülung und/oder Verabreichung von Aktivkohle. Danach folgt die Wiederherstellung eines normalen Wasser- und Elektrolythaushaltes in einem darauf spezialisierten Zentrum.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Substanzen, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken, ACE-Hemmer, andere Kombinationen, Perindopril, Amlodipin und Indapamid, ATC Code: C09BX01

Viacorind ist eine Kombination aus drei antihypertensiven Komponenten mit sich ergänzenden Wirkmechanismen, um den Blutdruck bei Patienten mit Hypertonie zu kontrollieren. Das Perindopril-Arginin-Salz ist ein Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Amlodipin ist ein Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ und Indapamid ist ein Chlorsulfonamid-Diuretikum.
Die pharmakologischen Eigenschaften von Viacorind leiten sich von denen der Einzelkomponenten her. Die Kombination dieser Substanzen hat einen additiven antihypertensiven Effekt.

Wirkmechanismus

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

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

Indapamid
Indapamid ist ein Nicht-Thiazid-Sulfonamid mit Indolring, welches zur Familie der Diuretika gehört. In einer Dosierung von 2,5 mg pro Tag übt es eine anhaltende antihypertensive Wirkung bei hypertensiven Personen aus.

Pharmakodynamische Effekte

Perindopril
Perindopril ist in allen Schweregraden der Hypertonie wirksam: leicht, mittel, schwer. Eine Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks kann sowohl im Liegen als auch im Stehen beobachtet werden.
Die maximale blutdrucksenkende Wirkung wird 4 bis 6 Stunden nach einmaliger Einnahme erreicht und bleibt mindestens 24 Stunden lang bestehen.
Nach 24 Stunden besteht eine ausgeprägte Restblockade des Angiotensin-Converting-Enzyms von circa 80 %.
Bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, wird eine Normalisierung des Blutdrucks innerhalb eines Monats erreicht und bleibt ohne Auftreten einer Tachyphylaxie bestehen.
Der Abbruch der Behandlung führt zu keinem Rebound-Effekt.
Perindopril besitzt vasodilatorische Eigenschaften und stellt die Elastizität der Hauptarterienstämme wieder her, korrigiert histomorphometrische Veränderungen in den Widerstandsarterien und führt zu einer Verringerung der linksventrikulären Hypertrophie.
Falls erforderlich, führt die zusätzliche Gabe eines Thiaziddiuretikums zu einer additiven Synergie.
Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiazid vermindert auch das Risiko der durch die Diuretikatherapie induzierten Hypokaliämie.

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

Periphere Arteriolen werden erweitert. Damit wird der periphere Widerstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss, gesenkt. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.

Wahrscheinlich bewirkt Amlodipin eine Dilatation von koronaren Arterien und Arteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen. Durch diese Dilatation wird die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal- oder vasospastische Angina) verstärkt.

Bei Hypertonikern führt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin zu einer signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist bei Amlodipingabe nicht mit akutem Blutdruckabfall zu rechnen.
Unter Amlodipin kam es zu keinen unerwünschten metabolischen Wirkungen oder zu Veränderungen der Lipidwerte. Es kann bei Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht angewendet werden.

Indapamid
In der Monotherapie hat Indapamid eine blutdrucksenkende Wirkung, die über 24 Stunden anhält. Diese Wirkung wird mit Dosierungen erzielt, bei denen die diuretischen Eigenschaften nur schwach ausgeprägt sind.
Seine blutdrucksenkende Wirkung steht mit einer Verbesserung der arteriellen Compliance und einer Verminderung des peripheren Gesamtwiderstands und des arteriolären Widerstands in Zusammenhang.
Indapamid reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.
Bei Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen wird bei einer bestimmten Dosis ein Plateau der blutdrucksenkenden Wirkung erreicht, während die Nebenwirkungen mit steigender Dosierung weiter zunehmen. Daher sollte bei fehlender Wirksamkeit eine Dosiserhöhung unterbleiben.
Darüber hinaus wurde bei Hypertonikern kurz-, mittel- und langfristig nachgewiesen, dass Indapamid

- fettstoffwechselneutral ist (kein Einfluss auf Triglyzeride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin),
- kohlenhydratstoffwechselneutral ist, auch bei Hypertonikern mit gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Perindopril/Amlodipin
Die ASCOT-BPLA-Studie wurde entwickelt, um 2 antihypertensive Behandlungsstrategien (Amlodipin ± Perindopril vs. Atenolol ± Bendroflumethiazid) bei der Prävention koronarer Herzerkrankungen bei 19 257 hypertensiven Patienten ohne koronare Herzkrankheit und mindestens 3 weiteren CV-Risikofaktoren zu vergleichen.
Der primäre Endpunkt war die Kombination aus nicht tödlichem Myokardinfarkt und tödlicher koronarer Herzerkrankung. Die Studie wurde aufgrund einer signifikanten Reduktion der Mortalität im Amlodipin-Arm im Vergleich zum Atenolol-Arm vorzeitig abgebrochen.
Die Amlodipin-Perindopril-Therapie senkte den brachialen Blutdruck im Vergleich zur Atenolol-basierten Therapie wirksamer, mit einem mittleren systolischen Unterschied von 2,7 mmHg ($p < 0,0001$) und einem diastolischen Unterschied von 1,9 mmHg ($p < 0,0001$). Verglichen mit einer Atenolol-basierten Therapie reduzierte Amlodipin ± Perindopril das Risiko eines nicht tödlichen Myokardinfarkts (MI) + tödlicher koronarer Herzkrankheit um 10 %, wenn der stille MI eingeschlossen wurde mit 13 % ($p = 0,04$); koronare Ereignisse wurden um 13 % reduziert ($p = 0,007$); kardiovaskuläre Ereignisse und Eingriffe um 16 % ($p < 0,0001$); Gesamtmortalität um 11 % ($p = 0,02$); kardiovaskuläre Mortalität um 24 % ($p = 0,001$); tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall um 23 % ($p = 0,0003$); Entwicklung von Diabetes mellitus um 30 % ($p < 0,0001$); Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung um 15 % ($p = 0,02$); tödliche und nicht tödliche Herzinsuffizienz um 16 % (NS).

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, auftitriert 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 sie erhielten eine Valsartan/Amlodipin-Kombination (80 mg Valsartan auftitriert 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 Perindopril-Amlodipin-Strategie eine klinisch und statistisch signifikante durchschnittliche Abnahme von SBP/DBP (25,9/16,9 mmHg) verglichen mit der Valsartan-Amlodipin-Strategie (23,6/15,5 mmHg) ($p < 0,001$ für alle Vergleiche).
Der Blutdruck war bei 56,4 % der mit der Perindopril-Amlodipin-Strategie ($p = 0,002$) behandelten Patienten kontrolliert im Vergleich zu 49 % der mit der Valsartan/Amlodipin behandelten Patienten; die Responderrate lag bei 87,4 % versus 81,6 % ($p < 0,001$).
Die Überlegenheit der Perindopril-Amlodipin-Strategie verglichen mit der Valsartan-Amlodipin-Strategie in Bezug auf die Blutdrucksenkung und die Ansprechraten wurde bei jedem Besuch ab dem 1. bis zum 6. Monat beobachtet.
Diese Ergebnisse wurden in einer automatischen 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABPM) bei einer Untergruppe von 1 029 Patienten bestätigt. Nach 3 Monaten und 6 Monaten war die Abnahme des mittleren SBP und DBP während 24 Stunden mit Perindopril/Amlodipin größer (15,5/9,4 mmHg und 17/10,4 mmHg) als 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 1 554 Patienten stimmte das Sicherheitsprofil der Perindopril-Amlodipin-Kombination mit jenem von Perindopril und Amlodipin überein.

In einer 9-monatigen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie mit 3 270 Patienten mit leichter bis schwerer Hypertonie erhielten diese entweder Perindopril/Amlodipin 3,5 mg/2,5 mg auftitriert 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 Evaluierungsperiode an ($p < 0,001$ 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.

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

Perindopril/Indapamid

PICXEL, eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Studie, untersuchte den Effekt der Kombination Perindopril/Indapamid auf die LVH im Vergleich zu einer Enalapril-Monotherapie anhand von Echokardiographie.
In PICXEL wurden Bluthochdruckpatienten mit linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) (definiert als linksventrikulärer Massenindex [LVMI] > 120 g/m^2 bei Männern und > 100 g/m^2 bei Frauen) randomisiert, auf einmal täglich 2 mg Perindopril-Erbumin (entspricht 2,5 mg Perindopril-Arginin)/ 0,625 mg Indapamid oder 10 mg Enalapril für die Behandlungsdauer von einem Jahr. Die Dosis wurde je nach Blutdruckkontrolle angepasst bis auf einmal täglich 8 mg Perindopril-Erbumin (entspricht 10 mg Perindopril-Arginin)/ 2,5 mg Indapamid oder 40 mg Enalapril. Nur 34 % der Patienten blieben bei der Dosierung von 2 mg Perindopril-Erbumin (entsprechend 2,5 mg Perindopril-Arginin)/0,625 mg Indapamid (im Vergleich zu 20 % der Patienten bei 10 mg Enalapril).
Nach Abschluss der Behandlung wurde in der gesamten randomisierten Patientenpopulation der LVMI in der Perindopril/Indapamid-Gruppe (-10,1 g/m^2) signifikant stärker verringert als in der Enalapril-Gruppe (-1,1 g/m^2). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Reduktion des LVMI betrug −8,3 (95 % CI [-11,5;-5,0], p < 0,0001).
Ein besserer Effekt auf den LVMI wurde mit höheren Dosierungen von Perindopril/Indapamid erreicht als den zugelassenen Dosierungen von Perindopril/Indapamid 2,5 mg/0,625 mg und 5 mg/1,25 mg.
Hinsichtlich des Blutdrucks waren die geschätzten mittleren Zwischengruppendifferenzen in der randomisierten Patientenpopulation systolisch −5,8 mmHg (95 % CI [-7,9;-3,7], p < 0,0001) und diastolisch −2,3 mmHg (95 % CI [-3,6;-0,9], p = 0,0004) zugunsten der Perindopril/Indapamid-Gruppe.

Die ADVANCE-Studie war eine multizentrische, internationale, randomisierte, 2x2-faktoriell angelegte Studie zur Bestimmung der Vorteile einer Blutdrucksenkung mit der Fixkombination Perindopril/Indapamid vs. Placebo zusätzlich zur aktuellen Standardtherapie (Doppelblindvergleich) und einer Gliclazid MR-basierten Intensiv-Glucose-Kontrollstrategie (HbA1c-Zielwert von 6,5 % oder niedriger) gegenüber der Standard-Glucose-Kontrolle (PROBE [Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation]-Design) hinsichtlich schwerer makrovaskulärer und mikrovaskulärer Ereignisse bei Typ-2-Diabetikern.
Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus schweren makrovaskulären Ereignissen (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall) und mikrovaskulären Ereignissen (neue oder sich verschlechternde Nephropathie und Augenerkrankung).
Insgesamt waren 11 140 Typ-2-Diabetiker (Mittelwert: 66 Jahre, BMI 28 kg/m^2, Diabetesdauer 8 Jahre, HbA1c 7,5 % und SBP/DBP 145/81 mmHg) an der Studie beteiligt. Unter ihnen waren 83 % hypertensiv, 32 % bzw. 10 % wiesen in der Vorgeschichte makro- oder mikrovaskuläre Erkrankungen auf und 27 % hatten Mikroalbuminurie. Begleittherapien umfassten blutdrucksenkende Mittel (75 %), Lipidsenker (35 %, hauptsächlich Statine 28 %), Aspirin oder andere Thrombozytenaggregationshemmer (47 %).
Nach einer sechswöchigen Run-in-Phase bei offener Perindopril/Indapamid Kombination und üblicher Glucose-senkender Behandlung wurden die Patienten randomisiert einer Kombination aus Placebo (n = 5 571) oder der Perindopril/Indapamid Kombination (n = 5 569) zugeteilt.
Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,3 Jahren führte die Behandlung mit Perindopril/Indapamid zu einer signifikanten relativen Risikoreduktion von 9 % beim primären Endpunkt (95 % CI [0,828; 0,996], p = 0,041).
Dieser Nutzen wurde insbesondere erreicht aufgrund einer signifikanten relativen Risikoreduktion der Gesamtmortalität um 14 % (95 % CI [0,75; 0,98], p = 0,025), von kardiovaskulären Todesfällen um 18 % (95 % CI [0,68; 0,98], p = 0,027) und der gesamten renalen Ereignisse um 21 % (95 % CI [0,74; 0,86], p < 0,001) in der Perindopril/Indapamid-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe.
In der Untergruppe von Patienten mit Hypertonie ergab sich eine relative Risikoreduktion von 9 % in den kombinierten schweren makrovaskulären und mikrovaskulären Ereignissen in der Perindopril/Indapamid-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (95 % CI [0,82; 1,00], p = 0,052).
Es gab auch eine signifikante relative Risikoreduktion von 16 % in der Gesamtmortalität (95 % CI [0,73; 0,97], p = 0,019), von 20 % bei kardiovaskulären Todesfällen (95 % CI [0,66; 0,97], p = 0,023) und von 20 % bei allen renalen Ereignissen (95 % CI [0,73; 0,87], p < 0,001) in der Perindopril/Indapamid-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe.
Die Vorteile der blutdrucksenkenden Intervention waren unabhängig von denen, die bei der intensiven Glucosekontrollstrategie beobachtet wurden.

Amlodipin

Um neuere Therapieansätze zu vergleichen, wurden die Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität in einer randomisierten doppelblinden Studie untersucht (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, [ALLHAT]): täglich 2,5 bis 10 mg Amlodipin (Calciumkanalblocker) oder 10 bis 40 mg Lisinopril (ACE-Hemmer) täglich als First-Line-Therapie im Vergleich mit dem Thiaziddiuretikum Chlortalidon (12,5 bis 25 mg täglich) bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie.
In diese Studie wurden insgesamt 33 357 Hypertoniepatienten ab einem Alter von 55 Jahren eingeschlossen und über durchschnittlich 4,9 Jahre beobachtet. Sie hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Apoplex in der Anamnese (> 6 Monate vor Einschluss in die Studie) bzw. eine andere nachgewiesene atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung (insgesamt 51,5 %), Typ 2 Diabetes (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), durch EKG oder Echokardiographie bestätigte linksventrikuläre Hypertrophie (20,9 %) oder sie waren aktuell Zigarettenraucher (21,9 %).
Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Tod durch koronare Herzkrankheit und nicht tödlichem Myokardinfarkt. Zwischen der Amlodipintherapie und der Chlortalidontherapie ergab sich hinsichtlich des primären Endpunkts kein signifikanter Unterschied (RR 0,98; 95 %-KI 0,90 bis 1,07; p = 0,65). Bei den sekundären Endpunkten war die Häufigkeit von Herzinsuffizienz (Bestandteil eines zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipingruppe im Vergleich mit der Chlortalidongruppe signifikant höher (10,2 % vs. 7,7 %; RR 1,38; 95 %-KI 1,25 bis 1,52; p < 0,001). Bei der Gesamtmortalität gab es jedoch zwischen der Amlodipintherapie und der Chlortalidontherapie keine signifikanten Unterschiede (RR 0,96; 95 %-KI 0,89 bis 1,02; p = 0,20).

Daten aus klinischen Studien zur dualen Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS):
In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.
Die ONTARGET-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die VA NEPHRON-D-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.
Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde.
Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.
Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.
In der ALTITUDE-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Kinder und Jugendliche
Es liegen keine Daten für die Behandlung von Kindern mit Viacorind vor. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für die Fixkombination eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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 erreichen den Blutstrom als aktiver Metabolit Perindoprilat. Zusätzlich zu dem aktiven Perindoprilat liefert Perindopril fünf Metaboliten, die alle inaktiv sind. Die höchste Plasmakonzentration von Perindoprilat wird nach 3 bis 4 Stunden erreicht.

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

Indapamid

Resorption
Indapamid wird nach oraler Gabe schnell und vollständig resorbiert. Maximale Plasmaspiegel werden nach 1-2 Stunden erreicht.

Verteilung
Indapamid ist in den Erythrozyten konzentriert und wird zu 79 % an Plasmaproteine und Erythrozyten gebunden. Aufgrund seiner hohen Lipidlöslichkeit wird es in die glatte Gefäßmuskulatur durch die Gefäßwand aufgenommen.

Metabolismus und Elimination
70 % einer oralen Einzeldosis werden über die Nieren und 23 % über den Magen-Darm-Trakt eliminiert. Indapamid wird in einem deutlichen Ausmaß metabolisiert, wobei innerhalb von 48 Stunden nach der Verabreichung 7 % des unveränderten Produkts mit dem Urin ausgeschieden werden. Die Eliminationshalbwertszeit (β-Phase) von Indapamid beträgt ungefähr 15 bis 18 Stunden.

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 sollte bei älteren Patienten, abhängig von der Nierenfunktion, mit Vorsicht durchgeführt werden.
Die Elimination von Perindoprilat ist bei älteren Personen vermindert. Die Nierenfunktion sollte 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 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 begrenzt klinische Daten vor. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigen eine verringerte Clearance von Amlodipin, was zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer um ca. 40 bis 60 % erhöhten AUC führt.
Die Pharmakokinetik von Perindopril ist bei Patienten mit Leberzirrhose verändert: die hepatische Clearance des ursprünglichen Moleküls ist halbiert. Jedoch ist die Menge des gebildeten Perindoprilats nicht vermindert und deshalb ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Perindopril
In Studien zur chronischen oralen Toxizität (Ratten und Affen) ist das Zielorgan die Niere, mit reversibler Schädigung.
Mutagenität wurde weder bei *in vitro*- noch bei *in vivo*-Studien beobachtet.
Studien zur Reproduktionstoxizität (Ratten, Mäuse, Kaninchen, Affen) ergaben keine Anzeichen einer Embryotoxizität oder Teratogenität. Jedoch wurde für die Klasse der ACE-Hemmer gezeigt, dass sie nachteilige Effekte in der späten fetalen Entwicklung verursachen, die bei Nagern und Kaninchen zum Tod des Feten und zu 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 Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität
Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m^2) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiendichte und eine Verringerung reifer Spermatiden und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität
Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse gleich viel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m^2) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.
Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomenniveau.
* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

Indapamid
Indapamid zeigte in Untersuchungen keine mutagenen und kanzerogenen Eigenschaften.
Die höchsten *p.o.* verabreichten Dosen (40- bis 8 000fache therapeutische Dosis)
zeigten in verschiedenen Tiermodellen eine Exazerbation der diuretischen Eigenschaften von Indapamid. Die Hauptvergiftungssymptome in den akuten Toxizitätsstudien nach intravenöser und intraperitonealer Verabreichung von Indapamid waren auf die pharmakologische Wirkung von Indapamid zurückzuführen, z. B. Bradypnoe und periphere Vasodilatation.
Reproduktionstoxizitätsstudien zeigten keine Embryotoxizität und Teratogenität.
Die Fertilität war weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten eingeschränkt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Calcium-Carbonat-Stärke-Gemisch: Calciumcarbonat 90 %, vorverkleisterte Maisstärke 10 %
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich] (E470b)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Vorverkleisterte Maisstärke

Filmüberzug:
Glycerol (E422)
Hypromellose 6 CP (E464)
Macrogol 6 000
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich] (E470b)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Behältnis mit 10 Filmtabletten:
Nach dem ersten Öffnen sollte Viacorind innerhalb von 10 Tagen verwendet werden.

Behältnis mit 30 Filmtabletten:
Nach dem ersten Öffnen sollte Viacorind innerhalb von 30 Tagen verwendet werden.

Behältnis mit 100 Filmtabletten:
Nach dem ersten Öffnen sollte Viacorind innerhalb von 100 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

10, 30, 60 oder 90 Filmtabletten in einem Polypropylen-Behältnis mit einem LDPE-Durchflussverminderer und einem Verschluss, der ein Trocknungsmittel enthält.

100 Filmtabletten in einem Behältnis aus Polyethylen hoher Dichte mit einem Polypropylen-Schraubverschluss. Der Schraubverschluss enthält ein Trocknungsmittel.

Faltschachtel mit 1 Behältnis mit 10 Filmtabletten.
Faltschachtel mit 1 Behältnis mit 30 Filmtabletten.
Faltschachtel mit 2 Behältnissen mit je 30 Filmtabletten.
Faltschachtel mit 3 Behältnissen mit je 30 Filmtabletten.
Faltschachtel mit 1 Behältnis mit 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex
Frankreich

Örtlicher Vertreter:
Servier Deutschland GmbH
Elsenheimerstr. 53
80687 München
Telefon: (089) 5 70 95-01
Telefax: (089) 5 70 95-1 26

8. ZULASSUNGSNUMMER

99565.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.05.2018/14.11.2022

10. STAND DER INFORMATION

November 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig