

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Perindocor® 4 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 4 mg Perindopril tert-butylamin entsprechend 3,338 mg Perindopril.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 60,585 mg wasserfreie Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß bis cremeweiß, oblonge Tabletten mit einer Größe von 7,9 – 8,3 mm x 2,6 – 3,4 mm und einer Bruchkerbe auf jeder Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie

Behandlung der Hypertonie

Herzinsuffizienz

Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz

Stabile koronare Herzkrankheit

Reduktion des Risikos von kardialen Ereignissen bei Patienten mit Myokardinfarkt und/oder Revaskularisation in der Anamnese.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis ist den Erfordernissen des Patienten (siehe Abschnitt 4.4) und dem Ansprechen des Blutdrucks anzupassen.

Hypertonie

Perindopril kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Die empfohlene Initialdosis ist 4 mg, einmal täglich morgens.

Bei Patienten mit erhöhter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (insbesondere solche mit renovaskulärer Hypertonie, Salz- und/ oder Volumenmangel, kardialer Dekompensation oder schwerer Hypertonie) kann es nach Einnahme der Initialdosis zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen. Für diese Patienten wird eine Anfangsdosis von 2 mg empfohlen und die Behandlung soll unter ärztlicher Aufsicht begonnen werden.

Nach einem Monat kann die Dosis auf 8 mg einmal täglich gesteigert werden.

Nach Therapiebeginn kann es zum Auftreten einer symptomatischen Hypotonie kommen, insbesondere bei Patienten, die gleichzeitig mit Diuretika behandelt werden. Hier ist Vorsicht geboten, da diese Patienten ein Volumen- oder Elektrolytdefizit entwickeln können. Wenn möglich soll das Diuretikum 2 bis 3 Tage vor dem Behandlungsbeginn mit Perindopril abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei hypertensiven Patienten, bei denen das Diuretikum nicht abgesetzt werden kann, muss die Therapie mit Perindopril 4 mg unter Überwachung der Nierenfunktion und des Serumkaliumspiegels begonnen werden. Die Erhaltungsdosis von Perindopril muss den Blutdruckwerten angepasst werden. Wenn nötig, kann die Diuretikatherapie fortgeführt werden.

Bei älteren Patienten soll mit einer Initialdosis von 2 mg begonnen werden, die schrittweise nach einem Monat auf 4 mg und dann, wenn nötig in Abhängigkeit von der Nierenfunktion, auf 8 mg erhöht werden kann (siehe untenstehende Tabelle).

Symptomatische Herzinsuffizienz

Es wird empfohlen Perindopril in der Regel in Kombination mit einem nichtkaliumsparendem Diuretikum und/ oder Digoxin und/ oder einem Betablocker unter strenger ärztlicher Überwachung mit einer Initialdosis von 2 mg bei morgendlicher Einnahme zu beginnen. Diese Dosis kann bei guter Verträglichkeit nach zwei Wochen auf 4 mg einmal täglich erhöht werden. Die Dosisanpassung hat nach den klinischen Erfordernissen des jeweiligen Patienten zu erfolgen.

Bei schwerer Herzinsuffizienz oder Patienten mit anderen Faktoren für ein erhöhtes Risiko (Patienten mit Niereninsuffizienz und Neigung zu Störungen des Elektrolythaushaltes, Patienten die gleichzeitig mit Diuretika und/ oder Vasodilatoren behandelt werden) muss die Behandlung unter sorgfältiger Überwachung begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Stabile koronare Herzkrankheit

Die Therapie mit Perindopril sollte mit der Dosis von 4 mg einmal täglich über zwei Wochen eingeleitet werden und dann, in Abhängigkeit von der Nierenfunktion und Verträglichkeit der 4 mg Dosis, auf 8 mg einmal täglich erhöht werden.

Ältere Patienten sollten eine Woche lang 2 mg einmal täglich einnehmen, dann während der darauf folgenden Woche 4 mg einmal täglich, bevor die Dosierung auf 8 mg einmal täglich erhöht werden kann, abhängig von der Nierenfunktion (siehe Tabelle 1 „Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion“). Die Dosissteigerung darf nur dann erfolgen, wenn die bis dahin eingenommene niedrigere Dosis vom Patienten gut vertragen wird.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss auf Basis der Kreatinin Clearance gemäß Angaben in Tabelle 1 erfolgen:

Tabelle 1: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin Clearance (ml/ min)	empfohlene Dosis
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg pro Tag
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg pro Tag
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg jeden 2. Tag
Hämodialysepatienten*, $Cl_{CR} < 15$	2 mg am Tag der Dialyse

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

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, Perindopril einmal täglich morgens vor einer Mahlzeit einzunehmen.

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 ACE-Hemmer-Therapie;
- hereditäres oder idiopathisches Angioödem;
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Perindopril mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Stabile koronare Herzkrankheit

Wenn eine instabile Angina pectoris (schwerwiegend oder nicht) während des ersten Behandlungsmonates mit Perindopril auftritt, dann sollte eine sorgfältige Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen, bevor die Behandlung fortgesetzt wird.

Hypotonie

ACE-Hemmer können einen Blutdruckabfall verursachen. Symptomatische Hypotonie wird selten bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie beobachtet, sondern eher bei Patienten mit reduziertem Plasmavolumen, verursacht z.B. durch Diuretika, Salzrestriktion, Dialyse, Diarrhoe oder Erbrechen, oder Patienten mit schwerer, reninabhängiger Hypertonie (siehe Abschnitte 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 in höheren Stadien auf, die auch aus der Verwendung hochdosierter Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder einer funktionellen Einschränkung der Nierenfunktion ersichtlich ist. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine symptomatische Hypotonie müssen Initialdosis und Dosisanpassung engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Ähnliches gilt für Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen oder zerebrovaskulären Erkrankungen, bei denen ein starker Blutdruckabfall einen Myokardinfarkt oder einen zerebrovaskulären Zwischenfall auslösen kann.

Bei Eintreten eines hypotonen Zwischenfalls ist der Patient in Rückenlage zu bringen und soll, wenn nötig, eine intravenöse Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) erhalten. Eine vorübergehend auftretende hypotensive Reaktion ist keine Kontraindikation für eine weitere Gabe, die problemlos erfolgen kann, sobald sich der Blutdruck nach Volumenexpansion normalisiert hat.

Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, die einen normalen oder niedrigen Blutdruck haben, kann es zu einer zusätzlichen Blutdrucksenkung unter Perindopril 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 Perindopril in Erwägung gezogen werden.

Aorten- und Mitralklappenstenosen / Hypertrophe Kardiomyopathie

Wie andere ACE-Hemmer muss auch Perindopril bei Patienten mit Mitralklappenstenose oder einer Ausflussbehinderung aus dem linken Ventrikel (z.B. Aortenklappenstenose oder hypertrophe Kardiomyopathie) mit Vorsicht gegeben werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Fällen von eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) sollte die Initialdosis von Perindopril der Kreatinin-Clearance (siehe Abschnitt 4.2) sowie dem Ansprechen des Patienten auf die Therapie angepasst werden.

Regelmäßige Überwachung des Serumkalium- und Kreatininspiegels sind bei diesen Patienten Teil der medizinischen Routine (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei einigen Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere, die mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden, wurde ein Anstieg des Blutharnstoffs und des Serumkreatinins beobachtet, der sich nach Absetzen der Therapie normalerweise wieder zurückbildete.

Dies ist vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wahrscheinlich. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer renovaskulären Hypertonie besteht ein erhöhtes Risiko für starken Blutdruckabfall und Niereninsuffizienz. Bei diesen Patienten muss die Therapie unter strenger medizinischer Überwachung mit niedrigen Initialdosen und sorgfältiger Dosistitration begonnen werden. Da die Behandlung mit Diuretika ein begünstigender Faktor für die oben genannten Ereignisse sein kann, sollten sie abgesetzt und die Nierenfunktion während der ersten Behandlungswochen mit Perindopril kontrolliert werden.

Bei einigen Patienten mit anamnestisch nicht feststellbarer Nierengefäßerkrankung kam es unter Perindopril zu einem Anstieg des Blutharnstoffs und Serumkreatinins, der meist leicht und vorübergehend war, insbesondere bei gleichzeitiger Gabe eines Diuretikums. Dieses tritt eher bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung auf. Dosisreduktion oder/ und Therapieabbruch des Diuretikums oder/ und von Perindopril müssen erwogen werden.

Hämodialysepatienten

Anaphylaktoide Reaktionen wurden bei Patienten beschrieben, die unter Therapie mit ACE-Hemmern mit High-Flux-Membranen dialysiert wurden. Bei diesen Patienten sollte eine andere Dialysemethode bzw. ein Antihypertensivum einer anderen Wirkstoffklasse in Betracht gezogen werden.

Nierentransplantation

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

Überempfindlichkeit/Angioödem

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Perindopril, behandelt wurden, sind selten Angioödem des Gesichtes, der Extremitäten, Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis und/ oder Larynx beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Sie können zu jedem Zeitpunkt der Therapie auftreten. In solchen Fällen muss Perindopril sofort abgesetzt und der Patient sorgfältig überwacht werden, bis sich die Symptome vollständig zurückgebildet haben. Bei Schwellungen, die auf Gesicht und Lippen beschränkt waren, besserte sich der Zustand im Allgemeinen ohne Behandlung, obwohl Antihistaminika zur Linderung der Symptome nützlich waren.

Ein Angioödem, das mit einem Larynxödem einhergeht, kann lebensbedrohlich sein. Wenn Zunge, Glottis oder Larynx betroffen sind, besteht die Gefahr einer Atemwegsobstruktion und es müssen sofort die entsprechenden Notfallmaßnahmen angewandt werden. Dies kann die Verabreichung von Adrenalin und/oder das Freihalten der Atemwege des Patienten beinhalten. Bis zum vollständigen und anhaltenden Abklingen der Symptome muss der Patient unter strenger medizinischer Überwachung bleiben.

Für Patienten mit einem Angioödem in der Anamnese, das nicht auf eine ACE-Hemmertherapie zurückzuführen war, besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Angioödems während einer ACE-Hemmertherapie (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt werden, wurden in seltenen Fällen intestinale Angioödeme beobachtet. Bei diesen Patienten traten abdominale Schmerzen auf (mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen), in einigen Fällen trat zuvor kein Angioödem im Gesicht auf und die C-1 Esterase Werte waren normal. Das Angioödem wurde durch CT-Aufnahme des Unterleibs, Ultraschall oder chirurgisch diagnostiziert, wobei die Symptome nach Absetzen des ACE-Hemmers verschwanden. Intestinale Angioödeme sollten bei Patienten unter ACE-Hemmertherapie, die über Bauchschmerzen klagen, in die Differenzialdiagnose mit einbezogen werden.

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

Anaphylaktoide Reaktionen während LDL- Apherese

In seltenen Fällen traten bei Patienten, die während einer LDL-Apherese mit Dextransulfat einen ACE-Hemmer erhielten, lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen auf. Diese Reaktionen konnten durch vorübergehendes Absetzen des ACE-Hemmers vor jeder Apherese vermieden werden.

Anaphylaktoide Reaktionen während der Desensibilisierung

Bei Patienten, die während einer Desensibilisierungsbehandlung (z. B. gegen Bienen- oder Wespengift) ACE-Hemmer erhielten, traten anaphylaktoide Reaktionen auf. Bei diesen Patienten konnten diese Reaktionen durch vorübergehendes Absetzen des ACE-Hemmers vermieden werden, traten aber bei versehentlicher Wiederholung erneut auf.

Leberinsuffizienz

In seltenen Fällen wurde die Therapie mit ACE-Hemmern mit einem Syndrom in Zusammenhang gebracht, das mit cholestatischer Gelbsucht beginnt, sich zu einer schweren Lebernekrose entwickelt 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 Nachbehandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8).

Neutropenie/ Agranulozytose/ Thrombozytopenie/ Anämie

Neutropenie/ Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurden bei Patienten unter ACE-Hemmertherapie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne weitere Komplikationsfaktoren kommt es selten zu einer Neutropenie. Perindopril muss bei Patienten mit kollagenen Gefäßerkrankungen, unter immunsuppressiver Therapie, während der Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid, bzw. einer Kombination dieser Problemfaktoren mit extremer Vorsicht angewendet werden, insbesondere wenn eine vorbestehende Nierenfunktionsstörung vorliegt. Einige dieser Patienten entwickelten schwere Infektionen, die in wenigen Fällen nicht auf eine intensive Antibiotikatherapie ansprachen. Wenn Perindopril bei diesen Patienten angewendet wird, ist eine regelmäßige Kontrolle des Leukozytenwertes empfohlen und die Patienten müssen angewiesen werden, jedes Anzeichen einer Infektion umgehend zu melden. (z.B.: Halsschmerzen, Fieber)

Ethnische Unterschiede

Die Inzidenz angioneurotischer Ödeme 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, weil möglicherweise die Prävalenz eines niedrigen Reninspiegels bei Bluthochdruckpatienten mit schwarzer Hautfarbe höher ist.

Husten

Das Auftreten von Husten wurde in Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern berichtet. Charakteristischerweise ist der Husten nicht produktiv, anhaltend 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, besteht die Möglichkeit einer durch Perindopril verursachten Hemmung der Angiotensin II Bildung infolge einer kompensatorischen Reninfreisetzung. Die Behandlung sollte daher einen Tag vor dem Eingriff abgesetzt werden. Eine Hypotonie, die auf einen derartigen Mechanismus zurückgeführt wird, kann durch Plasmaexpansion behoben werden.

Hyperkaliämie

Bei Patienten unter einer Therapie mit ACE-Hemmern, einschließlich Perindopril, wurden Erhöhungen des Serumkaliumspiegels beobachtet. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie sind unter anderem Patienten mit Niereninsuffizienz, eingeschränkter Nierenfunktion, höherem Lebensalter (> 70 Jahre), Diabetes mellitus, zwischenzeitlich auftretenden Ereignissen wie Dehydrierung, akuter kardialer Dekompensation und metabolischer Acidose; oder Patienten, die gleichzeitig kaliumsparende Diuretika (Spironolacton, Eplerenon, Triamteren, Amilorid), kaliumhaltige Nahrungsergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe verwenden; oder Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die mit einer Erhöhung des Serumkaliums in Verbindung gebracht werden (z.B.: Heparin). Eine Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal tödliche Arrhythmien auslösen.

Wenn die gleichzeitige Anwendung der oben genannten Arzneimittel nötig erscheint, muss dies mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle des Serumkaliumspiegels erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Diabetiker

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

Lithium

Eine Kombination von Lithium und Perindopril wird generell nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Kaliumsparende Diuretika, kaliumhaltige Nahrungsergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe

Eine Kombination von Perindopril und kaliumsparenden Arzneimitteln, kaliumhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln 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:

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, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt.

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

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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, NSAR, 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.

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).

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

Bei einigen Patienten, die mit Perindopril behandelt werden, kann eine Hyperkaliämie (potentiell lebensbedrohlich), vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion (additive hyperkaliämische Wirkung), auftreten. Von einer Kombination von Perindopril mit den oben genannten Arzneimitteln wird abgeraten (siehe Abschnitt 4.4). Wenn trotzdem, aufgrund einer nachgewiesenen Hypokaliämie, eine Begleittherapie erforderlich ist, sollte sie mit Vorsicht und häufigen Messungen der Kaliumspiegel erfolgen. Informationen zur Anwendung von Spironolacton bei Herzinsuffizienz, siehe unten.

Lithium:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium mit ACE-Hemmern wurde über reversible Erhöhungen der Serum-Lithiumspiegel und Toxizität berichtet. Eine Therapie mit Perindopril und Lithium wird nicht empfohlen, aber falls diese Kombination doch notwendig ist, sollten die 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 Ejektions-Fraktion 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 empfohlen einmal wöchentlich, danach monatlich.

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSARs) einschließlich Acetylsalicylsäure ≥ 3 g /Tag:

Wenn ACE-Hemmer gleichzeitig mit nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln verabreicht werden (Acetylsalicylsäure in entzündungshemmender Dosierung, COX-2 Hemmer und nicht selektive NSARs), kann eine Abschwächung der antihypertensiven Wirkung auftreten. Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und NSARs kann zu einem erhöhten Risiko der Verschlechterung der Nierenfunktionen, einschließlich einer akuten Niereninsuffizienz und einem Anstieg des Kaliumspiegels führen, insbesondere bei Patienten mit vorhergehender Nierenfunktionsstörung. Diese Kombination sollte vor allem bei älteren Patienten mit Vorsicht verabreicht werden. Patienten sollten adäquat hydriert werden. Nach Beginn der Kombinationstherapie, sowie in regelmäßigen Abständen im Anschluss daran, muss die Nierenfunktion sorgfältig überwacht werden.

Folgende Kombinationen erfordern gewisse Vorsichtsmaßnahmen

Antihypertensiva und Vasodilatoren

Eine gleichzeitige Anwendung dieser Stoffe kann die hypotensive Wirkung von Perindopril verstärken. Die gleichzeitige Gabe mit 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 Angioödems.

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 die antihypertensive Wirkung der ACE-Hemmer abschwächen.

Gold

Selten wurden nitritoide Reaktionen (mit Symptomen wie Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) bei Patienten beobachtet, die mit parentalem Gold (Natrium Aurothiomalat) und gleichzeitig mit einem ACE-Hemmer, einschließlich Perindopril, behandelt wurden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern 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 Therapie mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Therapie umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, ist die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort zu beenden und, wenn erforderlich, mit einer alternativen Behandlung zu beginnen.

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.

Stillzeit

Da keinerlei Information zur Anwendung von Perindopril in der Stillzeit vorhanden ist, wird die Anwendung von Perindopril nicht empfohlen und es sollte eine alternative Behandlung vorgezogen werden, die ein besser etabliertes Sicherheitsprofil während der Stillzeit, insbesondere jedoch während der Stillzeit von Neugeborenen und Frühgeborenen, besitzt.

Fertilität

Es sind keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder Fertilität bekannt.

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

Perindopril hat keinen direkten 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 zu Beginn der Behandlung oder in Kombination mit anderen antihypertensiven Arzneimitteln. Daher kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

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.

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)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich:

- Eosinophilie*

Sehr selten:

- Agranulozytose oder Panzytopenie
- Hämoglobin und Hämatokrit erniedrigt
- Leukopenie/Neutropenie
- hämolytische Anämie bei Patienten mit angeborenem G-6PDH-Mangel (siehe Abschnitt 4.4.)
- Thrombozytopenie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich:

- Hypoglykämie* (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- Hyperkaliämie*, bei Absetzen der Therapie reversibel (siehe Abschnitt 4.4)
- Hyponatriämie*

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich:

- Stimmungsschwankungen
- Schlafstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:

- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Parästhesie
- Vertigo

Gelegentlich:

- Synkope*
- Schläfrigkeit*

Sehr selten:

- Verwirrung

Augenerkrankungen

Häufig:

- Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig:

- Tinnitus

Herzerkrankungen

Gelegentlich:

- Palpitationen*
- Tachykardie*

Sehr selten:

- Angina pectoris (siehe Abschnitt 4.4)
- Arrhythmie
- Myokardinfarkt, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)

Gefäßerkrankungen

Häufig:

- Hypotonie (und Folgeerscheinungen einer Hypotonie)

Gelegentlich:

- Vaskulitis*

Sehr selten:

- Schlaganfall, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig:

- Husten
- Dyspnoe

Gelegentlich:

- Bronchospasmus

Sehr selten:

- eosinophile Pneumonie
- Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:

- Übelkeit
- Erbrechen
- abdominale Schmerzen
- Geschmacksstörungen
- Dyspepsie
- Diarrhoe
- Verstopfung

Gelegentlich:

- Mundtrockenheit

Sehr selten:

- Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten:

Hepatitis, entweder zytolytische oder cholestatisch (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:

- Pruritus
- Ausschlag

Gelegentlich:

- Urticaria (siehe Abschnitt 4.4)
- Angioödem des Gesichts, der Extremitäten, Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes (siehe Abschnitt 4.4)
- Lichtempfindlichkeitsreaktion*
- Pemphigoid*
- Schwitzen

Selten:

- Verschlimmerung einer Psoriasis*

Sehr selten:

- Erythema multiforme

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig:

- Muskelkrämpfe

Gelegentlich:

- Arthralgie*
- Myalgie*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich:

- Niereninsuffizienz

Sehr selten:

- akutes Nierenversagen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich:

- erektile Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig:

- Asthenie

Gelegentlich:

- Thoraxschmerzen*
- Unwohlsein*
- Periphere Ödeme*
- Fieber*

Untersuchungen

Gelegentlich:

Blutharnstoff erhöht*

Kreatinin im Blut erhöht*

Selten:

Bilirubin im Blut erhöht

Leberenzymwerte erhöht

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Gelegentlich:

- Stürze*

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

Klinische Studien:

Während der randomisierten Phase der EUROPA-Studie wurden nur schwerwiegende Nebenwirkungen erfasst. Wenige Patienten wiesen schwerwiegende Nebenwirkungen auf: 16 (0.3%) der 6122 Perindoprilpatienten und 12 (0.2%) der 6107 Placebo-Patienten. Bei den mit Perindopril behandelten Patienten wurde bei 6 Patienten eine Hypotonie, bei 3 Patienten ein Angioödem und bei 1 Patienten ein plötzlicher Herzstillstand beobachtet. Wegen Husten, Hypotonie oder anderer Unverträglichkeit brachen in der Perindopril-Gruppe mehr Patienten die Behandlung ab, als in der Placebo-Gruppe, 6,0 % (n=366) versus 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
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Hinsichtlich einer Überdosierung beim Menschen sind nur wenige Daten verfügbar. Symptome, die mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern in Verbindung gebracht wurden, sind Hypotonie, Kreislaufschock, Elektrolytstörungen, Niereninsuffizienz, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Ängstlichkeit, und Husten.

Die Behandlung der Wahl bei Überdosierung ist die intravenöse Infusion isotonischer Kochsalzlösung 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 intravenös verabreichte Katecholamine 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. Vitale Parameter, Serumelektrolyte und Kreatininkonzentrationen 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, das Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt (Angiotensin Converting Enzyme - ACE). Das Konversionsenzym, oder die Kinase, ist eine Exopeptidase, die sowohl Angiotensin I in das vasokonstriktorische Angiotensin II umwandelt als auch den Vasodilatator Bradykinin in ein inaktives Heptapeptid. Die Hemmung von ACE führt zu einer Senkung des Angiotensin II im Plasma, was zu einer erhöhten Plasma-Renin-Aktivität 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.

Pharmakodynamische Wirkungen

Perindopril wirkt durch seinen aktiven Metaboliten Perindoprilat. Die anderen Metaboliten zeigen *in vitro* keine Hemmung der ACE-Aktivität.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Hypertonie

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

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

Die renale Durchblutung steigt in der Regel an, dagegen bleibt die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) üblicherweise unverändert.

Die antihypertensive Wirkung erreicht ihr Maximum zwischen 4 und 6 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis und hält über mindestens 24 Stunden an; die Trough-Wirksamkeit liegt bei 87-100% der Peak-Wirksamkeit.

Die Blutdrucksenkung tritt rasch ein. Bei Patienten, die auf die Therapie ansprechen, wird eine Normalisierung innerhalb eines Monats erreicht, und hält an, ohne dass es zur Tachyphylaxie kommt.

Das Absetzen der Behandlung führt zu keinem Rebound-Effekt.

Perindopril reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Es wurde bestätigt, dass Perindopril beim Menschen vasodilatatorische Eigenschaften hat. Es verbessert die Elastizität der großen Arterien und senkt die Media-Lumen-Ratio der kleinen Arterien.

Eine gleichzeitige Therapie mit einem Thiaziddiuretikum verursacht einen additiven Synergismus. Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiazid senkt außerdem das Risiko für das Auftreten einer Diuretika- induzierten Hypokaliämie.

Herzinsuffizienz

Perindopril reduziert die Herzarbeit durch Senkung der Vorlast und Nachlast.

Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz belegten:

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

In Vergleichsstudien zeigte die erste Gabe von 2 mg Perindopril bei Patienten mit leichter bis mäßiger Herzinsuffizienz im Vergleich zu Placebo keinerlei signifikante Blutdrucksenkung.

Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit:

Die EUROPA-Studie war eine multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde, plazebo-kontrollierte klinische Studie über einen Zeitraum von 4 Jahren.

Zwölftausendzweihundertundachtzehn (12218) Patienten über 18 Jahre wurden zwecks Einnahme von Perindopril 8 mg (n=6110) bzw. Plazebo (n=6108) randomisiert.

Bei der Studienpopulation lag nachweislich eine koronare Herzkrankheit ohne Anzeichen klinischer Symptome einer Herzinsuffizienz vor. Insgesamt hatten 90% der Patienten einen vorangegangenen Myokardinfarkt und/oder eine vorhergehende koronare Revaskularisation. Die meisten Patienten erhielten die Studienmedikation zusätzlich zu einer konventionellen Therapie die Plättchenaggregationshemmer, lipidsenkende Mittel und Betablocker beinhaltete.

Das Hauptkriterium für Wirksamkeit war ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und/oder Herzstillstand mit erfolgreicher Reanimation. Die Behandlung mit Perindopril 8 mg einmal täglich führte zu einer signifikanten absoluten Reduktion des primären Endpunktes von 1.9% (eine relative Risikoreduktion von 20%, 95%CI [9.4; 28.6] – p<0.001).

Bei Patienten mit Myokardinfarkt und/oder Revaskularisation in der Anamnese wurde eine absolute Reduktion von 2,2%, entsprechend einer RRR von 22.4% (95%CI [12.0; 31.6] – p<0.001) im primären Endpunkt im Vergleich zu Plazebo festgestellt.

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 ml/min/1,73 m², 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 Perzentile 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

Nach oraler Verabreichung wird Perindopril schnell absorbiert und die Maximalkonzentration innerhalb von 1 Stunde erreicht. Die Plasma-Halbwertszeit von Perindopril liegt bei 1 Stunde.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen für ungebundenes Perindoprilat beträgt etwa 0,2 l/kg. Die Proteinbindung von Perindoprilat an Plasmaproteine liegt bei 20%, in erster Linie an das Angiotensin Converting Enzyme, ist aber konzentrationsabhängig.

Biotransformation

Perindopril ist ein Pro-Drug. 27 % der verabreichten Perindopril Dosis erreicht den Blutkreislauf als aktives metabolisiertes Perindoprilat. Zusätzlich zum aktiven Perindoprilat wird Perindopril zu 5 weiteren Metaboliten verstoffwechselt, die jedoch alle inaktiv sind. Die Maximalkonzentration von Perindoprilat im Plasma wird innerhalb von 3 bis 4 Stunden erreicht.

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

Linearität

Es wurde ein lineares Verhältnis zwischen der Dosierung von Perindopril und dessen Anteil im Plasma nachgewiesen.

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.

Spezielle Patientengruppen

Die Elimination von Perindoprilat ist bei älteren Patienten und bei Patienten mit Herz-oder Niereninsuffizienz vermindert. Eine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Schweregrad der Funktionsstörung (Kreatinin-Clearance) ist ratsam.

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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 unverändert und deshalb keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur chronischen oralen Toxizität, die an Ratten und Affen durchgeführt wurden, war die Niere das Zielorgan mit reversiblen Schäden.

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

Studien zur Reproduktionstoxikologie (an Ratten, Mäuse, Kaninchen, Affen) zeigten keine Anzeichen einer Embryotoxizität oder Teratogenität. Trotzdem wurde gezeigt, dass die Wirkstoffklasse der Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer im späten Stadium der fötalen Entwicklung negative Wirkungen ausübt. Bei Nagetieren und Kaninchen führen diese Nebenwirkungen zum Tod des Fötus und angeborenen Missbildungen (Nierenschädigungen), wie auch zu einem Anstieg der peri- und postnatalen Mortalität. Die Fertilität war weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten beeinträchtigt.

In Langzeitstudien an Ratte und Maus wurde keine Kanzerogenität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasserfreie Lactose
Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose
Talkum
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

AL/AL Blisterpackungen

Packungsgrößen

10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Easypharm Generika GmbH

Perlhofgasse 2/2

A-2372 Gießhübl

Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 135262

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.11.2013

10. STAND DER INFORMATION

09/2017

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.