

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Coversum Arginin 10 mg Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Schmelztablette enthält 6,790 mg Perindopril entsprechend 10 mg Perindopril Arginin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 125,46 mg Lactose,
0,4 mg Aspartam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette.

Weiß, runde Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Hypertonie

Behandlung der Hypertonie.

Stabile koronare Herzkrankheit

Reduzierung des Risikos von kardialen Ereignissen bei Patienten mit vorangegangenen Myokardinfarkt und/oder Revaskularisation.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

– Hypertonie

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

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt einmal täglich morgens 5 mg.

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

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

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

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

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

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

– Stabile koronare Herzkrankheit

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

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

Spezielle Patientengruppen:

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Tabelle 1: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

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

*Die Dialyserate für Perindoprilat ist 70 ml/min. Für Hämodialysepatienten wird die Einnahme nach der Dialyse empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird daher nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen, Coversum Arginin einmal täglich morgens vor einer Mahlzeit einzunehmen.

Die Tablette sollte zum Auflösen auf die Zunge gegeben und mit Speichel geschluckt werden.

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen anderen ACE-Hemmer;
- Angioödem in der Anamnese in Verbindung mit vorausgegangener ACE-Hemmer-Therapie;
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem;
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6);

- Die gleichzeitige Anwendung von Coversum Arginin mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Stabile koronare Herzkrankheit

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

Hypotonie

ACE-Hemmer können einen Blutdruckabfall verursachen. Symptomatische Hypotonie wird selten bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie beobachtet und tritt eher bei Patienten mit reduziertem Plasmavolumen, verursacht z.B. durch Diuretika, kochsalzarme Diät, Dialyse, Diarrhö oder Erbrechen, oder solchen mit schwerer Renin-abhängiger Hypertonie auf (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8). Symptomatische Hypotonie wurde auch bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, mit oder ohne begleitender Niereninsuffizienz, beobachtet. Diese tritt am ehesten bei Patienten mit Herzinsuffizienz höherer Stadien auf, was sich in der Anwendung hochdosierter Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder einer funktionellen Einschränkung der Nierenfunktion widerspiegelt. Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine symptomatische Hypotonie sind zu Beginn der Therapie und bei der Dosisanpassung engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8). Ähnliches gilt für Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen oder zerebrovaskulären Erkrankungen, bei denen ein starker Blutdruckabfall einen Myokardinfarkt oder einen zerebrovaskulären Zwischenfall auslösen kann.

Bei Auftreten einer Hypotonie ist der Patient in Rückenlage zu bringen und, wenn nötig, kann eine isotonische Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9%) (intravenöse Infusion) gegeben werden. Eine vorübergehende Hypotonie ist keine Kontraindikation für die Fortsetzung der Behandlung, die problemlos wieder aufgenommen werden kann, sobald der Blutdruck nach einer Erhöhung des Plasmavolumens wieder angestiegen ist.

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

Aorten-und Mitralklappenstenose/Hypertrophe Kardiomyopathie

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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

Bei einigen Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei einer Einzelniere wurden unter ACE-Hemmern Erhöhungen des Serumharnstoffs- und Kreatininspiegels beobachtet, die üblicherweise nach Therapieende reversibel sind. Ein solches Risiko besteht vor allem bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer renovaskulären Hypertonie besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Hypotonie und Niereninsuffizienz. Bei diesen Patienten muss die Therapie unter strenger medizinischer Überwachung mit niedrigen Initialdosen und sorgfältiger

Dosistitration begonnen werden. Diuretika können ein zusätzlicher Risikofaktor sein; sie müssen abgesetzt und die Nierenfunktion während der ersten Behandlungswochen mit Coversum Arginin kontrolliert werden.

Bei einigen Bluthochdruckpatienten ohne vorbestehende manifeste Nierengefäßerkrankung kam es zu einem leichten und vorübergehenden Anstieg des Serumharnstoffs und des Serumkreatinins, vor allem wenn Coversum Arginin gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wurde. Dies tritt eher bei Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung auf. Eine Dosisreduktion und/oder Therapieabbruch des Diuretikums und/oder Coversum Arginin können notwendig sein.

Hämodialyse-Patienten

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

Nierentransplantation

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

Überempfindlichkeit/Angioödem

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

In Verbindung mit einem Kehlkopfödem kann ein Angioödem tödlich sein. Wenn Zunge, Glottis oder der Kehlkopf betroffen sind und somit die Gefahr einer Atemwegsobstruktion besteht, müssen sofort die entsprechenden Notfallmaßnahmen getroffen werden. Dies kann die Verabreichung von Adrenalin beinhalten und/oder Maßnahmen zur Atemwegssicherung. Bis zum vollständigen und anhaltenden Abklingen der Symptome muss der Patient unter strenger medizinischer Überwachung bleiben.

Bei Patienten mit Angioödem in der Anamnese, das nicht durch einen ACE-Hemmer bedingt war, kann ein erhöhtes Risiko eines Angioödems bei der Anwendung von ACE-Hemmern bestehen (siehe Abschnitt 4.3).

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

Anaphylaktoide Reaktionen bei LDL(low-density-lipoproteins)-Apherese

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

Anaphylaktoide Reaktionen während Desensibilisierung

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

Leberinsuffizienz

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

Neutropenie/Agranulozytose/Thrombozytopenie/Anämie

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne weitere komplizierende Faktoren tritt eine Neutropenie nur selten auf. Perindopril sollte bei Patienten mit kollagenösen vaskulären Erkrankungen, immunsuppressiver Therapie, Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid oder einer Kombination dieser komplizierenden Faktoren nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden, vor allem, wenn eine Einschränkung der Nierenfunktion besteht.

Manche dieser Patienten entwickelten eine schwere Infektion, die vereinzelt auch auf intensive Antibiotikatherapie nicht ansprach. Falls Perindopril bei solchen Patienten angewendet werden soll, wird geraten, die Leukozytenzahl regelmäßig zu überprüfen und die Patienten anzuhalten, jegliche Anzeichen einer Infektion (z.B. Halsentzündung, Fieber) zu melden.

Ethnische Unterschiede

Die Inzidenz für ein Angioödem ist bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe höher als bei Patienten anderer Hautfarbe.

Es besteht die Möglichkeit dass Perindopril, wie auch andere ACE-Hemmer, den Blutdruck bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe weniger senkt als bei Patienten anderer Hautfarbe, möglicherweise weil die Prävalenz eines niedrigen Renin-Spiegels bei Bluthochdruckpatienten schwarzer Hautfarbe höher ist.

Husten

Das Auftreten von Husten wurde in Zusammenhang mit ACE-Hemmern berichtet. Charakteristischerweise ist der Husten nicht produktiv, persistierend und verschwindet nach Absetzen der Therapie. Bei der Differentialdiagnose eines Hustens sollte ein ACE-Hemmer-induzierter Husten daher in Betracht gezogen werden.

Chirurgische Eingriffe/Anästhesie

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

Hyperkaliämie

Erhöhungen des Kaliumspiegels wurden bei einigen Patienten, die ACE-Hemmer einschließlich Perindopril einnahmen, beobachtet. Patienten mit Risiko für die Entwicklung einer Hyperkaliämie sind jene mit Niereninsuffizienz, einer Verschlechterung der Nierenfunktion, höherem Alter (> 70 Jahre), nicht eingestelltem Diabetes mellitus oder zwischenzeitlichen Vorkommnissen, besonders Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation, metabolischer Acidose und der gleichzeitigen Einnahme von kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumergänzungsmitteln oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen; oder jene Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die zu einer Erhöhung des Serumkaliumspiegels führen (z.B. Heparin). Die Einnahme von Kaliumergänzungsmitteln, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen kann, vor allem bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliumspiegels führen. Eine Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal lebensbedrohende Arrhythmien verursachen. Wenn die gleichzeitige Einnahme der o.g. Arzneimittel angemessen erscheint, sollten diese mit Vorsicht angewandt und der Serumkaliumspiegel häufig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Diabetiker

Bei Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollte der

Blutzuckerspiegel während des ersten Therapiemonates mit einem ACE-Hemmer engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Lithium

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

Kaliumsparende Arzneimittel, Kaliumergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe

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

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

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

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

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

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit ACE-Hemmern nicht als unumgänglich angesehen wird, sollen Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf eine alternative antihypertensive Behandlung mit etabliertem Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Sonstige Bestandteile

Da die Tabletten Lactose enthalten, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Enthält eine Quelle für Phenylalanin, das für Patienten mit Phenylketonurie schädlich sein kann.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Arzneimittel, die 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, NSARs, Heparine, Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus, Trimethoprim. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel erhöht das Risiko für eine Hyperkaliämie.

Kontraindizierte Kombinationen (siehe Abschnitte 4.3)

Aliskiren

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

Von folgenden Kombinationen wird abgeraten (siehe Abschnitt 4.4)

Aliskiren

Bei allen anderen Patienten – außer Diabetikern oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – ist das Risiko für das Auftreten einer Hyperkaliämie und für eine Verschlechterung der Nierenfunktion, sowie die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erhöht.

Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Antagonisten

In der Literatur wurde davon berichtet, dass bei Patienten mit bekannter Arteriosklerose, Herzinsuffizienz oder Diabetes mit Endorganschädigung die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Antagonisten mit einer erhöhten Häufigkeit an Hypotonie, Synkope, Hyperkaliämie und einer Verschlechterung der Nierenfunktion (einschließlich akutes Nierenversagen) verbunden ist, im Vergleich zur alleinigen Anwendung eines Inhibitors des RAAS. Eine duale Blockade (z.B. durch Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Antagonisten) sollte auf bestimmte Einzelfälle mit engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion, des Kalium-Spiegels und des Blutdrucks beschränkt werden.

Estramustin

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

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

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

Die Kombination von Perindopril mit den oben genannten Arzneimitteln wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4.). Wenn nichtsdestotrotz eine Begleittherapie angezeigt ist, sollte sie mit Vorsicht angewandt und der Serumkaliumspiegel häufig kontrolliert werden. Informationen zur Anwendung von Spironolacton bei Herzinsuffizienz, siehe unten.

Lithium

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

Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen

Antidiabetika (Insulin, orale hypoglykämische Arzneimittel)

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

Baclofen

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

Nicht-kaliumsparende Diuretika

Bei Patienten unter einer Diuretikatherapie, insbesondere bei solchen mit Plasmavolumenverlust und/oder Salz- und Flüssigkeitsmangel, kann nach Therapiebeginn mit einem ACE-Hemmer eine übermäßige Blutdrucksenkung auftreten. Mögliche hypotensive Effekte können durch vorheriges Absetzen des Diuretikums reduziert werden, oder durch Volumenerhöhung bzw. Salzeinnahme vor Therapiebeginn mit Perindopril in niedrigen Dosierungen, die langsam 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 bei einer Dosierung von 12,5 mg bis 50 mg täglich und niedrig dosierten ACE-Hemmern:

Bei der Behandlung einer Herzinsuffizienz NYHA- Klasse II oder IV mit einer Ejektionsfraktion von < 40% und vorangegangener Therapie mit ACE-Hemmern und Schleifendiuretika besteht das Risiko für eine lebensbedrohliche Hyperkaliämie, insbesondere bei Nichtbeachten der Verschreibungsempfehlungen für diese Kombination.

Vor Therapiebeginn mit dieser Kombination sollen der Kaliumspiegel auf Abwesenheit einer Hyperkaliämie und die Nierenfunktion überprüft werden.

Eine engmaschige Überwachung der Serumkaliumwerte und Kreatininwerte wird im ersten Behandlungsmonat einmal wöchentlich empfohlen, danach monatlich.

Nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSARs) einschließlich Aspirin ≥ 3 g/Tag

Die gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und nicht-steroidalen Antirheumatika (d.h. Acetylsalicylsäure in antiphlogistischer Dosierung, COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR) kann die antihypertensive Wirkung abschwächen. Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und NSAR kann das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion einschließlich akuten Nierenversagens und eines erhöhten Serumkaliumspiegels steigern, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion. Diese Kombination sollte daher vor allem bei älteren Patienten mit Vorsicht angewandt werden. Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein und die Nierenfunktion sollte nach Beginn der Begleittherapie sowie danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Folgende Kombinationen erfordern gewisse Vorsichtsmaßnahmen

Antihypertensiva und Vasodilatoren

Eine gleichzeitige Anwendung dieser Stoffe kann den blutdrucksenkenden Effekt von Perindopril verstärken. Die gleichzeitige Gabe von Nitroglyzerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck noch weiter absenken.

Gliptine (Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin)

Bei Patienten, die gleichzeitig einen ACE-Hemmer erhalten, besteht aufgrund der durch das Gliptin reduzierten Aktivität der Dipeptidylpeptidase 4 (DPP 4), ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Angioödem.

Trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Anästhetika

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

Sympathomimetika

Sympathomimetika können den blutdrucksenkenden Effekt der ACE-Hemmer abschwächen.

Gold

Nitritoide Reaktionen (die Symptome beinhalten Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden in seltenen Fällen bei Patienten berichtet, die mit injizierbarem Gold (Natriumaurothiomalat) bei gleichzeitiger Therapie mit ACE-Hemmern einschließlich Perindopril behandelt wurden.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen
--

(siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Epidemiologische Daten bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters sind nicht schlüssig; ein leicht erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern die Fortsetzung der ACE-Hemmer-Therapie nicht als unumgänglich angesehen wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit etabliertem Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft 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 foetotoxisch wirkt (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (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 engmaschig im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Da keine Informationen über die Anwendung von Coversum Arginin während der Stillzeit vorhanden sind, wird Coversum Arginin nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser etablierten Sicherheitsprofil für die Anwendung während der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Fertilität

Es sind keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder Fertilität bekannt.

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

Coversum Arginin hat keinen direkten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, aber bei manchen Patienten können im Zusammenhang mit niedrigem Blutdruck individuelle Reaktionen auftreten, vor allem zu Beginn der Behandlung oder bei Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln.

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

4.8. Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Perindopril stimmt mit dem Sicherheitsprofil der ACE-Hemmer überein: Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit Perindopril waren: Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien, Vertigo, Sehstörungen, Tinnitus, Hypotonie, Husten, Dyspnoe, abdominale Schmerzen, Verstopfung, Diarrhö, Geschmacksstörungen, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Pruritus, Hautauschlag, Muskelkrämpfe und Asthenie.

b) Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien und/oder nach Markteinführung mit Perindopril beobachtet und 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 bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie	Gelegentlich*
	Agranulozytose oder Panzytopenie	Sehr selten
	Hämoglobin und Hämatokrit erniedrigt	Sehr selten
	Leukopenie/Neutropenie	Sehr selten
	hämolytische Anämie bei Patienten mit angeborenem G-6-PDH-Mangel (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
	Thrombozytopenie	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	Gelegentlich*
	Hyperkaliämie, bei Absetzen der Therapie reversibel (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich*
	Hyponatriämie	Gelegentlich*
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen	Gelegentlich
	Schlafstörungen	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	Häufig
	Kopfschmerzen	Häufig
	Parästhesie	Häufig
	Vertigo	Häufig
	Synkope	Gelegentlich*
	Schläfrigkeit	Gelegentlich*
	Verwirrung	Sehr selten
Augenerkrankungen	Sehstörungen	Häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	Häufig
<u>Herzerkrankungen</u>	Palpitationen	Gelegentlich*
	Tachykardie	Gelegentlich*
	Angina pectoris (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
	Arrhythmie	Sehr selten
	Myokardinfarkt, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
Gefäßerkrankungen	Hypotonie (und Folgeerscheinungen einer Hypotonie)	Häufig
	Vaskulitis	Gelegentlich*
	Schlaganfall, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Häufig
	Dyspnoe	Häufig
	Bronchospasmus	Gelegentlich
	Eosinophile Pneumonie	Sehr selten
	Rhinitis	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominale Schmerzen	Häufig
	Verstopfung	Häufig
	Diarrhö	Häufig
	Geschmacksstörungen	Häufig
	Dyspepsie	Häufig
	Übelkeit	Häufig
	Erbrechen	Häufig
	Mundtrockenheit	Gelegentlich
	Pankreatitis	Sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen:	Hepatitis, entweder zytolytisch oder cholestatisch (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Häufig
	Ausschlag	Häufig
	Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich

	Angioödem des Gesichts, der Gliedmaßen, Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich
	Lichtempfindlichkeitsreaktionen	Gelegentlich*
	Pemphigoid	Gelegentlich*
	Schwitzen	Gelegentlich
	Erythema multiforme	Sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe	Häufig
	Arthralgie	Gelegentlich*
	Myalgie	Gelegentlich*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Niereninsuffizienz	Gelegentlich
	akutes Nierenversagen	Sehr selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	erektiler Dysfunktion	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Häufig
	Thoraxschmerzen	Gelegentlich*
	Unwohlsein	Gelegentlich*
	Periphere Ödeme	Gelegentlich*
	Fieber	Gelegentlich*
Untersuchungen	Blutharnstoff erhöht	Gelegentlich*
	Kreatinin im Blut erhöht	Gelegentlich*
	Bilirubin im Blut erhöht	Selten
	Leberenzymwerte erhöht	Selten
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Stürze	Gelegentlich*

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

Klinische Studien

In der randomisierten Phase der EUROPA-Studie wurden nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfasst. Bei nur wenigen Patienten traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf:

Bei 16 (0,3%) der 6122 Perindopril-Patienten und bei 12 (0,2%) der 6107 Placebo-Patienten. Unter den Perindopril-Patienten wurde bei 6 Patienten Hypotonie, bei 3 Patienten Angioödem und bei einem Patienten plötzlicher Herzstillstand beobachtet. Unter Perindopril brachen mehr Patienten die Studie aufgrund von Husten, Hypotonie oder anderen Unverträglichkeiten vorzeitig ab, als unter Placebo; 6,0% (n=366) gegenüber 2,1% (n=129).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

AT-1200 WIEN

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

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

Die Behandlung der Wahl bei Überdosierung ist die Infusion von Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%). Bei auftretender Hypotonie sollte der Patient in Schocklage gebracht werden. Sofern verfügbar kann eine Infusion mit Angiotensin II und/oder intravenösen Katecholaminen in Betracht gezogen werden. Perindopril kann durch Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine Schrittmacher-Therapie ist bei therapieresistenter Bradykardie angezeigt. Vitalzeichen, Serumelektrolyte und Kreatinin-Konzentrationen sollten kontinuierlich überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Hypertonie

Perindopril ist in allen Schweregraden der Hypertonie wirksam: leicht, mittel, schwer; eine Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks kann sowohl im Liegen als auch im Stehen beobachtet werden.

Perindopril senkt den peripheren Gefäßwiderstand und dadurch den Blutdruck. Infolgedessen steigt die periphere Durchblutung an, jedoch ohne Effekt auf die Herzfrequenz.

In der Regel steigt der renale Blutfluss an, während die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) normalerweise unverändert bleibt.

Die maximale blutdrucksenkende Wirkung wird 4 bis 6 Stunden nach einmaliger Einnahme erreicht und bleibt mindestens 24 Stunden lang bestehen: die Trough-Wirksamkeit liegt bei 87-100% der Peak-Wirksamkeit.

Die Abnahme des Blutdrucks erfolgt rasch. Bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, wird eine Normalisierung des Blutdrucks innerhalb eines Monats erreicht und bleibt ohne Auftreten einer Tachyphylaxie bestehen.

Der Abbruch der Behandlung führt zu keinem Rebound-Effekt.

Perindopril reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Die vasodilatatorischen Eigenschaften von Perindopril wurden beim Menschen bestätigt. Es verbessert die Elastizität der großen Arterien und verringert das Media-Lumen-Verhältnis kleiner Arterien.

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

Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit

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

12218 Patienten im Alter von über 18 Jahren wurden randomisiert: 6110 Patienten erhielten 8 mg Perindopril-Erbumin (entsprechend 10 mg Perindopril-Arginin) und 6108 Patienten Placebo. Bei der Studienpopulation lag nachweislich eine koronare Herzkrankheit ohne klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz vor. Insgesamt hatten 90% der Patienten bereits einen vorangegangenen Myokardinfarkt und/oder eine Revaskularisation der Koronarien. Die meisten Patienten erhielten die Studienmedikation zusätzlich zur bestehenden Therapie mit Thrombozytenaggregations-Hemmern, Lipidsenkern und Betablockern.

Primärer Endpunkt zur Wirksamkeit war die Kombination aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht letalem Myokardinfarkt und/oder Herzstillstand mit erfolgreicher Reanimation. Die Behandlung mit einmal täglich 8 mg Perindopril-Erbumin (entsprechend 10 mg Perindopril-Arginin) führte zu einer signifikanten absoluten Reduktion beim primären Endpunkt von 1,9% (relative Risikoreduktion von 20%, 95% Konfidenzintervall [9,4; 28,6] – $p < 0,001$).

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Perindopril bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

In einer offenen klinischen Studie ohne Vergleichsarm an 62 hypertensiven Kindern zwischen 2 und 15 Jahren mit einer glomerulären Filtrationsrate von $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, erhielten die Patienten eine durchschnittliche Perindopril Dosis von 0,07 mg/kg. Die Dosis wurde entsprechend dem Patientenprofil und der Blutdruckantwort bis zu einer maximalen Dosis von 0,135/kg individualisiert. 59 Patienten führten die Studie über einen Zeitraum von 3 Monaten durch und 36 Patienten den Verlängerungszeitraum der Studie, d.h. diese wurden über zumindest 24 Monate verfolgt (durchschnittliche Studiendauer: 44 Monate).

Der systolische und diastolische Blutdruck blieb bei jenen Patienten vom Zeitpunkt des Einschlusses bis zur letzten Untersuchung stabil, die zuvor mit anderen Antihypertensiva behandelt wurden und ist bei unbehandelten Patienten gesunken.

Mehr als 75% der Kinder hatten einen systolischen und diastolischen Blutdruck unter der 95sten Percentile der letzten Untersuchung.

Die Sicherheit war konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Perindopril.

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).

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Perindopril wird nach oraler Einnahme schnell resorbiert und die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb einer Stunde erreicht. Die Plasma-Halbwertszeit von Perindopril beträgt 1 Stunde.

Perindopril ist ein Prodrug. 27 % der eingenommenen Perindopril-Dosis erreicht den Blutstrom als aktiver Metabolit Perindoprilat. Zusätzlich zu dem aktiven Perindoprilat liefert Perindopril fünf Metaboliten, die alle inaktiv sind. Die höchste Plasmakonzentration von Perindoprilat wird nach 3 bis 4 Stunden erreicht.

Da durch Nahrungsaufnahme die Bildung von Perindoprilat - und damit die Bioverfügbarkeit - verringert ist, sollte Perindopril-Arginin oral als Einzeldosis am Morgen vor dem Essen eingenommen werden.

Es wurde ein lineares Verhältnis zwischen der Perindopril-Dosis und der Plasmaexposition nachgewiesen.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen für ungebundenes Perindoprilat beträgt annähernd 0,2 l/kg. Die Proteinbindung von Perindoprilat an Plasma-Proteine (hauptsächlich an das Angiotensin Converting Enzym) liegt bei 20%, ist jedoch konzentrationsabhängig.

Elimination

Perindoprilat wird über den Urin ausgeschieden und die terminale Halbwertszeit der ungebundenen Fraktion beträgt etwa 17 Stunden. Innerhalb von 4 Tagen wird ein steady-state erreicht.

Spezielle Patientengruppen

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

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

Die Pharmakokinetik von Perindopril ist bei Patienten mit Zirrhose verändert: die hepatische Clearance des ursprünglichen Moleküls ist halbiert. Jedoch ist die Menge des gebildeten Perindoprilats nicht vermindert und deshalb ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitte 4.2 sowie 4.4).

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Mutagenität wurde weder *in vitro* noch bei *in vivo*-Studien beobachtet.

Studien zur Reproduktionstoxizität (Ratten, Mäuse, Kaninchen, Affen) ergaben keine Anzeichen einer Embryotoxizität oder Teratogenität. Jedoch wurde für die Klasse der ACE-Hemmer gezeigt, dass sie unerwünschte Effekte in der späten fetalen Entwicklung verursachen, die bei Nagern und Kaninchen zum Tod des Feten und kongenitalen Effekten führen: Nierenschäden sowie eine erhöhte peri- und postnatale Mortalität wurden beobachtet. Die Fertilität war weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten beeinträchtigt.

In Langzeitstudien bei Ratten und Mäusen wurde keine Karzinogenität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat (E470B)
Hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid (E551)
Sprühetrocknete Lactose-Stärke (85% Lactosemonohydrat, 15% Maisstärke)
Aspartam (E951)
Acesulfam – Kalium (E950)

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Tablettenbehältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

5, 10, 14, 20, 30, 50 Tabletten in Polypropylentablettenbehältnis, ausgestattet mit einem Durchflussverminderer aus Polyethylen geringer Dichte und einem Polyethylen-Verschluss geringer Dichte, der ein weißes Silicagel als Trockenmittel enthält.

Packungsgrößen:

- 1 x 5, 1 x 10, 1 x 14, 1 x 20, 1 x 30 oder 1 x 50 Tabletten
- 2 x 30 oder 2 x 50 Tabletten
- 3 x 30 Tabletten
- 4 x 30 Tabletten
- 10 x 50 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Servier Austria GmbH
Mariahilfer Strasse 20
A-1070 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1-29229

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Mai 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01.10.2014

10. STAND DER INFORMATION

12/2015

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig