

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Coversum® Arginin 2,5 mg Filmtabletten
Coversum® Arginin 5 mg Filmtabletten
Coversum® Arginin 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Perindopril-Arginin.

Coversum Arginin 2,5 mg Filmtabletten:

Eine Filmtablette enthält 1,6975 mg Perindopril entsprechend 2,5 mg Perindopril-Arginin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
36,29 mg Lactose-Monohydrat.

Coversum Arginin 5 mg Filmtabletten:

Eine Filmtablette enthält 3,395 mg Perindopril entsprechend 5 mg Perindopril-Arginin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
72,58 mg Lactose-Monohydrat.

Coversum Arginin 10 mg Filmtabletten:

Eine Filmtablette enthält 6,790 mg Perindopril entsprechend 10 mg Perindopril-Arginin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
145,16 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Coversum Arginin 2,5 mg Filmtabletten:

Weißer, runder, konvexe Filmtablette.

Coversum Arginin 5 mg Filmtabletten:

Hellgrüne, längliche Filmtablette mit der Gravur  auf einer Seite und einer Einkerbung an beiden Rändern. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Coversum Arginin 10 mg Filmtabletten:

Grüne, runde, bikonvexe Filmtablette mit eingraviertem  auf einer und dem Firmenlogo  auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

**Coversum Arginin 2,5 mg Filmtabletten/
Coversum Arginin 5 mg Filmtabletten:**

- Hypertonie
Behandlung der Hypertonie
- Herzinsuffizienz
Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz
- Stabile koronare Herzkrankheit
Reduzierung des Risikos von kardialen Ereignissen bei Patienten mit vorangegangenen Myokardinfarkt und/oder Revascularisation.

Coversum Arginin 10 mg Filmtabletten:

- Hypertonie
Behandlung der Hypertonie
- Stabile koronare Herzkrankheit
Reduzierung des Risikos von kardialen Ereignissen bei Patienten mit vorangegangenen Myokardinfarkt und/oder Revascularisation.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis sollte den Erfordernissen des Patienten (siehe Abschnitt 4.4) und dem Ansprechen des Blutdrucks individuell angepasst werden.

Hypertonie

Coversum Arginin kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln angewandt werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt einmal täglich morgens 5 mg.

Bei Patienten mit stark aktiviertem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (insbesondere renovaskuläre Hypertonie, Salz- und/oder Volumenverlust, kardialer Dekompensation oder schwerer Hypertonie) kann es nach der Ersteinnahme zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen. Bei diesen Patienten wird eine Anfangsdosis von 2,5 mg empfohlen und die Therapie sollte unter ärztlicher Aufsicht begonnen werden.

Nach einem Monat kann die Dosis auf einmal täglich 10 mg erhöht werden.

Nach Therapiebeginn mit Coversum Arginin kann es zum Auftreten einer symptomatischen Hypotonie kommen, vor allem bei Patienten, die parallel mit Diuretika behandelt werden. Hier ist Vorsicht geboten, da diese Patienten ein Volumen- und/oder Elektrolytdefizit entwickeln können.

Falls möglich, sollte das Diuretikum 2 bis 3 Tage vor Behandlungsbeginn mit Coversum Arginin abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei hypertensiven Patienten, bei denen das Diuretikum nicht abgesetzt werden kann, sollte die Therapie mit Coversum Arginin mit einer Dosierung von 2,5 mg begonnen werden. Die Nierenfunktion und der Serumkaliumspiegel sollten überwacht werden. Die weitere Dosierung von Coversum Arginin sollte je nach Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden. Wenn nötig kann die Diuretikatherapie wieder aufgenommen werden.

Bei älteren Patienten sollte die Behandlung mit einer Dosis von 2,5 mg begonnen werden; nach einem Monat kann die Dosis in Abhängigkeit von der Nierenfunktion schrittweise auf 5 mg und dann, wenn nötig, auf 10 mg erhöht werden (siehe Tabelle 1).

Symptomatische Herzinsuffizienz

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Coversum Arginin, welches in der Regel mit einem nicht-kaliumsparenden Diuretikum und/oder Digoxin und/oder einem Beta-blocker kombiniert wird, unter strenger ärztlicher Überwachung mit einer Anfangsdosis von 2,5 mg morgens zu beginnen. Diese Dosis kann bei guter Verträglichkeit nach 2 Wochen auf einmal täglich 5 mg erhöht werden. Die Dosisanpassung hat nach den klinischen Erfordernissen des jeweiligen Patienten zu erfolgen.

Bei schwerer Herzinsuffizienz und bei anderen Hochrisiko-Patienten (Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Neigung zu Störungen des Elektrolythaushaltes; Patienten, die gleichzeitig mit Diuretika

und/oder Vasodilatoren behandelt werden), sollte die Behandlung unter sorgfältiger Beobachtung begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit einem hohen Risiko für symptomatische Hypotonie, z. B. Patienten mit Elektrolytdefizit mit oder ohne Hyponatriämie, hypovolämische Patienten oder solche nach hochdosierter Diuretikatherapie, sollten Coversum Arginin nach Möglichkeit erst nach Normalisierung dieser Zustände erhalten. Blutdruck, Nierenfunktion und Serumkaliumspiegel sollten sowohl vor als auch während der Behandlung mit Coversum Arginin engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Stabile koronare Herzkrankheit

Die Behandlung mit Coversum Arginin sollte mit einer Dosis von einmal täglich 5 mg über 2 Wochen eingeleitet werden und dann, in Abhängigkeit von der Nierenfunktion und bei guter Verträglichkeit der 5 mg-Dosis, auf einmal täglich 10 mg erhöht werden.

Ältere Patienten sollten eine Woche lang einmal täglich 2,5 mg einnehmen, dann in der nächsten Woche einmal täglich 5 mg, bevor die Dosierung auf einmal täglich 10 mg erhöht wird, in Abhängigkeit von der Nierenfunktion (siehe Tabelle 1 „Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion“). Die Dosis sollte nur erhöht werden, wenn die vorangegangene niedrigere Dosis gut vertragen wurde.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte auf der Grundlage der Kreatinin-Clearance entsprechend nachstehender Tabelle 1 erfolgen:

Tabelle 1:
Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Empfohlene Dosis
$Cl_{CR} \geq 60$	5 mg pro Tag
$30 < Cl_{CR} < 60$	2,5 mg pro Tag
$15 < Cl_{CR} < 30$	2,5 mg jeden zweiten Tag
Hämodialyse-Patienten* $Cl_{CR} < 15$	2,5 mg am Tag der Dialyse

* Die Dialyse-Clearance von Perindoprilat ist 70 ml/min.

Für Dialysepatienten wird die Einnahme nach der Dialyse empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung nötig (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Perindopril bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Daher wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen, Coversum Arginin einmal täglich morgens vor dem Essen einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen anderen ACE-Hemmer
- Angioödem in der Anamnese in Verbindung mit vorausgegangener ACE-Hemmer-Therapie (siehe Abschnitt 4.4)
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Gleichzeitige Anwendung von Coversum Arginin mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Gleichzeitige Anwendung mit Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Coversum Arginin darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5)
- Signifikante bilaterale Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei nur einer funktionsfähigen Niere (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Stabile koronare Herzkrankheit

Falls während des ersten Monats der Behandlung mit Perindopril eine (mehr oder weniger schwerwiegende) Episode instabiler Angina pectoris auftritt, ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen, bevor die Behandlung fortgesetzt wird.

Hypotonie

ACE-Hemmer können einen Blutdruckabfall verursachen. Symptomatische Hypotonie wird selten bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie beobachtet und tritt eher bei Patienten mit reduziertem Plasmavolumen, verursacht z.B. durch Diuretika, Kochsalzarme Diät, Dialyse, Diarrhö oder Erbrechen, oder solchen mit schwerer Renin-abhängiger Hypertonie auf (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Symptomatische Hypotonie wurde auch bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, mit oder ohne begleitende Niereninsuffizienz, beobachtet. Diese tritt am ehesten bei Patienten mit Herzinsuffizienz höherer Stadien auf, was sich in der Anwendung hochdosierter Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder einer funktionellen Einschränkung der Nierenfunktion widerspiegelt. Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine symptomatische Hypotonie sind zu Beginn der Therapie und bei der Dosisanpassung engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). 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, wenn nötig, kann eine isotonische Kochsalzlösung (intravenöse Infusion) gegeben werden. Eine vorübergehende Hypotonie ist keine Kontraindikation für die Fortsetzung der Behandlung, die problemlos wieder aufgenommen werden kann, sobald der Blutdruck nach einer Erhöhung des Plasmavolumens wieder angestiegen ist.

Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, die normo- oder hypoton sind, kann es unter Coversum Arginin zu einer weiteren Senkung des Blutdrucks kommen. Diese Wirkung ist vorhersehbar und für gewöhnlich kein Grund für einen Therapieabbruch. Kommt es zur symptomatischen Hypotonie, sollte eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Behandlung mit Coversum Arginin in Erwägung gezogen werden.

Aorten- oder Mitralklappenstenose/Hypertrophe Kardiomyopathie

Wie andere ACE-Hemmer ist Coversum Arginin bei Patienten mit Mitralklappenstenose und einer Abflussbehinderung aus dem linken Ventrikel wie Aortenstenose oder hypertrophe Kardiomyopathie vorsichtig anzuwenden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) ist die Anfangsdosis von Perindopril entsprechend der Kreatinin-Clearance des Patienten (siehe Abschnitt 4.2) sowie in Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten auf die Therapie anzupassen. Regelmäßige Überwachung von Kalium und Kreatinin ist bei diesen Patienten notwendig (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz kann ein durch den Beginn einer Therapie mit ACE-Hemmern ausgelöster Blutdruckabfall zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Eine akute, für gewöhnlich reversible Niereninsuffizienz wurde in solchen Fällen beobachtet.

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 diesen Patienten muss die Therapie unter strenger medizinischer Überwachung mit niedrigen Initialdosen und sorgfältiger Dosistitration begonnen werden. Diuretika können ein zusätzlicher Risikofaktor sein; sie müssen abgesetzt und die Nierenfunktion während der ersten Behandlungswochen mit Coversum Arginin kontrolliert werden.

Bei einigen Bluthochdruckpatienten ohne vorbestehende manifeste Nierengefäßkrankung kam es zu einem leichten und vorübergehenden Anstieg des Serumharn-

stoffs und des Serumkreatinins, vor allem wenn Coversum Arginin gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wurde. Dies tritt eher bei Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung auf. Eine Dosisreduktion und/oder Therapieabbruch des Diuretikums und/oder Coversum Arginin können notwendig sein.

Hämodialyse-Patienten

Es liegen Berichte über anaphylaktoide Reaktionen bei Patienten vor, die unter Therapie mit ACE-Hemmern eine Dialyse mit high-flux-Membranen erhielten. Bei solchen Patienten sollte eine andere Dialysemethode beziehungsweise ein Antihypertensivum mit anderem Wirkansatz erwogen werden.

Nierentransplantation

Für Patienten nach einer Nierentransplantation liegen keine Daten zur Anwendung von Coversum Arginin vor.

Renovaskuläre Hypertonie

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

Überempfindlichkeit/Angioödem

Ein Angioödem des Gesichts, der Gliedmaßen, Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes wurde in seltenen Fällen bei Patienten, die mit ACE-Hemmern einschließlich Coversum Arginin behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung auftreten. In solchen Fällen muss Coversum Arginin unverzüglich abgesetzt und der Patient sorgfältig überwacht werden, bis die Symptome vollständig abgeklungen sind. Bei Schwellungen, die auf Gesicht und Lippen beschränkt waren, war der Verlauf im Allgemeinen ohne Behandlung rückläufig, wobei Antihistaminika zur Linderung der Symptome hilfreich waren.

In Verbindung mit einem Kehlkopfödem kann das Angioödem tödlich sein. Wenn Zunge, Glottis oder der Kehlkopf betroffen sind und somit die Gefahr einer Atemwegsobstruktion besteht, müssen sofort die entsprechenden Notfallmaßnahmen getroffen werden. Dies kann die Verabreichung von Adrenalin beinhalten und/oder Maßnahmen zur Atemwegssicherung. 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 ACE-Hemmern bestehen (siehe Abschnitt 4.3).

Selten wurde von einem intestinalen Angioödem bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten berichtet. Diese Patienten litten unter abdominalen Schmerzen (mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen); in manchen

Fällen trat dabei vorher kein Angioödem im Gesicht auf und die C1-Esterase-Spiegel waren normal. Das Angioödem wurde mit Untersuchungsmethoden einschließlich abdominaler CT-Untersuchung, Ultraschall oder während einer Operation diagnostiziert; die Symptome 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.

Aufgrund des erhöhten Risikos eines Angioödems ist die Kombination von Perindopril mit Sacubitril/Valsartan kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Perindopril-Dosis begonnen werden. Nach Absetzen der Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf die Therapie mit Perindopril erst 36 Stunden nach der letzten Sacubitril/Valsartan-Dosis begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern mit NEP-Inhibitoren (z.B. Racecadotril), mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Gliptinen (z.B. Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin) kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z.B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Gliptinen (z.B. Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin) bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

Anaphylaktoide Reaktionen bei LDL-Apherese

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

Anaphylaktische Reaktionen bei Desensibilisierung

Bei Anwendung von ACE-Hemmern im Rahmen einer Desensibilisierung (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.

Leberinsuffizienz

Selten wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Zusammenhang gebracht, das mit cholestatischem Ikterus beginnt, sich zu einer schweren hepatischen Nekrose entwickelt und manchmal zum Tod führt. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt. Patienten, die unter ACE-Hemmer-Therapie eine Gelbsucht entwickeln oder deutlich erhöhte Leberenzymwerte zeigen, müssen den ACE-Hemmer absetzen und einer entsprechenden Nachbehandlung unterzogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

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. Perindopril sollte bei Patienten mit kollagenösen vaskulären Erkrankungen, immunsuppressiver Therapie, Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid oder einer Kombination dieser komplizierenden Faktoren nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden, vor allem, wenn eine Einschränkung der Nierenfunktion besteht. Manche dieser Patienten entwickelten eine schwere Infektion, die einzeln auch auf intensive Antibiotikatherapie nicht ansprach. Falls Perindopril bei solchen Patienten angewendet wird, wird geraten, die Leukozytenzahl regelmäßig zu überprüfen und die Patienten anzuhalten, jegliche Anzeichen einer Infektion (z.B. Halsentzündung, Fieber) zu melden.

Ethnische Unterschiede

Die Inzidenz für ein Angioödem ist bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe höher als bei Patienten anderer Hautfarbe. Es besteht die Möglichkeit, dass Perindopril, wie auch andere ACE-Hemmer, den Blutdruck bei schwarzen Patienten weniger senkt 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 berichtet. 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 Coversum Arginin die Bildung von Angiotensin II infolge einer kompensatorischen Renin-Freisetzung hemmen. Die Behandlung sollte daher einen Tag vor dem chirurgischen Eingriff abgesetzt werden. Eine Hypotonie, die auf einen derartigen Mechanismus zurückgeführt wird, kann durch Volumenexpansion behoben werden.

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), nicht eingestelltem Diabetes mellitus oder zwischenzeitlichen Vorkommnissen, besonders Dehydratation, akuter kardialer Dekom-

pensation, metabolischer Acidose und der gleichzeitigen Einnahme von kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplereon, Triamteren oder Amilorid), 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) 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. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen. Wenn die gleichzeitige Einnahme der o. g. Arzneimittel angemessen erscheint, sollten diese mit Vorsicht angewandt und der Serumkaliumspiegel häufig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Diabetiker

Bei Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollte der Blutzuckerspiegel während des ersten Therapiemonates mit einem ACE-Hemmer engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Lithium

Eine Kombination von Lithium und Perindopril ist generell nicht empfehlenswert (siehe Abschnitt 4.5).

Kaliumsparende Arzneimittel, Kaliumsupplemente oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

Die Kombination von Perindopril mit kaliumsparenden Arzneimitteln, Kaliumsupplementen oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln ist generell nicht empfehlenswert (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Primärer Hyperaldosteronismus

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

Schwangerschaft

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

Sonstige Bestandteile

Da die Tabletten Lactose enthalten, sollten Patienten mit den seltenen Erbkrankheiten wie Galactose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder absolutem Lactase-Mangel dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natriumgehalt

Coversum Arginin 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) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen:

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

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

Arzneimittel, die eine Hyperkaliämie induzieren:

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen

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

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.

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.

Von folgenden Kombinationen wird abgeraten (siehe Abschnitt 4.4):

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.

Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-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-Antagonisten mit einer erhöhten Häufigkeit an Hypotonie, Synkope, Hyperkaliämie und einer Verschlechterung der Nierenfunktion (einschließlich akuten Nierenversagens) verbunden ist, im Vergleich zur alleinigen Anwendung eines Inhibitors des RAAS. Eine duale Blockade (z.B. durch Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Antagonisten) sollte auf bestimmte Einzelfälle mit engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion, des Kalium-

Spiegels und des Blutdrucks beschränkt werden.

Estramustin:

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten unerwünschter Wirkungen wie z.B. eines Angioödems.

Kaliumsparende Diuretika (z.B. Triamteren, Amilorid), Kalium(salze):

Hyperkaliämie (potentiell lebensbedrohlich), vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion (additive Wirkung).

Die Kombination von Perindopril mit den oben genannten Arzneimitteln wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Falls dennoch eine Kombinationstherapie angezeigt ist, sollte sie mit Vorsicht angewendet und der Serumkaliumspiegel häufig kontrolliert werden.

Zur gleichzeitigen Anwendung von Spironolacton bei Herzinsuffizienz, siehe unten.

Lithium:

Bei gleichzeitiger Einnahme von Lithium mit ACE-Hemmern wurde über reversible Erhöhungen des Serumlithiumspiegels und Toxizität berichtet. Eine Therapie mit Perindopril und Lithium wird nicht empfohlen. Falls diese Kombination jedoch notwendig ist, sollte der Lithiumspiegel im Serum sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen:

Antidiabetika (Insuline, orale Antidiabetika):

Epidemiologische Studien lassen vermuten, dass die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin, orale hypoglykämische Stoffe) eine gesteigerte Blutzuckersenkung mit Risiko einer Hypoglykämie verursachen kann. Dieses Phänomen scheint während der ersten Wochen einer Kombinationstherapie und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eher aufzutreten.

Baclofen:

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

Diuretika (außer kaliumsparende Diuretika):

Bei Patienten unter einer Diuretikatherapie kann insbesondere der 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 vorrangigere Diuretikatherapie zu Salz-/Volumenverlust geführt hat, sollte entweder das Diuretikum vor Beginn der ACE-Hemmer-Behandlung abgesetzt werden und dann ggf. zusätzlich ein nicht-kaliumsparendes Diuretikum angewendet werden, oder die ACE-Hemmer-Therapie mit niedriger Dosis begonnen und dann allmählich gesteigert werden.

Bei **herzinsuffizienten Patienten**, die mit Diuretika behandelt werden, sollte die Behandlung mit einem ACE-Hemmer mit sehr

niedriger Dosis begonnen werden. Wenn möglich, sollte vorher die Dosis des nicht-kaliumsparenden Diuretikums reduziert werden.

In jedem Fall sollte die Nierenfunktion (Serum-Kreatinin) in den ersten Wochen einer ACE-Hemmer-Behandlung überwacht werden.

Kaliumsparende Diuretika (Eplerenon, Spironolacton):

Kombination von Eplerenon oder Spironolacton (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 Ejektionsfraktion von < 40 % und vorangegangener Therapie mit ACE-Hemmern und Schleifen-diuretika 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.

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure ≥ 3 g/Tag:

Die gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern 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 ACE-Hemmern und NSAR kann das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion einschließlich akuten Nierenversagens und eines erhöhten Kaliumspiegels steigern, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion. Diese Kombination sollte daher vor allem bei älteren Patienten mit Vorsicht angewandt werden. Die Patienten sollten gut hydratisiert sein und die Nierenfunktion sollte nach Beginn der Kombinationstherapie sowie danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

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.

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika:

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Anästhetika, trizyklischer Antidepressiva und Antipsychotika mit ACE-Hemmern kann eine weitere Blutdrucksenkung verursachen (siehe Abschnitt 4.4).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Es ist bekannt, dass 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 auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Coversum Arginin in der Stillzeit vorliegen, wird Coversum Arginin 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.

Fertilität

Es sind keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder Fertilität bekannt.

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

Coversum Arginin hat keinen direkten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, aber bei bestimmten Patienten können im Zusammenhang mit dem Absinken des

Blutdrucks individuelle Reaktionen auftreten, vor allem zu Beginn der Behandlung oder bei Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln.

Infolgedessen kann die Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vermindert sein.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Das Sicherheitsprofil von Perindopril stimmt mit dem Sicherheitsprofil der ACE-Hemmer überein:

Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit Perindopril waren: Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien, Vertigo, Sehstörungen, Tinnitus, Hypotonie, Husten, Dyspnoe, abdominale Schmerzen, Verstopfung, Diarrhö, Geschmacksstörungen, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Pruritus, Hautausschlag, Muskelkrämpfe und Asthenie.

b) Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien und/oder nach Markteinführung mit Perindopril beobachtet 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).

Siehe Tabelle auf Seite 6

Klinische Studien:

In der randomisierten Phase der EUROPA-Studie wurden nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfasst. Bei nur wenigen Patienten traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf: Bei 16 (0,3%) der 6.122 Perindopril-Patienten und bei 12 (0,2%) der 6.107 Placebo-Patienten. Unter den Perindopril-Patienten wurde bei 6 Patienten Hypotonie, bei 3 Patienten Angioödem und bei einem Patienten plötzlicher Herzstillstand beobachtet. Unter Perindopril brachen mehr Patienten die Studie aufgrund von Husten, Hypotonie oder anderen Unverträglichkeiten vorzeitig ab als unter Placebo; 6,0% (n = 366) gegenüber 2,1% (n = 129).

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, www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung beim Menschen liegen nur begrenzte Daten vor. Zu den Symptomen, die mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern in Verbindung gebracht wurden, zählen Hypotonie, Kreislaufchock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpationen, Bradykardie, Schwindel, Angst und Husten.

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie	Gelegentlich*
	Agranulozytose oder Panzytopenie	Sehr selten
	Hämoglobin und Hämatokrit erniedrigt	Sehr selten
	Leukopenie/Neutropenie	Sehr selten
	hämolytische Anämie bei Patienten mit angeborenem G6PD-Mangel (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
	Thrombozytopenie	Sehr selten
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	Gelegentlich*
Psychiatrische Erkrankungen	Depression	Gelegentlich*
	Stimmungsschwankungen	Gelegentlich
	Schlafstörungen	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	Häufig
	Kopfschmerzen	Häufig
	Parästhesie	Häufig
	Vertigo	Häufig
	Schläfrigkeit	Gelegentlich*
	Synkope	Gelegentlich*
	Verwirrtheit	Sehr selten
Augenerkrankungen	Sehstörungen	Häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	Häufig
Herzerkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich*
	Tachykardie	Gelegentlich*
	Angina pectoris (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
	Arrhythmie	Sehr selten
	Myokardinfarkt, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
Gefäßerkrankungen	Hypotonie (und Folgeerscheinungen einer Hypotonie)	Häufig
	Vaskulitis	Gelegentlich*
	Flush	Selten*
	Schlaganfall, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
	Raynaud-Phänomen	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Häufig
	Dyspnoe	Häufig
	Bronchospasmus	Gelegentlich
	eosinophile Pneumonie	Sehr selten
	Rhinitis	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	abdominale Schmerzen	Häufig
	Verstopfung	Häufig
	Diarrhö	Häufig
	Geschmacksstörungen	Häufig
	Dyspepsie	Häufig
	Übelkeit	Häufig
	Erbrechen	Häufig
	Mundtrockenheit	Gelegentlich
	Pankreatitis	Sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis, entweder zytolytisch oder cholestatisch (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten

Die Behandlung der Wahl bei Überdosierung ist die Infusion von Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%). 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, Serum-elektrolyte und Kreatinin-Konzentrationen sollten kontinuierlich überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer, rein
 ATC-Code: C09A A04

Wirkmechanismus

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 wirkt durch seinen aktiven Metaboliten, das Perindoprilat, während die anderen Metaboliten *in vitro* keine Hemmung der ACE-Aktivität zeigen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Hypertonie

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. Perindopril senkt den peripheren Gefäßwiderstand und dadurch den Blutdruck. Infolgedessen steigt die periphere Durchblutung an, jedoch ohne Effekt auf die Herzfrequenz. In der Regel steigt der renale Blutfluss an, während die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) normalerweise unverändert bleibt. Die maximale blutdrucksenkende Wirkung wird 4 bis 6 Stunden nach einmaliger Einnahme erreicht und bleibt mindestens 24 Stunden lang bestehen: die Trough-Wirksamkeit liegt bei 87 – 100 % der Peak-Wirksamkeit.

Die Abnahme des Blutdrucks erfolgt rasch. Bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, wird eine Normalisierung des Blutdrucks innerhalb eines Monats erreicht

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Häufig
	Ausschlag	Häufig
	Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich
	Angioödem des Gesichts, der Gliedmaßen, Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis und/ oder des Kehlkopfes (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich
	Lichtempfindlichkeitsreaktionen	Gelegentlich*
	Pemphigus	Gelegentlich*
	Schwitzen	Gelegentlich
	Verschlimmerung einer Psoriasis	Selten*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe	Häufig
	Arthralgie	Gelegentlich*
	Myalgie	Gelegentlich*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Niereninsuffizienz	Gelegentlich
	akutes Nierenversagen	Selten
	Anurie/Oligurie	Selten*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	erektile Dysfunktion	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Häufig
	Thoraxschmerzen	Gelegentlich*
	Unwohlsein	Gelegentlich*
	Periphere Ödeme	Gelegentlich*
	Fieber	Gelegentlich*
Untersuchungen	Blutharnstoff erhöht	Gelegentlich*
	Kreatinin im Blut erhöht	Gelegentlich*
	Bilirubin im Blut erhöht	Selten
	Leberenzymwerte erhöht	Selten
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Stürze	Gelegentlich*

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

und bleibt ohne Auftreten einer Tachyphylaxie bestehen. Der Abbruch der Behandlung führt zu keinem Rebound-Effekt. Perindopril reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie. Die vasodilatatorischen Eigenschaften von Perindopril wurden beim Menschen bestätigt. Es verbessert die Elastizität der großen Arterien und verringert das Media-Lumen-Verhältnis kleiner Arterien.

Eine zusätzliche Therapie mit einem Thiazid-diuretikum verursacht einen additiven Synergismus. Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiazid vermindert auch das Risiko der durch die Diuretika-therapie induzierten Hypokaliämie.

Herzinsuffizienz

Perindopril reduziert die Herzarbeit durch Senkung der Vorlast und Nachlast.

Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz belegten:

- eine Abnahme des links- und rechtsventrikulären Füllungsdruckes
- eine Reduktion des gesamten peripheren vaskulären Widerstands
- ein gesteigertes Herzminutenvolumen und einen verbesserten Herzindex.

In vergleichenden Studien war die erste Gabe von 2,5 mg Perindopril-Arginin bei Patienten mit leichter bis mäßiger Herzin-

suffizienz nicht mit einer signifikanten Blutdrucksenkung im Vergleich zu Placebo verbunden.

Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit

Die EUROPA-Studie ist eine multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie über den Zeitraum von 4 Jahren.

12.218 Patienten im Alter von über 18 Jahren wurden randomisiert: 6.110 Patienten erhielten 8 mg Perindopril-Erbumin (entsprechend 10 mg Perindopril-Arginin) und 6.108 Patienten Placebo. Bei der Studienpopulation lag nachweislich eine koronare Herzkrankheit ohne klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz vor. Insgesamt hatten 90 % der Patienten bereits einen vorangegangenen Myokardinfarkt und/oder eine Revaskularisation der Koronarien. Die meisten Patienten erhielten die Studienmedikation zusätzlich zur bestehenden Therapie mit Thrombozytenaggregations-Hemmern, Lipidsenkern und Betablockern.

Primärer Endpunkt zur Wirksamkeit war die Kombination aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht letalem Myokardinfarkt und/oder Herzstillstand mit erfolgreicher Reanimation. Die Behandlung mit einmal täglich 8 mg Perindopril-Erbumin (entsprechend 10 mg Perindopril-Arginin) führte zu einer signifikanten absoluten Reduktion beim primären

Endpunkt von 1,9 % (relative Risikoreduktion von 20 %, 95 % Konfidenzintervall [9,4; 28,6] – p < 0,001).

Bei Patienten mit Myokardinfarkt und/oder einer Revaskularisation in der Anamnese war eine absolute Reduktion von 2,2 % entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 22,4 % (95 % Konfidenzintervall [12,0; 31,6] – p < 0,001) im primären Endpunkt verglichen mit Placebo zu beobachten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Perindopril bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. In einer offenen, nicht-vergleichenden klinischen Studie erhielten 62 Kinder im Alter von 2 bis 15 Jahren mit Hypertonie und einer glomerulären Filtrationsrate > 30 ml/min/1,73 m² eine durchschnittliche Dosis von 0,07 mg/kg Perindopril. Die Dosierung wurde je nach Patientenprofil und Ansprechen des Blutdrucks bis hin zu einer maximalen Dosis von 0,135 mg/kg/Tag individuell angepasst.

59 Patienten beendeten den Studienzeitraum von drei Monaten. 36 Patienten beendeten die Verlängerung der Studie, d.h. sie wurden über mindestens 24 Monate nachbeobachtet (mittlere Studiendauer: 44 Monate).

Systolischer und diastolischer Blutdruck blieben bei mit anderen Antihypertensiva vorbehandelten Patienten von Studienbeginn bis zur abschließenden Untersuchung stabil, bei therapienaiven Patienten wurde der Blutdruck gesenkt.

Mehr als 75 % der Kinder hatten bei ihrer Abschlussuntersuchung sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck unterhalb des 95. Perzentils.

Die Sicherheit stimmt mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Perindopril überein.

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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Perindopril wird nach oraler Einnahme schnell resorbiert und die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb 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 Plasma-Proteine, 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.

Spezielle Patientengruppen

Die Elimination von Perindoprilat ist bei älteren Patienten und auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz verlangsamt. Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz, abhängig vom Grad der Insuffizienz (Kreatinin-Clearance), sollte angestrebt werden.

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

Die Pharmakokinetik von Perindopril ist bei Patienten mit Zirrhose verändert: die hepa-

tische 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 sowie 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur chronischen oralen Toxizität (Ratten und Affen) ist das Zielorgan die Niere mit reversibler Schädigung.

Mutagenität wurde weder *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 unerwünschte Effekte in der späten fetalen Entwicklung verursachen, die bei Nagern und Kaninchen zum Tod des Feten und kongenitalen Effekten führen: Nierenschäden sowie eine erhöhte peri- und postnatale Mortalität wurden beobachtet. Die Fertilität war weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten beeinträchtigt.

In Langzeitstudien bei Ratten und Mäusen wurde keine Karzinogenität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

**Coversum Arginin 2,5 mg Filmtabletten/
 Coversum Arginin 5 mg Filmtabletten/
 Coversum Arginin 10 mg Filmtabletten:**

Kern:

Lactose-Monohydrat
 Magnesiumstearat (E 470B)
 Maltodextrin
 hochdisperses, hydrophobes Siliciumdioxid
 Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
 (Ph. Eur.)

Filmüberzug:

Glycerol (E 422a)
 Hypromellose (E 464)
 Macrogol 6000
 Magnesiumstearat (E 470B)
 Titandioxid (E 171)

**Coversum Arginin 5 mg Filmtabletten/
 Coversum Arginin 10 mg Filmtabletten:**
 Zusätzlich Chlorophyll-Kupfer-Komplex
 (E 141ii).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Tablettenbehältnis zum Schutz vor Feuchtigkeit fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißes Tablettenröhrchen aus Polypropylen, ausgestattet mit einem Durchflussverminderer aus Polyethylen und einem weiß-opaken Verschluss, der ein Trockenmittel enthält.

Coversum Arginin 2,5 mg Filmtabletten:
 Faltschachteln mit 30 Tabletten [N 1]

Faltschachteln mit 100 (2 Röhrchen zu 50) Tabletten [N 3]

Coversum Arginin 5 mg Filmtabletten:
 Faltschachteln mit 30 Tabletten [N 1]

Faltschachteln mit 100 (2 Röhrchen zu 50) Tabletten [N 3]

Coversum Arginin 10 mg Filmtabletten:
 Faltschachteln mit 30 Tabletten [N 1]

Faltschachteln mit 100 (2 Röhrchen zu 50) Tabletten [N 3]

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

Coversum Arginin 2,5 mg Filmtabletten:
 62270.00.00

Coversum Arginin 5 mg Filmtabletten:
 62270.01.00

Coversum Arginin 10 mg Filmtabletten:
 62270.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 14/09/2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 25/11/2009

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt