

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Co-Perindocor® 4mg/1,25mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 4 mg Perindopril tert-butylamin (entsprechend 3,338 mg Perindopril) und 1,25 mg Indapamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Tablette enthält 59,495 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 Einkerbung auf jeder Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Co-Perindocor wird bei essentieller Hypertonie bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die übliche Dosierung ist 1 Tablette Co-Perindocor 4mg/1,25 mg pro Tag als Einzeldosis, vorzugsweise morgens und vor einer Mahlzeit. Co-Perindocor 4mg/1,25mg Tabletten sollten angewendet werden, wenn der Blutdruck nicht ausreichend durch Co-Perindocor 2mg/0,625mg Tabletten kontrolliert wird.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

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

Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4)

Bei schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatininclearance <30 ml/min) ist die Behandlung kontraindiziert.

Bei Patienten mit geringfügig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance 30-60 ml/min) wird empfohlen, die Behandlung mit einer angemessenen Dosis der freien Kombination zu beginnen.

Bei Patienten mit einer Kreatininclearance ≥ 60 ml/min ist keine Dosisanpassung nötig.

Die übliche medizinische Kontrolle wird eine regelmäßige Überwachung des Serumkalium- und Kreatininspiegels beinhalten.

Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2)

Bei schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Behandlung kontraindiziert.

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Effektivität von Perindopril tert-butylamin/Indapamid bei Kindern und Jugendlichen wurden noch nicht nachgewiesen. Es sind keine Daten verfügbar. Co-Perindocor darf nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Für Perindopril:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen anderen ACE-Hemmer
- Angioödem (Quincke-Ödem) in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorangegangenen ACE-Hemmer-Therapie (siehe Abschnitt 4.4)
- hereditäres/idiopathisches Angioödem
- zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von Co-Perindocor 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).

Für Indapamid:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Sulfonamide
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatininclearance $< 30 \text{ ml/min}$)
- hepatische Enzephalopathie
- schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion
- Hypokaliämie
- Im Allgemeinen ist dieses Arzneimittel nicht ratsam in Kombination mit nicht antiarrhythmischen Arzneimitteln welche Torsades-de-pointes verursachen (siehe Abschnitt 4.5).

Für Perindopril und Indapamid:

- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Da keine ausreichende therapeutische Erfahrung besteht, sollte Co-Perindocor nicht angewendet werden bei:

- Dialysepatienten
- Patienten mit unbehandelter, dekompensierter Herzinsuffizienz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

Für Perindopril und Indapamid:

Lithium

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

Für Perindopril:

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

Es gibt Hinweise, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Inhibitoren, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren das Risiko einer Hypotonie, einer Hyperkaliämie und einer erniedrigten renalen Funktion (einschließlich akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade

des RAAS durch die gleichzeitige Verwendung von ACE-Inhibitoren, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 und 5.1). Wenn eine Therapie mittels dualer Blockade als unbedingt notwendig erachtet wird, sollte dies ausschließlich unter Kontrolle eines Spezialisten erfolgen und Nierenfunktion, Elektrolythaushalt und Blutdruck sollten engmaschig überwacht werden. ACE-Inhibitoren und Angiotensin-II-Rezeptorblocker dürfen nicht gleichzeitig bei Patienten mit diabetischer Nephropathie angewendet werden.

Kaliumsparende Arzneimittel, kaliumhaltige Nahrungsergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe

Eine Kombination von Perindopril mit kaliumsparenden Diuretika, kaliumhaltigen Ergänzungsmitteln oder Kalium-Salzen wird generell nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Neutropenie/ Agranulozytose/ Thrombozytopenie/ Anämie

Neutropenie/ Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurden bei Patienten, die ACE-Hemmer erhielten, berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ohne weitere Komplikationen, tritt Neutropenie selten auf. Perindopril muss mit extremer Vorsicht bei Patienten mit kollagenen Gefäßerkrankungen, immunsuppressiver Therapie, Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid, oder einer Kombination dieser Problemfaktoren, vor allem bei vorhergehender Beeinträchtigung der Nierenfunktion angewendet werden. Einige dieser Patienten haben schwere Infektionen entwickelt, die in wenigen Fällen nicht auf intensive antibiotische Therapie 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) (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

Überempfindlichkeit/Angioödem

Ein Angioödem des Gesichtes, der Extremitäten, Lippen, Zunge, Stimmritze und/ oder des Kehlkopfes wurde selten bei Patienten beobachtet, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Perindopril, behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Es kann zu jeder Zeit während der Behandlung 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 hilfreich bei der Linderung der Symptome waren.

Ein Angioödem, das mit einem Larynxödem einhergeht, kann tödlich sein. Wenn Zunge, Stimmritze oder Kehlkopf betroffen sind, besteht die Gefahr einer Atemwegsobstruktion und es muss sofort eine geeignete Therapie verabreicht werden, die eine subkutane Epinephrin Lösung 1:1000 (0,3 ml bis 0,5 ml) und/oder Maßnahmen für die Sicherstellung freier Atemwege beinhalten könnte.

Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe, die ACE-Hemmer erhalten, wurde eine höhere Inzidenz von Angioödemem beobachtet, als bei nicht farbigen Patienten.

Patienten mit einem Angioödem in der Anamnese, das nicht auf eine ACE-Hemmer-Therapie zurückzuführen war, können ein erhöhtes Risiko für Angioödeme während der Einnahme von ACE-Hemmern haben (siehe Abschnitt 4.3).

Selten wurden bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt werden, 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 bei einem chirurgischen Eingriff diagnostiziert. Die Symptome verschwanden nach Absetzen des ACE-Hemmers. Intestinale Angioödeme müssen bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt werden und bei denen Abdominalschmerzen vorliegen, in die Differenzialdiagnose miteinbezogen 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).

Anaphylaktische Reaktionen während der Desensibilisierung

Bei wenigen Patienten, die während einer Desensibilisierungsbehandlung (z. B. gegen Bienen- oder Wespengift) ACE-Hemmer erhielten, traten länger anhaltende, lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen auf. Bei allergischen Patienten, die eine Desensibilisierungsbehandlung erhalten, müssen ACE-Hemmer mit Vorsicht angewendet werden. Bei allergischen Patienten, die sich einer Immuntherapie mit Hymenopterengift unterziehen, muss die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern vermieden werden. Bei Patienten, die sowohl ACE-Hemmer als auch eine Desensibilisierungsbehandlung benötigen, können diese Reaktionen vermieden werden, wenn der ACE-Hemmer vorübergehend und mindestens 24 Stunden vor solch einer Behandlung abgesetzt wird.

Anaphylaktische Reaktionen während LDL- Apherese

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

Hämodialyse Patienten

Anaphylaktische Reaktionen wurden bei Patienten beobachtet, die eine Dialyse mit High-Flux-Membranen (z.B.: AN 69®) erhielten und gleichzeitig mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden. Bei diesen Patienten muss der Gebrauch anderer Typen von Dialyse Membranen oder ein Antihypertensivum einer anderen Wirkstoffklasse in Betracht gezogen werden.

Schwangerschaft

Die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, 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, mit einer Alternativbehandlung zu beginnen (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.6).

Für Indapamid:

Hepatische Enzephalopathie

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

Photosensibilität

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

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für Perindopril und Indapamid:

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Bei bestimmten hypertonen Patienten ohne vorhergehender, offensichtlicher Nierenschädigung und bei solchen, bei denen Blutuntersuchungen eine funktionelle Niereninsuffizienz gezeigt haben, sollte

die Behandlung abgesetzt und entweder mit niedriger Dosis oder nur mit einem der beiden Bestandteile wieder aufgenommen werden.

Bei diesen Patienten umfasst die übliche ärztliche Kontrolle eine regelmäßige Überwachung des Serumkalium- und Kreatininspiegels, zunächst 2 Wochen nach Therapiebeginn und dann alle 2 Monate bei unveränderter Fortführung der Therapie.

Nierenversagen wurde vor allem bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, oder einer bestehenden Nierenerkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose, beobachtet.

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

Hypotonie und Wasser und Elektrolytmangel

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

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

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

Kaliumspiegel

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

Für Perindopril:

Husten

Das Auftreten von trockenem 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. Wenn die Verschreibung eines ACE-Hemmers weiterhin bevorzugt wird, kann die Fortsetzung der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

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

Eine erhebliche Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wurde vor allem während starkem Wasser-und Elektrolytmangel (strenge kochsalzarme Diät oder längere Diuretikabehandlung) bei Patienten beobachtet, deren Blutdruck initial niedrig war, in Fällen von Nierenarterienstenose, kongestiver Herzinsuffizienz oder Zirrhose mit Ödem und Aszites.

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

Atherosklerose

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

Renovaskuläre Hypertonie

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

Wenn Co-Perindocor Patienten mit bekannter oder vermuteter Nierenarterienstenose verschrieben wird, sollte die Behandlung im Krankenhaus mit niedriger Dosis und unter Überwachung der Nierenfunktion und des Kaliumspiegels begonnen werden, da manche Patienten eine funktionelle Niereninsuffizienz entwickelt haben, die bei Behandlungsabbruch reversibel war.

Herzinsuffizienz

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

Diabetiker

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

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).

Ethnische Unterschiede

Es besteht die Möglichkeit, dass Perindopril, wie auch andere ACE-Hemmer, den Blutdruck bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe weniger senkt als bei nicht farbigen Patienten, was möglicherweise auf die höhere Prävalenz niedrigerer Reninspiegel in der schwarzen hypertensiven Bevölkerung zurückzuführen ist.

Chirurgischer Eingriff/ Anästhesie

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

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

Aortenstenose oder Mitralklappenverengung/hypertrophe Kardiomyopathie

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

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.

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).

Hyperkaliämie

Erhöhungen des Serumkaliums wurden bei manchen Patienten beobachtet, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Perindopril, behandelt wurden. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie sind unter anderem Patienten mit Niereninsuffizienz, Verschlechterung der Nierenfunktion, höherem Lebensalter (>70 Jahre), Diabetes Mellitus, interkurrente Ereignisse wie Dehydrierung, akute Herzdekompensation und metabolischer Azidose; oder Patienten, die gleichzeitig kaliumsparende Diuretika (Spironolakton, 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.: Heparine, andere ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Acetylsalicylsäure ≥ 3 g/Tag, COX-2 Inhibitoren und nicht-selektive NSAIDs, Immunsuppressiva, wie z.B. Cyclosporin oder Tacrolimus, Trimethoprim). Der Gebrauch von kaliumhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen, besonders bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, kann zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal tödliche Arrhythmien verursachen. Wenn der gleichzeitige Gebrauch der oben genannten Arzneimittel unbedingt notwendig ist, müssen diese mit Vorsicht und unter ständiger Beobachtung des Serumkaliums angewendet werden. (siehe Abschnitt 4.5).

Für Indapamid:

Wasser und Elektrolythaushalt

Natriumspiegel

Der Natriumspiegel ist vor Therapiebeginn und unter Therapie in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren. Jede Diuretikatherapie kann ein Absinken des Natriumspiegels hervorrufen, was möglicherweise schwerwiegende Folgen haben kann. Da ein Absinken des Natriumspiegels zunächst asymptomatisch verlaufen kann, ist eine regelmäßige Kontrolle unbedingt notwendig. Die Überprüfung muss bei älteren Patienten sowie Patienten mit Leberzirrhose häufiger erfolgen. (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). Hyponatriämie mit Hypovolämie kann zu Dehydrierung und orthostatischer Hypotonie führen. Ein gleichzeitiger Verlust von Chloridionen kann zu einer sekundären kompensatorischen metabolischen Alkalose führen. Häufigkeit und Schwere dieser Erkrankung sind gering.

Kaliumspiegel

Ein Kaliummangel mit Hypokaliämie ($<3,4$ mmol/l) ist das Hauptrisiko bei einer Behandlung mit Thiaziden und thiazid-ähnlichen Diuretika. Das Risiko des Auftretens niedriger Kaliumspiegel muss bei bestimmten Hochrisikogruppen, wie älteren und/oder unterernährten Patienten mit oder ohne mehrfacher Medikation, Zirrhosepatienten mit Ödemen und Aszites, Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Patienten mit Herzinsuffizienz, vermieden werden.

Bei diesen Patienten verstärkt eine Hypokaliämie die Kardiotoxizität der Herzglykoside und erhöht das Risiko für Rhythmusstörungen.

Patienten mit kongenital oder iatrogen verlängertem QT-Intervall gehören ebenfalls zur Risikogruppe. Hypokaliämie und auch Bradykardie sind Faktoren, die das Auftreten schwerer Herzrhythmusstörungen, insbesondere der möglicherweise lebensbedrohenden Torsades de pointes, begünstigen.

In allen Fällen sind häufige Kontrollen des Kaliumspiegels erforderlich. Die erste Messung des Plasmakaliumspiegels muss während der ersten Woche nach Behandlungsbeginn stattfinden. Sollten niedrige Kaliumspiegel festgestellt werden, ist eine Korrektur erforderlich.

Kalziumspiegel

Thiaziddiuretika und thiazid-ähnliche Diuretika können die renale Kalziumausscheidung vermindern und zu einem geringen und vorübergehenden Anstieg des Plasmakalziumspiegels führen. Stark erhöhte Kalziumspiegel können in Verbindung mit einem vorbestehenden, nicht diagnostizierten

Hyperparathyreoidismus stehen. In solchen Fällen muss die Behandlung abgebrochen werden, bevor die Nebenschilddrüsen-Funktion untersucht wird.

Blutzucker

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

Harnsäure:

Die Tendenz zu Gichtanfällen kann bei hyperurikämischen Patienten erhöht sein.

Nierenfunktion und Diuretika

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

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

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

(Angabe von: Alter in Jahren, Gewicht in kg, Kreatininspiegel in µmol/l)

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

Durch diuretika-induzierten Wasser- und Natriumverlust zu Beginn der Therapie kann es zu einer Hypovolämie mit Verminderung der glomerulären Filtrationsrate kommen. Daraus kann ein Anstieg des Blutharnstoffs und des Kreatininspiegels entstehen. Diese vorübergehende funktionelle Niereninsuffizienz hat bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine nachteiligen Konsequenzen, kann jedoch eine bereits bestehende Niereninsuffizienz verstärken.

Leistungssportler

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

Akute Myopie und sekundäres Winkelblockglaukom

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

Lactose

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

Für Perindopril und Indapamid:

Von folgenden Kombinationen wird abgeraten

Lithium

Reversible Erhöhungen des Serum-Lithiumspiegels und der Toxizität wurden bei gleichzeitiger Einnahme von Lithium und ACE-Hemmern beobachtet. Die Anwendung von Perindopril kombiniert mit Indapamid mit Lithium wird nicht empfohlen, falls aber diese Kombination doch notwendig ist, muss der Serum-Lithiumspiegel sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen

Baclofen

Verstärkung der antihypertensiven Wirkung. Falls nötig Überwachung des Blutdrucks und der Nierenfunktion, sowie Dosisanpassung des Antihypertensivums.

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

Wenn ACE-Hemmer gleichzeitig mit nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln verabreicht werden (Acetylsalicylsäure in entzündungshemmender geregelter Dosis, 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 Vorsichtsmaßnahmen

Trizyklische Antidepressiva (vom Imipramin Typ), Neuroleptika

Verstärkte antihypertensive Wirkung und erhöhtes Risiko einer orthostatischen Hypotonie (additive Wirkung).

Für Perindopril:

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

Arzneimittel, die eine Hyperkaliämie induzieren

Einige Arzneimittel oder Arzneimittelklassen 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

Aliskiren

Bei 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 (siehe Abschnitt 4.4).

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 für 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 möglichst vermieden oder auf bestimmte Einzelfälle, in denen Nierenfunktion, Kalium-Spiegel und Blutdrucks engmaschig überwacht werden, beschränkt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Estramustin

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

Racecadotril

ACE-Hemmer (z.B. Perindopril) können bekanntermaßen Angioödeme verursachen. Dieses Risiko kann bei gleichzeitiger Einnahme von Racecadotril (ein Wirkstoff, der gegen akute Diarrhö verwendet wird) 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. Triamteren, Amilorid), kaliumhaltige Nahrungsergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe

Hyperkaliämie (potentiell tödlich), besonders in Verbindung mit eingeschränkter Nierenfunktion (additive hyperkaliämische Effekte). Die Kombination von Perindopril mit oben genannten Arzneimitteln wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn eine gleichzeitige Anwendung dennoch indiziert ist, sollten diese Arzneimittel mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle des Serumkaliumspiegels angewendet werden.

Für die Anwendung von Spironolacton bei Herzinsuffizienz siehe Abschnitt „Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen“.

Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen

Antidiabetika (Insulin, orale hypoglykämische Arzneimittel)

Epidemiologische Studien lassen vermuten, dass die gleichzeitige Verabreichung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin, orale hypoglykämische Wirkstoffe) einen erhöhten Blutzucker-senkenden Effekt mit dem Risiko einer Hypoglykämie verursacht. Dieses Phänomen scheint während den ersten Wochen einer Kombinationstherapie und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eher aufzutreten.

Nicht-kaliumsparende Diuretika

Bei Patienten unter einer Diuretikatherapie, insbesondere bei solchen mit Plasmavolumenverlust und/oder Salzangel, 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, muss entweder das Diuretikum vor Beginn der ACE-Hemmer-Behandlung abgesetzt werden und dann im Nachhinein ein nicht-kaliumsparendes Diuretikum wieder eingeführt werden, oder die ACE-Hemmer Therapie mit niedriger Dosis begonnen und dann schrittweise erhöht werden. Bei *herzinsuffizienten Patienten*, die mit Diuretika behandelt werden, muss 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 muss 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 einmal wöchentlich empfohlen, danach monatlich.

Folgende Kombinationen erfordern Vorsichtsmaßnahmen

Antihypertonika und Vasodilatoren

Gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel kann die blutdrucksenkende Wirkung von Perindopril erhöhen. Gleichzeitige Anwendung von Nitroglyzerin und anderen Nitraten, oder anderen Vasodilatoren, kann den Blutdruck weiter senken.

Allopurinol, zytostatische oder immunsuppressive Arzneimittel, systemische Kortikosteroide oder Procainamid

Die gleichzeitige Verabreichung von ACE-Hemmern kann zu einem erhöhten Risiko für Leukopenie führen (siehe Abschnitt 4.4).

Anästhetika

ACE-Hemmer können die hypotensive Wirkung von bestimmten Anästhetika erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Gliptine (Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin)

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.

Sympathomimetika

Sympathomimetika können den blutdrucksenkenden Effekt eines ACE-Hemmers reduzieren.

Gold:

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

Für Indapamid:

Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen

Torsades-de-pointes induzierende Arzneimittel

- Klasse IA Antiarrhythmika (Quinidin, Hydroquinidin, Disopyramid);
- Klasse III Antiarrhythmika (Amiodaron, Dofetilid, Ibutilid, Bretylium, Sotalol);
- einige Neuroleptika (Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin),
- Benzamide (Amisulprid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid),
- Butyrophenone (Droperidol, Haloperidol),
- andere Neuroleptika (Pimozid);
- Sonstige: Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, i.v. Erythromycin, Halofantrin, Mizolastin, Moxifloxacin, Pentamidin, Sparfloxacin, i.v. Vincamin, Methadon, Astemizol, Terfenadin.

Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, insbesondere Torsades de pointes (Risikofaktor Hypokaliämie). Der Kaliumspiegel ist zu kontrollieren und ggf. zu korrigieren, bevor die Behandlung mit einer solchen Arzneimittelkombination begonnen wird. Unter Therapie müssen klinischer Befund, Plasmaelektrolyte, EKG und QT Intervall kontrolliert werden.

Kalium-senkende Arzneimittel Amphotericin B (i.v.), Gluco-und Mineralocorticoide (systemisch), Tetracosactid, stimulierende Laxantien

Erhöhtes Risiko niedriger Kaliumspiegel (durch additive Wirkung). Die Überwachung und ggf. Korrektur des Kaliumspiegels ist erforderlich. Dies ist insbesondere bei gleichzeitiger Behandlung mit Herzglykosiden zu beachten. Bevorzugt sind nicht stimulierende Laxantien anzuwenden.

Herzwirksame Glykoside:

Niedrige Kaliumspiegel begünstigen die toxischen Wirkungen der herzwirksamen Glykoside (Digitalis). Kaliumspiegel und EKG müssen überwacht und, wenn nötig, die Behandlung überdacht werden.

Folgende Kombinationen erfordern Vorsichtsmaßnahmen

Kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Spironolacton, Triamteren)

Obwohl rationale Kombinationen bei einigen Patienten hilfreich sein könnten, können trotzdem Hypokaliämie oder Hyperkaliämie auftreten, vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Diabetes. Kaliumspiegel und EKG müssen überwacht und wenn nötig die Behandlung überdacht werden.

Metformin

Erhöhtes Risiko einer Metformin-induzierten Laktatazidose durch eine mögliche funktionelle Niereninsuffizienz unter Diuretika (insbesondere Schleifendiuretika). Verwenden Sie kein Metformin, wenn die Plasmakreatininspiegel 15 mg/l (135 µmol/l) bei Männern bzw. 12 mg/l (110 µmol/l) bei Frauen übersteigen.

Jodhaltige Kontrastmittel

In Fällen von Dehydration ausgelöst durch Diuretika besteht ein erhöhtes Risiko für eine akute Niereninsuffizienz, insbesondere wenn hohe Dosen jodhaltiger Kontrastmittel angewendet werden. Eine Rehydrierung ist vor Anwendung der jodhaltigen Substanz erforderlich.

Kalzium(salze):

Risiko einer Hyperkalzämie durch verminderte Kalziumausscheidung im Urin.

Ciclosporin, Tacrolimus:

Risiko eines erhöhten Kreatininspiegels ohne Änderung der zirkulierenden Ciclosporinkonzentration, auch bei nicht vorhandenen Salz und Wassermangel.

Corticosteroide, Tetracosactid:

Verminderung der antihypertensiven Wirkung (Wasser- und Natriumretention durch Corticoide).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Für Perindopril:

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 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Für Indapamid:

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

Stillzeit

Co-Perindocor ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Für Perindopril:

Da keinerlei Information zur Anwendung von Perindopril in der Stillzeit vorhanden ist, wird die Anwendung von Perindopril 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.

Für Indapamid:

Es gibt nur unzureichende Informationen darüber, ob Indapamid/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Hypersensitivität gegenüber Sulfonamidderivaten, Hypokaliämie und Kernikterus könnten auftreten. Ein Risiko für Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Indapamid ist eng verwandt mit Thiaziddiuretika, welche während des Stillens mit einer Senkung oder auch einer Unterdrückung des Milchflusses in Zusammenhang gebracht wurden.

Fertilität

Für Perindopril und Indapamid:

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

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

Die beiden Wirkstoffe Perindopril und Indapamid, einzeln oder in Kombination, haben keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, jedoch können bei einigen Patienten insbesondere zu Beginn der Behandlung bzw. bei Kombinationstherapie mit einem anderen blutdrucksenkenden Arzneimittel individuelle Reaktionen auftreten, die auf niedrigen Blutdruck zurückzuführen sind. Daher können die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Verabreichung von Perindopril hemmt die Achse Renin-Angiotensin-Aldosteron und kann zur Reduktion des durch Indapamid verursachten Kaliumverlusts führen. 2 % der mit Co-Perindocor behandelten Patienten erfahren eine Hypokaliämie (Kaliumspiegels < 3.4 mmol/l).

Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind:

Für Perindopril:

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

Für Indapamid:

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

Aufzählung der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien und/oder unter der Behandlung beobachtet und sind nach folgenden Häufigkeiten geordnet:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)

Häufig: ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten: ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten: ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

MedDRA System Organ Klasse	Nebenwirkung	Häufigkeit	
		Perindopril	Indapamid
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Rhinitis	Sehr selten	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie	Gelegentlich*	--
	Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	Sehr selten
	Aplastische Anämie	-	Sehr selten
	Panzytopenie	Sehr selten	-
	Leukopenie	Sehr selten	Sehr selten
	Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-
	Hämolytische Anämie	Sehr selten	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Thrombocytopenie (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	Sehr selten
	Hypersensitivität (hauptsächlich dermatologisch, in Patienten mit einer Prädisposition für allergische und asthmatische Reaktionen)	-	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)	Gelegentlich*	-
	Hyperkaliämie, reversibel nach Absetzung (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich*	-
	Hyponatriämie (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich*	Nicht bekannt
	Hyperkalziämie	-	Sehr selten
	Kalium Depletion mit Hypokaliämie besonders schwer bei best. Hochrisikopopulationen (siehe Abschnitt 4.4)	-	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen	Gelegentlich	-
	Schlafstörungen	Gelegentlich	-
	Verwirrung	Sehr selten	-

Erkrankungen des Nervensystems	Benommenheit	Häufig	-
	Kopfschmerzen	Häufig	Selten
	Parästhesie	Häufig	Selten
	Dysgeusie	Häufig	-
	Schläfrigkeit	Gelegentlich*	-
	Synkope	Gelegentlich*	Nicht bekannt
	Schlaganfall, möglicherweise sekundär nach exzessiver Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-
	Möglichkeit einer hepatischen Enzephalopathie im Fall einer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4)	-	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Sichtbehinderung	Häufig	Nicht bekannt
	Myopie (siehe Abschnitt 4.4)	-	Nicht bekannt
	Verschwommenes Sehen	-	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Häufig	Selten
	Tinnitus	Häufig	-
Herzerkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich*	-
	Tachykardie	Gelegentlich*	-
	Angina pectoris (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-
	Arrhythmien (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern)	Sehr selten	Sehr selten
	Myokardinfarkt möglicherweise sekundär nach exzessiver Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-
	Torsade de pointes (möglicherweise tödlich) (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)	-	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hypotonie und hypotone Effekte (siehe Abschnitt 4.4)	Häufig	Sehr selten
	Vaskulitis	Gelegentlich*	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten (siehe Abschnitt 4.4)	Häufig	-
	Dyspnoe	Häufig	-
	Bronchospasmus	Gelegentlich	-
	Eosinophile Pneumonie	Sehr selten	-
Erkrankungen des	Abdominalschmerz	Häufig	-

Gastrointestinaltrakt	Verstopfung	Häufig	Selten
	Durchfall	Häufig	-
	Dyspepsie	Häufig	-
	Übelkeit	Häufig	Selten
	Erbrechen	Häufig	Gelegentlich
	Trockener Mund	Gelegentlich	Selten
	Pankreatitis	Sehr selten	Sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	Nicht bekannt
	Leberfunktion abnormal	-	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Häufig	-
	Hautausschlag	Häufig	-
	Hautausschlag makulopapulär	-	Häufig
	Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich	Sehr selten
	Angioödem (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich	Sehr selten
	Purpura	-	Gelegentlich
	Hyperhidrose	Gelegentlich	-
	Photosensitivitätsreaktion	Gelegentlich*	Nicht bekannt
	Pemphigoid	Gelegentlich*	-
	Erythema multiforme	Sehr selten	-
	Toxische epidermale Nekrolyse	-	Sehr selten
	Stevens Johnson Syndrom	-	Sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe	Häufig	-
	Mögliche Verschlechterung eines vorexistierenden akuten verbreiteten Lupus erythematosus	-	Nicht bekannt
	Arthralgie	Gelegentlich*	-
	Myalgie	Gelegentlich*	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Niereninsuffizienz	Gelegentlich	-
	Akutes Nierenversagen	Sehr selten	Sehr selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Erektile Dysfunktion	Gelegentlich	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Häufig	-
	Brustschmerzen	Gelegentlich*	-
	Malaise	Gelegentlich*	-
	Ödem peripher	Gelegentlich*	-
	Pyrexie	Gelegentlich*	-
	Fatigue	-	Selten
Untersuchungen	Blutharnstoff erhöht	Gelegentlich*	-
	Blutkreatinin erhöht	Gelegentlich*	-

	Blutbilirubin erhöht	Selten	-
	Leberenzym erhöht	Selten	Nicht bekannt
	Hämoglobin erniedrigt und Hämatokrit erniedrigt (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten	-
	Blutglukose erhöht	-	Nicht bekannt
	Blutharnsäure erhöht	-	Nicht bekannt
	Elektrokardiogramm QT verlängert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	-	Nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sturz	Gelegentlich*	-

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Management

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Perindopril und Diuretika
ATC-Code: C09BA04

Co-Perindocor ist die Kombination von Perindopril tert-butylamin, einem ACE-Hemmer, und von Indapamid, einem Chlorosulfamoyl-Diuretikum. Die pharmakologischen Eigenschaften des

Arzneimittels bestehen aus den Eigenschaften jedes der einzelnen Bestandteile. Dazu kommt die additive Wirkung der beiden kombinierten Substanzen.

Wirkmechanismus

Die Kombination von Perindopril tert-butylamin und Indapamid zeigt eine additive Synergie der antihypertensiven Wirkung der beiden Bestandteile.

Für Perindopril:

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

Daraus folgt:

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

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

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

Perindopril reduziert die Herzarbeit:

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

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

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

Auch die Belastungstests zeigten Verbesserungen.

Für Indapamid:

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Für Perindopril:

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Für Perindopril und Indapamid:

Beim hypertensiven Patienten übt Co-Perindocor unabhängig vom Alter eine dosisabhängige antihypertensive Wirkung auf den diastolischen und systolischen Blutdruck während dem Liegen oder

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

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

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

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

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

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

Für Perindopril:

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

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

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

Der Abbruch der Behandlung hat keinen hypertensiven Rebound-Effekt.

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

Bei Bedarf führt die zusätzliche Anwendung eines Thiaziddiuretikums zu einer additiven Synergie. Die Kombination eines ACE-Hemmers und eines Thiaziddiuretikums vermindert das bei alleiniger Anwendung eines Diuretikums bestehende Hypokaliämierisiko.

Für Indapamid:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Es sind keine Daten für Co-Perindopril bei Kindern und Jugendlichen vorhanden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Für Perindopril und Indapamid:

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

Für Perindopril:

Resorption und Bioverfügbarkeit

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

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

Verteilung

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

Biotransformation

Perindopril ist ein Pro-Drug. 27 % der verabreichten Perindopril Dosis erreicht den Blutstrom als aktives metabolisiertes Perindoprilat. Zusätzlich zum aktiven Perindoprilat liefert Perindopril 5

Metabolite, die jedoch alle inaktiv sind. Die Spitzenkonzentration von Perindoprilat im Plasma wird innerhalb von 3 bis 4 Stunden erreicht.

Elimination

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

Spezielle Populationen

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Im Fall einer Dialyse

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

Zirrhose

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

Für Indapamid:

Resorption

Indapamid wird schnell und vollständig aus dem Verdauungstrakt absorbiert. Die Spitzenplasmakonzentration wird beim Menschen ca. eine Stunde nach oraler Gabe des Produktes erreicht.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt 79 %.

Biotransformation und Elimination

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

Spezielle Populationen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sind die pharmakokinetischen Parameter unverändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität der Perindopril/Indapamid Kombination ist etwas höher als die der Einzelbestandteile. Die Nierenveränderungen scheinen bei der Ratte nicht potenziert zu sein. Dennoch verursacht die Kombination gastrointestinale Toxizität beim Hund und die toxischen Effekte für die Mütter scheinen bei der Ratte erhöht zu sein (gegenüber Perindopril). Nichtsdestotrotz treten diese Wirkungen jedoch erst bei Dosierungen auf, die weit über den zur Therapie angewendeten Dosen liegen. Präklinische Untersuchungen getrennt für Perindopril und Indapamid durchgeführt, zeigten kein genotoxisches, karzinogenes oder teratogenes Potential. Toxikologische Reproduktionsstudien zeigten keine Embryotoxizität oder Teratogenizität und die Fertilität wurde nicht beeinträchtigt.

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

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

AL/AL Blisterpackungen

Packungsgrößen

10, 14, 20, 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.: 135265

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.