

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Bi Preterax 4mg/1,25mg Tabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Tablette enthält 3,338 mg Perindopril entsprechend 4 mg Perindopril Tert-Butylamin und 1,25 mg Indapamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 61,55 mg Lactose-Monohydrat  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette.

Weißer, längliche Tablette.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen. Bi Preterax 4mg/1,25mg ist indiziert für Patienten deren Blutdruck nicht ausreichend alleine durch Perindopril kontrolliert wird.

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

#### Dosierung

Eine Tablette Bi Preterax 4mg/1,25mg pro Tag als Einzeldosis, vorzugsweise Morgens und vor einer Mahlzeit. Wenn möglich ist die Dosistitration der Komponenten empfohlen. Bi Preterax 4mg/1,25mg Tabletten sollten angewendet werden wenn Blutdruck nicht ausreichend durch Preterax 2mg/0,625mg Tabletten kontrolliert wird (wo erhältlich). Wenn klinisch erforderlich, sollte ein direkter Wechsel von Monotherapie zu Bi Preterax 4mg/1,25mg angedacht werden.

#### Spezielle Populationen

##### *Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.4)*

Die Behandlung sollte unter der Berücksichtigung des Ansprechens des Blutdrucks und der Nierenfunktion begonnen werden.

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4)*

Bei schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-clearance unter 30 ml/min) ist die Behandlung kontraindiziert. Bei Patienten mit einer moderaten eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-clearance 30-60 ml/min) ist es empfohlen die Behandlung mit einer angemessenen Dosis der freien Kombination zu beginnen. Bei Patienten mit einer Kreatinin-clearance, die größer oder gleich 60 ml/min ist, ist keine Dosisanpassung nötig. Die übliche medizinische Kontrolle wird eine häufige Beobachtung von Kreatinin und Kalium beinhalten.

##### *Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2)*

Bei schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Behandlung kontraindiziert.

Bei Patienten mit einer moderaten eingeschränkten Leberfunktion ist keine Dosisanpassung nötig.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Effektivität von Perindopril Tert-Butylamin/Indapamid bei Kindern und Jugendlichen wurden noch nicht nachgewiesen. Es sind keine Daten verfügbar. Bi Preterax 4mg/1,25mg darf nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

## **4.3 Gegenanzeigen**

### *Für Perindopril:*

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen anderen ACE-Hemmer
- Angioödem (Quincke-Ödem) in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorausgegangenen ACE-Hemmer Therapie (siehe Abschnitt 4.4)
- Hereditäres/idiopathisches Angioödem
- Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe auch Abschnitt 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von Bi Preterax 4mg/1,25mg mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

### *Für Indapamid :*

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Sulfonamide
- Schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-clearance unter 30 ml/min)
- Hepatische Enzephalopathie
- Schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion
- Hypokaliämie  
Im Allgemeinen ist dieses Medikament nicht ratsam in Kombination mit nicht antiarrhythmischen Arzneimitteln, welche Torsades-de-pointes verursachen (siehe Abschnitt 4.5).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

### *Für Bi Preterax 4mg/1,25mg :*

- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 angeführten sonstigen Bestandteile

Da keine ausreichende therapeutische Erfahrung besteht, sollte Bi Preterax 4mg/1,25mg nicht angewendet werden bei:

- Dialysepatienten
- Patienten mit unbehandelter, dekompensierter Herzinsuffizienz.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Besondere Warnhinweise

#### Für Perindopril und Indapamid

##### *Lithium*

Die Kombination von Lithium mit der Kombination von Perindopril und Indapamid ist normalerweise nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Für Perindopril:

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

Es gibt Hinweise, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Inhibitoren, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren das Risiko einer Hypotonie, einer Hyperkaliämie und einer erniedrigten renalen Funktion (einschließlich akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Verwendung von ACE-Inhibitoren, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 und 5.1).

Wenn eine Therapie mittels dualer Blockade als unbedingt notwendig erachtet wird, sollte dies ausschließlich unter Kontrolle eines Spezialisten erfolgen und Nierenfunktion, Elektrolythaushalt und Blutdruck sollten engmaschig überwacht werden.

ACE-Inhibitoren und Angiotensin-II-Rezeptorblocker dürfen nicht gleichzeitig bei Patienten mit diabetischer Nephropathie angewendet werden.

#### *Kalium-sparende Arzneimittel, Kaliumergänzungsmittel oder Kalium-hältige Salzsubstitute*

Die Kombination von Perindopril mit Kalium-sparenden Diuretika, Kaliumergänzungsmittel oder Kalium-Salzen wird normalerweise nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Neutropenie/Agranulozytose/Thrombozytopenie/Anämie*

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurde bei Patienten welche ACE Hemmer erhielten berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ohne andere Komplikationen, tritt Neutropenie selten auf. Perindopril muss mit extremer Vorsicht bei Patienten mit Kollagengefäßkrankheiten, Immunsuppressivtherapie, Therapie mit Allopurinol oder Procainamid, oder einer Kombination dieser erschwerenden Faktoren, vor allem bei vorhergehender Beeinträchtigung der Nierenfunktion angewendet werden. Einige dieser Patienten haben schwere Infektionen erlitten, welche in wenigen Fällen nicht auf intensive antibiotische Therapie ansprachen. Wenn Perindopril bei solchen Patienten angewendet wird, wird zu einer regelmäßigen Überwachung der Anzahl weißer Blutkörperchen geraten und Patienten müssen angewiesen werden, jedes Zeichen einer Infektion zu berichten. (z.B.: Halsschmerzen, Fieber) (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

#### *Überempfindlichkeit/Angioödem*

Ein Angioödem des Gesichts, der Gliedmaßen, Lippen, Zunge, Stimmritze und/oder des Kehlkopfes wurde in seltenen Fällen bei Patienten, die mit ACE-Hemmern einschließlich Perindopril (siehe Abschnitt 4.8) behandelt wurden, beobachtet. Dies kann zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. In solchen Fällen muss Perindopril sofort abgesetzt werden und eine geeignete Überwachung muss vor der Entlassung des Patienten eingeleitet werden, um den vollständigen Rückgang der Symptome sicherzustellen.

In Fällen bei denen die Schwellung auf Gesicht und Lippen beschränkt war, verschwand diese im Allgemeinen ohne Behandlung, obwohl Antihistamine hilfreich bei der Linderung der Symptome waren.

Angioödeme in Verbindung mit laryngealen Ödemen können tödlich sein. Wo eine Beteiligung der Zunge, Stimmritze oder des Kehlkopfes, was wahrscheinlich eine Atemwegsobstruktion hervorrufen kann, vorliegt, muss sofort eine geeignete Therapie welche eine subkutane Epinephrin Lösung 1:1000 (0,3 ml bis 0,5 ml) und/oder Maßnahmen für die Sicherstellung freier Atemwege beinhalten könnte, verabreicht werden.

Bei schwarzen Patienten welche ACE Hemmer erhalten, wurde eine höhere Inzidenz von Angioödem beobachtet, als bei nicht-schwarzen.

Patienten mit einem Angioödem in der Anamnese welches nicht in Verbindung zur ACE Hemmer Therapie steht können ein erhöhtes Risiko für Angioödeme während der Einnahme von ACE Hemmern aufweisen. (siehe Abschnitt 4.3).

Selten wurden bei Patienten, welche mit ACE Hemmern behandelt werden intestinale Angioödeme beobachtet. Bei diesen Patienten traten abdominale Schmerzen auf (mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen), in manchen Fällen gab es kein früheres Gesichtsangioödem und die C-1 Esterase Spiegel waren normal. Das Angioödem wurde durch Methoden wie Abdomen-CT, Ultraschall oder durch einen chirurgischen Eingriff diagnostiziert, wobei die Symptome nach Absetzen des ACE – Hemmers verschwanden. Intestinale Angioödeme müssen in die Differenzialdiagnose bei Patienten die mit

ACE-Hemmern behandelt werden und bei denen Abdominalschmerzen vorliegen miteinbezogen werden.

Gleichzeitige Anwendung von mTOR Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus): Patienten, die gleichzeitig mTOR Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) einnehmen, könnten ein erhöhtes Risiko für ein Angioödem (z.B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge, mit oder ohne Behinderungen der Atmung) haben (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Anaphylaktische Reaktionen während der Desensibilisierung*

Es gab einzelne Berichte über Patienten welche Erfahrungen mit länger anhaltenden, lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen während ACE Hemmertherapie während der Desensibilisierungsbehandlung mit Hymenoptera-Gift (Bienen, Wespen). ACE Hemmer müssen mit Vorsicht bei allergischen Patienten, welche mit einer Desensibilisierung behandelt werden angewendet und bei Solchen, die sich einer Immuntherapie mit Hymenoptera-Gift unterziehen vermieden werden. Diese Reaktionen können jedoch bei Patienten, die sowohl ACE-Hemmer als auch Desensibilisierungstherapie benötigen, vermieden werden, wenn der ACE-Hemmer vorübergehend für mindestens 24 Stunden vor solch einer Behandlung abgesetzt wird.

#### *Anaphylaktische Reaktionen während der LDL Apherese*

Patienten welche ACE Hemmer während der LDL Apherese mit Dextran Sulphaten erhielten, erfuhren selten lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen. Diese Reaktionen wurden durch vorübergehendes Absetzen der ACE Hemmer Therapie vor jeder Apherese vermieden

#### *Hämodialyse Patienten*

Anaphylaktische Reaktionen wurden bei Patienten beobachtet, welche eine Dialyse mit High-Flux Membranen (z.B.: AN 69®) erhielten und welche begleitend mit ACE Hemmern behandelt wurden. Bei diesen Patienten muss der Gebrauch anderer Typen von Dialyse Membranen oder einer anderen Art eines Antihypertensivums in Erwägung gezogen werden.

#### *Schwangerschaft*

Die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt.

Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.6).

#### *Für Indapamid*

#### *Hepatische Enzephalopathie*

Wenn die Leberfunktion beeinträchtigt ist können Thiaziddiuretika und thiazid-ähnliche Diuretika eine hepatische Enzephalopathie verursachen. Wenn dies auftritt muss die Verabreichung von Diuretika unverzüglich abgebrochen werden.

#### *Fotosensibilität*

Fälle von Fotosensibilitätsreaktionen mit Thiaziden und thiazidähnlichen Diuretika wurden berichtet. (siehe Abschnitt 4.8) Wenn eine Fotosensibilitätsreaktion während der Behandlung auftritt, wird es empfohlen die Behandlung zu stoppen. Wenn eine erneute Verabreichung von den Diuretika unbedingt notwendig ist, wird es empfohlen freiliegende Stellen vor Sonne oder künstlichem UVA-Licht zu schützen.

#### *Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*

### Für Perindopril und Indapamid

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

In Fällen schwerer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance < 30 ml/min) ist die Behandlung kontraindiziert.

Bei bestimmten hypertonen Patienten ohne vorhergehende offensichtliche Nierenschädigung und bei solchen bei denen Blutuntersuchungen eine funktionelle Niereninsuffizienz gezeigt haben, sollte die Behandlung abgesetzt und entweder mit niedriger Dosis oder nur mit einem der beiden Bestandteile wieder aufgenommen werden.

Bei diesen Patienten umfasst die übliche ärztliche Kontrolle eine regelmäßige Kalium- und Kreatininüberwachung, zunächst 2 Wochen nach Therapiebeginn und dann alle 2 Monate bei unveränderter Fortführung der Therapie. Nierenversagen wurde vor allem bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, oder einer bestehenden Nierenerkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose, beobachtet.

Die Anwendung des Arzneimittels wird bei einer bilateralen Nierenarterienstenose oder nur einer funktionierenden Niere normalerweise nicht empfohlen.

#### *Hypotonie und Wasser und Elektrolytmangel*

Liegt ein Natriummangel vor, besteht das Risiko einer plötzlichen Hypotonie (insbesondere bei Patienten mit Nierenarterienstenose). Deshalb sollte eine systematische Untersuchung auf klinische Anzeichen eines Wasser und Elektrolytmangels durchgeführt werden, welcher möglicherweise mit Episoden von Durchfall oder Erbrechen auftritt. Eine regelmäßige Kontrolle der Plasmaelektrolyte muss bei solchen Patienten erfolgen.

Eine ausgeprägte Hypotonie kann eine intravenöse Infusion mit isotonischer Kochsalzlösung erforderlich machen.

Eine vorübergehende Hypotonie ist keine Gegenanzeige für die Fortsetzung der Behandlung. Nach der Wiederherstellung eines zufriedenstellenden Blutvolumens und Blutdrucks kann die Behandlung entweder mit reduzierter Dosierung oder mit nur einem der Bestandteile wieder aufgenommen werden.

#### *Kaliumspiegel*

Die Kombination von Perindopril und Indapamid verhindert nicht das Auftreten einer Hypokaliämie, insbesondere bei Diabetikern oder Patienten mit Nierenversagen. Wie bei allen anderen antihypertensiven Arzneimitteln welche ein Diuretikum beinhalten, muss eine regelmäßige Überwachung des Plasmakaliumspiegels erfolgen.

#### *Sonstige Bestandteile*

Bi Preterax 4mg/1,25mg sollte nicht Patienten mit den seltenen hereditären Problemen Galactose-Intoleranz, Lapp Lactase Mangel oder Glucose-Galactose Malabsorption verabreicht werden.

### Für Perindopril:

#### *Husten*

Bei der Anwendung von ACE-Hemmern wurde von trockenem Husten berichtet. Persistenz sowie Abklingen nach Beendigung der Behandlung ist für ihn charakteristisch. Eine iatrogene Ätiologie sollte im Falle dieses Symptoms in Betracht gezogen werden. Wenn die Verschreibung eines ACE-Hemmers weiterhin bevorzugt wird, kann die Fortsetzung der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Perindopril bei Kindern und Jugendlichen wurden weder allein noch in Kombination nachgewiesen.

#### *Risiko einer arteriellen Hypotonie und/oder Niereninsuffizienz (in Fällen von Herzinsuffizienz, Wasser- und Elektrolytmangel, usw...)*

Eine erhebliche Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wurde vor allem während starkem Wasser- und Elektrolytmangel (strenge kochsalzfreie Diät oder längere Diuretikabehandlung)

bei Patienten beobachtet, deren Blutdruck initial niedrig war, in Fällen von Nierenarterienstenose, kongestiver Herzinsuffizienz oder Zirrhose mit Ödem und Aszites.

Die Blockierung dieses Systems durch einen ACE-Hemmer kann hierbei insbesondere bei der ersten Einnahme und während der ersten beiden Behandlungswochen einen plötzlichen Blutdruckabfall und/oder einen Anstieg des Plasmakreatininspiegels hervorrufen, der auf eine funktionelle Niereninsuffizienz hinweist. Gelegentlich kann dies akut auftreten, jedoch selten und zu jedem Zeitpunkt.

In diesen Fällen muss die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis begonnen und progressiv gesteigert werden.

#### *Ältere Patienten*

Die Nierenfunktion und der Kaliumspiegel müssen vor Behandlungsbeginn überprüft werden. Die am Anfang verabreichte Dosis wird später entsprechend den Blutdruckwerten angepasst, insbesondere bei Fällen von Wasser- und Elektrolytmangel, um das plötzliche Auftreten einer Hypotonie zu vermeiden.

#### *Atherosklerose*

Das Risiko der Hypotonie besteht bei allen Patienten, jedoch sollte insbesondere Vorsicht bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen oder zerebraler Durchblutungsstörung geboten sein indem die Behandlung mit einer niedrigen Dosis begonnen wird.

#### *Renovaskuläre Hypertonie*

Revaskularisation ist die Behandlungsmethode bei renovaskulärer Hypertonie. Nichts desto trotz können ACE-Hemmer für Patienten mit renovaskulärer Hypertonie günstig sein, die auf einen chirurgischen Eingriff warten oder wenn ein solcher Eingriff nicht möglich ist.

Wenn Bi Preterax 4mg/1,25mg Patienten mit bekannter oder vermuteter Nierenarterienstenose verschrieben wird, sollte die Behandlung im Krankenhaus mit niedriger Dosis und unter Überwachung der Nierenfunktion und des Kaliumspiegels begonnen werden, da manche Patienten eine funktionelle Niereninsuffizienz entwickelt haben, die bei Behandlungsabbruch reversibel war.

#### *Herzversagen/schwere Herzinsuffizienz*

Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (Stadium IV) muss die Behandlung unter medizinischer Überwachung mit reduzierter Anfangsdosis begonnen werden. Bei hypertensiven Patienten mit Koronarinsuffizienz sollte die Behandlung mit Betablockern nicht unterbrochen werden: Der ACE-Hemmer sollte dem Betablocker hinzugefügt werden.

#### *Diabetiker*

Bei Patienten mit insulinabhängigem Diabetes Mellitus (spontane Tendenz zu erhöhten Kaliumspiegeln) muss die Behandlung unter medizinischer Überwachung mit reduzierter Anfangsdosis begonnen werden.

Die Blutzuckerspiegel müssen bei Diabetikern welche vorhergehend mit oralen antidiabetischen Medikamenten oder Insulin behandelt wurden streng überwacht werden, hauptsächlich während des ersten Monats der Behandlung mit ACE-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Ethnische Unterschiede*

Wie mit anderen ACE-Hemmern ist Perindopril offensichtlich weniger antihypertensiv wirksam bei Schwarzen als bei Nicht-Schwarzen Patienten, möglicherweise aufgrund einer höheren Prävalenz niedriger Renin Spiegel der schwarzen hypertensiven Population.

#### *Chirurgischer Eingriff/ Anästhesie*

ACE-Hemmer können Hypotonie im Falle einer Anästhesie hervorrufen, ins besonders wenn das verabreichte Anästhetikum ein Arzneimittel mit hypotensivem Potenzial ist.

Daher wird empfohlen, die Behandlung mit langwirksamen ACE-Hemmern wie Perindopril abzusetzen, wenn möglich einen Tag vor dem chirurgischen Eingriff.

#### *Aortenstenose oder Mitralklappenverengung/ hypertrophe Kardiomyopathie*

ACE-Hemmer muss bei Patienten mit einer Linksventrikelstenose vorsichtig angewendet werden.

### *Leberinsuffizienz*

Selten wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Zusammenhang gebracht, das mit cholestatischer Gelbsucht beginnt, sich in fulminanter hepatischer Nekrose fortsetzt und manchmal zum Tod führt. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt. Patienten, die unter ACE-Hemmertherapie eine Gelbsucht entwickeln oder erhöhte Leberenzymwerte zeigen, müssen den ACE-Hemmer absetzen und eine entsprechende medizinische Nachbehandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

### *Hyperkaliämie*

Erhöhungen des Serumkaliums wurden bei manchen Patienten, die mit ACE-Hemmer inklusive Perindopril behandelt wurden, beobachtet. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie schließen Niereninsuffizienz, Verschlechterung der Nierenfunktion, Alter (>70 Jahre), Diabetes Mellitus, interkurrente Ereignisse, insbesondere Dehydration, akute Herzdekompensation, melabolische Azidose und gleichzeitiger Gebrauch von kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolaktone, Eplerenon, Triamteren, Amilorid...), Kaliumsupplemente oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe, oder solche Patienten welche andere Arzneimittel die eine Erhöhung des Serumkaliums (z.B.: Heparine, andere ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Acetylsalicylsäure  $\geq 3$  g/Tag, COX-2 Inhibitoren und nicht-selektive NSAIDs, Immunsuppressiva, wie z.B. Cyclosporin oder Tacrolimus, Trimethoprim) hervorrufen, mit ein. Der Gebrauch von Kaliumsupplementen, Kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen, besonders bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, kann zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal tödliche Arrhythmien verursachen. Wenn der gleichzeitige Gebrauch der oben genannten Arzneimittel unbedingt notwendig ist, müssen diese mit Vorsicht und unter ständiger Beobachtung des Serumkaliums angewendet werden. (siehe Abschnitt 4.5).

### *Für Indapamid*

#### *Wasser-Elektrolyt-Haushalt*

##### *Natriumspiegel*

Diese sollten vor Beginn der Behandlung und dann in regelmäßigen Abständen bestimmt werden. Ein Absinken der Natriumspiegel kann anfänglich asymptomatisch sein und daher ist eine regelmäßige Überprüfung unbedingt notwendig. Die Überprüfung muss bei älteren und Zirrhosepatienten häufiger erfolgen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). Jede Diuretikatherapie kann eine Hyponatriämie hervorrufen, was möglicherweise schwerwiegende Folgen haben kann. Hyponatriämie mit Hypovolämie kann zu Dehydrierung und orthostatischer Hypotonie führen. Ein gleichzeitiger Verlust von Chloridionen kann zu einer sekundären kompensatorischen metabolischen Alkalose führen: Häufigkeit und Schwere dieser Erkrankung sind gering.

##### *Kaliumspiegel*

Der Kaliummangel mit Hypokaliämie ist das Hauptrisiko bei Thiaziddiuretika und thiazidähnlichen Diuretika. Das Risiko des Auftretens niedriger Kaliumspiegel ( $<3,4$  mmol/l) muss bei bestimmten Hochrisikopopulationen wie älteren und/oder unterernährten Patienten mit oder ohne mehrfacher Medikation, Zirrhosepatienten mit Ödemen und Aszites, Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Patienten mit Herzinsuffizienz vermieden werden.

In solchen Fällen erhöht die Hypokaliämie die Kardiotoxizität der Herzglykoside und das Risiko von Rhythmusstörungen.

Patienten mit einem langen QT-Intervall sowohl kongenitalen als auch iatrogenen Ursprungs gehören ebenfalls zur Risikogruppe. Die Hypokaliämie sowie auch die Bradykardie agieren als Faktoren welche das Auftreten schwerer Herzrhythmusstörungen, insbesondere Torsades-de-pointes welche tödlich sein können, begünstigen.

In allen Fällen sind häufigere Untersuchungen des Kaliumspiegels erforderlich. Die erste Messung des Plasmakaliumspiegels muss während der ersten Woche nach Beginn der Behandlung stattfinden.

Sollten niedrige Kaliumspiegel festgestellt werden, ist eine Korrektur erforderlich.

### *Kalziumspiegel*

Thiaziddiuretika und thiazidähnliche Diuretika können die Kalziumausscheidung im Harn vermindern und zu einem geringen und vorübergehenden Anstieg des Plasmakalziumspiegels führen. Stark erhöhte Kalziumspiegel können in Verbindung mit einem nicht diagnostizierten Hyperparathyreoidismus stehen. In solchen Fällen muss die Behandlung abgebrochen werden, bevor die Nebenschilddrüsen-Funktion untersucht wird.

### *Blutzucker*

Eine Überwachung des Blutzuckers bei Diabetikern ist wichtig, vor allem wenn die Kaliumspiegel niedrig sind.

### *Harnsäure*

Die Tendenz zu Gichtanfällen kann bei hyperurikämischen Patienten erhöht sein.

### *Nierenfunktion und Diuretika*

Thiaziddiuretika und thiazidähnliche Diuretika sind nur dann voll wirksam, wenn die Nierenfunktion normal oder nur wenig beeinträchtigt ist (Kreatininspiegel niedriger als ca. 25 mg/l, d. h. 220 Micromol/l für einen Erwachsenen).

Bei älteren Patienten soll der Wert der Plasma-Kreatininspiegel in Abhängigkeit vom Alter, Gewicht und Geschlecht des Patienten nach der Cockcroft-Formel angepasst werden:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht} / 0,814 \times \text{Plasma-Kreatininspiegel}$$

mit: Alter in Jahren,

dem Gewicht in kg

dem Kreatininspiegel in Micromol/l

Diese Formel ist geeignet für einen älteren männlichen Patienten und sollte an Frauen durch Multiplikation des Ergebnisses mit 0,85 angepasst werden.

Die Hypovolämie als Folge von Wasser- und Natriumverlust durch das Diuretikum zu Beginn der Behandlung bewirkt eine Reduktion der glomerulären Filtration. Daraus kann ein Anstieg des Blutharnstoffs und des Kreatininspiegels entstehen. Diese vorübergehende funktionelle Niereninsuffizienz hat bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine nachteiligen Konsequenzen, kann jedoch wie auch immer eine bereits bestehende eingeschränkte Nierenfunktion verschlechtern.

### *Leistungssportler*

Leistungssportler müssen wissen, dass dieses Arzneimittel einen Wirkstoff enthält, der bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen kann.

### *Akute Myopie und sekundäres Winkelblockglaukom*

Sulfonamide oder Sulfonamidderivate können eine idiosynkratische Reaktion hervorrufen, die zu einer vorübergehenden Myopie und einem akuten Winkelblockglaukom führen können. Ein unbehandeltes akutes Winkelblockglaukom kann zu völligem Sehverlust führen. Als Primärtherapie sollte die Arzneimittelleinnahme so rasch als möglich beendet werden. Wenn der intraokulare Druck unkontrolliert bleibt, sollte eine sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung in Betracht gezogen werden. Risikofaktoren, die ein Auftreten des akuten Winkelblockglaukoms begünstigen, sind eine Allergie gegen Sulfonamide oder gegen Penicillin.

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

### *Für Perindopril und Indapamid:*

#### **Gleichzeitiger Gebrauch wird nicht empfohlen:**

**Lithium:** Reversible Erhöhungen von Serum Lithiumkonzentrationen und Toxizität wurden bei gleichzeitiger Einnahme von Lithium und ACE-Hemmern beobachtet. Der Gebrauch von Perindopril kombiniert mit Indapamid mit Lithium wird nicht empfohlen, falls aber die Kombination als

notwendig erscheint, muss der Serum- Lithiumspiegel sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

**Gleichzeitiger Gebrauch welcher besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordert:**

- **Baclofen:** Erhöhte antihypertensive Wirkung. Überwachung des Blutdrucks, sowie Dosisanpassung des Antihypertensivums wenn nötig.
- **Nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente (NSAIDs) (einschließlich Acetylsalicylsäure > 3g/Tag):** Wenn ACE-Hemmer gleichzeitig mit nicht steroidal entzündungshemmenden Medikamenten verabreicht werden (Acetylsalicylsäure in entzündungshemmender geregelter Dosis, COX-2 Hemmer und nicht selektive NSARs) kann eine Abschwächung des antihypertonen Effektes auftreten. Der gleichzeitige Gebrauch von ACE-Hemmern und NSARs kann zu einem erhöhtem Risiko der Verschlechterung der Nierenfunktionen, welches auch mit einer akuten Niereninsuffizienz und einem Anstieg des Kaliumspiegels einhergehend sein kann, vor allem Patienten mit vorhergehenden Nierenfunktionsstörungen, führen. Diese Kombination sollte vor allem bei älteren Patienten mit Vorsicht verabreicht werden. Patienten sollten adäquat hydriert werden und eine Überwachung der Nierenfunktionen nach Beginn der Begleitmedikation und in weiterer Folge regelmäßig in Erwägung gezogen werden.

**Gleichzeitiger Gebrauch welcher Vorsichtsmaßnahmen erfordert:**

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

Für Perindopril

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

**Arzneimittel, die eine Hyperkaliämie verursachen können**

- Einige Arzneimittel oder Arzneimittelklassen können das Auftreten einer Hyperkaliämie verstärken: Aliskiren, Kaliumsalze, Kalium-sparende Diuretika, ACE-Inhibitoren, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, NSAIDs, Heparine, Immunsuppressiva, wie z.B. Cyclosporin oder Tacrolimus, Trimethoprim. Die Kombination mit diesen Arzneimitteln erhöht das Risiko einer Hyperkaliämie.

**Gleichzeitiger Gebrauch, welcher kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 4.3):**

- **Aliskiren:** Bei Diabetes-Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Risiko einer Hyperkaliämie, Verschlechterung der Nierenfunktion und erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität.

**Gleichzeitiger Gebrauch wird nicht empfohlen:**

- **Aliskiren:** Bei anderen Patienten (nicht Diabetes oder eingeschränkte Nierenfunktion) Risiko einer Hyperkaliämie, Verschlechterung der Nierenfunktion und erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität (siehe Abschnitt 4.4).
- **Gleichzeitige Therapie mit ACE-Inhibitoren und Angiotensin-Rezeptorblockern:** In der Literatur wurde beschrieben, dass bei Patienten mit fundierter Arteriosklerose, Herzinsuffizienz oder mit Diabetes mit Endorganschäden, die gleichzeitige Therapie eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-Rezeptorblocker mit einer höheren Häufigkeit für Hypotonie, Synkope, Hyperkaliämie und einer Verschlechterung der Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) einhergeht – im Vergleich zur Anwendung eines Arzneimittels, das in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System eingreift. Eine duale Blockade (z.B. durch Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-

Rezeptorantagonisten) sollte möglichst vermieden werden – mit Ausnahme von individuell definierten Fällen, in denen Nierenfunktion, Kaliumspiegel und Blutdruck engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

- **Estramustin:** Risiko erhöhter Nebenwirkungen wie z.B. angioneurotisches Ödem (Angioödem).
- **Kaliumsparende Diuretika (z.B. Triamteren, Amilorid...), Kalium (Salze):** Hyperkaliämie (potentiell tödlich), im Speziellen in Verbindung mit eingeschränkter Nierenfunktion (additiver hyperkaliämische Effekte). Die Kombination von Perindopril mit oben genannten Arzneimitteln wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn eine gleichzeitige Anwendung dennoch indiziert ist, sollten diese Arzneimittel mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle des Serumkaliumspiegels angewendet werden. Für die Anwendung von Spironolacton bei Herzinsuffizienz siehe Abschnitt „*Gleichzeitiger Gebrauch welcher besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordert*“.

#### **Gleichzeitiger Gebrauch welcher besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordert:**

- **Antidiabetika (Insulin, orale blutzuckersenkende Arzneimittel):** Epidemiologische Studien lassen die Schlussfolgerung zu, dass die gleichzeitige Verabreichung von ACE-Inhibitoren und antidiabetischen Arzneimitteln (Insuline, orale blutzuckersenkende Medikamente) einen erhöhten Blutzucker-senkenden Effekt mit einem Risiko der Hypoglykämie verursacht. Dieses Phänomen tritt scheinbar vermehrt während der ersten Wochen einer gleichzeitigen Behandlung und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf.
- **Nicht-Kalium-sparende Diuretika:** Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, und im Speziellen jene, welche unter Volumen- und/oder Salzdepletion leiden, könnten nach Beginn der Therapie mit einem ACE-Hemmer unter einer exzessiven Reduktion des Blutdrucks leiden. Die Möglichkeit eines hypotonischen Effekts kann durch die Absetzung des Diuretikums, durch Erhöhung des Blut-Volumens oder Salzaufnahme vor Beginn der Therapie mit niedrigen und schrittweise erhöhten Dosen von Perindopril reduziert werden.  
*Bei arterieller Hypertonie,* wenn eine vorangegangene Diuretikatherapie eine Salz/Volumendepression verursacht haben könnte, muss entweder das Diuretikum vor Beginn der Therapie mit dem ACE-Inhibitor abgesetzt werden (in einem solchen Fall kann im Nachhinein ein nicht-kalium-sparendes Diuretikum wiedereingeführt werden), oder die Gabe des ACE-Hemmers muss mit einer niedrigen Dosis begonnen und schrittweise erhöht werden.  
*Bei Herzinsuffizienz, die mit einem Diuretikum behandelt wurde,* muss der ACE-Hemmer mit einer sehr niedrigen Dosis begonnen werden, gegebenenfalls nach einer Reduktion der Dosis des assoziierten nicht-kalium-sparenden Diuretikums.  
In allen Fällen muss die Nierenfunktion (Kreatinin-Spiegel) während der ersten Wochen der ACE-Hemmer Therapie überwacht werden.
- **Kalium-sparende Diuretika (Eplerenon, Spironolacton):** Mit Eplerenon oder Spironolacton mit einer Dosierung zwischen 12,5 mg und 50 mg pro Tag und mit niedrigen Dosen eines ACE-Hemmers:  
Bei der Behandlung von Klasse II-IV der Herzinsuffizienz (NYHA) mit einer Ejektionsfraktion <40%, und vorrausgehender Behandlung mit ACE-Hemmern und Schleifen-Diuretika, Risiko der Hyperkaliämie (möglicherweise tödlich) im Speziellen in Fällen, in denen die Verschreibungsempfehlungen über diese Kombination nicht beachtet wurden.  
Überprüfen Sie das Nicht-Vorhandensein einer Hyperkaliämie oder einer eingeschränkten Nierenfunktion bevor Sie der Behandlung in dieser Kombination begonnen wird.  
Eine engmaschige Überwachung von Hyperkaliämie und Kreatininämie wird im ersten Monat der Behandlung einmal pro Woche empfohlen am Beginn, danach monatlich.
- **Racecadotril:** ACE Hemmer (z.B. Perindopril) können ein Angioödem verursachen. Dieses Risiko könnte bei gleichzeitiger Anwendung von Racecadotril (ein Arzneistoff gegen akute Diarrhoe) erhöht sein.
- **mTOR Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus):** Patienten, die gleichzeitig mit mTOR Inhibitoren behandelt werden, könnten ein erhöhtes Risiko für ein Angioödem haben (siehe Abschnitt 4.4).

### Gleichzeitiger Gebrauch welcher Vorsichtsmaßnahmen erfordert

- **Antihypertonika und Vasodilatoren:** Gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel kann die blutdrucksenkende Wirkung von Perindopril erhöhen. Gleichzeitige Anwendung von Nitroglyzerin und anderen Nitraten, oder anderen Vasodilatoren, kann den Blutdruck weiter senken
- **Allopurinol, zytostatische oder immunsuppressive Arzneimittel, systemische Kortikosteroide oder Procainamid:** Die gleichzeitige Verabreichung von ACE-Hemmern kann zu einem erhöhten Risiko für Leukopenie führen (siehe Abschnitt 4.4.).
- **Anästhetika:** ACE-Hemmer können die hypotensive Wirkung von bestimmten Anästhetika Erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).
- **Gliptine (Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin):** Erhöhtes Risiko eines Angioödems auf Grund erniedrigter Aktivität der Dipeptidyl-peptidase IV (DPP\_IV) durch das Gliptin, bei Patienten, die gleichzeitig mit einem ACE-Hemmer behandelt werden.
- **Sympathomimetika:** Sympathomimetika können den blutdrucksenkenden Effekt eines ACE-Hemmers reduzieren.
- **Gold:** Nitritoide Reaktionen (Symptome beinhalten Flush, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden bei Patienten unter Therapie mit injizierbarem Gold (Natrium Aurothiomalat) und gleichzeitiger ACE-Hemmer Therapie welche Perindopril beinhaltet beobachtet.

### Für Indapamid

### Gleichzeitiger Gebrauch welcher besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordert:

- **Torsades-de-pointes induzierende Arzneimittel:** Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie sollte Indapamid mit Vorsicht verabreicht werden wenn es in Verbindung mit Arzneimitteln steht welche Torsades-de-pointes hervorgerufen haben, wie die Klasse IA Antiarrhythmika (Quinidin, Hydroquinidin, Disopyramid); Klasse III Antiarrhythmika (Amiodaron, Dofetilid, Ibutilid, Bretylium, Sotalol); einige Neuroleptika (Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin), Benzamide (Amisulprid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid), Butyrophenone (Droperidol, Haloperidol), andere Neuroleptika (Pimozid); andere Wirkstoffe wie Bepiridil, Cisaprid, Diphemanil, i.v. Erythromycin, Halofantrin, Mizolastin, Moxifloxacin, Pentamidin, Sparfloxacin, i.v. Vincamin, Methadon, Astemizol, Terfenadin. Vorbeugung von niedrigen Kaliumspiegeln und Korrektur falls notwendig: Beobachtung des QT Intervalls.
- **Kalium-senkende Arzneimittel:** Amphotericin B (i.v.), Gluco- und Mineralocorticoide (systemisch), Tetracosactid, stimulierende Laxantien: Erhöhtes Risiko niedriger Kaliumspiegel (additive Wirkung). Überwachung und wenn nötig Korrektur des Kaliumspiegels; besonders zu beachten in Fällen der Behandlung mit Digitalis. Nicht stimulierende Laxantien sollten verwendet werden.
- **Digitalis Präparate:** Niedrige Kaliumspiegel begünstigen die toxischen Wirkungen von Digitalis. Kaliumspiegel und EKG müssen überwacht und wenn nötig die Behandlung überdacht werden.
- **Allopurinol:** Gleichzeitige Behandlung mit Indapamid kann die Häufigkeit von Hypersensitivitätsreaktionen gegenüber Allopurinol erhöhen.

### Gleichzeitiger Gebrauch welcher Vorsichtsmaßnahmen erfordert:

- **Kalium-sparende Diuretika (Amilorid, Spironolacton, Triamteren):** Obwohl rationale Kombinationen bei einigen Patienten hilfreich sein könnten, können trotzdem Hypokaliämie oder Hyperkaliämie auftreten – vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Diabetes), Kaliumspiegel und EKG müssen überwacht und wenn nötig die Behandlung überdacht werden.
- **Metformin:** Metformin-bedingte Laktatazidose, ausgelöst durch eine mögliche funktionelle Niereninsuffizienz im Zusammenhang mit Diuretika, insbesondere bei Schleifendiuretika. Verwenden Sie kein Metformin wenn die Plasmakreatininspiegel 15 mg/l (135 Micromol/l) bei Männern und 12 mg/l (110 Micromol/l) bei Frauen übersteigen.

- **Iodhaltige Kontrastmittel:** In Fällen von Dehydration ausgelöst durch Diuretika besteht insbesondere bei Anwendung hoher Dosen iodhaltiger Kontrastmittel ein erhöhtes Risiko einer akuten Niereninsuffizienz. Eine Rehydrierung muss vor der Verabreichung der iodhaltigen Substanz durchgeführt werden.
- **Kalzium(salze):** Risiko eines erhöhten Kalziumspiegels durch verminderte Kalziumausscheidung im Harn.
- **Ciclosporin, Tacrolimus:** Risiko eines erhöhten Kreatininspiegels ohne Änderung der zirkulierenden Ciclosporinkonzentration, auch bei nicht vorhandenen Salz und Wassermangel.
- **Corticosteroide, Tetracosactid (i.v.):** Reduktion des antihypertonen Effekts (Salz und Wasserspeicherung auf Grund der Corticosteroide).

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Zieht man die Einzelkomponenten dieses Kombinationsproduktes hinsichtlich Schwangerschaft und Stillzeit in Betracht, wird Bi Preterax 4mg/1,25mg während dem 1. Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen.

Während des 2. und 3. Schwangerschaftstrimesters ist Bi Preterax 4mg/1,25mg kontraindiziert.

Bi Preterax 4mg/1,25mg ist während der Stillzeit kontraindiziert. Es sollte daher entschieden werden, ob der Abbruch der Einnahme von Bi Preterax 4mg/1,25mg oder der Abbruch des Stillens hinsichtlich der Wichtigkeit der Therapie für die Mutter vorzuziehen ist.

#### Schwangerschaft

*Für Perindopril*

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

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE - Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimester ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE - Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit einem ACE - Hemmer sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE - Hemmer während des zweiten und dritten Trimesters foetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen wie Nierenversagen, Hypotension, Hyperkaliämie auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Sollte eine Exposition mit einem ACE - Hemmer im zweiten oder dritten Trimester stattgefunden haben, werden Ultraschallkontrollen des Schädels und der Nierenfunktion empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE - Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotension überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

*Für Indapamid:*

Es gibt keine bis limitierte Daten (weniger als 300 Schwangerschaftsberichte) über die Anwendung von Indapamid bei schwangeren Frauen. Eine längere Exposition gegenüber Thiaziden während des dritten Schwangerschaftstrimesters kann das mütterliche Plasmavolumen reduzieren, sowie den uteroplazentaren Blutfluss, was eine Feto-Plazenta Ischämie und eine Wachstumsverzögerung verursachen kann.

Tierstudien zeigten keinen direkten oder indirekten schädlichen Effekt in Bezug auf Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen auf Indapamid in der Schwangerschaft zu verzichten.

### **Stillzeit**

Bi Preterax 4mg/1,25mg ist während der Stillzeit kontraindiziert.

#### *Für Perindopril:*

Da keinerlei Information über die Anwendung von Perindopril während der Stillzeit vorhanden ist, wird die Anwendung von Bi Preterax 4mg/1,25mg nicht empfohlen und es sollte eine alternative Behandlung vorgezogen werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil während der Stillzeit, insbesondere jedoch während der Stillzeit von Neugeborenen und Frühgeborenen, besitzt.

#### *Für Indapamid:*

Es gibt nur unzureichende Informationen darüber, ob Indapamid/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Hypersensitivität gegenüber Sulfonamidderivaten, Hypokaliämie und Kernikterus könnten auftreten. Ein Risiko für Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden.

Indapamid ist eng verwandt mit Thiaziddiuretika, welche während des Stillens mit einer Senkung oder auch einer Unterdrückung des Milchflusses in Zusammenhang gebracht wurden.

Indapamid ist kontraindiziert während der Stillzeit.

### **Fertilität**

#### *Für Perindopril und Indapamid*

Reproduktionsstudien zeigten keinen Effekt auf die Fertilität in weiblichen und männlichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3). Keine Effekte auf die menschliche Fertilität werden erwartet.

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

#### *Für Perindopril, Indapamid und Bi Preterax 4mg/1,25mg :*

Die beiden Wirkstoffe, einzeln oder kombiniert in Bi Preterax 4mg/1,25mg haben keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, aber individuelle Reaktionen aufgrund von zu niedrigem Blutdruck können bei manchen Patienten auftreten, insbesondere nach Beginn der Behandlung oder in Kombination mit anderen antihypertensiven Medikamenten. Daher kann die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### **a. Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Die Verabreichung von Perindopril hemmt die Achse Renin-Angiotensin-Aldosteron und kann zur Reduktion des durch Indapamid verursachten Kaliumverlusts führen. 4 % der mit Bi Preterax 4mg/1,25mg behandelten Patienten erfahren eine Hypokaliämie (Kaliumspiegels < 3.4 mmol/l).

Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind:

- mit Perindopril: Benommenheit, Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysgeusie, Sichtbeeinträchtigungen, Schwindel (Vertigo), Tinnitus, Hypotonie, Husten, Dyspnoe, Abdominalschmerz, Verstopfung, Dyspepsie, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Pruritus, Hautausschlag, Muskelkrämpfe und Asthenie.

- mit Indapamid: Überempfindlichkeitsreaktionen, hauptsächlich dermatologisch, in Patienten mit einer Prädisposition für allergische und asthmatische Reaktionen und makulopapulöse Ausschläge.

b. Tabuläre Aufzählung der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien und/oder post-marketing Verwendung beobachtet und sind nach folgenden Häufigkeiten geordnet:

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

MedDRA System Organ Klasse	Nebenwirkung	Häufigkeit	
		Perindopril	Indapamid
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Rhinitis	Sehr selten	-
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Eosinophilie	Gelegentlich*	-
	Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	Sehr selten
	Aplastische Anaemie	-	Sehr selten
	Panzytopenie	Sehr selten	-
	Leukopenie	Sehr selten	Sehr selten
	Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-
	Haemolytische Anaemie	Sehr selten	Sehr selten
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Thrombocytopenie (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	Sehr selten
	Hypersensitivität (hauptsächlich dermatologisch, in Patienten mit einer Prädisposition für allergische und asthmatische Reaktionen)	-	Häufig
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Hypoglykaemie (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)	Gelegentlich*	-
	Hyperkaliämie, reversibel nach Absetzung (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich*	-
	Hyponatriämie (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich*	Nicht bekannt
	Hyperkalziämie	-	Sehr selten
	Kalium Depletion mit Hypokaliämie besonders schwer bei best. Hochrisikopopulationen (siehe Abschnitt 4.4)	-	Nicht bekannt
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Stimmungsschwankungen	Gelegentlich	-
	Schlafstörungen	Gelegentlich	-
	Verwirrung	Sehr selten	-
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Benommenheit	Häufig	-
	Kopfschmerzen	Häufig	Selten
	Paraesthesie	Häufig	Selten
	Dysgeusie	Häufig	-
	Schläfigkeit	Gelegentlich*	-
	Synkope	Gelegentlich*	Nicht bekannt
	Schlaganfall, möglicherweise sekundär nach exzessiver Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-
	Möglichkeit einer hepatischen Enzephalopathie im Fall einer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4)	-	Nicht bekannt
<b>Augenerkrankungen</b>	Sichtbehinderung	Häufig	Nicht bekannt

	Myopie (siehe Abschnitt 4.4)	-	Nicht bekannt
	Verschwommenes Sehen	-	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	Vertigo	Häufig	Selten
	Tinnitus	Häufig	-
<b>Herzerkrankungen</b>	Palpitationen	Gelegentlich*	-
	Tachykardie	Gelegentlich*	-
	Angina pectoris (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-
	Arrhythmien (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern)	Sehr selten	Sehr selten
	Myokardinfarkt möglicherweise sekundär nach exzessiver Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-
	Torsade de pointes (möglicherweise tödlich) (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)	-	Nicht bekannt
<b>Gefaesserkrankungen</b>	Hypotonie und hypotone Effekte (siehe Abschnitt 4.4)	Häufig	Sehr selten
	Vaskulitis	Gelegentlich*	-
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	Husten (siehe Abschnitt 4.4)	Häufig	-
	Dyspnoe	Häufig	-
	Bronchospasmus	Gelegentlich	-
	Eosinophile Pneumonie	Sehr selten	-
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Abdominalschmerz	Häufig	-
	Verstopfung	Häufig	Selten
	Durchfall	Häufig	-
	Dyspepsie	Häufig	-
	Übelkeit	Häufig	Selten
	Erbrechen	Häufig	Gelegentlich
	Trockener Mund	Gelegentlich	Selten
	Pankreatitis	Sehr selten	Sehr selten
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	Nicht bekannt
	Leberfunktion abnormal	-	Sehr selten
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Pruritus	Häufig	-
	Hautausschlag	Häufig	-
	Hautausschlag makulo-papulär	-	Häufig
	Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich	Sehr selten
	Angioödem (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich	Sehr selten
	Purpura	-	Gelegentlich
	Hyperhidrose	Gelegentlich	-
	Photosensitivitätsreaktion	Gelegentlich*	Nicht bekannt
	Pemphigoid	Gelegentlich*	-
	Psoriasis Verschlimmerung	Selten*	-
	Erythema multiforme	Sehr selten	-
	Toxische epidermale Nekrolyse	-	Sehr selten
Stevens Johnson Syndrom	-	Sehr selten	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Muselkrämpfe	Häufig	-
	Mögliche Verschlechterung eines vor-existingen akuten verbreiteten Lupus erythematosus	-	Nicht bekannt
	Arthralgie	Gelegentlich*	-
	Myalgie	Gelegentlich*	-
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Niereninsuffizienz	Gelegentlich	-
	Akutes Nierenversagen	Sehr selten	Sehr selten
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Erektile Dysfunktion	Gelegentlich	-
<b>Allgemeine Erkrankungen und</b>	Asthenie	Häufig	-
	Brustschmerzen	Gelegentlich*	-

<b>Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Malaise	Gelegentlich*	-
	Ödem peripher	Gelegentlich*	-
	Pyrexie	Gelegentlich*	-
	Fatigue	-	Selten
<b>Untersuchungen</b>	Blutharnstoff erhöht	Gelegentlich*	-
	Blutkreatinin erhöht	Gelegentlich*	-
	Blutbilirubin erhöht	Selten	-
	Leberenzym erhöht	Selten	Nicht bekannt
	Hämoglobin erniedrigt und Hämatokrit erniedrigt (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-
	Blutglukose erhöht	-	Nicht bekannt
	Blutharnsäure erhöht	-	Nicht bekannt
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	Elektrokardiogramm QT verlängert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	-	Nicht bekannt
	Sturz	Gelegentlich*	-

\* Häufigkeit berechnet von klinischen Studien für Nebenwirkungen berichtet in spontanen Berichten.

### **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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 1200 WIEN  
 ÖSTERREICH  
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Die wahrscheinlichste Nebenwirkung im Falle einer Überdosierung ist die Hypotonie, die manchmal verbunden sein kann mit Übelkeit, Erbrechen, Krämpfen, Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Verwirrungszustände, Oligurie bis hin zur Anurie (hypovolämisch bedingt). Es können Störungen des Wasser-Elektrolyt-Haushalts auftreten (niedrige Natriumspiegel, niedrige Kaliumspiegel).

### Management

Die ersten Maßnahmen zur sofortigen Elimination des Arzneimittels sind die Entgiftung durch Magenspülung und/oder Verabreichung von Aktivkohle und danach die Wiederherstellung von Flüssigkeit- und Elektrolyt-Haushalt in einem darauf spezialisierten Zentrum bis zur Normalisierung. Sollte eine starke Hypotonie auftreten, so kann dies damit behandelt werden, dass der Patient in Rückenlage mit dem Kopf nach unten gelagert wird. Wenn nötig kann eine intravenöse isotonische Kochsalzlösung verabreicht werden oder eine andere Methode zur Volumenexpansion kann angewendet werden.

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Perindopril und Diuretika  
ATC Code: C09BA04

Bi Preterax 4mg/1,25mg ist die Kombination von Perindopril Tert-Butylamin Salz, einem ACE-Hemmer, und von Indapamid, einem Chlorosulfamoyl-Diuretikum. Die pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels bestehen aus den Eigenschaften jedes der einzelnen Bestandteile. Dazu kommt die additive Wirkung der beiden kombinierten Substanzen.

#### Wirkmechanismus

*Für Bi Preterax 4mg/1,25mg:*

Bi Preterax 4mg/1,25mg zeigt eine additive Synergie der antihypertensiven Wirkung der beiden Bestandteile.

*Für Perindopril:*

Perindopril ist ein Hemmer des Angiotensin Converting Enzymes (ACE-Hemmer), welcher das Angiotensin I in Angiotensin II, eine vasopressorische Substanz, umwandelt. Zusätzlich stimuliert das Enzym die Sekretion von Aldosteron durch die Nebennierenrinde sowie den Abbau von Bradykinin, einer vasodilatatorischen Substanz, in inaktive Heptapeptide.

Daraus folgt:

- eine Verminderung der Aldosteronsekretion,
- eine Steigerung der Plasma-Reninaktivität, da das Aldosteron keine negative Rückkoppelung mehr ausübt,
- ein Rückgang des peripheren Gesamtwiderstands mit bevorzugter Wirkung auf Muskel- und Nierengefäße, ohne dass eine Wasser- und Salzretention oder eine Reflextachykardie bei chronischer Behandlung auftritt.

Die antihypertensive Wirkung von Perindopril tritt auch bei Patienten mit niedrigen oder normalen Reninkonzentrationen auf.

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

Perindopril reduziert die Herzarbeit:

- durch die vasodilatatorische Wirkung auf die Venen, wahrscheinlich verursacht durch eine Veränderung des Prostaglandin-Metabolismus: Verringerung der Vorlast,
- durch die Verringerung des gesamten peripheren Widerstandes: Verringerung der Nachlast.

Studien, welche bei Patienten mit Herzinsuffizienz durchgeführt wurden haben gezeigt:

- einen Rückgang des links- und rechtsventrikulären Füllungsdrucks,
- eine Verringerung des totalen peripheren vaskulären Gesamtwiderstands,
- eine Steigerung des cardialen outputs und eine Verbesserung des Herzindex,
- eine Steigerung des regionalen Blutflusses im Muskel.

Auch die Belastungstests zeigten Verbesserungen.

*Für Indapamid:*

Indapamid ist ein Sulfonamidderivat mit Indolring und pharmakologisch mit der Gruppe der Thiaziddiuretika verwandt. Indapamid hemmt die Reabsorption von Natrium im kortikalen Verdünnungssegment.

Dies erhöht die Harnausscheidung von Natrium und Chloriden und in geringerem Umfang die Ausscheidung von Kalium und Magnesium, was dadurch zu einer Erhöhung der ausgeschiedenen Harnmenge und einer antihypertensiven Wirkung führt.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

*Für Bi Preterax 4mg/1,25mg:*

Beim hypertensiven Patienten übt Bi Preterax 4mg/1,25mg unabhängig vom Alter eine dosisabhängige antihypertensive Wirkung auf den diastolischen und systolischen Blutdruck während dem Liegen oder

Stehen aus. Diese antihypertensive Wirkung dauert 24 Stunden an. Die Blutdrucksenkung wird nach weniger als einem Monat und ohne Tachyphylaxie erreicht, das Absetzen der Behandlung erzeugt keinen Reboundeffekt. Während klinischer Studien führte die gleichzeitige Gabe von Perindopril und Indapamid zu einer synergistischen antihypertensiven Wirkung im Vergleich zur separaten Verabreichung der einzelnen Wirkstoffe.

PICXEL, eine multizentrische, randomisierte, doppelblind- und aktiv kontrollierte Studie belegte mittels Echokardiographie die Wirkung der Perindopril/Indapamid Kombination bei linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) gegenüber einer Enalapril Monotherapie.

In PICXEL wurden Hypertoniker mit einer LVH (definiert als linksventrikulärer Massenindex (LVMI)  $> 120 \text{ g/m}^2$  bei Männern und  $> 100 \text{ g/m}^2$  bei Frauen) mit Perindopril 2 mg/Indapamid 0,625 mg oder Enalapril 10 mg einmal täglich für eine Behandlung von einem Jahr randomisiert. Die Dosis wurde der Blutdruckkontrolle angepasst, erhöht bis 8mg Perindopril und 2,5mg Indapamid oder 40mg Enalapril einmal täglich. Nur 34% der Patienten wurden weiterhin mit Perindopril 2 mg/Indapamid 0,625 mg behandelt (versus 20% mit Enalapril 10 mg).

Am Ende der Behandlung kam es zu einer signifikanten Abnahme des LVMI in der Perindopril/Indapamid Gruppe ( $-10.1 \text{ g/m}^2$ ) gegenüber der Enalapril Gruppe ( $-1.1 \text{ g/m}^2$ ) innerhalb der gesamten randomisierten Patientenpopulation. Der Unterschied zwischen den Gruppen bzgl. der LVMI Änderung betrug  $-8,3$  (95% CI  $(-11.5, -5.0)$ ,  $p < 0,0001$ ).

Die erreichte Wirkung bezüglich des LVMI war bei höheren Dosen von Perindopril/Indapamid größer als bei den in Preterax und Bi Preterax zugelassenen.

Hinsichtlich des Blutdrucks betrug der berechnete Mittelwert der Differenz zwischen den Gruppen in der randomisierten Population  $-5.8 \text{ mmHg}$  (95% CI  $(-7.9, -3.7)$ ,  $p < 0.0001$ ) für den systolischen Blutdruck bzw.  $-2.3 \text{ mmHg}$  (95% CI  $(-3.6, -0.9)$ ,  $p = 0.0004$ ) für den diastolischen Blutdruck, zu Gunsten der Perindopril/Indapamid Gruppe.

#### *Für Perindopril:*

Perindopril ist in allen Stadien der Hypertonie wirksam: bei leichter, mäßiger, aber auch schwerer: Im Liegen wie im Stehen ist ein Rückgang des systolischen und diastolischen Blutdrucks zu verzeichnen. Die maximale antihypertensive Wirkung wird 4 bis 6 Stunden nach einmaliger Einnahme erreicht und bleibt 24 Stunden lang bestehen.

Es besteht eine hohe Restblockade des ACE- Enzyms, nach 24 Stunden ungefähr 80 %.

Bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, tritt eine Normalisierung des Blutdrucks innerhalb eines Monats ein und bleibt ohne Tachyphylaxie bestehen.

Der Abbruch der Behandlung hat keinen hypertensiven Rebound-Effekt.

Perindopril besitzt vasodilatatorische Eigenschaften, stellt die Elastizität der großen Arterien wieder her, korrigiert histomorphometrische Veränderungen in Widerstandsgefäßen und bewirkt eine Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie.

Bei Bedarf führt die zusätzliche Anwendung eines Thiaziddiuretikums zu einer additiven Synergie.

Die Kombination eines ACE-Hemmers und eines Thiaziddiuretikums vermindert das bei alleiniger Anwendung eines Diuretikums bestehende Hypokaliämierisiko.

#### *Für Indapamid:*

Indapamid als Monotherapie hat eine antihypertensive, 24 Stunden anhaltende Wirkung. Diese Wirkung tritt bei Dosen auf, unter denen die diuretischen Eigenschaften schwach in Erscheinung treten.

Die antihypertensive Wirkung ist proportional der Verbesserung der arteriellen Compliance und der Verringerung des gesamten und arteriellen peripheren Gefäßwiderstands. Indapamid reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Wenn eine Dosis Thiaziddiuretika und Thiazid ähnliche Diuretika überschritten wird, erreicht die antihypertensive Wirkung ein Plateau, wobei die Nebenwirkungen weiter zunehmen. Wenn die Behandlung erfolglos ist, darf die Dosis nicht erhöht werden. Weiters wurde bei hypertensiven Patienten kurz-, mittel- und langfristig nachgewiesen, dass Indapamid

- keine Wirkung auf den Fettstoffwechsel hat: Triglyceride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin

- keine Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel hat, selbst bei diabetischen, hypertensiven Patienten.

#### Daten aus klinischen Studien zur dualen Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS):

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

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

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

#### Kinder und Jugendliche

Es sind keine Daten für Bi Preterax bei Kindern und Jugendlichen vorhanden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

*Für Bi Preterax 4mg/1,25mg:*

Die gleichzeitige Verabreichung von Perindopril und Indapamid verändert deren pharmakokinetischen Parameter im Vergleich zur separaten Einnahme nicht.

*Für Perindopril:*

#### Absorption und Bioverfügbarkeit

Nach oraler Anwendung wird Perindopril schnell absorbiert und die Spitzenkonzentration innerhalb von einer Stunde erreicht. Die Halbwertszeit von Perindopril im Plasma entspricht einer Stunde.

Da durch Nahrungsaufnahme die Umwandlung in Perindoprilat abnimmt und damit auch die Bioverfügbarkeit, sollte Perindopril morgens vor dem Essen als einmal tägliche Dosis angewendet werden.

#### Verteilung

Das Verteilungsvolumen für ungebundenes Perindoprilat beträgt etwa 0,2 l/kg. Die Proteinbindung von Perindoprilat zu Plasma Protein liegt bei 20%, in erster Linie zum Angiotensin Converting Enzyme, dies ist aber konzentrationsabhängig.

#### Biotransformation

Perindopril ist ein Pro-Drug. 27 % der verabreichten Perindopril Dosis erreicht den Blutstrom als aktives metabolisiertes Perindoprilat. Zusätzlich zum aktiven Perindoprilat liefert Perindopril 5 Metabolite, die jedoch alle inaktiv sind. Die Spitzenkonzentration von Perindoprilat im Plasma wird innerhalb von 3 bis 4 Stunden erreicht.

#### Elimination

Perindoprilat wird über den Harn ausgeschieden und die terminale Halbwertszeit der ungebundenen Fraktion beträgt etwa 17 Stunden, was einen steady-state innerhalb von 4 Tagen ergibt.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Es wurde ein lineares Verhältnis zwischen der Perindoprildosis und Plasmaexposition bewiesen.

#### Spezielle Populationen

##### *Ältere Patienten*

Die Elimination von Perindoprilat bei älteren Personen sinkt, ebenfalls bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz.

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Eine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Ausmaß der Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance) ist anzustreben.

##### *Im Fall einer Dialyse*

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

##### *Zirrhose*

Die Pharmakokinetik von Perindopril ist bei Patienten mit Zirrhose verändert: die hepatische Clearance der Muttersubstanz ist halbiert. Jedoch ist die Menge des gebildeten Perindoprilats nicht vermindert und deshalb ist keine Dosisanpassung notwendig (Siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

##### *Für Indapamid:*

#### Absorption

Indapamid wird schnell und vollständig aus dem Verdauungstrakt absorbiert.

Die Spitzenplasmakonzentration wird beim Menschen ca. eine Stunde nach oraler Gabe des Produktes erreicht.

#### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt 79 %.

#### Biotransformation und Eliminierung

Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 14 und 24 Stunden (durchschnittlich 18 Stunden). Die wiederholte Verabreichung verursacht keine Akkumulation. Die Ausscheidung erfolgt im Wesentlichen über den Harn (70 % der Dosis) und über die Faeces (22 %) in Form inaktiver Metaboliten.

#### Spezielle Populationen

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sind die pharmakokinetischen Parameter unverändert.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die Toxizität von Bi Preterax 4mg/1,25mg ist etwas höher als die der Einzelbestandteile. Die Nierenveränderungen scheinen bei der Ratte nicht potenziert zu sein. Dennoch verursacht die Kombination gastrointestinale Toxizität beim Hund und die toxischen Effekte für die Mütter scheinen bei der Ratte erhöht zu sein. (gegenüber Perindopril) Nichtsdestotrotz treten diese Wirkungen jedoch erst bei Dosierungen auf, die weit über den zur Therapie angewendeten Dosen liegen.

Präklinische Untersuchungen getrennt für Perindopril und Indapamid durchgeführt, zeigten kein genotoxisches oder karzinogenes Potential. Toxikologische Reproduktionsstudien zeigten keine Embryotoxizität oder Teratogenizität und die Fertilität wurde nicht beeinträchtigt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat (E470B)  
Hochdisperses hydrophobes Siliciumdioxid  
Mikrokristalline Cellulose

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30° C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 und 500 Tabletten in Blisterstrips (PVC/Aluminium)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

SERVIER AUSTRIA GmbH  
Mariahilfer Straße 20/7  
1070 Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-23085

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

28.06.1999 / 15.12.2007

## **10. STAND DER INFORMATION**

Jänner 2018

### **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.