

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T 2,5 mg/0,625 mg Filmtabletten****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 1,704 mg Perindopril, entsprechend 2,5 mg Perindopril-Tosilat, das in situ zu Perindopril-Natrium umgewandelt wird, sowie 0,625 mg Indapamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
74,056 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß-kapselförmige, bikonvexe Filmtablette von etwa 4 mm Breite und 8 mm Länge mit Bruchkerbe auf einer Seite, Rückseite ohne Kerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Essentielle Hypertonie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die übliche Dosis ist eine Tablette **Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T 2,5 mg/0,625 mg Filmtabletten** pro Tag als Einzeldosis, vorzugsweise morgens und vor einer Mahlzeit. Wenn nach einer Behandlungsdauer von einem Monat keine Blutdruckregulation erzielt wurde, kann die Dosis verdoppelt werden.

Sofern möglich wird eine individuelle Aufdosierung der Bestandteile empfohlen. Wenn der Blutdruck mit **Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T 2,5 mg/0,625 mg Filmtabletten** nicht ausreichend kontrolliert werden kann, sollten **Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T 5 mg/1,25 mg Filmtabletten** eingesetzt werden (wenn vorhanden). Wenn klinisch angezeigt, kann ein direkter Wechsel von einer Monotherapie auf **Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T 5 mg/1,25 mg Filmtabletten** in Betracht gezogen werden.

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

Die Behandlung sollte mit der normalen Dosis von einer Tablette **Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T 2,5 mg/0,625 mg Filmtabletten** pro Tag begonnen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4)

Die Behandlung ist bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von unter 30 ml/min) kontraindiziert.

Bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) sollte die Höchst-

dosis von einer Tablette **Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T 2,5 mg/0,625 mg** pro Tag nicht überschritten werden.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von größer oder gleich 60 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die übliche medizinische Überwachung umfasst die häufige Kontrolle der Kreatinin- und Kalium-Konzentrationen.

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

Die Behandlung ist bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion kontraindiziert. Bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen, weil die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perindopril bei Kindern und Jugendlichen, allein oder in Kombination, nicht nachgewiesen ist.

4.3 Gegenanzeigen

Im Zusammenhang mit Perindopril:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen anderen ACE-Hemmer
- Vorgeschichte eines Angioödems (Quincke-Ödems) im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer-Therapie
- Hereditäres/idiopathisches Angioödem
- Zweites oder drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von **Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T** mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Im Zusammenhang mit Indapamid:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Sulfonamide
- Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min)
- Hepatische Enzephalopathie
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion
- Hypokaliämie
- Als allgemeine Regel gilt, dass eine Kombination des Arzneimittels mit nicht-antiarrhythmischen Substanzen, die Torsade de pointes verursachen, nicht empfohlen wird (siehe Abschnitt 4.5)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Im Zusammenhang mit **Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T**:

- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Wegen unzureichender Erfahrung mit der Behandlung sollte **Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T** nicht bei den folgenden Patientengruppen angewendet werden:

- Dialyse-Patienten
- Patienten mit unbehandelter dekompensierter Herzinsuffizienz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung**Besondere Warnhinweise**

Gemeinsam für Perindopril und Indapamid:

Für die niedrig dosierte Kombination **Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T 2,5 mg/0,625 mg** wurde im Vergleich zu den niedrigsten zugelassenen Dosen der einzelnen Monokomponenten außer in Bezug auf Hypokaliämien keine relevante Reduktion an unerwünschten Arzneimittelwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei gleichzeitiger Exposition eines Patienten mit zwei für ihn neuen Antihypertensiva ist ein vermehrtes Auftreten idiosynkratischer Reaktionen nicht auszuschließen. Um dieses Risiko zu minimieren, ist der Patient engmaschig zu überwachen.

Lithium:

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

Im Zusammenhang mit Perindopril:**Neutropenie/Agranulozytose:**

Bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten wurden Neutropenien/Agranulozytosen, Thrombopenien und Anämien beobachtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und keinen weiteren komplizierenden Faktoren ist eine Neutropenie selten. Perindopril ist bei Patienten mit kollagener Gefäßkrankheit, immunsupprimierender Behandlung, Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid oder einer Kombination dieser komplizierenden Faktoren mit äußerster Vorsicht zu verwenden. Dies gilt insbesondere bei vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion. Bei einigen dieser Patienten traten schwerwiegende Infektionen auf, die gelegentlich nicht auf eine intensive Antibiotika-Therapie ansprachen. Wenn Perindopril bei diesen Patienten angewendet wird, wird empfohlen, regelmäßig die Leukozytenzahlen zu überwachen und die Patienten anzuhalten, etwaige Zeichen einer Infektion (z.B. Halsschmerzen, Fieber) zu berichten.

Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem:

Bei mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern einschließlich Perindopril behandelten Patienten wurde in seltenen Fällen ein angioneurotisches Ödem von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx beschrieben, das zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten kann. In einem solchen Fall ist die Behandlung mit Perindopril unverzüglich zu beenden und der Patient ist angemessen zu überwachen. Es ist sicherzustellen, dass die Symptome vollständig abgeklungen sind, bevor der Patient entlassen wird. In Fällen, in denen die Schwellung auf Gesicht und Lippen begrenzt war, klang die Störung im Allgemeinen ohne Behandlung ab, allerdings waren Antihistaminika zur Symptomlinderung hilfreich.

Ein mit einem Larynxödem verbundenes angioneurotisches Ödem kann tödlich verlaufen. In Fällen mit Beteiligung von Zunge, Glottis oder Larynx, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer Verlegung der Atemwege besteht, ist unverzüglich eine geeignete

Behandlung einzuleiten. Diese kann die subkutane Verabreichung von Adrenalin in einer Konzentration von 1 : 1.000 (0,3 ml bis 0,5 ml) und/oder Maßnahmen zum Freihalten der Atemwege umfassen.

Bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten mit schwarzer Hautfarbe wurde eine höhere Inzidenz von Angioödem beschrieben als bei Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe.

Patienten mit einem Angioödem in der Vorgeschichte, das nicht im Zusammenhang mit einer ACE-Hemmer-Therapie stand, können während der Behandlung mit einem ACE-Hemmer ein erhöhtes Risiko für ein Angioödem aufweisen (siehe Abschnitt 4.3).

In seltenen Fällen wurde bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten ein intestinales Angioödem beschrieben. Diese Patienten litten unter abdominellen Schmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen). In einigen Fällen war zuvor kein Angioödem des Gesichts zu verzeichnen und die C-1-Esterase-Konzentrationen waren normal. Das Angioödem wurde im Rahmen von Untersuchungen wie einem CT des Bauchraums oder einer Ultraschalluntersuchung oder während eines operativen Eingriffs diagnostiziert und die Symptome klangen nach Beendigung der Behandlung mit dem ACE-Hemmer ab. Wenn ein mit einem ACE-Hemmer behandelter Patient Bauchschmerzen beschreibt, ist differentialdiagnostisch an ein intestinales Angioödem zu denken.

Anaphylaktoide Reaktionen im Rahmen einer Desensibilisierung:

In vereinzelten Fällen wurde von Patienten, die während einer Desensibilisierung mit Hymenopteren-(Bienen-, Wespen-)Gift eine Behandlung mit einem ACE-Hemmer erhielten, über anhaltende, lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen berichtet. ACE-Hemmer sind bei allergischen Patienten, die eine Desensibilisierung erhalten, mit Vorsicht zu verwenden und bei Patienten, die eine Gift-Immuntherapie erhalten, zu vermeiden. Allerdings ließen sich derartige Reaktionen bei Patienten, die sowohl einen ACE-Hemmer als auch eine Desensibilisierungstherapie benötigen, durch ein vorübergehendes Absetzen des ACE-Hemmers über mindestens 24 Stunden vor der Behandlung vermeiden.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese:

In seltenen Fällen kam es bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten während einer Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Apherese mit Dextransulfat zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionen wurden durch vorübergehendes Aussetzen der ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese vermieden.

Hämodialyse-Patienten:

Bei Patienten, die eine Dialyse mit High-Flux-Membranen (z. B. AN 69®) erhielten und gleichzeitig mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden, wurde über anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Bei diesen Patienten ist die Anwendung eines anderen Typs von Dialyse-Membran oder einer anderen Antihypertonika-Klasse zu erwägen.

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumsalze:

Die Kombination aus Perindopril und kaliumsparenden Diuretika/Kalium-Salzen wird in der Regel nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft und Stillzeit:

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).

Die Anwendung von Perindopril in der Stillzeit wird nicht empfohlen.

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.

Im Zusammenhang mit Indapamid

Thiazid-Diuretika und Thiazid-verwandte Diuretika können bei eingeschränkter Leberfunktion eine schwere hepatische Enzephalopathie verursachen. In einem solchen Fall ist die Verabreichung des Diuretikums unverzüglich zu beenden.

Photosensitivität:

Unter Thiazid-Diuretika und Thiazid-verwandten Diuretika wurden Photosensitivitäts-Reaktionen beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Tritt während der Behandlung eine Photosensitivität auf, wird empfohlen, die Behandlung unverzüglich zu beenden. Wird eine erneute Verabreichung des Diuretikums für notwendig erachtet, wird empfohlen, Bereiche, die Sonnenlicht oder künstlichem UVA-Licht exponiert werden, zu schützen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gemeinsam für Perindopril und Indapamid:

Einschränkung der Nierenfunktion:

Die Behandlung ist bei schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert.

Bei bestimmten Patienten mit Hypertonie ohne vorbestehende offensichtliche Nierenschädigung, bei denen die Nierenwerte im Blut eine funktionelle Niereninsuffizienz zeigen, sollte die Behandlung beendet und möglicherweise entweder in einer niedrigen Dosis oder mit nur einem Bestandteil wieder aufgenommen werden.

Bei diesen Patienten umfasst die übliche medizinische Überwachung die häufige Bestimmung der Kalium- und Kreatinin-Konzentrationen, und zwar nach zwei Behandlungswochen und dann während der Stabilisierungsphase der Behandlung alle zwei Monate. Eine Niereninsuffizienz wurde vorwiegend bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder Grunderkrankung einer Niereninsuffizienz einschließlich einer Nierenarterienstenose beobachtet.

Das Arzneimittel wird im Allgemeinen bei Vorliegen einer bilateralen Nierenarterienstenose oder einer einzigen funktionstüchtigen Niere nicht empfohlen.

Hypotonie und Flüssigkeits- und Elektrolytmangel:

Bei vorbestehendem Natrium-Mangel besteht (insbesondere bei Patienten mit Nierenarterienstenose) das Risiko für eine plötzliche Hypotonie. Aus diesem Grund sollte der Patient systematisch auf Zeichen eines Flüssigkeits- und Elektrolytmangels untersucht werden, der bei interkurrenten Durchfall- und Brechepisodes eintreten kann. Bei diesen Patienten sind regelmäßig die Elektrolyt-Plasmaspiegel zu bestimmen.

Bei ausgeprägter Hypotonie kann die intravenöse Infusion von isotonischer Kochsalzlösung erforderlich werden.

Eine vorübergehende Hypotonie ist keine Kontraindikation für ein Fortsetzen der Behandlung.

Wenn ein zufriedenstellendes Blutvolumen und ein zufriedenstellender Blutdruck wiederhergestellt wurden, kann die Behandlung entweder in niedrigerer Dosis oder mit nur einem Bestandteil wieder aufgenommen werden.

Kalium-Spiegel:

Die Kombination aus Perindopril und Indapamid verhindert nicht das Auftreten einer Hypokaliämie, und zwar insbesondere nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus oder solchen mit Niereninsuffizienz. Wie bei allen Kombinationen aus einem Antihypertonikum und einem Diuretikum müssen die Kalium-Plasmaspiegel regelmäßig kontrolliert werden.

Im Zusammenhang mit Perindopril:

Husten:

Unter der Anwendung von Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern wurde ein trockener Husten beschrieben, der sich durch seine Persistenz bzw. sein Abklingen nach Absetzen der Behandlung auszeichnet. Bei Auftreten dieses Symptoms ist an eine iatrogene Ätiologie zu denken. Wenn dennoch vorgezogen wird, den Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer weiter zu verordnen, kann die Behandlung fortgesetzt werden.

Kinder und Jugendliche:

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perindopril bei Kindern und Jugendlichen, allein

oder in Kombination, wurden nicht nachgewiesen.

Risiko einer arteriellen Hypotonie und/oder Niereninsuffizienz (bei Herzinsuffizienz, Flüssigkeits- und Elektrolytmangel usw.): Bei Patienten mit Nierenarterienstenose, Herzinsuffizienz oder Zirrhose mit Ödemen oder Aszites, die initial einen niedrigen Blutdruck aufwiesen, wurde eine deutliche Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems beobachtet, und zwar insbesondere während eines ausgeprägten Flüssigkeits- oder Elektrolytmangels (strenge natriumarme Diät oder längerfristige Diuretika-Therapie).

Die Blockade des Systems mit einem Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer kann daher insbesondere zum Zeitpunkt der ersten Verabreichung und in den ersten beiden Behandlungswochen einen plötzlichen Blutdruckabfall und/oder einen Anstieg der Kreatinin-Plasmaspiegel verursachen, der eine funktionelle Niereninsuffizienz anzeigt. Diese kann gelegentlich, wenn auch selten, akut und zu unterschiedlichen Zeitpunkten auftreten.

In diesen Fällen sollte die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis begonnen werden, die allmählich erhöht wird.

Ältere Patienten:

Vor Behandlungsbeginn sollten die Nierenfunktion und der Kalium-Spiegel kontrolliert werden. Die Anfangsdosis wird später entsprechend der Blutdruckreaktion angepasst, insbesondere bei Wasser- und Elektrolytmangel, um eine plötzliche Hypotonie zu vermeiden.

Patienten mit bekannter Arteriosklerose:

Ein Hypotonie-Risiko ist bei allen Patienten gegeben. Besondere Vorsicht ist jedoch bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder zerebraler Durchblutungsinsuffizienz geboten. Bei diesen Patienten wird die Behandlung in niedriger Dosis begonnen.

Renovaskuläre Hypertonie:

Die Behandlung einer renovaskulären Hypertonie besteht in einer Revaskularisierung. Dennoch können Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer bei Patienten mit renovaskulärer Hypertonie von Vorteil sein, die auf einen korrigierenden operativen Eingriff warten oder bei denen ein solcher Eingriff nicht möglich ist.

Wenn Perindopril/Indapamid-

ratiopharm® T an Patienten mit bekannter Nierenarterienstenose oder Verdacht auf eine Nierenarterienstenose verordnet wird, sollte die Behandlung in niedriger Dosis im Krankenhaus begonnen und die Nierenfunktion und die Kalium-Spiegel überwacht werden, da sich bei einigen Patienten eine funktionelle Niereninsuffizienz ausbildete, die nach Absetzen der Behandlung reversibel war.

Andere Populationen mit erhöhtem Risiko:

Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (Grad IV) oder solchen mit insulinabhängigem Diabetes mellitus (Spontanneigung zu erhöhten Kalium-Spiegeln) sollte die Behandlung in reduzierter Anfangsdosis unter ärztlicher Überwachung begonnen werden.

Eine Betablocker-Therapie bei Patienten mit Hypertonie und Koronarinsuffizienz sollte nicht beendet werden. Der ACE-Hemmer sollte dem Betablocker hinzugefügt werden.

Patienten mit Diabetes mellitus:

Bei Patienten mit Diabetes mellitus, die zuvor mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt wurden, ist der Blutzucker engmaschig zu kontrollieren. Dies gilt insbesondere im Verlauf des ersten Behandlungsmonats mit einem ACE-Hemmer.

Ethnische Unterschiede:

Wie auch andere Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer scheint Perindopril bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe eine geringere blutdrucksenkende Wirkung zu haben als bei Patienten mit anderer Hautfarbe. Dies ist möglicherweise auf die höhere Prävalenz eines Low-Renin-Status bei afrikanisch-amerikanischen Patienten mit Hypertonie zurückzuführen.

Operationen/Anästhesien:

Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer können im Rahmen von Anästhesien eine Hypotonie verursachen, und zwar insbesondere wenn es sich bei dem verabreichten Anästhetikum um eine Substanz mit blutdrucksenkendem Potential handelt.

Daher wird empfohlen, eine Behandlung mit langwirksamen Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern wie Perindopril wenn möglich einen Tag vor dem operativen Eingriff abzusetzen.

Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie:

ACE-Hemmer müssen bei Patienten mit Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts mit Vorsicht verwendet werden.

Leberinsuffizienz:

In seltenen Fällen waren ACE-Hemmer mit einem Syndrom verbunden, das mit einem cholestatischen Ikterus beginnt und sich zu einer fulminanten Lebernekrose entwickelt, die (manchmal) zum Tode führte. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht geklärt. Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt werden und einen Ikterus oder deutlichen Anstieg der Leberenzyme ausbilden, sollten die Behandlung mit dem ACE-Hemmer beenden und angemessen medizinisch überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Hyperkaliämie:

Bei einigen mit ACE-Hemmern wie Perindopril behandelten Patienten wurde ein Anstieg der Kalium-Serumspiegel beobachtet. Risikofaktoren für das Auftreten einer Hyperkaliämie sind Niereninsuffizienz, Verschlechterung der Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre), Diabetes mellitus, interkurrente Ereignisse wie insbesondere eine Dehydratation, akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose und die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Supplementen oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln oder die Einnahme anderer Arzneimittel, die mit einem Anstieg der Kalium-Serumspiegel verbunden sind (z. B. Heparin). Die Anwendung von Kalium-Supplementen, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln kann insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einem signifi-

kanten Anstieg der Kalium-Serumspiegel führen. Eine Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal tödliche Arrhythmien verursachen. Wenn die gleichzeitige Anwendung der genannten Substanzen als angemessen erachtet wird, sollten sie mit Vorsicht verwendet und die Kalium-Serumspiegel häufig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Im Zusammenhang mit Indapamid:

Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewicht:

Natrium-Spiegel:

Die Natrium-Spiegel sollten vor Behandlungsbeginn und dann in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Alle Diuretika können die Natrium-Spiegel senken, was schwerwiegende Folgen haben kann. Eine Reduktion der Natrium-Spiegel kann anfangs asymptomatisch sein, weshalb regelmäßige Kontrollen unverzichtbar sind. Die Untersuchungen sollten bei älteren Patienten und Patienten mit Zirrhose häufiger erfolgen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Kalium-Spiegel:

Ein Kalium-Mangel mit Hypokaliämie ist ein bedeutendes Risiko bei Thiazid-Diuretika und Thiazid-verwandten Diuretika. In einigen Hochrisiko-Populationen wie bei älteren und/oder mangelernährten Patienten (und zwar unabhängig davon, ob diese mehrere Arzneimittel einnehmen) sowie auch bei Zirrhose-Patienten mit Ödemen und Aszites, Koronar-Patienten und Patienten mit Herzinsuffizienz ist das Risiko des Auftretens erniedrigter Kalium-Spiegel (< 3,4 mmol/l) zu vermeiden.

In diesen Fällen erhöht eine Hypokaliämie die kardiale Toxizität von Herzglykosiden und das Risiko von Rhythmusstörungen.

Patienten mit einem langen QT-Intervall weisen ebenfalls ein erhöhtes Risiko auf, unabhängig davon, ob die Störung kongenital oder iatrogen bedingt ist. Die Hypokaliämie begünstigt wie eine Bradykardie das Auftreten schwerer Rhythmusstörungen, insbesondere von Torsade de pointes, die tödlich verlaufen können.

In allen Fällen ist eine häufigere Kontrolle der Kalium-Spiegel erforderlich. Die erste Bestimmung der Kalium-Plasmaspiegel sollte in der ersten Woche nach Behandlungsbeginn erfolgen.

Festgestellte niedrige Kalium-Spiegel müssen korrigiert werden.

Calcium-Spiegel:

Thiazid-Diuretika und Thiazid-verwandte Diuretika können die Ausscheidung von Calcium im Urin reduzieren und einen leichten und vorübergehenden Anstieg der Calcium-Plasmaspiegel hervorrufen. Deutlich erhöhte Calcium-Spiegel können im Zusammenhang mit einer nicht diagnostizierten Hyperparathyreose stehen. In diesen Fällen sollte die Behandlung beendet werden, bevor die Nebenschilddrüsenfunktion untersucht wird.

Blutzucker:

Es ist wichtig, bei Patienten mit Diabetes mellitus den Blutzuckerspiegel zu überwachen, und zwar insbesondere, wenn die Kalium-Spiegel niedrig sind.

Harnsäure:

Bei Patienten mit Hyperurikämie kann die Neigung zu Gichtanfällen erhöht sein.

Nierenfunktion und Diuretika:

Thiazid-Diuretika und Thiazid-verwandte Diuretika sind nur bei normaler oder nur leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Spiegel unter etwa 25 mg/l, d. h. 220 µmol/l bei einem Erwachsenen) voll wirksam.

Bei älteren Patienten sollte der Wert des Kreatinin-Plasmaspiegels angepasst werden, so dass Alter, Gewicht und Geschlecht des Patienten berücksichtigt werden (gemäß der Cockcroft-Formel):

$$Cl_{cr} = (140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht} / 0,814 \times \text{Kreatinin-Plasmaspiegel}$$

mit: Alter in Jahren
Körpergewicht in kg
Kreatinin-Plasmaspiegel in µmol/l

Diese Formel gilt für ältere Männer und sollte für Frauen durch Multiplikation des Ergebnisses mit dem Faktor 0,85 angepasst werden.

Eine Hypovolämie, die durch den zu Beginn der Diuretika-Therapie bewirkten Verlust an Wasser und Natrium bedingt ist, kann eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate zur Folge haben, wodurch die Blutharnstoff- und Kreatinin-Spiegel ansteigen können. Die vorübergehende funktionelle Niereninsuffizienz hat bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine nachteiligen Konsequenzen, kann jedoch eine vorbestehende Einschränkung der Nierenfunktion verstärken.

Sportler:

Sportler müssen beachten, dass dieses Präparat einen Wirkstoff enthält, der ein positives Ergebnis bei einer Doping-Untersuchung verursachen kann.

Sonstige Bestandteile:

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T** nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gemeinsam für Perindopril und Indapamid:

Nicht empfohlene Kombinationen:

Lithium: Während der gleichzeitigen Verabreichung von Lithium und ACE-Hemmern wurden reversible Anstiege der Lithium-Serumkonzentration und eine Zunahme der Toxizität beschrieben. Die gleichzeitige Anwendung von Thiazid-Diuretika kann die Lithium-Spiegel weiter erhöhen und das Risiko einer Lithium-Toxizität unter ACE-Hemmern verstärken. Die Anwendung der Kombination aus Perindopril und Indapamid mit Lithium wird nicht empfohlen. Sollte sich die Kombination als notwendig erweisen, muss der Lithium-Serumspiegel sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern:

- Baclofen: Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung. Überwachung von Blut-

druck und Nierenfunktion und falls erforderlich Dosisanpassung des Antihypertonikums.

- Nicht-steroidale Antirheumatika (einschließlich Acetylsalicylsäure in hohen Dosierungen): Bei gleichzeitiger Verabreichung von ACE-Hemmern mit nicht-steroidalen Antirheumatika (d. h. Acetylsalicylsäure in antiphlogistischer 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 zu einem erhöhten Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens. Außerdem kann es insbesondere bei Patienten mit vorbestehender schlechter Nierenfunktion zu einem Anstieg der Kalium-Serumspiegel kommen. Die Kombination ist besonders bei älteren Patienten mit Vorsicht zu verabreichen. Die Patienten müssen angemessen hydriert werden und es sollte in Betracht gezogen werden, nach Beginn der gleichzeitigen Behandlung sowie anschließend regelmäßig die Nierenfunktion zu kontrollieren.

Kombinationen, die eine gewisse Vorsicht erfordern:

- Imipramin-artige Antidepressiva (Trizyklika), Neuroleptika: Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung und erhöhtes Risiko für eine orthostatische Hypotonie (additive Wirkung).
- Kortikosteroide, Tetracosactid: Verminderung der blutdrucksenkenden Wirkung (Salz- und Wasserretention durch Kortikosteroide).
- Andere Antihypertonika: Die Anwendung anderer Antihypertonika mit **Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T** könnte eine zusätzliche blutdrucksenkende Wirkung zur Folge haben.

Im Zusammenhang mit Perindopril:**Nicht empfohlene Kombinationen:**

- Kaliumsparende Diuretika (Spironolacton, Triamteren, allein oder in Kombination), Kalium (Salze): ACE-Hemmer schwächen den durch Diuretika induzierten Kaliumverlust ab. Kaliumsparende Diuretika wie z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid, Kalium-Supplemente oder Kalium-haltige Salzersatzmittel können einen signifikanten Anstieg des Kalium-Serumspiegels zur Folge haben (der potentiell tödlich sein kann). Wenn die gleichzeitige Anwendung wegen einer nachgewiesenen Hypokaliämie indiziert ist, hat die Behandlung mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle des Kalium-Serumspiegels und des EKGs zu erfolgen.

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern:

- Antidiabetika (Insulin, blutzuckersenkende Sulfonamide): Für Captopril und Enalapril beschrieben.

Die Anwendung von Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern kann bei Patienten mit Diabetes mellitus, die eine Behandlung mit Insulin oder blutzuckersenkenden Sul-

fonamiden erhalten, die blutzuckersenkende Wirkung verstärken. Hypoglykämische Episoden sind sehr selten (Verbesserung der Glukosetoleranz mit daraus resultierender Reduktion des Insulinbedarfs).

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 Abschnitt 4.3, 4.4 und 5.1).

Kombinationen, die eine gewisse Vorsicht erfordern

- Allopurinol, Zytostatika oder Immunsuppressiva, systemische Kortikosteroide oder Procainamid: Die gleichzeitige Anwendung mit ACE-Hemmern kann das Risiko für eine Leukopenie erhöhen.
- Anästhetika: ACE-Hemmer können die blutdrucksenkende Wirkung bestimmter Anästhetika verstärken.
- Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika): Die vorherige Behandlung mit hoch dosierten Diuretika kann zu einem Volumenmangel und zu einem erhöhten Hypotonie-Risiko bei Beginn einer Behandlung mit Perindopril führen.
- Gold: In seltenen Fällen wurden bei Patienten, die eine Behandlung mit injizierbarem Gold (Natrium-Aurothiomalat) und gleichzeitig einen ACE-Hemmer wie Perindopril erhielten, nitritoide Reaktionen (mit Symptomen wie Gesichtsfushing, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) beobachtet.

Im Zusammenhang mit Indapamid**Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern**

- Arzneimittel, die Torsade de pointes induzieren: Wegen des Hypokaliämie-Risikos sollte Indapamid mit Vorsicht verwendet werden, wenn es mit Arzneimitteln kombiniert wird, die Torsade de pointes induzieren. Dazu gehören Klasse-IA-Antiarrhythmika (Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid), Klasse-III-Antiarrhythmika (Amiodaron, Dofetilid, Ibutilid, Bretylium, Sotalol), einige Neuroleptika (Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin), Benzamide (Amisulprid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid), Butyrophenone (Droperidol, Haloperidol), andere Neuroleptika (Pimozid), andere Substanzen wie Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, i. v.-Erythromycin, Halofantrin, Mizolastin, Moxifloxacin, Pentamidin, Sparfloxacin, i. v.-Vincamin, Methadon, Astemizol, Terfenadin. Niedrige Kalium-Spiegel sind zu vermeiden und falls erforderlich zu korrigieren: Überwachung des QT-Intervalls.
- Arzneimittel, die die Kalium-Spiegel senken: Amphotericin B (i. v.-Gabe), Glukokortikoide und Mineralokortikoide (systemische Verabreichung), Tetracosactid, stimulierende Laxantien: Erhöhtes Risiko

für niedrige Kalium-Spiegel (additive Wirkung). Überwachung der Kalium-Spiegel und falls notwendig Korrektur. Besondere Vorsicht ist bei einer Behandlung mit Herzglykosiden geboten. Es sollten nicht stimulierende Laxantien verwendet werden.

- Herzglykoside: Niedrige Kalium-Spiegel begünstigen die toxischen Wirkungen von Herzglykosiden. Die Kalium-Spiegel und das EKG sollten überwacht und die Behandlung falls erforderlich neu überdacht werden.

Kombinationen, die eine gewisse Vorsicht erfordern

- Metformin: Laktazidose durch Metformin wegen der mit Diuretika und insbesondere mit Schleifendiuretika verbundenen möglichen funktionellen Niereninsuffizienz. Bei Kreatinin-Plasmaspiegeln von über 15 mg/l (135 µmol/l) bei Männern und 12 mg/l (110 µmol/l) bei Frauen kein Metformin anwenden.
- Iodhaltige Kontrastmittel: Bei durch Diuretika verursachter Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko für eine akute Niereninsuffizienz, und zwar insbesondere wenn hohe Dosen an iodhaltigen Kontrastmitteln verwendet werden. Vor Verabreichung der iodhaltigen Verbindung hat eine Rehydratation zu erfolgen.
- Calcium (Salze): Risiko erhöhter Calcium-Spiegel wegen der verminderten Elimination von Calcium im Urin.
- Ciclosporin: Risiko erhöhter Kreatinin-Spiegel ohne Änderung der zirkulierenden Ciclosporin-Spiegel, auch wenn kein Salz- und Flüssigkeitsmangel vorliegt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ausgehend von den Auswirkungen der einzelnen Wirkstoffe dieses Kombinationsprodukts auf die Schwangerschaft und Stillzeit wird **Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T** im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen. Die Anwendung von **Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T** im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert.

Im Zusammenhang mit 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-Hemmern 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 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 Abschnitte 4.3 und 4.4).

Im Zusammenhang mit Indapamid

Die längerfristige Exposition mit Thiaziden im dritten Schwangerschaftstrimester kann das mütterliche Plasmavolumen und den uteroplazentalen Blutfluss vermindern. Dadurch kann es zu einer fetoplazentalen Ischämie und Wachstumsverzögerung kommen. Darüber hinaus wurde bei Exposition in zeitlicher Nähe zum Entbindungstermin in seltenen Fällen über eine Hypoglykämie und Thrombopenie beim Neugeborenen berichtet.

Stillzeit

Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Da unter beiden Arzneimitteln schwerwiegende Nebenwirkungen beim gestillten Säugling möglich sind, ist eine Entscheidung zu treffen, ob das Stillen oder die Behandlung beendet wird. Dabei ist die Bedeutung der Behandlung für die Mutter zu berücksichtigen.

Im Zusammenhang mit 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.

Im Zusammenhang mit Indapamid

Indapamid wird beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden. Indapamid ist eng mit den Thiazid-Diuretika verwandt, die in der Stillzeit mit einer verminderten Milchproduktion oder sogar einer Unterdrückung der Milchproduktion verbunden waren. Es kann zu einer Überempfindlichkeit gegen von Sulfonamiden abstammende Arzneimittel, zu Hypokaliämie und zum Kernikterus kommen.

Fertilität

In hohen Dosen kann Perindopril die Zeugungsfähigkeit männlicher Ratten verringern. Auswirkungen von Perindopril oder Indapamid auf die Fertilität des Menschen sind nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Im Zusammenhang mit Perindopril, Indapamid und Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T

Die beiden Wirkstoffe haben alleine oder als Kombination in **Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T** keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten kann es zu individuellen Reaktionen im Zusammenhang mit einem niedrigen Blutdruck kommen, und zwar insbesondere zu Beginn der Behandlung oder im Zusammenhang mit einer anderen blutdrucksenkenden Substanz.

Dadurch können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die Verabreichung von Perindopril hemmt die Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse und reduziert tendenziell den durch Indapamid verursachten Kalium-Verlust. Bei 2 % der mit Perindopril-Tosilat behandelten Patienten tritt eine Hypokaliämie auf (Kalium-Spiegel < 3,4 mmol/l).

Die folgenden Nebenwirkungen konnten unter der Behandlung beobachtet werden und wurden nach den folgenden Häufigkeiten eingeteilt:

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr selten:

- Thrombopenie, Leukopenie/Neutropenie, Agranulozytose, aplastische Anämie, hämolytische Anämie
- Unter besonderen Umständen (Patienten mit Nierentransplantat, Hämodialyse-Patienten) wurden unter Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern Anämien beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Gemüts- oder Schlafstörungen

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Parästhesien, Kopfschmerzen, Asthenie, Benommenheit, Schwindel

Sehr selten: Verwirrtheit

Nicht bekannt: Synkope

Augenerkrankungen:

Häufig: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Häufig: Tinnitus

Gefäßerkrankungen:

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

Herzerkrankungen:

Sehr selten: Arrhythmien, einschließlich von Bradykardien, ventrikulären Tachykardien, Vorhofflimmern, Angina pectoris und Myokardinfarkten, die bei Hochrisiko-Patienten

möglicherweise auf eine exzessive Hypotonie zurückzuführen sind (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht bekannt: Torsade de pointes (potenziell tödlich) (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufig:

- Unter der Anwendung von Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern wurde ein trockener Husten beschrieben, der sich durch seine Persistenz bzw. sein Abklingen nach Absetzen der Behandlung auszeichnet. Bei Auftreten dieses Symptoms ist an eine iatrogene Ätiologie zu denken. Dyspnoe.

Gelegentlich: Bronchospasmus

Sehr selten: Eosinophile Pneumonie, Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Obstipation, Mundtrockenheit, Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch, Anorexie, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Störung des Geschmacksempfindens, Dyspepsie, Diarrhoe

Sehr selten: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen:

Sehr selten: Hepatitis, entweder zytolytisch oder cholestatisch (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: Bei Leberinsuffizienz kann es zu einer hepatischen Enzephalopathie kommen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Hautausschlag, Pruritus, makulopapulöser Ausschlag

Gelegentlich:

- Angioödem von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Schleimhäuten, Zunge, Glottis und/oder Larynx, Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4)
- Bei Personen mit Prädisposition für Allergien und asthmatische Reaktionen Überempfindlichkeitsreaktionen, vorwiegend dermatologischer Art.
- Purpura

Mögliche Verschlechterung eines vorbestehenden akuten disseminierten Lupus erythematoses.

Sehr selten: Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom

Es wurden Fälle mit Photosensitivitäts-Reaktionen beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig: Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Niereninsuffizienz

Sehr selten: Akute Niereninsuffizienz

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Gelegentlich: Impotenz

Allgemeine Erkrankungen und

Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Asthenie

Gelegentlich: Schwitzen

Untersuchungen:

Nicht bekannt:

- QT-Intervall im EKG verlängert (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)
- Anstieg der Blutzucker- und Harnsäurespiegel unter der Behandlung
- Leichter Anstieg der Harnstoff-Spiegel und Kreatinin-Plasmaspiegel, nach Beendigung der Behandlung reversibel. Ein derartiger Anstieg ist bei Vorliegen einer Nierenarterienstenose, mit Diuretika behandelten arteriellen Hypertonie und Niereninsuffizienz häufiger.
- Erhöhte Leberenzymwerte

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Selten: Hyperkalzämie

Nicht bekannt:

- Kalium-Mangel mit Hypokaliämie, besonders schwerwiegend bei bestimmten Hochrisiko-Populationen (siehe Abschnitt 4.4).
- Erhöhter Kalium-Spiegel, meistens vorübergehend
- Hyponatriämie mit Hypovolämie, die zu Dehydratation und orthostatischer Hypotonie führen.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung ist die wahrscheinlichste Nebenwirkung eine Hypotonie, die manchmal mit Übelkeit, Erbrechen, Krämpfen, Benommenheit, Schläfrigkeit, geistiger Verwirrtheit und Oligurie, die zu einer Anurie fortschreiten kann (wegen der Hypovolämie), verbunden ist. Es kann zu Störungen des Salz- und Wasserhaushalts kommen (niedrige Natrium-Spiegel, niedrige Kalium-Spiegel).

Die erste Maßnahme ist eine schnelle Elimination des aufgenommenen Präparats/der Präparate durch eine Magenspülung (nur innerhalb einer Stunde nach Einnahme und im Falle möglicher schwerer Intoxikation) und/oder die Verabreichung von Aktivkohle. Anschließend wird in einem spezialisierten Zentrum das Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewicht wiederhergestellt, bis die Werte wieder im Normbereich liegen.

Bei ausgeprägter Hypotonie kann der Patient mit erniedrigtem Kopf auf dem Rücken gelagert werden. Falls erforderlich kann eine intravenöse Infusion mit isotonischer Kochsalzlösung verabreicht oder irgendeine andere Form der Volumenexpansion durchgeführt 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

Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T ist eine Kombination aus Perindopril-Tosilat-Salz, einem Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, und Indapamid, einem Chlorsulfamoyl-Diuretikum. Seine pharmakologischen Eigenschaften leiten sich aus denen der separat eingenommenen Einzelsubstanzen sowie aus der additiven synergistischen Wirkung der Kombination der beiden Substanzen ab.

Wirkmechanismus

Im Zusammenhang mit *Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T*

Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T erzielt eine additive Synergie der blutdrucksenkenden Wirkungen der beiden Bestandteile.

Im Zusammenhang mit Perindopril

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

Dies führt zu einer:

- Reduktion der Aldosteron-Sekretion
- Zunahme der Plasma-Renin-Aktivität, da Aldosteron kein negatives Feedback mehr ausübt
- Reduktion des peripheren Gesamtwiderstands mit bevorzugter Wirkung auf das Gefäßbett in Muskeln und Nieren und ohne begleitende Salz- oder Flüssigkeitsretention oder Reflextachykardie unter chronischer Behandlung.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Perindopril tritt auch bei Patienten mit niedrigen oder normalen Renin-Konzentrationen ein.

Perindopril wirkt über seinen aktiven Metaboliten, Perindoprilat. Die übrigen Metaboliten sind inaktiv.

Perindopril verringert die Arbeit des Herzens über:

- einen vasodilatativen Effekt auf Venen, der vermutlich über eine Änderung des Prostaglandin-Metabolismus erzielt wird: Reduktion des Preloads
- eine Reduktion des peripheren Gesamtwiderstands: Reduktion des Afterloads

Studien an Patienten mit Herzinsuffizienz zeigten:

- eine Reduktion des links- und rechtsventrikulären Füllungsdrucks
- eine Reduktion des totalen peripheren Gefäßwiderstands
- eine Zunahme des Herzminutenvolumens und eine Verbesserung des Herzindex
- eine Zunahme des regionalen Blutflusses im Muskel

Zusätzlich ergab sich eine Verbesserung in Belastungstests.

Im Zusammenhang mit Indapamid

Indapamid ist ein Sulfonamid-Derivat mit einem Indolring und pharmakologisch mit den Diuretika der Thiazid-Gruppe verwandt. Indapamid hemmt die Rückresorption von Natrium im kortikalen Verdünnungssegment. Es erhöht die Ausscheidung von Natrium und Chlorid sowie in geringerem Maße von Kalium und Magnesium im Urin, wodurch das Urinvolumen steigt und der Blutdruck sinkt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Im Zusammenhang mit Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T

Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T übt bei Patienten mit Hypertonie unabhängig vom Alter eine dosisabhängige antihypertensive Wirkung auf den diastolischen und systolischen arteriellen Blutdruck im Liegen oder Stehen aus. Diese antihypertensive Wirkung bleibt über 24 Stunden erhalten. Die Blutdruckreduktion wird innerhalb von weniger als einem Monat erzielt und zeigt keine Tachyphylaxie. Eine Beendigung der Behandlung ist nicht mit einem Rebound verbunden. In klinischen Studien hatte die gleichzeitige Verabreichung von Perindopril und Indapamid im Vergleich zur alleinigen Verabreichung der Einzelsubstanzen eine synergistische antihypertensive Wirkung.

Die Auswirkung der niedrig dosierten Kombination von **Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T 2,5 mg/0,625 mg** auf die Herz-Kreislauf-Morbidität und -Mortalität ist nicht untersucht worden.

Die PICXEL-Studie, eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie mit aktiver Kontrolle untersuchte echokardiographisch die Auswirkungen der Kombination Perindopril/Indapamid auf eine LVH im Vergleich zu einer Monotherapie mit Enalapril.

In der PICXEL-Studie wurden Patienten mit Hypertonie und LVH (definiert als linksventrikulärer Masseindex [LVMI] > 120 g/m² bei Männern und > 100 g/m² bei Frauen) randomisiert einer einjährigen Behandlung mit Perindopril-Tert-Butylamin 2 mg (entspricht 2,5 mg Perindopril-Arginin oder Perindopril-Tosilat)/Indapamid 0,625 mg oder Enalapril 10 mg einmal täglich zugeteilt. Die Dosis wurde auf der Grundlage der erzielten Blutdruckregulation angepasst, und zwar bis auf 8 mg Perindopril-Tert-Butylamin (entspricht 10 mg Perindopril-Arginin oder Perindopril-Tosilat) plus 2,5 mg Indapamid oder 40 mg Enalapril einmal täglich. Nur 34 % der Patienten blieben bei der Behandlung mit Perindopril-Tert-Butylamin 2 mg (entspricht 2,5 mg Perindopril-Arginin oder Perindopril-Tosilat)/Indapamid 0,625 mg (gegenüber 20 % für Enalapril 10 mg).

Am Behandlungsende hatte sich der LVMI bezogen auf die Population aller randomisierten Patienten in der Perindopril/Indapamid-Gruppe signifikant stärker verringert (–10,1 g/m²) als in der Enalapril-Gruppe (–1,1 g/m²). Die Differenz in der Änderung des LVMI zwischen den Gruppen betrug –8,3 (95%-KI [–11,5; –5,0], p < 0,0001).

Mit höheren als den zugelassenen Dosen von Perindopril/Indapamid in **Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T** wurde eine bessere Wirkung auf den LVMI erzielt.

Im Hinblick auf den Blutdruck betrug die geschätzte mittlere Differenz zwischen den Gruppen in der randomisierten Population –5,8 mmHg (95 % KI [–7,9; –3,7], p < 0,0001) für den systolischen Blutdruck und –2,3 mmHg (95 % KI [–3,6; –0,9], p = 0,0004) für den diastolischen Blutdruck, jeweils zugunsten der Perindopril/Indapamid-Gruppe.

Im Zusammenhang mit Perindopril

Perindopril ist bei allen Hypertonie-Graden von leicht bis mittelschwer oder schwer wirksam. Es wird eine Reduktion des systolischen und diastolischen arteriellen Blutdrucks im Liegen und Stehen beobachtet.

Die maximale blutdrucksenkende Wirkung wird zwischen 4 und 6 Stunden nach einer Einzeldosis erreicht und die blutdrucksenkende Wirkung bleibt über 24 Stunden erhalten.

Nach 24 Stunden ist eine ausgeprägte Restblockade des Angiotensin-Converting-Enzyms von etwa 80 % zu verzeichnen.

Bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, wird in der Regel nach einem Monat eine Blutdrucknormalisierung erzielt, die ohne Tachyphylaxie erhalten bleibt.

Ein Absetzen der Behandlung hat keinen Rebound-Effekt auf die Hypertonie.

Perindopril besitzt gefäßerweiternde Eigenschaften, stellt die Elastizität der arteriellen Hauptstämme wieder her, korrigiert histomorphometrische Veränderungen an den Widerstandsarterien und verringert eine linksventrikuläre Hypertrophie.

Falls erforderlich lässt sich durch Hinzufügen eines Thiazid-Diuretikums eine additive Synergie erzielen.

Die Kombination eines Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmers mit einem Thiazid-Diuretikum verringert das bei alleiniger Verabreichung des Diuretikums bestehende Hypokaliämie-Risiko.

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).

Im Zusammenhang mit Indapamid

Die blutdrucksenkende Wirkung einer Indapamid-Monotherapie hält über 24 Stunden an. Die Wirkung tritt unter Dosen auf, bei denen die diuretischen Eigenschaften minimal ausgeprägt sind.

Die blutdrucksenkende Wirkung ist einer Verbesserung der arteriellen Compliance und einer Reduktion des totalen und arteriellen peripheren Gefäßwiderstands proportional.

Indapamid verringert eine linksventrikuläre Hypertrophie.

Bei Thiazid-Diuretika und Thiazid-verwandten Diuretika erreicht die blutdrucksenkende Wirkung nach Überschreiten einer Dosis ein Plateau, während die Nebenwirkungen weiter zunehmen. Wenn die Behandlung keine Wirkung zeigt, sollte die Dosis nicht erhöht werden.

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Indapamid bei Patienten mit Hypertonie kurzfristig, mittelfristig und langfristig:

- keinen Einfluss auf den Lipid-Metabolismus hat: Triglyzeride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin
- keinen Einfluss auf den Kohlenhydrat-Metabolismus hat, und dies selbst bei hypertensiven Patienten mit Diabetes mellitus

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Zusammenhang mit Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T

Die gleichzeitige Verabreichung von Perindopril und Indapamid hat im Vergleich zur separaten Verabreichung keinen Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften.

Im Zusammenhang mit Perindopril

Perindopril wird nach oraler Verabreichung schnell resorbiert und die Spitzenkonzentration wird innerhalb von 1 Stunde erzielt. Die Plasmahalbwertszeit von Perindopril beträgt 1 Stunde.

Perindopril ist ein Prodrug. 27 % der verabreichten Perindopril-Dosis erreichen das

Blut in Form des aktiven Metaboliten Perindoprilat. Neben dem aktiven Perindoprilat bildet Perindopril fünf Metaboliten, die alle inaktiv sind. Die maximale Plasmakonzentration von Perindoprilat wird innerhalb von 3 bis 4 Stunden erzielt.

Da Nahrungszufuhr die Umwandlung in Perindoprilat und damit die Bioverfügbarkeit verringert, sollte Perindopril als einmal tägliche Einzeldosis morgens vor einer Mahlzeit per os eingenommen werden.

Es wurde eine lineare Beziehung zwischen der Perindopril-Dosis und der Plasma-Exposition nachgewiesen.

Das Verteilungsvolumen von ungebundenem Perindoprilat beträgt etwa 0,2 l/kg. Perindoprilat wird zu 20 % an Plasmaproteine gebunden, vorwiegend an das Angiotensin-Converting-Enzym, allerdings ist dies konzentrationsabhängig.

Perindoprilat wird im Urin ausgeschieden und die terminale Halbwertszeit der ungebundenen Fraktion beträgt etwa 17 Stunden, so dass innerhalb von 4 Tagen ein Steady state erreicht wird.

Bei älteren Patienten und bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz ist die Elimination von Perindoprilat verringert. Bei Niereninsuffizienz ist abhängig vom Ausmaß der Beeinträchtigung (Kreatinin-Clearance) eine Dosisanpassung wünschenswert.

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

Die Kinetik von Perindopril ist bei Zirrhose-Patienten verändert: Die hepatische Clearance der Mutterverbindung wird um die Hälfte reduziert. Allerdings ist die Menge an gebildetem Perindoprilat nicht vermindert, so dass keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Im Zusammenhang mit Indapamid

Indapamid wird schnell und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Beim Menschen wird die maximale Plasmakonzentration etwa 1 Stunde nach oraler Verabreichung des Präparats erzielt. Die Plasmaproteinbindung beträgt 79 %.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt zwischen 14 und 24 Stunden (durchschnittlich 18 Stunden). Eine wiederholte Verabreichung führt nicht zu einer Akkumulation. Die Elimination erfolgt im Wesentlichen über den Urin (70 % der Dosis) und Stuhl (22 %), und zwar in Form von inaktiven Metaboliten.

Die Pharmakokinetik ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz unverändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Perindopril/Indapamid-ratiopharm® T weist eine etwas höhere Toxizität auf als seine Bestandteile. Renale Manifestationen bei der Ratte scheinen nicht verstärkt zu werden.

Allerdings bewirkt die Kombination beim Hund eine gastrointestinale Toxizität und bei der Ratte scheinen die toxischen Wirkungen auf das Muttertier (im Vergleich zu Perindopril) verstärkt zu sein.

Diese unerwünschten Effekte treten jedoch unter Dosen auf, die gegenüber den ver-

wendeten therapeutischen Dosen einen sehr ausgeprägten Sicherheitsbereich bedeuten.

Separat zu Perindopril und Indapamid durchgeführte präklinische Studien zeigten kein genotoxisches, kanzerogenes oder teratogenes Potential.

In hohen Dosen verringerte Perindopril die Zeugungsfähigkeit männlicher Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Natriumhydrogencarbonat
Maisquellstärke
Povidon K30
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Tablettenfilm:

Polyvinylalkohol – partiell hydrolysiert
Titandioxid (E 171)
Macrogol (3350)
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

28 Monate
Nach dem Öffnen innerhalb von 100 Tagen verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißes, lichtdichtes PP-Behältnis mit weißem, lichtdichtem PE-Stopfen, Trocknungsmitteleinlage und manipulationssicherem PE-Spender mit 30 oder 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

86515.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. Februar 2013

10. STAND DER INFORMATION

September 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt