

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

BIPRETERAX® N 5 mg/1,25 mg Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Filmtablette enthält 3,395 mg Perindopril entsprechend 5 mg Perindopril-Arginin und 1,25 mg Indapamid.

Sonstiger Bestandteil: 71,33 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette.

Weiß, längliche Filmtablette.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der essentiellen Hypertonie. BIPRETERAX N Filmtabletten sind bei Patienten indiziert, deren Blutdruck durch eine Monotherapie mit Perindopril nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

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

Die übliche Dosierung beträgt eine BIPRETERAX N Filmtablette pro Tag als Einzeldosis, vorzugsweise morgens und vor einer Mahlzeit.

Wenn möglich wird eine individuelle Dosistitration mit den Wirkstoffen empfohlen. BIPRETERAX N 5 mg/1,25 mg Filmtabletten sollten gegeben werden, wenn der Blutdruck unter PRETERAX N 2,5 mg/0,625 mg nicht ausreichend kontrolliert ist (wo verfügbar). Wenn klinisch angemessen, kann ein direkter Wechsel von der Monotherapie auf BIPRETERAX N 5 mg/1,25 mg Filmtabletten in Betracht gezogen werden.

**Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.4)**

Die Behandlung sollte unter Berücksichtigung der gewünschten Blutdrucksenkung und der Nierenfunktion begonnen werden.

**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4)**

Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) ist die Behandlung kontraindiziert. Bei Patienten mit einer mäßigen Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) wird empfohlen, die Therapie mit der adäquaten Dosis der freien Kombination zu beginnen. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance, die größer oder gleich 60 ml/min ist, ist keine Dosisanpassung nötig. Zur normalen ärztlichen Praxis gehört eine regelmäßige Kreatinin- und Kaliumkontrolle.

**Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2)**

Bei schwerer Leberfunktionsstörung ist die Behandlung kontraindiziert.

Bei Patienten mit einer mäßigen Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung nötig.

**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Perindopril-Arginin/Indapamid bei Kindern und

Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen.

BIPRETERAX N sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

**4.3 Gegenanzeigen**Für Perindopril:

- Überempfindlichkeit gegen Perindopril oder einen anderen ACE-Hemmer
- Angioödem (Quincke-Ödem) in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorausgegangenen ACE-Hemmer Therapie
- Hereditäres/idiopathisches Angioödem
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von BIPRETERAX N mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)

Für Indapamid:

- Überempfindlichkeit gegen Indapamid oder andere Sulfonamide
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min)
- Hepatische Enzephalopathie
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Hypokaliämie
- Das Arzneimittel sollte im Allgemeinen nicht angewendet werden in Kombination mit nicht zu den Antiarrhythmika zählenden Arzneimitteln, unter denen es zu Torsade de pointes kommt (siehe Abschnitt 4.5)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Für BIPRETERAX N:

- Überempfindlichkeit gegen einen der sonstigen Bestandteile

Da keine ausreichende therapeutische Erfahrung besteht, sollte BIPRETERAX N nicht angewendet werden bei:

- Dialysepatienten
- Patienten mit unbehandelter, dekompensierter Herzinsuffizienz

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**WARNHINWEISEFür Perindopril und Indapamid:Lithium:

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

Für Perindopril:Neutropenie/Agranulozytose:

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

Einschränkung der Nierenfunktion besteht. Manche dieser Patienten entwickelten eine schwere Infektion, die in wenigen Fällen nicht auf eine intensive Antibiotikatherapie ansprach. Falls Perindopril bei solchen Patienten angewendet wird, wird geraten, die Anzahl an Leukozyten regelmäßig zu überprüfen und die Patienten anzuhalten, jegliche Anzeichen einer Infektion (z. B. Halsentzündung, Fieber) zu melden.

Überempfindlichkeit/Angioödem (Quincke-Ödem):

Ein Angioödem des Gesichts, der Gliedmaßen, Lippen, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes wurde in seltenen Fällen bei Patienten, die mit ACE-Hemmern einschließlich Perindopril behandelt wurden, berichtet. Dies kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung auftreten. In solchen Fällen muss Perindopril unverzüglich abgesetzt und der Patient angemessen beobachtet werden, um ein vollständiges Abklingen der Symptome sicherzustellen, bevor der Patient entlassen wird. In Fällen, in denen sich das Ödem nur auf das Gesicht und die Lippen beschränkte, war der Verlauf im Allgemeinen ohne Behandlung rückläufig, wobei Antihistaminika hilfreich waren, um die Symptome zu lindern.

In Verbindung mit einem Kehlkopfödem kann das Angioödem tödlich sein. Wenn die Zunge, die Glottis oder der Kehlkopf betroffen sind und somit die Gefahr einer Obstruktion der Luftwege besteht, sollten möglichst schnell geeignete therapeutische Maßnahmen ergriffen werden. Diese können eine subkutane Adrenalinlösung 1:1000 (0,3 ml bis 0,5 ml) beinhalten und/oder Maßnahmen, um freie Atemwege zu gewährleisten.

Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden, wurde eine höhere Inzidenz für ein Angioödem beobachtet, verglichen mit Patienten anderer Hautfarbe.

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

Selten wurde von einem intestinalen Angioödem bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten berichtet. Diese Patienten litten unter abdominalen Schmerzen (mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen); in manchen Fällen trat dabei vorher kein Angioödem im Gesicht auf und C-1 Esterase Spiegel waren normal. Das Angioödem wurde mit Untersuchungsmethoden einschließlich abdominalen CT Untersuchung, Ultraschall oder während einer Operation diagnostiziert; die Symptome klangen nach Absetzen des ACE-Hemmers ab. Ein intestinales Angioödem sollte in die Differentialdiagnose von Patienten unter ACE-Hemmern, die unter abdominalen Schmerzen leiden, mit einbezogen werden.

Anaphylaktische Reaktionen bei Desensibilisierung:

Es liegen Einzelfallberichte über länger anhaltende, lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen bei Patienten vor, die

ACE-Hemmer während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte (Bienen, Wespen) erhielten. ACE-Hemmer sollten nur mit Vorsicht bei allergischen Patienten unter einer Desensibilisierungstherapie angewendet werden, bzw. nicht angewendet werden bei einer gleichzeitigen Immuntherapie gegen Insektengift. Diese Reaktionen können jedoch bei Patienten, die sowohl ACE-Hemmer als auch eine Desensibilisierungstherapie benötigen, vermieden werden, wenn der ACE-Hemmer vorübergehend für mindestens 24 Stunden vor solch einer Behandlung abgesetzt wird.

#### **Anaphylaktische Reaktionen bei LDL-Apherese:**

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

#### **Hämodialyse-Patienten:**

Es liegen Berichte über anaphylaktoide Reaktionen bei Patienten vor, die ACE-Hemmer während einer Dialyse mit high-flux-Membranen (z.B. AN69®) erhielten. Bei diesen Patienten sollte erwogen werden, einen anderen Membran-Typus oder ein Antihypertonikum aus einer anderen Klasse zu verwenden.

#### **Kaliumsparende Diuretika, Kaliumsalze:**

Die Kombination von Perindopril mit kaliumsparenden Diuretika und Kaliumsalzen wird normalerweise nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

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

#### **Schwangerschaft:**

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich,

eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

#### **Für Indapamid:**

Bei Leberfunktionsstörungen können Thiaziddiuretika und thiazidverwandte Diuretika eine hepatische Enzephalopathie verursachen. In diesem Fall muss die Diuretikagabe unverzüglich abgebrochen werden.

#### **Lichtempfindlichkeit:**

Bei der Anwendung von Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen (siehe Abschnitt 4.8) sind Fälle von Lichtempfindlichkeitsreaktionen berichtet worden. Wenn während der Behandlung Lichtempfindlichkeitsreaktionen auftreten, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wird eine weitere Verabreichung des Diuretikums für notwendig erachtet, so wird empfohlen, die der Sonne oder künstlicher UVA-Strahlung ausgesetzten Hautareale zu schützen.

#### **VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ANWENDUNG**

##### **Für Perindopril und Indapamid:**

##### **Nierenfunktionsstörung:**

Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die Behandlung kontraindiziert.

Bei Hypertonikern ohne vorbestehende manifeste Nierenschädigung, bei denen jedoch laborchemisch eine funktionelle Niereninsuffizienz festgestellt wird, sollte die Behandlung abgesetzt und eventuell mit reduzierter Dosierung oder nur mit einem der beiden Wirkstoffe wieder aufgenommen werden.

Bei diesen Patienten umfasst die normale ärztliche Kontrolle eine regelmäßige Kalium- und Kreatininuntersuchung, 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 nicht empfohlen.

##### **Hypotonie und Störung des Wasser- und Elektrolyt-Haushaltes:**

Liegt bereits ein Natriummangel vor, besteht das Risiko eines plötzlichen Blutdruckabfalls (insbesondere bei Patienten mit Nierenarterienstenose). Deshalb ist systematisch nach klinischen Anzeichen eines gestörten Wasser- und Elektrolyt-Haushalts zu suchen, die bei Episoden von interkurrentem Durchfall oder Erbrechen auftreten können. Bei diesen Patienten sind die Plasmaelektrolytspiegel regelmäßig zu kontrollieren.

Bei starker Hypotonie kann eine intravenöse Infusion mit isotonischer Kochsalzlösung erforderlich sein.

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 Wirkstoff wieder aufgenommen werden.

##### **Kaliumspiegel:**

Die Kombination von Perindopril und Indapamid kann das Auftreten einer Hypokaliämie nicht verhindern, insbesondere bei Diabetikern oder Patienten mit Nierenversagen. Daher ist, wie bei allen anderen Antihypertensiva, die ein Diuretikum enthalten, eine regelmäßige Überprüfung des Kaliumspiegels angezeigt.

##### **Sonstige Bestandteile:**

BIPRETERAX N sollte nicht angewendet werden bei Patienten mit seltenen Erbkrankheiten wie Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption.

##### **Für Perindopril:**

##### **Husten:**

Bei der Anwendung von ACE-Hemmern wurde von trockenem Husten berichtet. Seine Persistenz sowie das Abklingen nach Ende der Behandlung sind für ihn charakteristisch. Bei diesen Symptomen ist eine iatrogene Ätiologie in Betracht zu ziehen. Wenn die Verschreibung eines ACE-Hemmers unvermeidlich ist, kann die Fortsetzung der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

##### **Kinder und Jugendliche:**

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

##### **Risiko einer arteriellen Hypotonie und/oder Niereninsuffizienz (bei Herzinsuffizienz, Wasser- und Elektrolytmangel, usw.):**

Bei Patienten mit initial niedrigem Blutdruck, bei Nierenarterienstenose, Herzinsuffizienz oder ödematöser Zirrhose mit Aszites ist besonders bei starkem Wasser- und Elektrolytmangel (strenge kochsalzfreie Diät oder längere Diuretikabehandlung) eine erhebliche Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu beobachten.

Die Blockierung dieses Systems durch einen ACE-Hemmer kann in diesem Fall, insbesondere bei der ersten Einnahme und während der ersten beiden Behandlungswochen, einen plötzlichen Blutdruckabfall und/oder, wenn auch selten und zu einem späteren Zeitpunkt, einen Anstieg des Kreatininspiegels bewirken, der auf eine funktionelle, zuweilen akute Niereninsuffizienz hinweist.

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

##### **Ältere Patienten:**

Die Nierenfunktion und der Kaliumspiegel sollen vor Behandlungsbeginn überprüft werden. Die am Anfang verabreichte Dosis wird später entsprechend den Blutdruckwerten angepasst, insbesondere bei Wasser- und Elektrolytmangel, um jede plötzliche Hypotonie zu vermeiden.

##### **Patienten mit bekannter Atherosklerose:**

Da bei allen Patienten ein Hypotonierisiko besteht, ist insbesondere bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen oder zerebraler Durchblutungsstörung besondere Vorsicht geboten, und die Behandlung

muss mit niedriger Dosierung begonnen werden.

#### **Renovaskuläre Hypertonie:**

Die Behandlungsmethode bei renovaskulärer Hypertonie ist Revaskularisation. Dennoch können ACE-Hemmer für Patienten mit renovaskulärer Hypertonie von Nutzen sein, wenn ein chirurgischer Eingriff bevorsteht oder wenn dieser grundsätzlich nicht möglich ist.

Wenn BIPRETERAX N Patienten mit bekannter oder vermuteter Nierenarterienstenose verschrieben wird, sollte die Behandlung unter stationären Bedingungen 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.

#### **Sonstige Risikopopulationen:**

Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (Stadium IV) oder bei insulinpflichtigen Diabetikern (mit spontaner Hyperkaliämien-tendenz) erfolgt der Behandlungsbeginn unter medizinischer Überwachung mit reduzierter Anfangsdosis. Bei Bluthochdruckpatienten mit Koronarinsuffizienz sollte die Behandlung mit Betablockern nicht unterbrochen werden, der ACE-Hemmer sollte zusätzlich zum Betablocker verwendet werden.

#### **Patienten mit Diabetes mellitus:**

Bei Patienten mit Diabetes mellitus, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin vorbehandelt worden sind, sollte der Blutzuckerspiegel vor allem während des ersten Behandlungsmonats mit einem ACE-Hemmer regelmäßig kontrolliert werden.

#### **Ethnische Unterschiede:**

Wie bereits von anderen ACE-Hemmern berichtet, scheint die blutdrucksenkende Wirkung von Perindopril bei Patienten schwarzer Hautfarbe geringer zu sein als bei Patienten anderer Hautfarbe. Dies hängt vermutlich mit einer höheren Prävalenz eines niedrigen Renin-Spiegels bei Bluthochdruckpatienten schwarzer Hautfarbe zusammen.

#### **Chirurgischer Eingriff/Anästhesie:**

Im Falle einer Anästhesie, insbesondere, wenn das verwendete Anästhetikum eine Substanz mit potenziell hypotensiver Wirkung ist, können ACE-Hemmer eine Hypotonie verursachen. Es wird daher empfohlen, die Behandlung mit lang wirksamen ACE-Hemmern wie Perindopril nach Möglichkeit einen Tag vor dem chirurgischen Eingriff abzusetzen.

#### **Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophische Kardiomyopathie:**

ACE-Hemmer müssen bei Patienten mit einer Obstruktion der Ausstrombahn des linken Ventrikels vorsichtig angewendet werden.

#### **Leberversagen:**

ACE-Hemmer sind selten mit einem Syndrom, welches mit Cholestaseikterus beginnt und sich zu einer fulminanten Lebernekrose entwickelt, die (manchmal) zum Tod führen kann, in Zusammenhang gebracht worden. Der Mechanismus dieses Syndroms ist noch nicht aufgeklärt. Patienten, die ACE-Hemmer einnehmen, sollten

die Einnahme abbrechen, wenn ein Ikterus auftritt oder die Leberwerte deutlich ansteigen, und eine entsprechende medizinische Nachbehandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8).

#### **Hyperkaliämie:**

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

#### **Für Indapamid:**

#### **Wasser- und Elektrolyt-Haushalt: Natriumspiegel:**

Der Natriumspiegel sollte vor Beginn der Behandlung und dann in regelmäßigen Abständen bestimmt werden. Jede Diuretika-therapie kann eine Hyponatriämie mit manchmal schwerwiegenden Folgen bewirken. Da das Absinken des Natriumspiegels anfänglich asymptomatisch sein kann, ist eine regelmäßige Überprüfung unbedingt erforderlich und sollte bei älteren Menschen und Zirrhosepatienten (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9) häufiger erfolgen.

#### **Kaliumspiegel:**

Der Kaliummangel mit Hypokaliämie ist das größte Risiko bei Thiaziddiuretika und thiazidverwandten Diuretika. Das Risiko der Hypokaliämie (< 3,4 mmol/l) muss bei bestimmten Risikopopulationen wie älteren und/oder unterernährten Patienten mit oder ohne mehrfacher medikamentöser Behandlung, Zirrhosepatienten mit Ödemen und Aszites, Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Patienten mit Herzinsuffizienz vermieden werden. In diesen Fällen erhöht die Hypokaliämie die Kardiotoxizität der Digitalispräparate und das Risiko von Herzrhythmusstörungen.

Patienten mit einem langen QT-Intervall sowohl kongenitalen als auch iatrogenen Ursprungs gehören ebenfalls zur Risikogruppe. Die Hypokaliämie sowie auch die Bradykardie begünstigen dann das Auftreten schwerer Herzrhythmusstörungen, insbesondere potenziell fataler Torsade de pointes. In diesen Fällen sind häufigere Unter-

suchungen des Kaliumspiegels erforderlich. Die erste Messung des Plasmakaliumspiegels sollte in der ersten Woche nach Beginn der Behandlung stattfinden.

Wird eine Hypokaliämie diagnostiziert, muss sie korrigiert werden.

#### **Calciumspiegel:**

Thiaziddiuretika und thiazidverwandte Diuretika können die renale Calciumausscheidung vermindern und zu einem geringen und vorübergehenden Anstieg des Calciumspiegels führen. Stark erhöhte Calciumspiegel können auf einen nicht erkannten Hyperparathyreoidismus zurückzuführen sein. In diesem Fall sollte die Behandlung abgesetzt werden, bevor die Nebenschilddrüsen-Funktion untersucht wird.

#### **Blutzucker:**

Bei Diabetikern muss der Blutzucker untersucht werden, vor allem bei Hypokaliämie.

#### **Harnsäure:**

Bei Patienten mit erhöhtem Harnsäurespiegel kann die Tendenz zu Gichtanfällen erhöht sein.

#### **Nierenfunktion und Diuretika:**

Thiaziddiuretika und damit verwandte Arzneistoffe sind nur dann voll wirksam, wenn die Nierenfunktion normal oder nur wenig beeinträchtigt ist (Kreatininspiegel unter ca. 25 mg/l, d. h. 220 µmol/l bei Erwachsenen).

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

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

Wobei: das Alter in Jahren, das Gewicht in kg und der Kreatininspiegel in µmol/l ausgedrückt wird.

Diese Formel gilt für ältere männliche Patienten und muss bei Frauen durch Multiplikation des Ergebnisses mit 0,85 korrigiert werden.

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

#### **Leistungssportler:**

Die Anwendung des Arzneimittels BIPRETERAX N kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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

#### **Für Perindopril und Indapamid:**

**Von folgenden Kombinationen wird abgeraten:**

**Lithium:** Reversible Erhöhungen des Serumlithiumspiegels und Toxizität wurden bei gleichzeitiger Einnahme von Lithium und ACE-Hemmern beobachtet. Die zeitgleiche Einnahme von Thiaziddiuretika kann den Lithiumspiegel weiter erhöhen und das



Risiko einer Lithiumtoxizität mit ACE-Hemmern verstärken. Die Einnahme von Perindopril kombiniert mit Indapamid und Lithium wird nicht empfohlen. Falls die Kombination jedoch unvermeidlich ist, sollte der Lithiumspiegel sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

**Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen:**

- **Baclofen:** Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung. Überwachung des Blutdrucks und der Nierenfunktion, sowie ggf. Dosisanpassung des Antihypertonsikums.
- **Nichtsteroidale Antiphlogistika (einschließlich hochdosierter Acetylsalicylsäure):** Bei gleichzeitiger Einnahme von ACE-Hemmern mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (d.h. Acetylsalicylsäure in einer entzündungshemmenden Dosierung, COX-2-Hemmer und nicht-selektive NSAR) kann es zu einer Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung kommen. Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und NSAR kann das Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion erhöhen, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens und eines Anstiegs des Serum-Kalium-Spiegels, v.a. bei Patienten mit geschwächter Nierenfunktion in der Anamnese. Die Kombination sollte, vor allem bei älteren Patienten, mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten angemessen hydriert sein und es sollte in Betracht gezogen werden, die Nierenfunktion nach Beginn der begleitenden Behandlung zu überwachen, und danach in regelmäßigen Abständen.

**Folgende Kombinationen erfordern gewisse Vorsichtsmaßnahmen:**

- **Antidepressiva vom Imipramin Typ (Trizyklika), Neuroleptika:** Verstärkte blutdrucksenkende Wirkung und erhöhtes Risiko einer orthostatischen Hypotonie (additive Wirkung).
- **Kortikoide, Tetracosactid:** Verminderung der blutdrucksenkenden Wirkung (Salz- und Wasserretention durch die Kortikoide).
- **Andere Antihypertensiva:** Die Anwendung von anderen antihypertensiven Arzneimitteln mit Perindopril/Indapamid kann zu einer Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung führen.

**Für Perindopril:**

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine doppelte 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).

**Von folgenden Kombinationen wird abgeraten:**

- **Kaliumsparende Diuretika** (Spironolacton, Triamteren, allein oder in Kombination), **Kalium(salze):** ACE-Hemmer

vermindern den Diuretika-induzierten Kaliumverlust. Kaliumsparende Diuretika wie Spironolacton, Triamteren oder Amilorid, Kaliumsupplemente oder kaliumhaltiger Salzersatz können zur signifikanten Erhöhung des Kaliumspiegels führen (potenziell letal). Wenn eine Kombination wegen einer dokumentierten Hypokaliämie indiziert ist, so sollte die Behandlung mit großer Sorgfalt und häufiger Kontrolle des Kaliumspiegels und durch EKG erfolgen.

**Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen:**

- **Antidiabetika** (Insulin, blutzuckersenkende Sulfonamide): Bei Captopril und Enalapril beobachtet. Die Anwendung von ACE-Hemmern kann zu einer Steigerung der blutzuckersenkenden Wirkung beim Diabetiker führen, der mit Insulin oder blutzuckersenkenden Sulfonamiden behandelt wird. Hypoglykämieanfälle treten nur in Ausnahmefällen auf (Verbesserung der Glucosetoleranz, die eine Reduktion des Insulinbedarfs zur Folge hat).

**Folgende Kombinationen erfordern gewisse Vorsichtsmaßnahmen:**

- **Allopurinol, zytostatische oder immunsuppressive Wirkstoffe, systemische Kortikosteroide oder Procainamid:** Die gemeinsame Verabreichung mit ACE-Hemmern kann zu einem erhöhten Leukopenierisiko führen.
- **Anästhetika:** ACE-Hemmer können die hypotensive Wirkung von bestimmten Anästhetika erhöhen.
- **Diuretika** (Thiazide oder Schleifendiuretika): Eine vorangegangene hoch dosierte Diuretika-Therapie kann zu einer Volumenverminderung und zum Risiko einer Hypotonie bei Therapiebeginn mit Perindopril führen.
- **Gold:** Nitritähnliche Reaktionen (die Symptome beinhalten Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden in seltenen Fällen bei Patienten berichtet, die mit injizierbarem Gold (Natriumauriothiomalat) behandelt werden, bei gleichzeitiger ACE-Hemmer Therapie einschließlich Perindopril.

**Für Indapamid:**

**Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen:**

- **Torsade de pointes induzierende Arzneimittel:** aufgrund des Hypokaliämie-risikos sollte Indapamid bei gleichzeitiger Einnahme mit Arzneimitteln, die Torsade de pointes induzieren, mit Vorsicht angewendet werden wie Klasse IA Antiarrhythmika (Chininid, Hydrochinidin, Disopyramid); Klasse III Antiarrhythmika (Amiodaron, Dofetilid, Ibutilid, Bretylium, Sotalol); einige Neuroleptika (Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin), Benzamide (Amisulprid, Sulpamid, Sultoprid, Tiaprid), Butyrophenone (Droperidol, Haloperidol), andere Neuroleptika (Pimozid); andere Wirkstoffe wie Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin (i.v.), Halofantrin, Mizolastin, Moxifloxacin, Pentamidin, Sparfloxacin, Vincamin (i.v.), Methadon, Astemizol, Terfenadin. Prophylaxe und wenn nötig Korrektur des niedrigen

Kaliumspiegels: Kontrolle des QT-Intervalls.

- **Kaliumspiegel-senkende Arzneimittel:** Amphotericin B (i.v.), Gluco- und Mineralokortikoide (systemisch), Tetracosactid, stimulierende Laxantien: Erhöhtes Risiko der Hypokaliämie (additive Wirkung). Kontrolle und wenn nötig Korrektur des Kaliumspiegels. Dies ist insbesondere unter einer Behandlung mit herzirksamen Glykosiden zu beachten. Nicht stimulierende Laxantien sollten verwendet werden.
- **Herzirksame Glykoside:** Niedrige Kaliumspiegel begünstigen die toxische Wirkung der herzirksamen Glykoside. Kontrolle des Kaliumspiegels, des EKGs und wenn nötig Neuermägung der Behandlung.

**Folgende Kombinationen erfordern gewisse Vorsichtsmaßnahmen:**

- **Metformin:** Metformin-bedingte Lactatazidose, ausgelöst durch eine eventuell vorhandene funktionelle Niereninsuffizienz im Zusammenhang mit einer Diuretikatherapie, insbesondere bei einer Behandlung mit Schleifendiuretika. Metformin darf nicht angewendet werden, wenn das Plasmakreatinin 15 mg/l (135 µmol/l) bei Männern bzw. 12 mg/l (110 µmol/l) bei Frauen übersteigt.
- **Jodhaltige Kontrastmittel:** Bei Diuretika-bedingter Dehydratation besteht insbesondere bei Anwendung hoher Dosen jodhaltiger Kontrastmittel ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer akuten Niereninsuffizienz. Rehydratation vor Verabreichung des jodhaltigen Kontrastmittels.
- **Calcium(salze):** Risiko der Hyperkaliämie durch verminderte Calciumausscheidung im Urin.
- **Ciclosporin:** Risiko eines erhöhten Kreatininspiegels ohne Änderung der zirkulierenden Ciclosporinkonzentration, auch bei normalem Salz- und Wasserhaushalt.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von BIPRETERAX N im ersten Schwangerschaftstrimester wird aufgrund der Wirkungsweise der beiden Wirkstoffe dieses Kombinationspräparates nicht empfohlen. Im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist die Anwendung von BIPRETERAX N kontraindiziert. Die Anwendung von BIPRETERAX N in der Stillzeit ist kontraindiziert. Die Entscheidung über das Abstillen oder Absetzen der Therapie sollte unter Berücksichtigung der Wichtigkeit der Behandlung für die Mutter getroffen werden.

**Schwangerschaft:**

**Für Perindopril:**

**Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).**

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hem-

mern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### Für Indapamid:

Eine längere Thiazid-Exposition während des dritten Trimenons einer Schwangerschaft kann bei der Mutter sowohl das Plasma-Volumen als auch den uteroplazentären Blutfluss reduzieren. Dies kann zu einer fetoplazentären Ischämie und einer Wachstumsverzögerung führen. Zudem wurden, nach Exposition kurz vor dem Geburtstermin, seltene Fälle von Hypoglykämie und Thrombozytopenie bei Neugeborenen berichtet.

#### Stillzeit:

Die Einnahme von BIPRETERAX N während der Stillzeit ist kontraindiziert.

#### Für Perindopril:

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Perindopril in der Stillzeit vorliegen, wird Perindopril nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

#### Für Indapamid:

Indapamid geht in die Muttermilch über. Indapamid ist eng verwandt mit den Thiaziddiuretika, welche, während des Stillens, mit einer Verringerung oder Unterdrückung des Milchflusses in Zusammenhang gebracht werden. Hypersensitivität gegenüber Sulfonamidderivaten, Hypokaliämie und Kernikterus können auftreten.

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

#### Für Perindopril, Indapamid sowie BIPRETERAX N:

Weder die beiden Wirkstoffe, noch BIPRETERAX N haben einen Einfluss auf die Aufmerksamkeit, aber bei bestimmten Patienten können im Zusammenhang mit dem

Absinken des Blutdrucks individuelle Reaktionen auftreten, vor allem zu Beginn der Behandlung oder bei Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln. Infolgedessen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen vermindert sein.

### 4.8 Nebenwirkungen

Die Verabreichung von Perindopril hemmt die Achse Renin-Angiotensin-Aldosteron und kann zur Reduktion des durch Indapamid induzierten Kaliumverlusts führen. Bei 4 % der mit BIPRETERAX N behandelten Patienten kann es zu einer Hypokaliämie (Kaliumspiegel < 3.4 mmol/l) kommen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung berichtet 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 (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

##### **Sehr selten:**

- Thrombozytopenie, Leukopenie/Neutropenie, Agranulozytose, aplastische Anämie und hämolytische Anämie.
- Unter bestimmten Bedingungen (Nierentransplantation, Hämodialyse) wurde bei der Anwendung von ACE-Hemmern auch eine Anämie beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Psychiatrische Erkrankungen:

**Gelegentlich:** Stimmungsschwankungen oder Schlafstörungen.

#### Erkrankungen des Nervensystems:

**Häufig:** Parästhesie, Kopfschmerzen, Asthenie, Schwindelgefühl, Vertigo.

**Sehr selten:** Verwirrung.

**Nicht bekannt:** Synkope

#### Augenerkrankungen:

**Häufig:** Sehstörungen.

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

**Häufig:** Tinnitus.

#### Herzerkrankungen:

**Sehr selten:** Arrhythmien einschließlich Bradykardie, ventrikulärer Tachykardie, Vorhofflimmern, Angina pectoris und Myokardinfarkt, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisiko-Patienten (siehe Abschnitt 4.4).

**Nicht bekannt:** Torsade de pointes (potentiell tödlich verlaufend, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

#### Gefäßerkrankungen:

**Häufig:** Hypotonie, entweder orthostatisch oder nicht (siehe Abschnitt 4.4).

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

**Häufig:** Bei der Anwendung von ACE-Hemmern wurde von trockenem Husten berichtet. Er ist charakterisiert durch seine Persistenz sowie durch das Abklingen nach Ende der Behandlung. Bei diesem Symp-

tom ist eine iatrogene Ätiologie in Betracht zu ziehen. Dyspnoe.

**Gelegentlich:** Bronchospasmen.

**Sehr selten:** Eosinophile Pneumonie, Rhinitis.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

**Häufig:** Obstipation, Mundtrockenheit, Nausea, epigastrische Schmerzen, Anorexie, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Störungen des Geschmacksempfindens, Dyspepsie, Diarrhoe.

**Sehr selten:** Pankreatitis.

#### Leber- und Gallenerkrankungen:

**Sehr selten:** Hepatitis, entweder cytolytisch oder cholestatisch (siehe Abschnitt 4.4).

**Nicht bekannt:** Bei Leberinsuffizienz besteht die Möglichkeit des Auftretens einer hepatischen Enzephalopathie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

**Häufig:** Ausschlag, Pruritus, makulopapulöse Ausschläge

##### **Gelegentlich:**

- Angioödem des Gesichts, der Gliedmaßen, Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes, Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4).
- Überempfindlichkeitsreaktionen, vor allem seitens der Haut, bei allergisch und asthmatisch prädisponierten Patienten.
- Purpura
- Möglichkeit einer akuten Exazerbation eines vorbestehenden systemischen Lupus erythematoses.

**Sehr selten:** Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse, Steven-Johnson-Syndrom.

Fälle von Lichtempfindlichkeitsreaktionen wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

**Häufig:** Krämpfe.

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

**Gelegentlich:** Niereninsuffizienz.

**Sehr selten:** Akutes Nierenversagen.

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

**Gelegentlich:** Impotenz.

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

**Häufig:** Asthenie.

**Gelegentlich:** Schwitzen.

#### Laborchemische Untersuchungen:

##### **Nicht bekannt:**

- Verlängerung des QT-Intervalls im EKG (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- Erhöhte Blutzucker- und Harnsäurewerte im Verlauf der Behandlung.
- Mäßiger Anstieg von Harnstoff und Plasmakreatinin, der bei Abbruch der Behandlung reversibel ist. Dieser Anstieg tritt häufiger bei Nierenarterienstenose, bei Bluthochdruck, der mit Diuretika behandelt wird, und bei Niereninsuffizienz auf.
- Erhöhte Leberenzymwerte

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

**Selten:** Hyperkalzämie

**Nicht bekannt:**

- Abfall des Kaliumspiegels mit besonders schwerer Hypokaliämie bei bestimmten Risikopopulationen (siehe Abschnitt 4.4).
- Erhöhte Kaliumspiegel, normalerweise vorübergehend.
- Hyponatriämie mit Hypovolämie, die eine Dehydratation und orthostatische Hypotonie bewirken kann.

**4.9 Überdosierung**

Das wahrscheinlichste Ereignis bei Überdosierung ist die Hypotonie, die manchmal mit folgenden klinischen Symptomen verbunden sein kann: Übelkeit, Erbrechen, Krämpfe, Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Verwirrungszustände, Oligurie bis hin zur Anurie (hypovolämisch bedingt). Es können Störungen des Wasser-Elektrolyt-Haushalts auftreten (Hyponatriämie, Hypokaliämie).

Die zu ergreifenden Sofortmaßnahmen dienen der Entfernung des aufgenommenen Arzneimittels: Entgiftung durch Magenspülung und/oder Verabreichung von Aktivkohle, danach Wiederherstellung des Wasser- und Elektrolyt-Gleichgewichtes in einem darauf spezialisierten Zentrum bis zur Normalisierung.

Sollte eine starke Hypotonie auftreten, so kann sie dadurch bekämpft werden, dass der Patient in Rückenlage mit dem Kopf nach unten gelagert wird. Wenn nötig kann eine isotonische Kochsalzlösung (intravenöse Infusion) oder ein anderes Mittel zur Volumenexpansion gegeben 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

BIPRETERAX N ist die Kombination von Perindopril-Arginin, einem ACE-Hemmer, und von Indapamid, einem Chlorosulfonamid-Diuretikum. Die pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels resultieren aus den Eigenschaften der jeweiligen Einzelkomponenten. Dazu kommt die additive synergistische Wirkung der beiden Substanzen, wenn sie miteinander kombiniert werden.

WirkmechanismusFür BIPRETERAX N:

BIPRETERAX N bewirkt eine additive Synergie der blutdrucksenkenden Wirkung der beiden Wirkstoffe.

Für Perindopril:

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

Daraus folgt:

- eine Verminderung der Aldosteronsekretion,

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

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

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

Perindopril reduziert die Herzarbeit:

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

In Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz konnte Folgendes nachgewiesen werden:

- ein Rückgang des links- und rechtsventrikulären Füllungsdrucks,
- eine Verringerung des peripheren vaskulären Gesamtwiderstands,
- eine Steigerung der Herzleistung und eine Verbesserung des Herzindex,
- eine Steigerung des regionalen Blutflusses in der Muskulatur.

Auch die Ergebnisse der Belastungstests waren verbessert.

Für Indapamid:

Indapamid ist ein Sulfonamidderivat mit Indolring und pharmakologisch mit den Thiaziddiuretika verwandt. Indapamid hemmt die Natriumrückresorption im distalen Tubulus. Es führt zu einer vermehrten Natrium- und Chloridausscheidung und in geringerem Umfang auch zu einer vermehrten Kalium- und Magnesiumausscheidung im Urin. Dadurch verstärkt es die Diurese und wirkt blutdrucksenkend.

Pharmakodynamische WirkungFür BIPRETERAX N:

Beim Bluthochdruckpatienten übt BIPRETERAX N unabhängig vom Alter eine dosisabhängige blutdrucksenkende Wirkung auf den diastolischen und systolischen Blutdruck im Liegen und im Stehen aus. Diese blutdrucksenkende Wirkung dauert 24 Stunden an. Die Blutdrucksenkung wird nach weniger als einem Monat und ohne Anzeichen einer Tachyphylaxie erreicht. Bei Absetzen der Behandlung findet kein Reboundeffekt statt. In klinischen Studien führte die gleichzeitige Gabe von Perindopril und Indapamid zu einer synergistischen blutdrucksenkenden Wirkung im Vergleich zur separaten Verabreichung der einzelnen Wirkstoffe.

PICXEL, eine multizentrische, randomisierte, doppelblind- und aktiv-kontrollierte Studie untersuchte den Effekt der Kombination Perindopril/Indapamid auf die LVH im Vergleich zu einer Enalapril-Monotherapie anhand von Echokardiographie.

In PICXEL wurden Bluthochdruckpatienten mit linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) (definiert als linksventrikulärer Massenindex [LVMI] > 120 g/m<sup>2</sup> bei Männern und > 100 g/m<sup>2</sup> bei Frauen) randomisiert, auf einmal täglich 2 mg Perindopril-Erbumin (entspricht 2,5 mg Perindopril-Arginin)/0,625 mg Indapamid oder 10 mg Enalapril für die Behandlungsdauer von einem Jahr. Die Dosis konnte je nach Blutdruckkontrolle angepasst werden bis zu einmal täglich 8 mg Perindopril-Erbumin (entspricht 10 mg Perindopril-Arginin)/2,5 mg Indapamid oder 40 mg Enalapril. Nur 34 % der Patienten blieben bei der Dosierung von 2 mg Perindopril-Erbumin (entsprechend 2,5 mg Perindopril-Arginin)/0,625 mg Indapamid (im Vergleich zu 20 % der Patienten bei 10 mg Enalapril).

Nach Abschluss der Behandlung wurde in der gesamten randomisierten Patientenpopulation der LVMI in der Perindopril/Indapamid-Gruppe (– 10,1 g/m<sup>2</sup>) signifikant stärker verringert als in der Enalapril-Gruppe (– 1,1 g/m<sup>2</sup>). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Reduktion des LVMI betrug – 8,3 (95 % CI [– 11,5; – 5,0], p < 0,0001).

Ein besserer Effekt auf den LVMI wurde mit höheren Dosierungen von Perindopril/Indapamid erreicht, als für PRETERAX N 2,5 mg/0,625 mg und BIPRETERAX N zugelassen sind.

Hinsichtlich des Blutdrucks waren die geschätzten mittleren Zwischengruppendifferenzen in der randomisierten Patientenpopulation systolisch – 5,8 mmHg (95 % CI [– 7,9; – 3,7], p < 0,0001) und diastolisch – 2,3 mmHg (95 % CI [– 3,6; – 0,9], p = 0,0004) zugunsten der Gruppe Perindopril/Indapamid.

Für Perindopril:

Perindopril ist in allen Stadien des Bluthochdrucks wirksam, bei leichter, mäßiger, aber auch schwerer Hypertonie: sowohl im Liegen wie im Stehen ist ein Rückgang des systolischen und diastolischen Blutdrucks zu verzeichnen.

Die maximale blutdrucksenkende Wirkung wird 4 bis 6 Stunden nach einmaliger Einnahme erreicht und bleibt mindestens 24 Stunden lang bestehen.

Die Restblockierung des Konversionsenzyms ist hoch – sie beträgt nach 24 Stunden noch 80 %.

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

Bei Abbruch der Behandlung ist kein Rebound-Effekt zu beobachten.

Perindopril besitzt vasodilatatorische Eigenschaften, stellt die elastische Qualität 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 darüber hinaus das bei Anwendung eines Diuretikums bestehende Hypokaliämierisiko.

#### Für Indapamid:

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

Die blutdrucksenkende Wirkung ist proportional der Verbesserung der arteriellen Compliance und der Verringerung des gesamten und arteriellen peripheren Gefäßwiderstands.

Indapamid reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Bei Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen wird bei einer bestimmten Dosis ein Plateauwert der blutdrucksenkenden Wirkung erreicht, während die Nebenwirkungen mit steigender Dosierung weiter zunehmen. Daher sollte bei fehlender Wirksamkeit eine Dosiserhöhung unterbleiben. Außerdem wurde bei Bluthochdruckpatienten kurz-, mittel- und langfristig nachgewiesen, dass Indapamid

- Fettstoffwechsel-neutral ist: Triglyceride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin
- Kohlenhydratstoffwechsel-neutral ist, selbst bei Bluthochdruckpatienten mit gleichzeitigem Diabetes mellitus.

#### **Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) – Daten aus klinischen Studien:**

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht. Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

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

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden. In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Dia-

betes 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

#### Für BIPRETERAX N:

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

#### Für Perindopril:

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

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

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

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

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

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

Perindoprilat wird über den Harn ausgeschieden und die terminale Halbwertszeit der ungebundenen Fraktion beträgt ca. 17 Stunden, wodurch ein steady state innerhalb von 4 Tagen erreicht wird.

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

Die Dialyse-Clearance von Perindopril beträgt 70 ml/min.

Bei Zirrhosepatienten ist die Perindopril-Kinetik verändert; die Leber-Clearance der Muttersubstanz ist um die Hälfte vermindert. Jedoch geht die gebildete Perindoprilatmenge nicht zurück, so dass keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### Für Indapamid:

Indapamid wird schnell und vollständig aus dem Verdauungstrakt absorbiert.

Die maximale Plasmakonzentration wird beim Menschen ca. eine Stunde nach oraler Gabe des Arzneimittels erreicht. Die Plasmaproteinbindung beträgt 79 %.

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.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sind die pharmakokinetischen Parameter unverändert.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität von BIPRETERAX N ist etwas höher als die der Einzelbestandteile. Die Nierenveränderungen scheinen bei der Ratte nicht potenziert zu sein. Die Kombination zeigte jedoch eine gastrointestinale Toxizität beim Hund und erhöhte maternotoxische Wirkungen bei der Ratte (verglichen mit Perindopril).

Diese unerwünschten Wirkungen treten jedoch erst bei Dosierungen auf, die mit einem entsprechenden deutlichen Sicherheitsabstand weit über den zur Therapie angewendeten Dosen liegen.

Präklinische Untersuchungen, getrennt für Perindopril und Indapamid durchgeführt, zeigten kein genotoxisches, karzinogenes oder teratogenes Potential.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### **Kern:**

Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat (E 470B)  
Maltodextrin  
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

#### **Filmüberzug:**

Glycerol (E 422)  
Hypromellose (E 464)  
Macrogol 6000  
Magnesiumstearat (E 470B)  
Titandioxid (E 171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30, 50 Filmtabletten in weißen Polypropylenröhrchen, ausgestattet mit einem Durchflussverminderer aus Polyethylen geringer Dichte und einem weiß-opaken Polyethylen-Verschluss geringer Dichte, der ein weißes Trockenmittel enthält.

Packungsgrößen:

1 × 30 Tabletten **[N 1]**

2 × 50 (100) Tabletten **[N 3]**

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen  
für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frankreich

**Örtlicher Vertreter:**

Servier Deutschland GmbH  
Elsenheimerstr. 53  
80687 München  
Telefon: (089) 5 70 95-01  
Telefax: (089) 5 70 95-1 26

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

65688.00.00

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

12.07.2007/24.10.2011

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt