

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Perindopril-dura® plus 2 mg/0,625 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 2 mg Perindopril-Erbumin, entsprechend 1,67 mg Perindopril, sowie 0,625 mg Indapamid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 33,74 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Längliche, weiße, leicht bikonvexe Tabletten mit abgekanntem Rand.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Perindopril-dura plus ist indiziert zur Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die übliche Dosis beträgt eine Perindopril-dura plus 2 mg/0,625 mg Tablette einmal täglich als Einzeldosis und sollte vorzugsweise morgens vor einer Mahlzeit eingenommen werden. Wenn der Blutdruck nach einem Monat der Behandlung nicht ausreichend kontrolliert ist, kann die Dosis verdoppelt werden.

Spezielle Patientengruppen

Patienten, die mit Sacubitril/Valsartan behandelt werden

Perindopril-dura plus 2 mg/0,625 mg darf nicht gleichzeitig mit Sacubitril/Valsartan angewendet werden. Wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems wenn ein ACE-Hemmer gleichzeitig mit Sacubitril/Valsartan gegeben wird, darf Perindopril-dura plus frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

Die Behandlung sollte mit der üblichen Dosierung von einer Perindopril-dura plus 2 mg/0,625 mg Tablette pro Tag begonnen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4)

Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) ist die Behandlung kontraindiziert.

Bei Patienten mit einer mäßigen Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) sollte die maximale Dosierung eine Tablette Perindopril-dura plus 2 mg/0,625 mg pro Tag betragen.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance, die größer oder gleich 60 ml/min ist, ist keine Dosisanpassung nötig. Zur normalen ärztlichen Praxis gehört eine regelmäßige Kreatinin- und Kaliumkontrolle.

Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2)

Bei schwerer Leberinsuffizienz ist die Behandlung kontraindiziert.

Bei Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Perindopril-Erbumin/Indapamid bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Perindopril-dura plus 2 mg/0,625 mg Tabletten dürfen bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

Für Perindopril:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere ACE-Hemmer;
- angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem) in der Anamnese im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer-Therapie (siehe Abschnitt 4.4);
- erblich bedingtes/idiopathisches Angioödem;
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6);
- Die gleichzeitige Anwendung von Perindopril-dura plus mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Perindopril-dura plus darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).
- Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5)
- Signifikante bilaterale Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterien bei nur einer funktionsfähigen Niere (siehe Abschnitt 4.4)

Für Indapamid:

- Überempfindlichkeit gegen Indapamid oder andere Sulfonamide;
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min);
- hepatische Enzephalopathie;
- schwere Leberinsuffizienz;
- Hypokaliämie;
- generell wird die Anwendung dieses Arzneimittels in Kombination mit nicht-antiarrhythmischen Wirkstoffen, die eine Torsade-de-pointes-Tachykardie auslösen können, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5);
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Für Perindopril-Erbumin/Indapamid:

- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6. angegebenen sonstigen Bestandteile.

Da keine ausreichenden therapeutischen Erfahrungen vorliegen, sollte Perindopril-dura plus bei folgenden Patientengruppen nicht angewendet werden:

- Dialyse-Patienten;
- Patienten mit einer unbehandelten dekompensierten Herzinsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

Für Perindopril und Indapamid:

Hinsichtlich des niedrigdosierten Kombinationspräparates Perindopril-Erbumin/Indapamid 2 mg/0,625 mg Tabletten wurde im Vergleich zu den niedrigsten untersuchten Dosierungen der Einzelkomponenten keine signifikante Verminderung der Nebenwirkungen berichtet, mit Ausnahme von Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.8). Eine erhöhte Häufigkeit idiosynkratischer Reaktionen kann nicht ausgeschlossen werden, wenn der Patient gleichzeitig mit zwei für ihn neuen blutdrucksenkenden Wirkstoffen behandelt wird. Um dieses Risiko zu minimieren, sollte der Patient sorgfältig überwacht werden.

Lithium:

Die Kombination von Lithium mit dem Kombinationspräparat aus Perindopril und Indapamid wird normalerweise nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Für Perindopril:

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS):

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

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

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

Kaliumsparende Arzneimittel, Kaliumsupplemente oder kaliumhaltige Salzersatzpräparate:

Die Kombination von Perindopril mit kaliumsparenden Arzneimitteln, Kaliumsupplementen oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln ist generell nicht empfehlenswert.

Neutropenie/Agranulozytose/Thrombozytopenie/Anämie:

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurden bei Patienten berichtet, die ACE-Hemmer erhielten. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne weitere komplizierende Faktoren tritt eine Neutropenie selten auf. Perindopril sollte bei Patienten mit einer kollagenbedingten Gefäßerkrankung, immunsuppressiver Therapie, Behandlung mit Allopurinol bzw. Procainamid bzw. beim Zusammentreffen dieser Komplikationsfaktoren mit äußerster Vorsicht angewandt werden, insbesondere wenn eine vorbestehende Niereninsuffizienz

vorliegt. Einige dieser Patienten entwickelten schwere Infektionen, die in einigen Fällen nicht auf eine intensive Antibiotikatherapie ansprachen. Wenn Perindopril bei solchen Patienten eingesetzt wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Anzahl der weißen Blutkörperchen empfohlen und die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie jegliches Anzeichen für eine Infektion (z. B. Halsschmerzen, Fieber) sofort ihrem Arzt mitteilen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Renovaskuläre Hypertonie

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Hypotonie und Niereninsuffizienz, wenn Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder einer Arterienstenose bei Einzelniere mit ACE-Hemmern behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Diuretika kann ein zusätzlicher Risikofaktor sein. Der Verlust der renalen Funktion kann auch unter nur geringfügigen Änderungen des Serum-Kreatininspiegels auftreten, selbst bei Patienten mit unilateraler Nierenarterienstenose.

Überempfindlichkeit/Angioödem:

Ein Angioödem des Gesichts, der Gliedmaßen, Lippen, Zunge, Glottis bzw. des Kehlkopfes wurde selten bei Patienten, die mit einem Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer einschließlich Perindopril behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dieses kann jederzeit während der Behandlung auftreten. In solchen Fällen muss Perindopril sofort abgesetzt werden und es sind geeignete Überwachungsmaßnahmen einzuleiten, um sicherzustellen, dass die Symptome vollständig verschwunden sind, bevor der Patient entlassen wird. In den Fällen, bei denen die Schwellung nur im Bereich des Gesichts und der Lippen auftrat, bildete sich der Zustand im Allgemeinen ohne Behandlung zurück, obwohl sich die Gabe von Antihistaminika zur Linderung der Symptome als nützlich erwies.

Ein Angioödem, das mit einem Kehlkopfödem einhergeht, kann tödlich sein. Sofern die Zunge, Glottis oder der Kehlkopf betroffen sind, was zu einer Obstruktion der Atemwege führen kann, ist umgehend eine geeignete Therapie, die zum Beispiel in einer subkutan verabreichten Epinephrin-Lösung 1:1000 (0,3 ml bis 0,5 ml) bestehen kann, bzw. sonstige Maßnahmen einzuleiten, um die Atemwege frei zu halten.

Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe wurde unter einer ACE-Hemmer-Therapie eine höhere Inzidenz für das Auftreten eines Angioödems berichtet, als bei nicht-farbigem Patienten.

Bei Patienten, bei denen in der Vorgeschichte ein Angioödem aufgetreten ist, das nicht mit einer ACE-Hemmer-Therapie in Zusammenhang stand, kann ein erhöhtes Angioödem-Risiko bestehen, wenn sie einen ACE-Hemmer einnehmen (siehe Abschnitt 4.3).

Ein intestinales Angioödem wurde bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie selten berichtet. Diese Patienten litten unter Bauchschmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen); in einigen Fällen ging diesen Erscheinungen kein Angioödem des Gesichts voraus und die C-1-Esterase-Spiegel waren normal. Das Angioödem wurde durch

Verfahren wie CT-Untersuchung des Bauchraums, Ultraschall oder während eines chirurgischen Eingriffs diagnostiziert und die Symptome klangen nach Absetzen des ACE-Hemmers ab. Ein intestinales Angioödem sollte daher bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie, die unter Bauchschmerzen leiden, in die Differenzialdiagnose aufgenommen werden.

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

Eine gleichzeitige Anwendung 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 (Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin) bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

Anaphylaktische Reaktionen während einer Desensibilisierung:

Es liegen Einzelfallberichte über anhaltende, lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen bei Patienten vor, die während einer Desensibilisierungsbehandlung mit Hymenoptera- (Bienen, Wespen) Gift ACE-Hemmer erhielten. ACE-Hemmer müssen daher bei allergischen Patienten, die im Rahmen einer Desensibilisierung behandelt werden, mit Vorsicht angewendet werden und sollten bei Patienten, die sich einer gleichzeitigen Immunotherapie gegen Insektengift unterziehen, vermieden werden. Jedoch können diese Reaktionen bei Patienten, die sowohl einen ACE-Hemmer, als auch eine Desensibilisierung benötigen, durch vorübergehendes Absetzen der ACE-Hemmer-Therapie mindestens 24 Stunden vor der Behandlung vermieden werden.

Anaphylaktische Reaktionen während einer LDL-Apherese:

Selten wurde bei Patienten, die während der Apherese von Lipoproteinen niedriger Dichte (LDL) mit Dextransulfat einen ACE-Hemmer erhielten, über lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen berichtet. Diese Reaktionen können durch Unterbrechung der ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese vermieden werden.

Hämodialyse-Patienten:

Anaphylaktische Reaktionen wurden bei Patienten berichtet, die mit High-Flux-Membranen (z. B. AN 69®) dialysiert und gleichzeitig mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden. Bei diesen Patienten sollte darauf geachtet werden, eine andere Art von Dialysemembran oder ein Antihypertensivum einer anderen Wirkstoffklasse zu verwenden.

Primärer Hyperaldosteronismus

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

Schwangerschaft:

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

Für Indapamid:

Hepatische Enzephalopathie:

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

Photosensitivität:

Es wurden in Zusammenhang mit Thiaziden und thiazidverwandten Diuretika (siehe Abschnitt 4.8) Fälle von Lichtempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Wenn während der Behandlung Lichtempfindlichkeitsreaktionen auftreten, wird empfohlen, die Therapie abzubrechen. Wenn die erneute Anwendung eines Diuretikums für notwendig erachtet wird, wird empfohlen, Hautregionen, die Sonnen- oder künstlichem UVA-Licht ausgesetzt sind, zu schützen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für Perindopril und Indapamid:

Nierenfunktionsstörungen:

In Fällen mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die Behandlung kontraindiziert.

Bei bestimmten hypertensiven Patienten ohne vorbestehende sichtbare Nierenschädigungen, bei denen das Blutbild das Vorliegen einer funktionalen Niereninsuffizienz belegt, sollte die Behandlung unterbrochen und eventuell mit einer niedrigeren Dosierung oder nur einem Wirkstoff fortgesetzt werden. Bei diesen Patienten besteht die übliche medizinische Überwachung in einer häufigen Kontrolle der Kalium- und Kreatininwerte, und zwar nach zwei Wochen der Behandlung und dann alle zwei Monate während der therapeutischen Stabilitätszeit. Über Nierenversagen wurde hauptsächlich bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz bzw. einer zugrundeliegenden Niereninsuffizienz mit renaler Arterienstenose berichtet.

Das Arzneimittel wird normalerweise im Fall einer beidseitigen Nierenarterienstenose bzw. einer funktionierenden Einzelniere nicht empfohlen.

Hypotonie und Wasser- und Elektrolytmangel:

Bei vorbestehendem Natriummangel (insbesondere bei Patienten mit Nierenarterienstenose) besteht das Risiko einer plötzlichen Hypotonie. Daher muss hinsichtlich klinischer Anzeichen für einen Wasser- und Elektrolytmangel, der bei einer zwischenzeitlichen Diarrhöe oder nach Erbrechen auftreten kann, eine systematische Überprüfung durchgeführt werden. Bei diesen Patienten muss eine regelmäßige Überwachung der Plasmaelektrolyte erfolgen.

Bei Auftreten einer ausgeprägten Hypotonie ist eventuell das Anlegen einer intravenösen Infusion mit isotoner Kochsalzlösung angezeigt.

Eine vorübergehende Hypotonie stellt keine Kontraindikation für die Fortsetzung der Therapie dar. Nach Wiederherstellen eines zufriedenstellenden Blutvolumens und Blutdrucks kann die Behandlung wieder begonnen werden, entweder mit einer niedrigeren Dosierung oder nur mit einem der beiden Arzneimittelwirkstoffe.

Kaliumspiegel:

Die Kombination von Perindopril und Indapamid verhindert nicht das Auftreten einer Hypokaliämie, insbesondere bei diabetischen Patienten bzw. bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Wie bei jedem antihypertensiven Wirkstoff in Kombination mit einem Diuretikum ist die regelmäßige Kontrolle der Plasma-Kaliumspiegel erforderlich.

Für Perindopril:
Husten:

Über trockenen Husten wurde in Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern berichtet. Er ist durch seinen persistierenden Charakter und sein Verschwinden nach Absetzen der Therapie gekennzeichnet. Bei diesem Symptom sollte eine iatrogene Ätiologie in Betracht gezogen werden. Wenn der Verordnung eines Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmers trotzdem der Vorzug gegeben wird, kann die Fortsetzung der Therapie in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche:

Wirksamkeit und Sicherheit von Perindopril bei Kindern und Jugendlichen wurden weder allein, noch in Kombination untersucht.

Risiko einer arteriellen Hypotonie und/oder renalen Insuffizienz (bei Herzinsuffizienz, Wasser- und Elektrolytmangel, etc...):

Über die ausgeprägte Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wurde insbesondere bei ausgeprägtem Wasser- und Elektrolytmangel (bei streng natriumarmer Diät oder längerfristiger Therapie mit einem Diuretikum) bei Patienten berichtet, deren Blutdruck anfangs niedrig war, sowie in Fällen mit Nierenarterienstenose, kongestiver Herzinsuffizienz oder Leberzirrhose mit Ödemen und Aszites.

Das Blockieren dieses Systems mit einem Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer kann daher zu einem plötzlichen Blutdruckabfall und/oder einem Ansteigen der Kreatinin-Spiegel im Plasma führen, insbesondere zum Zeitpunkt der ersten Anwendung und während der ersten beiden Behandlungswochen, was auf eine funktionelle Niereninsuffizienz hinweist. Gelegentlich bis selten

kann dies akut einsetzen, wobei die Zeit bis zum Einsetzen variabel ist.

In diesen Fällen sollte die Therapie dann mit einer niedrigeren Dosis begonnen werden, die dann langsam gesteigert wird.

Ältere Patienten:

Vor Beginn der Behandlung sind Nierenfunktion und Kaliumspiegel zu untersuchen. Die Anfangsdosis wird dann abhängig vom Ansprechen auf die Therapie angepasst, insbesondere bei Vorliegen eines Wasser- und Elektrolytmangels, um das Auftreten eines plötzlichen Blutdruckabfalls zu vermeiden.

Atherosklerose:

Das Risiko einer Hypotonie besteht bei allen Patienten, jedoch ist bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder zerebralen Durchblutungsstörungen besondere Vorsicht geboten und die Therapie sollte mit einer niedrigen Dosierung begonnen werden.

Renovaskuläre Hypertonie:

Die Behandlung bei renovaskulärer Hypertonie besteht in der Revaskularisierung. Trotzdem können Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer bei Patienten mit renovaskulärer Hypertonie von Nutzen sein, die auf einen korrigierenden Eingriff warten, bzw. wenn ein solcher Eingriff nicht möglich ist. Wenn Perindopril-dura plus Patienten mit bekannter oder vermuteter Nierenarterienstenose verordnet wird, muss die Behandlung mit einer niedrigen Dosierung unter Überwachung der Nierenfunktion und Kaliumwerte in einem Krankenhaus begonnen werden, da einige Patienten eine funktionelle Niereninsuffizienz entwickelten, die sich nach Absetzen der Therapie wieder zurückbildete.

Herzinsuffizienz/schwere Herzinsuffizienz:

Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (Grad IV) muss die Behandlung unter ärztlicher Überwachung mit einer reduzierten Anfangsdosis begonnen werden. Die Behandlung mit Beta-Blockern bei Bluthochdruckpatienten mit koronarer Insuffizienz sollte nicht abgesetzt werden: der ACE-Hemmer sollte zusätzlich zu dem Beta-Blocker angewendet werden.

Patienten mit Diabetes mellitus:

Bei insulinpflichtigen Diabetikern (mit spontaner Hyperkaliämietendenz) erfolgt der Behandlungsbeginn unter medizinischer Überwachung mit reduzierter Anfangsdosis. Bei Patienten mit Diabetes mellitus, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin vorbehandelt wurden, sollte der Blutzuckerspiegel vor allem während des ersten Behandlungsmonats mit einem ACE-Hemmer engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5). Dies ist insbesondere bei niedrigen Kaliumspiegeln wichtig.

Ethnische Unterschiede:

Wie bei anderen Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern ist die blutdrucksenkende Wirkung von Perindopril offensichtlich bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe weniger ausgeprägt, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass bei Bluthochdruckpatienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger ein niedriger Reninstatus anzutreffen ist.

Operationen/Anästhesie:

Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer können während der Anästhesie eine

Hypotonie auslösen, insbesondere wenn die Anästhesie mit einem Wirkstoff mit hypotensivem Potential eingeleitet wird.

Es wird daher empfohlen, einen Tag vor dem geplanten Eingriff die Behandlung mit einem langwirkenden ACE-Hemmer wie Perindopril, sofern möglich, zu unterbrechen.

Aorten- bzw. Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie:

ACE-Hemmer müssen bei Patienten mit einer Obstruktion des Abflusstraktes des linken Ventrikels mit Vorsicht angewandt werden.

Leberversagen:

In seltenen Fällen wurde die Therapie mit einem ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Zusammenhang gebracht, das mit einer cholestatischen Gelbsucht beginnt und sich zu einer fulminanten Lebernekrose entwickelt, die (manchmal) bis zum Tod führt. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt. Patienten, die mit einem ACE-Hemmer behandelt werden und eine Gelbsucht oder eine ausgeprägte Erhöhung der Leberenzyme entwickeln, müssen den ACE-Hemmer absetzen und entsprechend medizinisch überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Serumkalium:

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion, älter als 70 Jahre, Diabetes mellitus, zwischenzeitlich auftretenden Ereignissen, insbesondere Dehydrierung, akute kardiale Dekompensierung, metabolische Azidose und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt), andere Arzneimittel, die mit erhöhtem Serumkalium einhergehen (z. B. Heparin, andere ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Acetylsalicylsäure ≥ 3 g/Tag, COX-2-Inhibitoren und nichtselektive NSARs, Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Eine Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal tödliche, Arrhythmien auslösen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen. Wenn die gleichzeitige Anwendung der oben genannten Wirkstoffe für notwendig erachtet wird, sollten diese mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle der Serumkaliumwerte eingesetzt werden. (siehe Abschnitt 4.5).

Für Indapamid:
Wasser- und Elektrolythaushalt:
Natriumspiegel:

Dieser sollte vor Behandlungsbeginn und anschließend in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Das Absinken des Natriumspiegels kann zunächst asymptomatisch vonstattengehen und eine regelmäßige Kontrolle ist daher von essentieller

Bedeutung. Die Kontrolle sollte bei älteren und zirrhotischen Patienten häufiger vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9).

Jede Diuretikatherapie kann eine Hyponatriämie mit manchmal schwerwiegenden Folgen verursachen. Eine Hyponatriämie in Verbindung mit einer Hypovolämie kann für eine Dehydratation und orthostatische Hypotonie verantwortlich sein. Der damit einhergehende Verlust an Chloridionen kann sekundär zu einer kompensatorischen metabolischen Alkalose führen. Die Inzidenz und der Schweregrad hierfür sind jedoch gering.

Kaliumspiegel:

Für einen Kaliummangel mit Hypokaliämie besteht bei Thiaziddiuretika und thiazidverwandten Diuretika ein erhöhtes Risiko. Das Risiko für das Auftreten von erniedrigten Kaliumspiegeln (< 3,4 mmol/l) sollte bei einigen Hochrisikogruppen wie älteren und/oder mangelernährten Patienten, unabhängig davon, ob sie mehrere Arzneimittel einnehmen oder nicht, bei zirrhotischen Patienten mit Ödemen und Aszites, Koronarpatienten und Patienten mit Herzinsuffizienz vermieden werden.

Bei solchen Patienten verstärkt eine Hypokaliämie die kardiale Toxizität von Digitalisglykosiden und das Risiko für Arrhythmien. Patienten mit einem verlängerten QT-Intervall unterliegen ebenfalls einem Risiko für das Auftreten von Herzrhythmusstörungen, unabhängig davon, ob die Ätiologie kongenital oder iatrogen bedingt ist. Hypokaliämie und Bradykardie sind prädisponierende Faktoren für das Auftreten schwerer, potentiell tödlicher Herzrhythmusstörungen, insbesondere von Torsades-de-pointes.

In allen Fällen ist daher eine häufigere Kontrolle der Kaliumspiegel notwendig. Die erste Messung der Plasma-Kaliumkonzentration sollte während der ersten Woche nach Behandlungsbeginn erfolgen. Sofern eine Hypokaliämie festgestellt wird, sollte diese korrigiert werden. Eine Hypokaliämie, die im Zusammenhang mit niedrigen Magnesiumkonzentrationen im Serum auftritt, kann therapierefraktär sein, sofern der Magnesiumspiegel im Serum nicht korrigiert wird.

Magnesiumplasmaspiegel:

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

Kalziumspiegel:

Thiaziddiuretika und thiazidverwandte Diuretika können die Kalziumausscheidung über den Urin verringern und so einen leichten und vorübergehenden Anstieg der Plasma-Kalzium-Konzentrationen verursachen. Deutlich erhöhte Kalziumspiegel können mit einem noch nicht diagnostizierten Hyperparathyroidismus zusammenhängen. In diesen Fällen muss die Behandlung unterbrochen werden, bevor die Funktion der Nebenschilddrüse überprüft werden kann.

Blutzucker:

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

Harnsäure:

Die Tendenz zu Gichtattacken kann bei Patienten mit Hyperurikämie erhöht sein.

Nierenfunktion und Diuretika:

Thiaziddiuretika und thiazidverwandte Diuretika sind nur bei normaler bzw. nur leicht eingeschränkter Nierenfunktion voll wirksam (Plasmakreatininwerte niedriger als ca. 25 mg/l, d. h. < 220 µmol/l bei Erwachsenen).

Bei älteren Patienten sollten die Plasmakreatininwerte hinsichtlich Alter, Körpergewicht und Geschlecht unter Verwendung der Cockcroft-Formel wie folgt berichtigt werden:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht} / 0,814 \times \text{Plasmakreatininwert (wobei das Alter in Jahren, Körpergewicht in Kilogramm und der Plasmakreatininwert in Mikromol/l angegeben sind)}$$

Diese Formel eignet sich für ältere Männer. Bei weiblichen Patienten muss der mit der obigen Formel berechnete Wert mit dem Faktor 0,85 multipliziert werden.

Hypovolämie infolge des durch das Diuretikum bedingten Wasser- und Natriumverlusts führt zu Beginn der Behandlung zu einer Abnahme der glomerulären Filtration. Dies hat einen Anstieg des Blutharnstoffs und der Kreatininwerte zur Folge. Diese vorübergehende renale Dysfunktion hat bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine unerwünschten Folgewirkungen, kann jedoch zu einer Verschlechterung einer vorbestehenden Nierenfunktionsstörung führen.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide oder 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 zählen der akute Beginn einer Visusverschlechterung oder von Augenschmerzen, die in der Regel wenige Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung mit dem Arzneimittel auftreten. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu einem permanenten Verlust der Sehkraft führen. Als Erstversorgung ist die Medikation so schnell wie möglich abzusetzen. Falls der Augeninnendruck nicht kontrolliert werden kann, müssen unverzüglich medikamentöse oder chirurgische Maßnahmen in Betracht gezogen werden. Zu den Risikofaktoren für ein akutes Engwinkelglaukom gehört eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Anamnese.

Sonstige Bestandteile:

Perindopril-dura plus enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Perindopril-dura plus nicht einnehmen.

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

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung des Arzneimittels Perindopril-dura plus kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Für Perindopril und Indapamid:

Von folgenden Kombinationen wird abgeraten:

- **Lithium:** Reversible Erhöhungen des Serumlithiumspiegels und Toxizität wurden bei gleichzeitiger Einnahme von Lithium und ACE-Hemmern beobachtet. Die Einnahme von Perindopril kombiniert mit Indapamid und Lithium wird nicht empfohlen. Falls die Kombination jedoch unvermeidlich ist, sollte der Lithiumspiegel sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen:

- **Baclofen:** Verstärkte blutdrucksenkende Wirkung. Blutdruck überwachen und ggf. die Dosis des Antihypertensivums anpassen.
- **Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) (einschließlich Acetylsalicylsäure ≥ 3 g/Tag):** Wenn ACE-Hemmer gleichzeitig mit nichtsteroidalen Entzündungshemmern (wie z. B. Acetylsalicylsäure im Rahmen von entzündungshemmenden Behandlungsschemata, COX-2-Hemmern und nicht-selektiven NSAR) angewendet wird, kann dies zu einer Herabsetzung der antihypertensiven Wirkung führen. Die gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und NSAR kann zu einem erhöhten Risiko für die Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines eventuell akuten Nierenversagens sowie einer Erhöhung der Serum-Kalium-Spiegel führen, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender schlechter Nierenfunktion. Eine Kombinationstherapie sollte mit Vorsicht erfolgen, insbesondere bei älteren Patienten. Die Patienten sollten adäquat hydriert sein und es sollte auf die Überwachung der Nierenfunktion zu Beginn der Begleitbehandlung und in regelmäßigen Abständen im Anschluss daran geachtet werden.

Folgende Kombinationen erfordern gewisse Vorsichtsmaßnahmen:

- **Antidepressiva vom Imipramin-Typ (Trizyklika), Neuroleptika:** Verstärkte blutdrucksenkende Wirkung und erhöhtes Risiko einer orthostatischen Hypotonie (additive Wirkung).

Für Perindopril:

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

Auftreten einer Hyperkaliämie erhöhen: Aliskiren, Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, NSAR, Heparine, Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus und Trimethoprim. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel erhöht das Risiko für eine Hyperkaliämie.

Kontraindizierte Kombinationen (siehe Abschnitt 4.3):

- **Aliskiren:** Bei Patienten mit Diabetes oder eingeschränkter Nierenfunktion ist das Risiko für das Auftreten einer Hyperkaliämie, einer Verschlechterung der Nierenfunktion sowie für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erhöht.
- **Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen:** Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).
- **Extrakorporale Behandlungen:** Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt, wie Dialyse oder Hämodialyse 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.

Von folgenden Kombinationen wird abgeraten:

- **Aliskiren:** Bei allen anderen Patienten – außer Diabetikern oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – ist das Risiko für das Auftreten einer Hyperkaliämie, einer Verschlechterung der Nierenfunktion, sowie für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erhöht (siehe Abschnitt 4.4).
- **Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten:** In der Literatur wurde davon berichtet, dass bei Patienten mit bekannter Arteriosklerose, Herzinsuffizienz oder Diabetes mit Endorganschädigung die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten mit einer erhöhten Häufigkeit an Hypotonie, Synkope, Hyperkaliämie und einer Verschlechterung der Nierenfunktion (einschließlich akutes Nierenversagen) verbunden ist, im Vergleich zur alleinigen Anwendung eines Inhibitors des RAAS. Eine duale Blockade (z. B. durch die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten) sollte auf bestimmte Einzelfälle mit engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion, des Kaliumspiegels und des Blutdrucks beschränkt werden (siehe Abschnitt 4.4).
- **Estramustin:** Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten unerwünschter Wirkungen wie z. B. eines Angioödems.
- **Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel:** Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich

bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Perindopril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Perindopril zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Perindopril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

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

Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen:

- **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.
- **Diuretika (außer 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 vorheriges Absetzen des Diuretikums oder durch Volumenerhöhung bzw. Salzeinnahme vor Therapiebeginn mit Perindopril in niedrigen Dosen, die langsam und schrittweise gesteigert werden.

Wenn bei *arterieller Hypertonie* eine vorangegangene Diuretikatherapie zu Salz- / Volumenerverlust geführt hat, sollte entweder das Diuretikum vor Beginn der ACE-Hemmer-Behandlung abgesetzt werden und dann ggf. zusätzlich ein nicht-kaliumsparendes Diuretikum angewendet werden, oder die ACE-Hemmer-Therapie mit niedriger Dosis begonnen und dann allmählich gesteigert werden.

Bei *herzinsuffizienten Patienten*, die mit Diuretika behandelt werden, sollte die Behandlung mit einem ACE-Hemmer mit sehr niedriger Dosis begonnen werden. Wenn möglich, sollte vorher die Dosis des nicht-kaliumsparenden Diuretikums reduziert werden. In jedem Fall sollte die Nierenfunktion (Serum-Kreatinin) in den ersten Wochen einer ACE-Hemmer-Behandlung überwacht werden.

- **Kaliumsparende Diuretika (Eplerenon, Spironolacton):** Kombination von Eplerenon oder Spironolacton (Dosierung zwischen 12,5 mg und 50 mg täglich) und niedrig dosierten ACE-Hemmern: Bei der Behandlung einer Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II bis IV mit einer Ejektions-Fraktion von < 40 % und vorangegangener Therapie mit ACE-Hemmern und Schleifendiuretika besteht das Risiko für eine potentiell lebensbedrohliche Hyperkaliämie, insbesondere bei Nichtbeachten der Verschreibungsempfehlungen für diese Kombination. Vor Therapiebeginn einer solchen Kombination sollten der Kaliumspiegel und die Nierenfunktion überprüft werden. Eine engmaschige Überwachung der Serumkaliumwerte und Kreatininwerte wird einmal wöchentlich im ersten Behandlungsmonat empfohlen, danach monatlich.
- **Racecadotril:** ACE-Inhibitoren (z. B. Perindopril) können bekanntermaßen Angioödeme verursachen. Dieses Risiko kann bei gleichzeitiger Einnahme von Racecadotril (ein Wirkstoff, der gegen akute Diarrhö verwendet wird) erhöht sein.
- Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko für ein Angioödem führen (siehe Abschnitt 4.4).
- **Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol):** Bei Patienten, die gleichzeitig Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) anwenden, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie (siehe Abschnitt 4.4).

Folgende Kombinationen erfordern gewisse Vorsichtsmaßnahmen:

- **Antihypertensiva und Vasodilatoren:** Eine gleichzeitige Anwendung dieser Stoffe kann den blutdrucksenkenden Effekt von Perindopril verstärken. Die gleichzeitige Gabe von Nitroglyzerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck noch weiter absenken.
- **Allopurinol, zytostatische oder immunsuppressive Wirkstoffe, systemische Kortikosteroide oder Procainamid:** Die gleichzeitige Anwendung mit ACE-Hemmern kann zu einem erhöhten Leukopenierisiko führen (siehe Abschnitt 4.4).
- **Anästhetika:** ACE-Hemmer können die hypotensive Wirkung von bestimmten Anästhetika erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).
- **Gliptine (Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin):** Bei Patienten, die gleichzeitig einen ACE-Hemmer erhalten, besteht aufgrund der durch das Gliptin reduzierten Aktivität der Dipeptidylpeptidase 4 (DPP 4) ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Angioödems.
- **Sympathomimetika:** Sympathomimetika können den blutdrucksenkenden Effekt der ACE-Hemmer abschwächen.
- **Gold:** Nitritähnliche Reaktionen (die Symptome beinhalten Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden in seltenen Fällen bei Patienten berichtet, die mit injizierbarem Gold (Natrium-aurothiomalat) behandelt werden, bei gleichzeitiger ACE-Hemmer Therapie einschließlich Perindopril.

Für Indapamid:

Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen:

- **Torsades-de-pointes induzierende Wirkstoffe:** Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie sollte Indapamid mit Vorsicht verabreicht werden, wenn es mit Arzneimitteln in Kombination verordnet wird, die Torsades-de-pointes induzieren wie: antiarrhythmische Wirkstoffe der Klasse IA (Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid); antiarrhythmische Wirkstoffe der Klasse III (Amiodaron, Dofetilid, Ibutilid, Bretylium, Sotalol); einige Neuroleptika (Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin), Benzamide (Amisulprid, Sulpirid, Tiaprid und Sultoprid), Butyrophenone (Droperidol, Haloperidol), andere Neuroleptika (Pimozid); weitere Substanzen wie Bepidil, Cisaprid, Diphemanil, intravenöses Erythromycin, Halofantrin, Mizolastin, Moxifloxacin, Pentamidin, Sparfloxacin, intravenöses Vincamin, Methadon, Astemizol, Terfenadin. Es wird die Prävention und Korrektur niedriger Kaliumkonzentrationen, und sofern nötig, die Überwachung des QT-Intervalls empfohlen.
- **Kaliumsenkende Wirkstoffe (intravenös verabreichtes Amphotericin B, systemische Gluko- und Mineralokortikoide, Tetracosactid, stimulierende Laxantien):** Erhöhtes Risiko einer Hypokaliämie (additive Wirkung). Die Kaliumkonzentrationen sollten daher überwacht und wenn nötig korrigiert werden. Besondere Vorsicht ist bei Patienten geboten, die Herzglykoside erhalten. Es sollten nicht-stimulierende Laxantien angewendet werden.
- **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.

Folgende Kombinationen erfordern gewisse Vorsichtsmaßnahmen:

- **Kaliumsparende Diuretika (z.B. Amilorid, Spironolacton, Triamteren):** Auch wenn diese Kombination bei bestimmten Patienten sinnvoll ist, kann es zu Hypokaliämien oder Hyperkaliämien (insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Diabetes) kommen. Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels und EKG, ggf. Anpassung der Therapie.
- **Metformin:** Metformin-bedingte Lactatazidose, ausgelöst durch eine eventuell vorhandene funktionelle Niereninsuffizienz im Zusammenhang mit einer Diuretikatherapie, insbesondere bei einer Behandlung mit Schleifendiuretika. Wenden Sie Metformin nicht an, wenn die Plasma-Kreatinin-Konzentrationen bei Männern einen Wert von 15 mg/l (135 mikromol/l) und bei Frauen 12 mg/l (110 mikromol/l) übersteigen.
- **Jod-Kontrastmittel:** In Fällen von Dehydrierung aufgrund einer Diuretika-Anwendung besteht ein erhöhtes Risiko einer

akuten Niereninsuffizienz, insbesondere wenn das Jod-Kontrastmittel in hohen Dosierungen angewendet wird. Vor Verabreichung des Jodpräparates muss daher für die Rehydrierung gesorgt werden.

- **Kalzium (-salze):** Risiko erhöhter Kalzium-Konzentrationen aufgrund der verminderten Elimination von Kalzium über den Urin.
- **Ciclosporin, Tacrolimus:** Risiko erhöhter Kreatinin-Konzentrationen ohne Änderung der zirkulierenden Konzentrationen an Ciclosporin, auch wenn kein Salz- und Wassermangel vorliegt.
- **Kortikosteroide, Tetracosactid (systemisch):** Abschwächung der antihypertensiven Wirkung (Salz- und Wasser-Retention durch Kortikosteroide).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Angesichts der Wirkungen der Einzelwirkstoffe dieses Kombinationspräparates auf Schwangerschaft und Stillzeit ist die Einnahme von Perindopril-dura plus während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen. Die Einnahme von Perindopril-dura plus während des zweiten und dritten Trimesters ist kontraindiziert.

Die Einnahme von Perindopril-dura plus in der Stillzeit ist kontraindiziert. Unter Berücksichtigung der Bedeutung der Therapie für die Mutter sollte entweder abgestillt werden oder die Therapie mit Perindopril-dura plus beendet werden.

Schwangerschaft

Für Perindopril:

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

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

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition im 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).

Für Indapamid:

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Indapamid bei Schwangeren vor. Die längere Einnahme eines Thiaziddiuretikums während des dritten Trimenons der Schwangerschaft kann das mütterliche Plasmavolumen und damit den uteroplazentaren Blutfluss herabsetzen, was zu einer plazentaren Ischämie des Fötus und Entwicklungsverzögerungen führen kann.

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

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Indapamid während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Die Einnahme von Perindopril-dura plus während der Stillzeit ist kontraindiziert.

Für Perindopril:

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

Für Indapamid:

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

Fertilität

Für Perindopril und Indapamid:

Studien zur Reproduktionstoxizität bei weiblichen und männlichen Ratten haben keine Auswirkung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen sind nicht zu erwarten.

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

Für Perindopril, Indapamid und Perindopril-Erbumin/Indapamid:

Die beiden Wirkstoffe haben sowohl einzeln, als auch in Kombination wie in Perindopril-dura plus keinen direkten Einfluss auf die Konzentrationsfähigkeit, jedoch können bei einigen Patienten individuelle Reaktionen auftreten, die mit niedrigem Blutdruck zusammenhängen, insbesondere zu Beginn der Behandlung oder in Kombination mit

einem weiteren antihypertensiven Arzneimittel.
Infolgedessen kann die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Perindopril hemmt die Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse und kann zur Reduktion des durch Indapamid induzierten Kaliumverlusts führen. Bei 2 % der mit Perindopril-Erbumin/Indapamid 2 mg/0,625 mg behandelten Patienten kam es zu einer Hypokaliämie (Kalium-Spiegel < 3,4 mmol/l).

Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind:

- Für Perindopril: Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesie, Geschmacksstörungen, Sehstörungen, Vertigo, Tinnitus, Hypotonie, Husten, Dyspnoe, abdominale Schmerzen, Verstopfung, Dyspepsie, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Pruritus, Ausschlag, Muskelkrämpfe und Asthenie.
- Für Indapamid: Hypokaliämie, Überempfindlichkeitsreaktionen, vor allem seitens der Haut, bei Patienten mit einer Prädisposition für allergische und asthmatische Reaktionen sowie makulopapulöse Ausschläge.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien und/oder nach Markteinführung beobachtet und sind nach den folgenden Häufigkeiten geordnet:

Sehr häufig (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); Sehr selten (< 1/10.000); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 8

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 Kaliumplasma-spiegel einen dosisabhängigen Effekt von Indapamid:

- Indapamid 1,5 mg: Kaliumplasma-spiegel < 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 Kaliumplasma-spiegels 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: Kaliumplasma-spiegel < 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 Kaliumplasma-spiegels 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

Symptome

Die wahrscheinlichste Nebenwirkung im Fall einer Überdosierung besteht in der Hypotonie, die manchmal mit Übelkeit, Erbrechen, Muskelkrämpfen, Schwindel, Schläfrigkeit, geistiger Verwirrtheit, bzw. Oligurie einhergeht, die sich manchmal (aufgrund der Hypovolämie) zu einer Anurie entwickeln kann. Es können Störungen des Salz- und Wasserhaushaltes auftreten (niedrige Natrium- und Kaliumkonzentrationen).

Maßnahmen

Erforderliche Notfallmaßnahmen bestehen in einer raschen Elimination (des der eingenommenen Arzneimittel(s) durch Magenspülung bzw. Gabe von Aktivkohle mit anschließendem Ausgleich des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts in einem spezialisierten Zentrum, bis zur Normalisierung. Wenn sich eine ausgeprägte Hypotonie entwickelt, sollte der Patient in eine liegende Position gebracht und der Kopf tiefer gelagert werden. Sofern notwendig, kann eine intravenöse isotonische Kochsalzlösung verabreicht oder eine andere Methode zur Volumenexpansion eingesetzt werden. Perindoprilat, der aktive Metabolit von Perindopril, kann dialysiert werden (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Perindopril und Diuretika.

ATC-Code: C09BA04.

Perindopril-dura plus ist eine Kombination aus Perindopril-Erbumin, einem Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, und Indapamid, einem Chlorosulfonamid-Diuretikum. Die pharmakologischen Eigenschaften ergeben sich aus den Eigenschaften der einzelnen Bestandteile, sowie der additiven synergetischen Wirkung der beiden kombinierten Substanzen.

Wirkmechanismus

Für Perindopril-Erbumin/Indapamid:

Perindopril-Erbumin/Indapamid bewirkt eine additive Synergie der antihypertensiven Wirkungen der beiden Einzelkomponenten.

Für Perindopril:

Perindopril ist ein Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE-Hemmer), das Angiotensin I zu Angiotensin II, einer vaso-konstriktorischen Substanz, umwandelt; zusätzlich stimuliert Angiotensin II die Aldosteronsekretion durch die Nebenniere sowie den Abbau von Bradykinin, einer vasodilatatorischen Substanz, zu inaktiven Heptapeptiden.

Dies führt zu folgenden Wirkungen:

- einer Senkung der Aldosteron-Sekretion,
- einem Ansteigen der Plasma-Renin-Aktivität, wobei Aldosteron kein negatives Feedback mehr ausübt,

- einer Senkung des peripheren Gesamtwiderstandes mit bevorzugter Wirkung auf das Gefäßbett in Muskel und Niere, ohne dass damit bei Dauertherapie eine Salz- und Wasserretention oder Reflex-Tachykardie einhergeht.

Die antihypertensive Wirkung von Perindopril tritt auch bei Patienten mit niedriger oder normaler Renin-Konzentration ein.

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

Perindopril verringert die Herzarbeit:

- durch einen vasodilatatorischen Effekt auf die Venen, der wahrscheinlich auf Änderungen des Prostaglandin-Stoffwechsels zurückzuführen ist: Verringerung der Vorlast.
- durch Senkung des peripheren Gesamtwiderstandes: Verringerung der Nachlast.

Studien mit Patienten mit Herzinsuffizienz haben Folgendes gezeigt:

- eine Senkung des links- und rechtsventrikulären Füllungsdrucks,
- eine Senkung des peripheren Gesamtwiderstandes der Gefäße,
- eine Steigerung der Herzleistung und eine Verbesserung des kardialen Index,
- eine Steigerung des regionalen Blutflusses im Muskel.

Auch die Ergebnisse von Belastungstests zeigten eine Verbesserung.

Für Indapamid:

Indapamid ist ein Sulfonamidderivat mit Indolring, das pharmakologisch mit der Gruppe der Thiazididiuretika verwandt ist. Indapamid hemmt die Natriumrückresorption im distalen Tubulus. Es erhöht die Natrium- und Chloridausscheidung und, in geringerem Umfang, die Ausscheidung von Kalium und Magnesium im Urin, wodurch die Diurese gesteigert und eine antihypertensive Wirkung erzielt wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Für Perindopril-Erbumin/Indapamid:

Bei hypertensiven Patienten übt das Arzneimittel unabhängig vom Alter eine dosisabhängige blutdrucksenkende Wirkung auf den diastolischen und systolischen Blutdruck im Liegen und im Stehen aus. Die antihypertensive Wirkung hält 24 Stunden lang an. Die endgültige blutdrucknormalisierende Wirkung wird innerhalb eines Monats erzielt und bleibt ohne Tachyphylaxie bestehen; die Unterbrechung der Behandlung hat keinen Rebound-Effekt. In klinischen Studien erzielte die gleichzeitige Verabreichung von Perindopril und Indapamid im Vergleich zur Wirkung bei Monotherapie eine synergetische antihypertensive Wirkung.

Die Wirkungen des niedrig dosierten Kombinationspräparates Perindopril-Erbumin/Indapamid 2 mg/0,625 mg Tabletten auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden nicht untersucht.

In PICXEL, einer aktiv-kontrollierten, randomisierten, doppelblinden Multicenter-Studie, wurde die Wirkung der Perindopril/Indapamid-Kombination auf die LVH mittels Echokardiogramm gegenüber einer Enalapril-Monotherapie untersucht.

Perindopril-dura® plus 2 mg/0,625 mg Tabletten



MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit	
		Perindopril	Indapamid
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Rhinitis	sehr 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	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
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen (v. a. seitens der Haut, bei Patienten mit allergischer und asthmatischer Prädisposition)	-	häufig
Endokrine Erkrankungen	Syndrom der inadäquaten Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (SIADH)	selten	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	gelegentlich*	-
	Hyperkaliämie, bei Absetzen der Therapie reversibel (siehe Abschnitt 4.4)	gelegentlich*	-
	Hyponatriämie (siehe Abschnitt 4.4)	gelegentlich*	gelegentlich
	Akute Hyperkalzämie	-	sehr selten
	Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.4)	-	häufig
	Hypochlorämie	-	selten
	Hypomagnesiämie	-	selten
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	gelegentlich	-
	Stimmungsschwankungen	gelegentlich	-
	Schlafstörungen	gelegentlich	-
	Verwirrtheit	sehr selten	-
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	häufig	-
	Kopfschmerzen	häufig	selten
	Parästhesie	häufig	selten
	Geschmacksstörungen	häufig	-
	Schläfrigkeit	gelegentlich*	-
	Synkope	gelegentlich*	nicht bekannt
	Schlaganfall, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	sehr selten	-
	Möglichkeit des Auftretens einer hepatischen Enzephalopathie im Falle einer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	-	nicht bekannt
Augenerkrankungen	Sehverschlechterung	häufig	nicht bekannt
	Aderhauterguss	-	nicht bekannt
	Akutes Winkelverschlussglaukom	-	nicht bekannt
	Myopie (Kurzsichtigkeit) (siehe Abschnitt 4.4)	-	nicht bekannt
	verschwommenes Sehen	-	nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	häufig	selten
	Tinnitus	häufig	-
Herzkrankungen	Palpitationen	gelegentlich*	-
	Tachykardie	gelegentlich*	-
	Angor (siehe Abschnitt 4.4)	sehr selten	-
	Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern)	sehr selten	sehr selten
	Myokardinfarkt, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	sehr selten	-
	Torsade de pointes (potentiell tödlich verlaufend, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	-	nicht bekannt

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 9.

Fortsetzung der Tabelle.

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit	
		Perindopril	Indapamid
Gefäßerkrankungen	Hypotonie (und Folgeerscheinungen einer Hypotonie) (siehe Abschnitt 4.4)	häufig	sehr selten
	Flush	selten	-
	Vaskulitis	gelegentlich*	-
	Raynaud-Phänomen	nicht bekannt	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten (siehe Abschnitt 4.4)	häufig	-
	Dyspnoe	häufig	-
	Bronchospasmus	gelegentlich	-
	eosinophile Pneumonie	sehr selten	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	abdominale Schmerzen	häufig	
	Verstopfung	häufig	selten
	Diarrhoe	häufig	-
	Dyspepsie	häufig	-
	Übelkeit	häufig	selten
	Erbrechen	häufig	gelegentlich
	Mundtrockenheit	gelegentlich	selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Pankreatitis	sehr selten	sehr selten
	Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4)	sehr selten	nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	veränderte Leberfunktion	-	sehr selten
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	häufig
Hautausschlag		häufig	-
makulopapulöser Ausschlag		-	häufig
Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4)		gelegentlich	sehr selten
Angioödem (siehe Abschnitt 4.4)		gelegentlich	sehr selten
Purpura		-	gelegentlich
Hyperhidrosis		gelegentlich	-
Lichtempfindlichkeitsreaktionen		gelegentlich*	nicht bekannt
Pemphigoid		gelegentlich*	-
Verschlimmerung einer Psoriasis		selten*	-
Erythema multiforme		sehr selten	-
toxische epidermale Nekrolyse		-	sehr selten
Stevens-Johnson-Syndrom		-	sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelkrämpfe	häufig	-
	mögliche Verschlechterung eines vorbestehenden akuten systemischen Lupus erythematoses	-	nicht bekannt
	Arthralgie	gelegentlich*	-
	Myalgie	gelegentlich*	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Niereninsuffizienz	gelegentlich	
	akutes Nierenversagen	selten	sehr selten
	Anurie/Oligurie	selten	-
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	erektiler Dysfunktion	gelegentlich	gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	häufig	-
	Brustschmerzen	gelegentlich*	-
	Unwohlsein	gelegentlich*	-
	peripheres Ödem	gelegentlich*	
	Fieber	gelegentlich*	-
	Ermüdung	-	selten

Fortsetzung der Tabelle.

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit	
		Perindopril	Indapamid
Untersuchungen	Blutharnstoff erhöht	gelegentlich*	-
	Kreatinin im Blut erhöht	gelegentlich*	-
	Bilirubin im Blut erhöht	selten	-
	Leberenzymwerte erhöht	selten	nicht bekannt
	Hämoglobin und Hämatokrit erniedrigt (siehe Abschnitt 4.4)	sehr selten	-
	Glucose im Blut erhöht	-	nicht bekannt
	Harnsäure im Blut erhöht	-	nicht bekannt
	Verlängerung des QT-Intervalls im EKG (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	-	nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Stürze	gelegentlich*	-

* Die Häufigkeiten wurden anhand von Daten aus klinischen Studien für unerwünschte Ereignisse aus Spontanberichten berechnet.

In der PICXEL-Studie wurden hypertensive Patienten mit LVH (definiert als ein linksventrikulärer Massenindex (LVMI) von > 120 g/m² bei Männern und > 100 g/m² bei Frauen) randomisiert über eine Zeitdauer von einem Jahr entweder mit Perindopril 2 mg/Indapamid 0,625 mg oder mit Enalapril 10 mg einmal täglich behandelt. Die Dosierung wurde entsprechend der Normalisierung des Blutdrucks angepasst und bei Perindopril auf bis zu 8 mg, bei Indapamid auf bis zu 2,5 mg bzw. Enalapril auf bis zu 40 mg einmal täglich angehoben. Nur 34 % der Patienten blieben bei der Behandlung mit Perindopril 2 mg/Indapamid 0,625 mg (gegenüber 20 % mit Enalapril 10 mg). Am Ende des Behandlungszeitraums hatte sich der LVMI in allen randomisierten Patientengruppen bei der Perindopril/Indapamid-Gruppe stärker signifikant vermindert (- 10,1 g/m²), als bei der Enalapril-Gruppe (- 1,1 g/m²). Die Differenz hinsichtlich der Änderung des LVMI über alle Gruppen lag bei - 8,3 g/m² (95 % CI (- 11,5, - 5,0), p < 0,0001).

Eine bessere Wirkung auf den LVMI wurde mit höheren Perindopril/Indapamid-Dosierungen erzielt, als mit denen, die für auf dem Markt erhältliche Perindopril/Indapamid-Kombinationen zugelassen sind.

Bezüglich des Blutdrucks lagen die geschätzten mittleren Zwischengruppendifferenzen in der randomisierten Studienpopulation bei - 5,8 mmHg (95 % CI (- 7,9, - 3,7), p < 0,0001) beim systolischen Blutdruck und bei - 2,3 mmHg (95 % CI (- 3,6, - 0,9), p = 0,0004) beim diastolischen Blutdruck, zugunsten der Perindopril/Indapamid-Gruppe.

Für Perindopril:

Perindopril ist bei allen Schweregraden der Hypertonie wirksam: bei leichter, mittlerer und schwerer Hypertonie. Eine Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks wird sowohl in liegender, als auch in stehender Position beobachtet. Die antihypertensive Wirkung nach Einzeldosis erreicht innerhalb von 4 bis 6 Stunden ihr Maximum und wird über einen Zeitraum von 24 Stunden aufrechterhalten. Die Restblockierung des Angiotensin-Converting-Enzyms ist hoch und liegt nach 24 Stunden bei ca. 80 %. Bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, tritt die Normalisierung des Blutdrucks

innerhalb eines Monats ein und bleibt ohne Tachyphylaxie bestehen.

Bei Absetzen der Behandlung ist bezüglich des Bluthochdrucks kein Reboundeffekt zu beobachten.

Perindopril hat vasodilatatorische Eigenschaften und stellt die Elastizität der Hauptarterienstämme wieder her. Es korrigiert histomorphometrische Veränderungen in Widerstandsarterien und bewirkt eine Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie. Wenn nötig führt das Hinzufügen eines Thiaziddiuretikums zu additiven synergetischen Wirkungen.

Die Kombination eines Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmers mit einem Thiaziddiuretikum vermindert das bei Anwendung eines Diuretikums bestehende Risiko einer Hypokaliämie.

Für Indapamid:

Indapamid als Monotherapie hat eine blutdrucksenkende Wirkung, die 24 Stunden lang anhält. Diese Wirkung tritt bereits bei Dosierungen auf, bei denen die diuretischen Eigenschaften minimal sind.

Seine antihypertensive Wirkung ist proportional zu einer Verbesserung der arteriellen Compliance und einer Senkung des gesamten und des peripheren arteriellen Gefäßwiderstands. Indapamid reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Wenn eine bestimmte Dosierung eines Thiaziddiuretikums und eines thiazidverwandten Diuretikums überschritten wird, erreicht die blutdrucksenkende Wirkung ein Plateau, während sich die Nebenwirkungen weiter verstärken. Wenn die Behandlung nicht wirksam ist, sollte die Dosierung daher nicht angehoben werden.

Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass Indapamid kurz-, mittel- und langfristig bei Bluthochdruckpatienten:

- keine Wirkung auf den Lipidstoffwechsel hat: Triglyceride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin,
- keine Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel hat, selbst bei Hypertonikern mit Diabetes mellitus.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) – Daten aus klinischen Studien

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 Perindopril-Erbumin/Indapamid vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Zusammenhang mit Perindopril-Erbumin/Indapamid:

Die gleichzeitige Verabreichung von Perindopril und Indapamid hat im Vergleich zur separaten Verabreichung keinen Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften.

Für Perindopril:

Resorption und Bioverfügbarkeit

Perindopril wird nach oraler Verabreichung schnell resorbiert und die Spitzenkonzentration wird innerhalb einer Stunde erzielt. Die Plasmahalbwertszeit von Perindopril beträgt 1 Stunde. Da durch die Nahrungsaufnahme die Bildung von Perindoprilat verringert ist, und daher die Bioverfügbarkeit, sollte Perindopril-Erbumin oral als Einzeldosis am Morgen vor der Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von ungebundenem Perindoprilat beträgt etwa 0,2 l/kg. Perindoprilat wird zu 20 % an Plasmaproteine gebunden, vorwiegend an das Angiotensin-Converting-Enzym, allerdings ist dies konzentrationsabhängig.

Biotransformation

Perindopril ist ein Prodrug. 27 % der verabreichten Perindopril-Dosis erreichen das Blut in Form des aktiven Metaboliten Perindoprilat. Neben dem aktiven Perindoprilat bildet Perindopril 5 Metaboliten, die alle inaktiv sind. Die maximale Plasmakonzentration von Perindoprilat wird innerhalb von 3 bis 4 Stunden erzielt.

Elimination

Perindoprilat wird im Urin ausgeschieden und die terminale Halbwertszeit der ungebundenen Fraktion beträgt etwa 17 Stunden, so dass innerhalb von 4 Tagen ein Steady state erreicht wird.

Linearität/Nicht-Linearität

Es wurde eine lineare Beziehung zwischen der Perindopril-Dosis und der Plasma-Exposition nachgewiesen.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten und bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz ist die Elimination von Perindoprilat verringert.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Niereninsuffizienz ist abhängig vom Ausmaß der Beeinträchtigung (Kreatinin-Clearance) eine Dosisanpassung wünschenswert.

Dialysepatienten

Die Dialyse-Clearance von Perindoprilat beträgt 70 ml/min.

Zirrhosepatienten

Die Kinetik von Perindopril ist bei Zirrhosepatienten verändert: Die hepatische Clearance der Mutterverbindung wird um die

Hälfte reduziert. Allerdings ist die Menge an gebildetem Perindoprilat nicht vermindert, so dass keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Für Indapamid:

Resorption

Indapamid wird schnell und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Beim Menschen wird die maximale Plasmakonzentration etwa 1 Stunde nach oraler Verabreichung des Präparats erzielt.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt 79 %.

Biotransformation und Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 14 und 24 Stunden (durchschnittlich 18 Stunden). Eine wiederholte Verabreichung führt nicht zu einer Akkumulation. Die Elimination erfolgt im Wesentlichen über den Urin (70 % der Dosis) und Stuhl (22 %), und zwar in Form von inaktiven Metaboliten.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz unverändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Perindopril-Erbumin/Indapamid weist im Vergleich zu den Einzelbestandteilen eine leicht erhöhte Toxizität auf. Bei Ratten scheinen sich die renalen Ereignisse nicht zu verstärken. Jedoch wurde mit dieser Kombination (im Vergleich zur alleinigen Gabe von Perindopril) beim Hund eine Toxizität in Bezug auf das Verdauungssystem beobachtet und die toxische Wirkung auf das Muttertier scheint bei Ratten erhöht zu sein. Diese Nebenwirkungen treten jedoch erst bei Dosierungen auf, die im Vergleich zu den verwendeten therapeutischen Dosierungen einen sehr ausgeprägten Sicherheitsabstand aufweisen. Präklinische Studien, die separat mit Perindopril und Indapamid durchgeführt wurden, zeigten kein genotoxisches oder karzinogenes Potential. Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben keine Anzeichen einer Embryotoxizität oder Teratogenität. Auch die Fertilität war nicht beeinträchtigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Natriumhydrogencarbonat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC/PE/PVDC/Al) mit 30, 50, 90 oder 100 Tabletten in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatrix Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

73237.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. Juni 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
21. August 2012

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt