

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma® 4 mg/1,25 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 4,00 mg Perindopril-Erbumin, entsprechend 3,338 mg Perindopril, und 1,25 mg Indapamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 84,7 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, längliche, bikonvexe Tablette mit der Prägung PI auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie; Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma ist für Patienten angezeigt, deren Blutdruck unter Monotherapie mit Perindopril nicht ausreichend eingestellt werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

1 Tablette Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma ist pro Tag als Einmalgabe, vorzugsweise am Morgen und vor einer Mahlzeit einzunehmen.

Falls möglich, wird eine individuelle Dosistitration der Einzelwirkstoffe empfohlen. Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma 4 mg/1,25 mg sollte angewendet werden, wenn der Blutdruck unter Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma 2 mg/0,625 mg Tabletten (sofern erhältlich) nicht ausreichend eingestellt werden kann. Insoweit dies klinisch sinnvoll erscheint, kann eine direkte Umstellung von einer Monotherapie auf die Perindopril-Indapamid-Kombination erwogen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

Die Behandlung sollte nach einer Prüfung des Ansprechens des Blutdrucks und der Nierenfunktion eingeleitet werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4)

Die Behandlung ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min) kontraindiziert.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) wird empfohlen, die Behandlung in der für die freie Kombination angebrachten Dosierung zu beginnen.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von mindestens 60 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die übliche medizinische Überwachung sollte engmaschige Kontrollen der Kreatinin- und Kaliumwerte umfassen.

Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2)

Die Behandlung ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert.

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perindopril-Erbumin/Indapamid wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor. Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma darf bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

Perindopril

- Überempfindlichkeit gegen Perindopril oder andere ACE-Hemmer
- Angioödem (Quincke-Ödem) in Verbindung mit einer früheren ACE-Hemmer-Therapie in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.4)
- hereditäres/idiopathisches Angioödem
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma 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 Nierenarterie bei nur einer funktionsfähigen Niere (siehe Abschnitt 4.4)

Indapamid

- Überempfindlichkeit gegen Indapamid oder andere Sulfonamide
- stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min)
- hepatische Enzephalopathie
- stark eingeschränkte Leberfunktion
- Hypokaliämie
- Die Anwendung dieses Arzneimittels in Kombination mit nicht-antiarrhythmischen Substanzen, die Torsades de pointes hervorrufen, wird grundsätzlich nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma Tabletten

- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Aufgrund des Fehlens ausreichender therapeutischer Erfahrung darf Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma nicht angewendet werden bei:

- Dialysepatienten
- Patienten mit unbehandelter dekompensierter Herzinsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für Perindopril und Indapamid

Lithium

Eine gleichzeitige Behandlung mit Lithium und der Kombination von 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 Salzersatzmittel

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

Neutropenie/Agranulozytose/Thrombozytopenie/Anämie

Bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten wurden Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, die keine sonstigen komplizierenden Faktoren aufweisen, ist das Auftreten von Neutropenien selten. Perindopril sollte bei Patienten, die an vaskulärer Kollagenkrankheit leiden, unter immunsuppressiver Therapie stehen, mit Allopurinol oder Procainamid behandelt werden oder eine Kombination dieser komplizierenden Faktoren aufweisen, mit äußerster Vorsicht angewendet werden, insbesondere wenn bereits eine Nierenfunktionsstörung besteht. Bei manchen dieser Patienten kam es zu schwerwiegenden Infektionen, die in einigen wenigen Fällen nicht auf intensive antibiotische Therapie ansprachen. Falls Perindopril bei solchen Patienten angewendet wird, ist eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl angezeigt, und die Patienten sollten angewiesen werden, jegliche Infektionszeichen (z. B. Halsschmerzen, Fieber) zu berichten (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

Bei mit ACE-Hemmern einschließlich Perindopril behandelten Patienten wurden in seltenen Fällen Angioödem des Gesichts, der Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes berichtet. Diese Möglichkeit besteht während des gesamten Therapieverlaufs. In derartigen Fällen sollte Perindopril sofort abgesetzt und eine adäquate Überwachung des Patienten eingeleitet werden, um sicherzustellen, dass der Patient erst nach vollständigem Abklingen der Symptomatik entlassen wird.

In Fällen, in denen die Schwellung auf Gesicht und Lippen begrenzt war, kam es in der Regel ohne Behandlung zu einer Normalisierung, wenngleich sich Antihistaminika zur Symptomlinderung als nützlich erwiesen haben.

Ein Angioödem mit Kehlkopfödem kann tödlich verlaufen. Wenn eine Beteiligung von Zunge, Glottis oder Kehlkopf gegeben ist, die zur Verlegung der Atemwege führen könnte, ist umgehend eine geeignete Therapie einzuleiten, die gegebenenfalls die subkutane Gabe von Epinephrinlösung 1:1.000 (0,3–0,5 ml) und/oder Maßnahmen zur Offenhaltung der Atemwege umfassen kann.

Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe, die ACE-Hemmer erhielten, wurde über ein im Vergleich zu Patienten nicht schwarzer Hautfarbe gehäuftes Auftreten von Angioödem berichtet.

Bei Patienten mit einem nicht in Verbindung mit ACE-Hemmer-Therapie aufgetretenen Angioödem in der Krankengeschichte könnte ein erhöhtes Risiko des Auftretens eines Angioödems unter Behandlung mit einem ACE-Hemmer bestehen (siehe Abschnitt 4.3).

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/Indapamid - 1 A Pharma begonnen werden. Eine Behandlung mit Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems (z. B. Anschwellen der Luftwege oder Zunge, mit oder ohne Beeinträchtigung der Atemfunktion) führen (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

Intestinale Angioödeme wurden bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten selten berichtet. Die betroffenen Patienten klagten über abdominale Schmerzen (mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen); in einigen Fällen fehlten ein vorausgehendes Gesichtsoedem und Veränderungen des C-1-Esterase-Spiegels. Das Angioödem wurde durch Maßnahmen wie Bauch-CT bzw. Ultraschall oder intraoperativ diagnostiziert, und die Symptome klangen nach Absetzen des ACE-Hemmers ab. Ein intestinales Angioödem sollte bei Patienten unter ACE-Hemmern, die über abdominale Schmerzen klagen, als Differentialdiagnose berücksichtigt werden.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer Desensibilisierung

Es liegen vereinzelte Berichte über mit ACE-Hemmern behandelte Patienten vor, bei denen es während einer Desensibilisierungstherapie mit Hymenopterengift (Bienen- bzw. Wespengift) zu anhaltenden, lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen gekommen ist. Die Gabe von ACE-Hemmern sollte bei Allergikern, die sich einer Desensibilisierung unterziehen, mit Vorsicht erfolgen und bei solchen, die eine Immuntherapie mit Insektengift erhalten, vermieden werden. Bei Patienten, die sowohl eine ACE-Hemmer- als auch eine Desensibilisierungstherapie benötigen, kann diesen Reaktionen jedoch durch vorübergehendes Absetzen des ACE-Hemmers über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden vor der Desensibilisierungsbehandlung vorgebeugt werden.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese

In seltenen Fällen sind bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten während einer Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Apherese mit Dextransulfat lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen aufgetreten. Diese Reaktionen ließen sich durch vorübergehendes Absetzen des ACE-Hemmers vor jeder Apheresesitzung vermeiden.

Hämodialyse-Patienten

Es liegen Berichte über anaphylaktoide Reaktionen bei Patienten vor, die einer Dialyse mit High-Flux-Membranen (z. B. AN 69®) unterzogen und gleichzeitig mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden. Bei solchen Patienten sollte eine andere Art von Dialysmembran oder ein Antihypertonikum aus einer anderen Wirkstoffklasse verwendet 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).

Für Indapamid

Hepatische Enzephalopathie

Bei Vorliegen einer eingeschränkten Leberfunktion können Thiazide und thiazidähnliche Diuretika eine hepatische Enzephalopathie hervorrufen. Wenn dies geschieht, ist das Diuretikum sofort abzusetzen.

Photosensibilität

Fälle von Photosensibilitätsreaktionen wurden mit Thiaziden und thiazidähnlichen Diuretika berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn während der Behandlung eine Photosensibilitätsreaktion auftritt, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Falls eine erneute Verabreichung des Diuretikums für notwendig erachtet wird, wird empfohlen, dem Sonnenlicht oder künstlicher UVA-Strahlung ausgesetzte Hautbereiche zu schützen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für Perindopril und Indapamid

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Behandlung ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von weniger als 30 ml/min) kontraindiziert.

Bei bestimmten hypertonen Patienten ohne augenscheinliche vorbestehende Nierenschädigung, deren Nierenfunktionswerte im Blut auf eine funktionelle Niereninsuffizienz hinweisen, sollte die Behandlung abgebrochen und eventuell in einer niedrigeren Dosierung oder mit nur einem Wirkstoff wieder aufgenommen werden.

Bei solchen Patienten sollte die übliche medizinische Beobachtung engmaschige Kontrollen der Kalium- und Kreatinin-Spiegel umfassen, die nach 2-wöchiger Behandlung und anschließend während der stabilen Therapie alle 2 Monate durchzuführen sind. Nierenversagen wurde hauptsächlich bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder vorbestehender Nierenfunktionsstörung einschließlich Nierenarterienstenose berichtet.

Das Arzneimittel wird im Fall einer bilateralen Nierenarterienstenose oder bei Patienten mit nur einer funktionstüchtigen Niere im Allgemeinen nicht empfohlen.

Hypotonie, Wasser- und Elektrolytmangel

Bei vorbestehendem Natriummangel (insbesondere bei Patienten mit Nierenarterienstenose) besteht das Risiko plötzlich eintretender Hypotonien. Daher sollte eine systematische Untersuchung auf klinische Zeichen eines Wasser- und Elektrolytmangels erfolgen, der in Zusammenhang mit einer interkurrenten Episode von Durchfall oder Erbrechen auftreten kann. Bei solchen Patienten sollten die Elektrolyte im Plasma regelmäßig kontrolliert werden.

Ausgeprägte Hypotonie kann das Anlegen einer intravenösen Infusion von isotonischer Kochsalzlösung erfordern.

Vorübergehende Hypotonie stellt keine Kontraindikation für das Fortsetzen der Behandlung dar. Nach Wiederherstellung eines ausreichenden Blutvolumens und Blutdrucks kann die Behandlung entweder in reduzierter Dosierung oder mit nur einem Wirkstoff wieder aufgenommen werden.

Kaliumspiegel

Die Kombination von Perindopril und Indapamid verhindert nicht das Auftreten einer Hypokaliämie, insbesondere bei Diabetikern oder Patienten mit Niereninsuffizienz. Wie bei allen Antihypertonika, in Kombination mit einem Diuretikum, sollte eine regelmäßige Kontrolle der Kaliumspiegel im Plasma erfolgen.

Für Perindopril

Husten

In Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über trockenen Husten berichtet. Dieser zeichnet sich durch seine Persistenz und sein Verschwinden nach Absetzen der Behandlung aus. Beim Auftreten dieses Symptoms ist eine iatrogene Ätiologie in Betracht zu ziehen. Falls die Verschreibung eines ACE-Hemmers dennoch bevorzugt wird, kann eine Fortsetzung der Behandlung erwogen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perindopril als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht nachgewiesen.

Risiko von arterieller Hypotonie und/oder Niereninsuffizienz (bei Herzinsuffizienz, Wasser- und Elektrolytmangel o. ä.)

Bei Patienten mit niedrigem Ausgangsblutdruck, Nierenarterienstenose, dekompensierter Herzinsuffizienz oder Zirrhose mit Ödemen und Aszites wurde insbesondere während eines hochgradigen Wasser- und Elektrolytmangels (strenge natriumfreie Diät oder längerfristige diuretische Behandlung) eine ausgeprägte Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems beobachtet.

Die Blockade dieses Systems mit einem ACE-Hemmer kann daher insbesondere bei der erstmaligen Verabreichung sowie während der ersten beiden Behandlungswochen einen plötzlichen Blutdruckabfall und/oder einen Anstieg des Kreatinin-Spiegels im Plasma hervorrufen, was auf eine funktionelle Niereninsuffizienz hindeutet. Diese Symptome können gelegentlich, wenn auch selten, akut und mit variabler Latenzzeit einsetzen.

In solchen Fällen sollte die Behandlung in einer niedrigeren Dosis eingeleitet und diese progressiv erhöht werden.

Ältere Patienten

Vor Beginn der Behandlung sollten die Nierenfunktion und der Kaliumspiegel überprüft werden. Anschließend wird die Anfangsdosis dem Ansprechen des Blutdrucks entsprechend angepasst, insbesondere bei Vorliegen eines Wasser- und Elektrolytmangels, um eine plötzlich eintretende Hypotonie zu verhindern (siehe Abschnitt 4.2).

Atherosklerose

Obwohl das Risiko einer Hypotonie bei allen Patienten besteht, sollte bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder zerebralen Durchblutungsstörungen besonders vorsichtig vorgegangen und die Behandlung niedrig dosiert eingeleitet werden.

Renovaskuläre Hypertonie

Die Behandlung für renovaskuläre Hypertonie besteht in einer Revaskularisation. Dennoch können ACE-Hemmer bei Patienten mit renovaskulärer Hypertonie, die auf einen entsprechenden chirurgischen Eingriff warten oder bei denen ein solcher Eingriff nicht möglich ist, von Nutzen sein.

Wenn Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma für Patienten mit bekannter oder vermuteter Nierenarterienstenose verschrieben wird, sollte die Behandlung im Krankenhaus in niedriger Dosierung eingeleitet und die Nierenfunktion sowie der Kaliumspiegel überwacht werden, da es bei einigen Patienten zur Entwicklung einer funktionellen Niereninsuffizienz gekommen ist, die sich nach Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat.

Herzinsuffizienz/schwere Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (Grad IV) sollte die Behandlung unter ärztlicher Aufsicht mit reduzierter Anfangsdosis eingeleitet werden. Bei Bluthochdruck-Patienten mit Koronarinsuffizienz sollte eine Behandlung mit Betablockern nicht abgebrochen werden: Der ACE-Hemmer sollte zusätzlich zur Betablocker-Therapie verabreicht werden.

Diabetiker

Bei insulinpflichtigen Diabetikern (mit spontaner Hyperkaliämietendenz) erfolgt der Behandlungsbeginn unter medizinischer Überwachung mit reduzierter Anfangsdosis. Der Blutzuckerspiegel sollte bei Diabetikern, die zuvor mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt wurden, engmaschig überwacht werden, insbesondere während des 1. Monats der Behandlung mit einem ACE-Hemmer (siehe Abschnitt 4.5).

Ethnische Unterschiede

Wie bei anderen ACE-Hemmern ist die blutdrucksenkende Wirkung von Perindopril bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe offenbar schwächer als bei Menschen nicht schwarzer Hautfarbe, möglicherweise aufgrund des häufigeren Vorkommens eines Niedrig-Renin-Status bei Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe.

Operation/Anästhesie

ACE-Hemmer können bei Patienten, die eine Anästhesie erhalten, Hypotonie hervorrufen, insbesondere wenn das verabreichte Anästhetikum blutdrucksenkend wirken kann. Daher wird empfohlen, die Behandlung mit langwirksamen ACE-Hemmern wie Perindopril wenn möglich 1 Tag vor der Operation abzusetzen.

Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

ACE-Hemmer sollten bei Patienten mit einer Obstruktion der Ausflussbahn des linken Ventrikels mit Vorsicht angewendet werden.

Leberinsuffizienz

ACE-Hemmer sind in seltenen Fällen mit einem Syndrom in Zusammenhang gebracht worden, das mit cholestatischem Ikterus beginnt und zu einer fulminanten Lebernekrose mit (manchmal) tödlichem Verlauf fortschreitet. Der Entstehungsmechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt. Bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie, bei denen es zu Ikterus oder einer ausgeprägten Erhöhung der Leberenzyme kommt, sollte der ACE-Hemmer abgesetzt und eine angemessene medizinische Nachsorge durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Hyperkaliämie

Bei einigen mit ACE-Hemmern einschließlich Perindopril behandelten Patienten wurde eine Erhöhung der Kaliumspiegel im Serum 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. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten, fortgeschrittenen Alters (über 70 Jahre), Diabetes mellitus, interkurrente Ereignisse – insbesondere Dehydrierung – akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose und bei Patienten die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), sowie die Anwendung anderer Arzneimittel, die mit einem Anstieg des Serumkaliums assoziiert sind (z. B. Heparin, Trimethoprin oder Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol, andere ACE-Hemmer, Acetylsalicylsäure ≥ 3 g/Tag, COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR, Immunsuppressiva wie Ciclosporin und Tacrolimus, und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen), zu einer Hyperkaliämie kommen. Die Anwendung von Kaliumpräparaten, kaliumsparenden

Diuretika oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln kann insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal tödliche Arrhythmien hervorrufen. Wenn die gleichzeitige Einnahme der o. g. Arzneimittel angemessen erscheint, sollten diese mit Vorsicht angewandt werden und der Serumkaliumspiegel regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Für Indapamid

Wasser- und Elektrolythaushalt

Natriumspiegel

Die Natriumspiegel sollten vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung kontrolliert werden. Da eine Senkung des Natriumspiegels zunächst asymptomatisch verlaufen kann, ist eine regelmäßige Kontrolle unverzichtbar. Die Kontrolle sollte bei älteren Patienten und solchen mit Leberzirrhose häufiger erfolgen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). Jede Diuretikatherapie kann eine Hyponatriämie mit manchmal schwerwiegenden Folgen verursachen. Eine Hyponatriämie in Verbindung mit einer Hypovolämie kann für eine Dehydratation und orthostatische Hypotonie verantwortlich sein. Der damit einhergehende Verlust an Chloridionen kann sekundär zu einer kompensatorischen metabolischen Alkalose führen. Die Inzidenz und der Schweregrad hierfür sind jedoch gering.

Kaliumspiegel

Kaliummangel mit Hypokaliämie stellt ein bedeutendes Risiko der Anwendung von Thiaziden und thiazidähnlichen Diuretika dar. Dem Risiko erniedrigter Kaliumspiegel ($< 3,4$ mmol/l) sollte bei manchen Hochrisikogruppen wie älteren und/oder unterernährten Personen – unabhängig vom Bestehen einer Mehrfachmedikation – Zirrhose-Patienten mit Ödemen und Aszites, Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz vorgebeugt werden.

In solchen Fällen verstärkt eine Hypokaliämie die kardiale Toxizität von Herzglykosiden und erhöht das Arrhythmie-Risiko.

Auch bei Personen mit langem QT-Intervall, ob angeboren oder iatrogenen Ursprungs, besteht ein entsprechendes Risiko. Hypokaliämie stellt ebenso wie Bradykardie einen begünstigenden Faktor für schwerwiegende Rhythmusstörungen dar, insbesondere Torsades de pointes, die tödlich verlaufen können.

In allen Fällen ist eine häufigere Kontrolle des Kaliumspiegels erforderlich. Die 1. Messung des Kaliumspiegels im Plasma sollte während der 1. Behandlungswoche erfolgen. Eine Hypokaliämie muss korrigiert werden. Eine Hypokaliämie, die in Zusammenhang mit niedrigen Magnesiumkonzentrationen im Serum auftritt, kann therapierefraktär sein, sofern der Magnesiumspiegel im Serum nicht korrigiert wird.

Magnesiumplasmaspiegel

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

Kalziumspiegel

Thiazide und thiazidähnliche Diuretika können die Kalziumausscheidung über den Harn reduzieren und eine leichte, vorübergehende Erhöhung des Kalziumspiegels im Plasma verursachen. Deutlich erhöhte Kalziumspiegel können auf einen nicht diagnostizierten Hyperparathyreoidismus hinweisen. In solchen Fällen sollte die Behandlung abgebrochen und anschließend die Nebenschilddrüsenfunktion geprüft werden.

Blutzucker

Eine Überwachung des Blutzuckerspiegels ist bei Diabetikern wichtig, insbesondere wenn die Kaliumspiegel niedrig sind.

Harnsäure

Bei hyperurikämischen Patienten kann die Neigung zu Gichtanfällen verstärkt werden.

Nierenfunktion und Diuretika

Thiazide und thiazidähnliche Diuretika können ihre volle Wirkung nur bei normaler oder lediglich geringgradig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Spiegel niedriger als etwa 25 mg/l, d. h. 220 Mikromol/l für Erwachsene) entfalten.

Bei älteren Patienten sollte der Wert des Kreatinin-Spiegels im Plasma nach der Cockcroft-Formel alters-, gewichts- und geschlechtsentsprechend angepasst werden:

$$CL_{Cr} = (140 - \text{Alter [Jahre]}) \times \text{Körpergewicht [kg]} \times 0,814 \times \text{Plasmakreatininwert [Mikromol/l]}$$

Diese Formel ist auf ältere Männer zugeschnitten; für Frauen sollte das Ergebnis mit dem Faktor 0,85 multipliziert werden. Hypovolämie infolge von Wasser- und Natriumverlusten durch das Diuretikum zu Beginn der Behandlung verursacht eine Verminderung der glomerulären Filtration. Dies kann zu einem Anstieg der Harnstoff- und Kreatinin-Spiegel im Blut führen. Diese vorübergehende funktionelle Niereninsuffizienz zieht bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine unerwünschten Folgen nach sich, kann eine vorbestehende Einschränkung der Nierenfunktion jedoch verstärken.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

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

Doping

Die Anwendung des Arzneimittels Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung von Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma enthält Lactose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Für Perindopril und Indapamid

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Lithium

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und ACE-Hemmern wurde über eine reversible Zunahme der Lithium-Konzentrationen im Serum und der Toxizität von Lithium berichtet. Die Anwendung von Perindopril in Kombination mit Indapamid zusammen mit Lithium wird nicht empfohlen, aber wenn sich die Kombination als notwendig erweist, sollte eine engmaschige Überwachung der Lithium-Spiegel im Serum erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Anwendungen, die eine besondere Vorsicht erfordern

Baclofen

Verstärkte blutdrucksenkende Wirkung. Überwachung des Blutdrucks und falls notwendig Dosisanpassung des Antihypertonikums.

NSAR (einschließlich Acetylsalicylsäure mit Dosierung ≥ 3 g/Tag)

Wenn ACE-Hemmer gleichzeitig mit nichtsteroidalen Antirheumatika (Acetylsalicylsäure in entzündungshemmender Dosierung, COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR) gegeben werden, kann es zu einer Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung kommen. Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und NSAR kann insbesondere bei Patienten mit einer vorbestehenden Einschränkung der Nierenfunktion das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum akuten Nierenversagen erhöhen und einen Anstieg des Serumkaliumspiegels bewirken. Die Kombination sollte insbesondere bei älteren Patienten mit Vorsicht verabreicht werden. Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein, und die Nierenfunktion sollte nach dem Einleiten einer gleichzeitigen Verabreichung in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Gleichzeitige Anwendungen, die eine gewisse Vorsicht erfordern

Antidepressiva vom Imipramin-Typ (Trizyklika), Neuroleptika

Verstärkte blutdrucksenkende Wirkung und erhöhtes Risiko orthostatischer Hypotonien (additive Wirkung).

Für Perindopril

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) mit ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren

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

Arzneimittel, die 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.

- 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.

- 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).

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

Aliskiren

Bei allen anderen Patienten – neben Diabetikern oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – ist das Risiko für das Auftreten einer Hyperkaliämie, einer Verschlechterung der Nierenfunktion sowie für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ebenfalls 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 (Spironolacton, Triamteren als Monotherapie oder in Kombination), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Perindopril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. ACE-Hemmer reduzieren den durch Diuretika induzierten Kaliumverlust. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliumspiegels führen (potenziell tödlich). 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. Falls eine gleichzeitige Anwendung aufgrund einer dokumentierten Hypokaliämie angezeigt ist, sollte diese vorsichtig sowie unter häufiger Serumkalium- und EKG-Kontrolle erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Zur gleichzeitigen Anwendung von Spironolacton bei Herzinsuffizienz siehe „Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen“.

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.

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

ACE-Inhibitoren (z. B. Perindopril) können bekanntermaßen Angioödeme verursachen. Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit Racecadotril (ein Wirkstoff, der gegen akute Diarrhö verwendet wird), mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Gliptinen (Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin aufgrund der durch das Gliptin reduzierten Aktivität der Dipeptidylpeptidase 4 (DPP 4)): kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

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-/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 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.

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.

Gleichzeitige Anwendungen, die eine gewisse Vorsicht erfordern

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

Eine gleichzeitige Verabreichung mit ACE-Hemmern kann das Leukopenie-Risiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Anästhetika

ACE-Hemmer können die blutdrucksenkende Wirkung bestimmter Anästhetika verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Sympathomimetika

Sympathomimetika können den blutdrucksenkenden Effekt der ACE-Hemmer abschwächen.

Gold

Nitritide Reaktionen (mit Symptomen wie Flush, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden selten bei Patienten berichtet, die unter einer Therapie mit Goldinjektionslösungen (Natriumaurothiomalat) gleichzeitig ACE-Hemmer einschließlich Perindopril erhielten.

Für Indapamid

Gleichzeitige Anwendungen, die eine besondere Vorsicht erfordern

Arzneimittel, die Torsades de pointes induzieren

Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie sollte Indapamid in Zusammenhang mit Arzneimitteln, die Torsades de pointes induzieren – wie Klasse-Ia-Antiarrhythmika (Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid), Klasse-III-Antiarrhythmika (Amiodaron, Dofetilid, Ibutilid, Bretylium, Sotalol), einigen Neuroleptika (Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin), Benzamiden (Amisulprid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid), Butyrophenonen (Droperidol, Haloperidol), anderen Neuroleptika (Pimozid), anderen Substanzen wie Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Mizolastin, Moxifloxacin, Pentamidin, Sparfloxacin, Vincamin i.v., Methadon, Astemizol, Terfenadin – mit Vorsicht verabreicht werden. Vorbeugung erniedrigter Kaliumspiegel und falls notwendig Korrektur: Überwachung des QT-Intervalls.

Kaliumsenkende Arzneimittel Amphotericin B (i.v.), Glukokortikoide und Mineralokortikoide (systemisch), Tetracosactid, stimulierende Laxanzien

Erhöhtes Risiko erniedrigter Kaliumspiegel (additive Wirkung).

Überwachung der Kaliumspiegel und falls notwendig Korrektur; besonders bei Behandlung mit Digitalis zu beachten. Nichtstimulierende Laxanzien verwenden.

Digitalispräparate

Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie begünstigen die toxischen Wirkungen von 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.

Gleichzeitige Anwendungen, die eine gewisse Vorsicht erfordern

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

Laktatazidose infolge der Anwendung von Metformin, verursacht durch eine mögliche funktionelle Niereninsuffizienz in Verbindung mit Diuretika und insbesondere Schleifendiuretika. Metformin nicht anwenden, wenn der Kreatinin-Spiegel im Plasma mehr als 15 mg/l (135 Mikromol/l) bei Männern bzw. 12 mg/l (110 Mikromol/l) bei Frauen beträgt.

Iodierte Kontrastmittel

Bei durch Diuretika verursachter Dehydrierung besteht ein erhöhtes Risiko akuter Niereninsuffizienz, insbesondere wenn iodierte Kontrastmittel in hohen Dosen verabreicht werden. Vor der Verabreichung einer iodierten Substanz sollte eine Rehydrierung erfolgen.

Kalzium(salze)

Risiko erhöhter Kalziumspiegel infolge verminderter Kalziumausscheidung über den Harn.

Ciclosporin, Tacrolimus

Risiko erhöhter Kreatinin-Spiegel ohne Veränderung der Ciclosporin-Konzentration im zirkulierenden Blut, auch wenn kein Salz- und Wassermangel besteht.

Kortikosteroide, Tetracosactid (systemisch)

Abschwächung der antihypertensiven Wirkung (Salz- und Wasser-Retention durch Kortikosteroide).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Angeichts der Wirkungen der Einzelwirkstoffe dieses Kombinationspräparats auf Schwangerschaft und Stillzeit wird Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma während des ersten Trimenons nicht empfohlen. Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma ist während des zweiten und dritten Trimenons kontraindiziert.

Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma ist während der Stillzeit kontraindiziert. Daher muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma zu unterbrechen ist. Dabei soll die Bedeutung der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.

Schwangerschaft

Für Perindopril

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).

Für Indapamid

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

Längere Exposition gegenüber Thiaziden während des dritten Trimenons kann das maternale Plasmavolumen sowie die uteroplazentare Durchblutung reduzieren, was zu fetoplazentarer Ischämie und Wachstumsverzögerung 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

Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Für Perindopril

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Perindopril während 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 Thiazid-Diuretika verwandt, die bei Anwendung während der Stillzeit mit einem Rückgang oder Aussetzen der Milchproduktion in Zusammenhang gebracht worden sind. 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 sowie Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma

Die beiden Einzelwirkstoffe einzeln oder kombiniert in Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma haben keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings sind bei manchen Patienten individuelle Reaktionen möglich, die mit niedrigem Blutdruck in Zusammenhang stehen, insbesondere zu Beginn der Behandlung oder in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln. Diese können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Perindopril hemmt die Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse und reduziert tendenziell den durch Indapamid verursachten Kaliumverlust. Bei 4 Prozent der mit Perindopril/Indapamid behandelten Patienten tritt eine Hypokaliämie auf (Kaliumspiegel < 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)

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Nebenwirkungen	Häufigkeit	
		Perindopril	Indapamid
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Rhinitis	Sehr selten	-
	Eosinophilie	Gelegentlich*	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	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, hauptsächlich der Haut, bei Personen mit Prädisposition für allergische und asthmatische Reaktionen	-	Häufig
Endokrine Störungen	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
	Hyperkalziämie	-	Sehr selten
	Hypokaliämie, (siehe Abschnitt 4.4)	-	Häufig
	Hypochlorämie	-	Selten
	Hypomagnesiämie	-	Selten
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen	Gelegentlich	-
	Schlafstörungen	Gelegentlich	-
	Verwirrtheit	Sehr selten	-
	Depression	Gelegentlich	-
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	Sehstörung	Häufig	Nicht bekannt
	Myopie (Kurzsichtigkeit) (siehe Abschnitt 4.4)	-	Nicht bekannt
	verschwommenes Sehen	-	Nicht bekannt
	Aderhauterguss (siehe Abschnitt 4.4)	-	Nicht bekannt
	Winkelverschlussglaukom (siehe Abschnitt 4.4)	-	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Häufig	Selten
	Tinnitus	Häufig	-
Herzerkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich *	-
	Tachykardie	Gelegentlich *	-

	Angina pectoris (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-
	Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, Kammertachykardie, Vorhofflimmern)	Sehr selten	Sehr selten
	Myokardinfarkt, möglicherweise infolge übermäßiger Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-
	Torsade de pointes (potentiell tödlich verlaufend, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	-	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hypotonie (und Folgeerscheinungen einer Hypotonie) (siehe Abschnitt 4.4)	Häufig	Sehr selten
	Vaskulitis	Gelegentlich *	-
	Flush	Selten	
	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
	Pankreatitis	Sehr selten	Sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	Nicht bekannt
	veränderte Leberfunktion	-	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Juckreiz	Häufig	-
	Ausschlag	Häufig	-
	makulopapulöses Exanthem	-	Häufig
	Urticaria (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 Knochen-erkrankungen	Muskelkrämpfe	Häufig	-
	mögliche Verschlechterung eines vorbestehenden akuten systemischen Lupus erythematodes	-	Nicht bekannt
	Arthralgie	Gelegentlich *	-

	Myalgie	Gelegentlich *	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Niereninsuffizienz	Gelegentlich	-
	Anurie/Oligurie	Selten	-
	akutes Nierenversagen	Selten	Sehr selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	erektile Dysfunktion	Gelegentlich	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Häufig	-
	Brustschmerzen	Gelegentlich *	-
	Unwohlsein	Gelegentlich *	-
	peripheres Ödem	Gelegentlich *	-
	Fieber	Gelegentlich *	-
	Ermüdung	-	Selten
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.

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 wahrscheinlichsten unerwünschten Wirkungen einer Überdosierung bestehen in Hypotonie, manchmal einhergehend mit Übelkeit, Erbrechen, Krämpfen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Oligurie, die zur Anurie fortschreiten kann (infolge Hypovolämie). Es kann zu Störungen des Salz- und Wasserhaushaltes kommen (erniedrigte Natrium- und Kaliumspiegel).

Behandlung

Die zuerst zu ergreifenden Maßnahmen sind rasche Elimination des/der eingenommenen Substanz(en) mittels Magenspülung und/oder die Verabreichung von Aktivkohle; anschließend Wiederherstellung des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts an einem spezialisierten Zentrum bis zur Normalisierung.

Ausgeprägte Hypotonien können durch Lagerung des Patienten in Rückenlage mit abgesenktem Kopf behandelt werden. Falls notwendig kann eine intravenöse Infusion mit isotonischer Kochsalzlösung verabreicht oder auf jede andere Methode der Volumenexpansion zurückgegriffen werden.

Perindoprilat, die aktive Form von Perindopril, ist dialysierbar (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; ACE-Hemmer, Kombinationen - Perindopril und Diuretika

ATC-Code: C09BA04

Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma ist eine Kombination von Perindopril-Erbumin-Salz, einem Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE-)Hemmer, und Indapamid, einem Chlorsulfamoyl-Diuretikum. Seine pharmakologischen Eigenschaften entsprechen denen der Einzelwirkstoffe bei getrennter Einnahme, hinzu kommt die additive und synergetische Wirkung der beiden Substanzen in Kombination.

Wirkmechanismus

Für Perindopril/Indapamid

Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma führt eine additive Synergie der blutdrucksenkenden Wirkungen der beiden Einzelwirkstoffe herbei.

Für Perindopril

Perindopril ist ein Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE), das Angiotensin I in die vasokonstriktorische Substanz Angiotensin II umwandelt; das Enzym stimuliert außerdem die Sekretion von Aldosteron durch die Nebennierenrinde sowie den Abbau der vasodilatatorischen Substanz Bradykinin zu inaktiven Heptapeptiden. Dies führt zu

- einer Verminderung der Aldosteronsekretion
- einem Anstieg der Plasmareninaktivität, da das durch Aldosteron ausgeübte negative Feedback entfällt
- einer Senkung des peripheren Gesamtwiderstandes mit präferentieller Wirkung auf das Gefäßbett in Muskeln und Nieren, ohne begleitende Salz- und Wasserretention oder Reflextachykardie bei chronischer Behandlung.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Perindopril ist auch bei Patienten mit niedrigen oder normalen Reninkonzentrationen gegeben.

Perindopril ist über seinen aktiven Metaboliten Perindoprilat wirksam. Die anderen Metaboliten sind inaktiv. Perindopril reduziert die Herzarbeit

- durch eine vasodilatatorische Wirkung auf die Venen, wahrscheinlich verursacht durch Veränderungen im Metabolismus der Prostaglandine: Senkung der Vorlast
- durch eine Verminderung des peripheren Gesamtwiderstandes: Senkung der Nachlast.

In Studien an Patienten mit Herzinsuffizienz zeigten sich

- eine Abnahme des links- und rechtsventrikulären Füllungsdrucks
- eine Senkung des peripheren Gesamtgefäßwiderstandes
- eine Zunahme des Herzminutenvolumens und eine Verbesserung des Herzindex
- eine Zunahme der regionären Durchblutung der Muskulatur.

Die Ergebnisse von Belastungstests erwiesen sich ebenfalls als verbessert.

Für Indapamid

Indapamid ist ein Sulfonamidderivat mit Indolring, das pharmakologisch mit den Thiazid-Diuretika verwandt ist. Indapamid hemmt die Rückresorption von Natrium im kortikalen Verdünnungssegment. Es steigert die Ausscheidung von Natrium und Chloriden über den Harn und, in geringerem Maß, die Ausscheidung von Kalium und Magnesium, was zu einer Zunahme der Harnmenge und zu einer blutdrucksenkenden Wirkung führt.

Pharmakodynamische Wirkung

Für Perindopril/Indapamid

Perindopril/Indapamid übt bei Bluthochdruck-Patienten jeden Alters eine dosisabhängige blutdrucksenkende Wirkung auf den diastolischen und systolischen arteriellen Druck im Liegen und im Stehen aus. Diese blutdrucksenkende Wirkung hält über einen Zeitraum von 24 Stunden an. Die Blutdrucksenkung tritt innerhalb von weniger als 1 Monat ein, ohne dass es zu Tachyphylaxie kommt; das Absetzen der Behandlung zieht keinen Rebound-Effekt nach sich. In klinischen Studien führte die gleichzeitige Verabreichung von Perindopril und Indapamid im Vergleich zur Monotherapie mit den jeweiligen Einzelwirkstoffen zu synergetischen blutdrucksenkenden Wirkungen. Die Auswirkungen der niedrig dosierten Kombination Perindopril / Indapamid 2,5 mg / 0,625 mg auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden nicht untersucht.

In der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, verumkontrollierten Studie PICXEL wurde die Wirkung der Kombination aus Perindopril und Indapamid auf eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) im Vergleich mit einer Enalapril-Monotherapie echokardiographisch beurteilt.

In der PICXEL-Studie wurden Bluthochdruck-Patienten mit LVH (definiert als linksventrikulärer Massenindex [LVMI] $> 120 \text{ g/m}^2$ bei Männern und $> 100 \text{ g/m}^2$ bei Frauen) einer 1-jährigen Behandlung mit entweder Perindopril 2 mg/Indapamid 0,625 mg oder Enalapril 10 mg randomisiert. Die Dosis wurde entsprechend der Blutdruckkontrolle bis zu einer Maximaldosis von Perindopril 8 mg und Indapamid 2,5 mg bzw. Enalapril 40 mg 1-mal täglich angepasst. Nur 34 % der Probanden wurden durchgehend mit Perindopril 2 mg/Indapamid 0,625 mg behandelt (gegenüber 20 % mit Enalapril 10 mg).

Am Ende der Behandlung war der LVMI bei allen randomisierten Patientenpopulationen in der Perindopril/Indapamid-Gruppe signifikant stärker zurückgegangen ($-10,1 \text{ g/m}^2$) als in der Enalapril-Gruppe ($-1,1 \text{ g/m}^2$). Der Zwischengruppenunterschied in der LVMI-Veränderung betrug $-8,3$ (95 %-KI $[-11,5, -5,0]$, $p < 0,0001$).

Eine bessere Wirkung auf den LVMI wurde mit höheren Perindopril/Indapamid-Dosen als den für Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma 2 mg/0,625 mg Tabletten und Perindopril/Indapamid - 1 A Pharma 4 mg/1,25 mg Tabletten zugelassenen erreicht.

Im Hinblick auf den Blutdruck betrugen die geschätzten mittleren Zwischengruppenunterschiede in der randomisierten Population $-5,8 \text{ mmHg}$ (95 %-KI $[-7,9, -3,7]$, $p < 0,0001$) für den systolischen und $-2,3 \text{ mmHg}$ (95 %-KI $[-3,6, -0,9]$, $p = 0,0004$) für den diastolischen Blutdruck zugunsten der Perindopril/Indapamid-Gruppe.

Für Perindopril

Perindopril ist bei allen Schweregraden der Hypertonie (leicht bis mittelschwer und schwer) wirksam. Eine Senkung des systolischen und diastolischen arteriellen Drucks ist im Liegen und im Stehen zu beobachten.

Die blutdrucksenkende Wirkung einer Einzelgabe erreicht nach 4–6 Stunden ihren Höhepunkt und hält über einen Zeitraum von 24 Stunden an.

Nach 24 Stunden besteht noch eine hochgradige residuale Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzyms in Höhe von etwa 80 %.

Bei Respondern tritt nach 1 Monat eine Normalisierung des Blutdrucks ein, die ohne Tachyphylaxie aufrechterhalten bleibt.

Das Absetzen der Behandlung führt nicht zu einer Rebound-Hypertonie.

Perindopril besitzt vasodilatatorische Eigenschaften und stellt die Elastizität der großen Arterienstämme wieder her, korrigiert histomorphometrische Veränderungen von Widerstandsarterien und bewirkt eine Rückbildung von linksventrikulärer Hypertrophie.

Falls notwendig, kann mit dem Zusatz eines Thiazid-Diuretikums eine additive Synergie erreicht werden.

Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiazid-Diuretikum vermindert das mit diuretischer Monotherapie assoziierte Hypokaliämie-Risiko.

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).

Für Indapamid

Indapamid besitzt bei Anwendung als Monotherapie eine blutdrucksenkende Wirkung, die über einen Zeitraum von 24 Stunden anhält. Diese Blutdrucksenkung tritt bei Verabreichung von Dosen ein, deren diuretische Wirkung minimal ist.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Indapamid ist proportional zu einer Verbesserung der arteriellen Compliance und einer Senkung des gesamten und arteriellen peripheren Gefäßwiderstandes.

Indapamid reduziert linksventrikuläre Hypertrophie.

Bei Überschreitung einer bestimmten Dosis erreicht die blutdrucksenkende Wirkung von Thiaziden und thiazid-ähnlichen Diuretika ein Plateau, während die Nebenwirkungen weiterhin zunehmen. Wenn sich die Behandlung als unwirksam erweist, sollte keine Dosissteigerung erfolgen.

Des Weiteren wurde nachgewiesen, dass Indapamid bei Bluthochdruckpatienten kurz-, mittel- und langfristig

- keine Wirkung auf den Lipidstoffwechsel: Triglyceride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin
- auch bei Bluthochdruck-Patienten mit Diabetes keine Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel ausübt.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten für die Behandlung von Kindern mit Perindopril/Indapamid vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Für Perindopril/Indapamid

Die gleichzeitige Verabreichung von Perindopril und Indapamid führt nicht zu Veränderungen der pharmakokinetischen Eigenschaften der Wirkstoffe im Vergleich zur separaten Gabe.

Für Perindopril

Resorption und Bioverfügbarkeit

Perindopril wird nach oraler Gabe schnell resorbiert; die Maximalkonzentration wird innerhalb von 1 Stunde erreicht. Die Halbwertszeit von Perindopril im Plasma beträgt 1 Stunde. Da durch die Nahrungsaufnahme die Bildung von Perindoprilat verringert ist, und daher die Bioverfügbarkeit, sollte Perindopril-Arginin oral als Einzeldosis am Morgen vor der Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 0,2 l/kg für ungebundenes Perindoprilat.

Die Plasmaproteinbindung von Perindoprilat beträgt 20 %, hauptsächlich an das Angiotensin Converting Enzym, ist aber konzentrationsabhängig.

Biotransformation

Perindopril ist ein Prodrug. 27 % einer verabreichten Dosis gelangen als aktiver Metabolit Perindoprilat ins zirkulierende Blut. Über das aktive Perindoprilat hinaus gehen aus Perindopril 5 weitere Metaboliten hervor, die alle inaktiv sind. Die Maximalkonzentration von Perindoprilat im Plasma wird innerhalb von 3–4 Stunden erreicht.

Elimination

Perindoprilat wird über den Harn ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit der ungebundenen Fraktion beträgt etwa 17 Stunden, sodass der Steady State innerhalb von 4 Tagen erreicht wird.

Linearität/Nicht-Linearität

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

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Elimination von Perindoprilat ist bei älteren Personen sowie bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz vermindert.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei niereninsuffizienten Patienten ist eine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Grad der Funktionsminderung (Kreatinin-Clearance) wünschenswert.

Dialysepatienten

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

Zirrhosepatienten

Die Kinetik von Perindopril ist bei Patienten mit Leberzirrhose verändert: Die hepatische Clearance der Muttersubstanz ist um die Hälfte reduziert. Die Menge an gebildetem Perindoprilat ist jedoch nicht vermindert, sodass keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Für Indapamid

Resorption

Indapamid wird rasch und vollständig aus dem Verdauungstrakt resorbiert.

Die Maximalkonzentration im Plasma wird beim Menschen etwa 1 Stunde nach oraler Verabreichung erreicht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt 79 %.

Biotransformation und Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 14 und 24 Stunden (im Durchschnitt 18 Stunden). Mehrfachgabe führt nicht zur Akkumulation. Die Ausscheidung findet hauptsächlich über den Harn (70 % einer Dosis) und die Faeces (22 %) in Form inaktiver Metaboliten statt.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik bleibt bei Patienten mit Niereninsuffizienz unverändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität von Perindopril/Indapamid ist gegenüber den Einzelwirkstoffen leicht erhöht. Bei der Ratte scheinen die renalen Manifestationen nicht verstärkt zu sein. Die Kombination ruft beim Hund jedoch gastrointestinale Toxizität hervor, und die toxischen Wirkungen auf das Muttertier scheinen bei der Ratte (im Vergleich zu Perindopril) verstärkt zu sein.

Diese unerwünschten Wirkungen zeigen sich jedoch bei Dosen, die einen sehr großen Sicherheitsabstand zum therapeutischen Dosisniveau aufweisen. Separat mit Perindopril und Indapamid durchgeführte präklinische Studien haben kein genotoxisches, kanzerogenes oder teratogenes Potential gezeigt. 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

- Hydroxypropylbetadex
- Lactose-Monohydrat
- Povidon K25
- mikrokristalline Cellulose
- Siliciumdioxid-Hydrat
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind verpackt in Alu/Alu-Blisterpackungen und in einen Umkarton eingeschoben.

Packungen mit 30, 50, 60, 90 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-3030
E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

75337.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. November 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. April 2019

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig