Coversum Arginin 10 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Perindopril Arginin.
Eine Filmtablette enthält 6,790 mg Perindopril entsprechend 10 mg Perindopril Arginin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 145,16 mg Lactose-Monohydrat.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.
Grüne, runde, bikonvexe Filmtablette, die auf einer Seite ♡und auf der anderen ☞ eingraviert hat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie
Behandlung der Hypertonie.
Stabile koronare Herzkrankheit
Reduktion des Risikos von kardialen Ereignissen bei Patienten mit Myokardinfarkt und/oder Revaskularisation in der Anamnese.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

- ***Hypertonie***

Coversum Arginin kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).
Die empfohlene Initialdosis ist 5 mg, einmal täglich, morgens.
Bei Patienten mit stark aktiviertem Renin-Angiotensin-Aldosteron System (vor allem bei renovaskulärer Hypertonie, Salz- und/oder Volumenverlust, kardialer Dekompensation oder hochgradiger Hypertonie) kann eine übermäßige Blutdruckabsenkung nach der Ersteinnahme auftreten. Bei diesen Patienten wird eine Anfangsdosis von 2,5 mg empfohlen und die Therapie soll unter ärztlicher Aufsicht begonnen werden.
Nach einem Monat kann die Dosis auf 10 mg, einmal täglich, gesteigert werden.
Nach Therapiebeginn mit Coversum Arginin kann es zum Auftreten einer symptomatischen Hypotonie kommen, vor allem bei Patienten, die gleichzeitig mit Diuretika behandelt werden. Hier ist Vorsicht geboten, da diese Patienten ein Volumen- oder Elektrolytdefizit haben können.
Wenn möglich soll das Diuretikum 2 bis 3 Tage vor dem Behandlungsbeginn mit Coversum Arginin abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).
Bei hypertensiven Patienten, bei denen das Diuretikum nicht abgesetzt werden kann, muss die Therapie mit Coversum Arginin mit einer Dosierung von 2,5 mg unter Überwachung der Nierenfunktion und des Serumkaliumspiegels begonnen werden. Die weitere Dosierung von Coversum Arginin muss dem Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden. Wenn nötig, kann die Diuretikatherapie fortgeführt werden.
Bei älteren Patienten soll mit einer Initialdosis von 2,5 mg begonnen werden, die schrittweise nach einem Monat auf 5 mg und dann, wenn nötig, in Abhängigkeit von der Nierenfunktion auf 10 mg erhöht werden kann (siehe Tabelle unten).

- ***Stabile koronare Herzkrankheit***

Die Therapie mit Coversum Arginin muss mit der Dosis von 5 mg einmal täglich über zwei Wochen eingeleitet werden und dann, in Abhängigkeit von der Nierenfunktion und vorausgesetzt die Dosis von 5 mg wird gut vertragen, auf 10 mg einmal täglich erhöht werden.
Ältere Patienten müssen 2,5 mg einmal täglich eine Woche lang einnehmen, dann 5 mg einmal täglich in der nächsten Woche, bevor die Dosis auf 10 mg einmal täglich erhöht wird, in Abhängigkeit von der Nierenfunktion (siehe Tabelle 1 „Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion“). Die Dosis darf nur dann erhöht werden, wenn die vorangegangene niedrigere Dosis gut vertragen wird.

Spezielle Patientengruppen:
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Die Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion soll, basierend auf der Kreatinin-Clearance, entsprechend nachstehender Tabelle 1 erfolgen:
Tabelle1: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin Clearance (ml/min)	***Empfohlene Dosis***
Cl_{CR} ≥60	5 mg pro Tag
30 <Cl_{CR} <60	2,5 mg pro Tag
15 <Cl_{CR} <30	2,5 mg jeden 2. Tag
Hämodialysepatienten*	
Cl_{CR} <15	2,5 mg am Tag der Dialyse

* Die Dialyserate für Perindoprilat beträgt 70 ml/min. Für Dialysepatienten wird die Einnahme dieser Dosis nach der Dialyse empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird daher nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

– Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen anderen ACE-Hemmer.
– Angioödem in der Anamnese in Verbindung mit vorangegangener ACE-Hemmer-Therapie.
– Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
– Die gleichzeitige Anwendung von Coversum Arginin mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Stabile koronare Herzkrankheit

Wenn bei einer instabilen Angina pectoris (schwerwiegend oder nicht) während des ersten Behandlungsmonates mit Perindopril ein Anfall auftritt, dann muss eine sorgfältige Nutzen/Risiko- Abwägung erfolgen, bevor die Behandlung fortgesetzt wird.

Hypotonie

ACE-Hemmer können einen Blutdruckabfall verursachen. Symptomatische Hypotonie wird selten bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie beobachtet, sondern eher bei Patienten mit reduziertem Plasmavolumen, verursacht z.B. durch Diuretika-Therapie, Salzrestriktion, Dialyse, Diarrhoe oder Erbrechen oder solchen mit schwerer, reninabhängiger Hypertonie (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Symptomatische Hypotonie wurde auch bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, mit oder ohne begleitender Niereninsuffizienz, beobachtet. Dies trifft am ehesten bei Patienten mit Herzinsuffizienz in höheren Stadien zu, die auch aus der Verwendung hochdosierter Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder einer funktionellen Einschränkung der Nierenfunktion ersichtlich ist. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für symptomatische Hypotonie sollen Initialdosis und Dosisanpassung engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Ähnliches gilt für Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen oder zerebrovaskulären Erkrankungen, bei denen ein starker Blutdruckabfall einen Myokardinfarkt oder einen zerebrovaskulären Zwischenfall auslösen kann.

Bei Auftreten eines hypotonen Zwischenfalls ist der Patient in Rückenlage zu bringen und, wenn nötig, muss eine Infusion mit isotonischer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) verabreicht werden. Eine vorübergehend auftretende Hypotonie ist keine Kontraindikation für weitere Dosen, deren Gabe gewöhnlich problemlos erfolgen kann, sobald sich der Blutdruck nach einer Volumenexpansion wieder erhöht hat.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die normo-oder hypoton sind, kann es zu einer zusätzlichen Senkung des systemischen Blutdrucks unter Coversum Arginin kommen. Diese Wirkung ist vorhersehbar und für gewöhnlich kein Grund für einen Therapieabbruch. Kommt es zur symptomatischen Hypotonie, kann eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Behandlung mit Coversum Arginin notwendig sein.

Aorten-und Mitralklappenstenose / Hypertrophe Kardiomyopathie

Wie andere ACE-Hemmer muss auch Coversum Arginin bei Patienten mit Mitralklappenstenose und Abflussbehinderung aus dem linken Ventrikel, z. B. Aortenstenose oder hypertropher Kardiomyopathie, mit Vorsicht gegeben werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Fällen von eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <60 ml/min) muss die Initialdosis von Perindopril der Kreatinin-Clearance des Patienten (siehe Abschnitt 4.2) sowie dem Ansprechen des Patienten auf die Therapie angepasst werden. Routinekontrollen von Kalium und Kreatinin sind Bestandteil der bei diesen Patienten üblichen ärztlichen Vorgangsweise (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei einigen Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei einer Einzelniere wurden bei Behandlung mit ACE-Hemmern Erhöhungen des Serumharnstoffes und Kreatininspiegels beobachtet, üblicherweise reversibel nach Therapieende. Dies ist vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wahrscheinlich. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer renovaskulären Hyperto-

nie besteht ein erhöhtes Risiko für starken Blutdruckabfall und Niereninsuffizienz. Bei diesen Patienten muss die Therapie unter strenger medizinischer Überwachung mit niedrigen Initialdosen und sorgfältiger Dosistitration begonnen werden. Diuretika können dabei ein zusätzlicher Risikofaktor sein, sie müssen abgesetzt und die Nierenfunktion während der ersten Behandlungswochen mit Coversum Arginin kontrolliert werden.
Bei einigen Patienten mit anamnestisch nicht feststellbarer Nierengefäßerkrankung kam es unter Coversum Arginin, besonders bei gleichzeitiger Gabe eines Diuretikums, zu einem Anstieg des Harnstoffgehaltes im Plasma und des Serumkreatinins, die meist leicht und vorübergehend waren. Dieses tritt eher bei Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung auf. Dosisreduktion und/oder Therapieabbruch des Diuretikums und/oder von Coversum Arginin können notwendig werden.

Hämodialysepatienten

Anaphylaktoide Reaktionen wurden bei Patienten beschrieben, die unter Therapie mit ACE-Hemmern mit High-Flux-Membranen dialysiert wurden. Bei solchen Patienten sollte eine andere Dialysemethode beziehungsweise ein Antihypertensivum mit anderem Wirkansatz erwogen werden.

Nierentransplantation

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

Überempfindlichkeit/Angioödem

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern - einschließlich Coversum Arginin - behandelt wurden, sind selten Angioödeme des Gesichtes, der Extremitäten, Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis und/oder Larynx beschrieben worden (siehe Abschnitt 4.8). Dies kann während des gesamten Therapieverlaufs auftreten. In solchen Fällen muss Coversum Arginin sofort abgesetzt und der Patient sorgfältig überwacht werden bis die Symptome zur Gänze abgeklungen sind. Bei Schwellungen, die auf Gesicht und Lippen beschränkt waren, besserte sich der Zustand im Allgemeinen ohne Behandlung, wenngleich Antihistaminika zur Linderung der Symptome nützlich waren.
Ein Angioödem in Verbindung mit einem Larynxödem kann lebensbedrohlich sein. Wenn Zunge, Glottis oder Larynx betroffen sind, besteht die Gefahr einer Atemwegsobstruktion und es müssen sofort die entsprechenden Notfallmaßnahmen getroffen werden. Dies kann nötigenfalls die Anwendung von Adrenalin und/oder das Offenhalten der Atemwege des Patienten einschließen. Bis zum vollständigen und anhaltenden Abklingen der Symptome muss der Patient unter strenger medizinischer Überwachung bleiben.
Für Patienten mit Angioödem in der Anamnese, das nicht mit einer ACE-Hemmertherapie in Verbindung stand, dürfte ein erhöhtes Risiko für das neuerliche Auftreten eines Angioödems bei Behandlung mit einem ACE-Hemmer bestehen (siehe Abschnitt 4.3).
Bei Patienten, welche mit ACE-Hemmern behandelt wurden, sind in seltenen Fällen intestinale Angioödeme beobachtet worden. Bei diesen Patienten traten abdominale Schmerzen auf (mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen); in manchen Fällen gab es kein früheres Gesichtsangioödem und die C- 1 Esterase Spiegel waren normal. Das Angioödem wurde durch Methoden wie Unterleibs CT, eines Ultraschalls oder chirurgisch diagnostiziert, wobei die Symptome nach Absetzen des ACE-Hemmers verschwanden. Intestinale Angioödeme sollten in die Differenzialdiagnose bei Patienten die mit ACE- Hemmern behandelt werden und bei denen Unterleibsschmerzen auftreten, miteinbezogen werden.

Anaphylaktoide Reaktionen während LDL-Apherese

Bei Anwendung von ACE-Hemmern kam es während einer LDL-Apherese mit Dextransulfat selten zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionen konnten durch vorübergehendes Absetzen des ACE-Hemmers vor jeder Apherese vermieden werden.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer Desensibilisierung

Bei Anwendung von ACE-Hemmern im Rahmen einer Desensibilisierung (z. B. gegen Bienen- und Wespengift) traten anaphylaktoide Reaktionen auf. Bei diesen Patienten konnten diese Reaktionen durch vorübergehendes Absetzen des ACE-Hemmers vermieden werden, traten aber bei versehentlicher Wiederanwendung erneut auf.

Leberinsuffizienz

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

Neutropenie/Agranulozytose/Thrombozytopenie/Anämie

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurden bei Patienten unter ACE- Hemmertherapie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne andere Komplikationsfaktoren kommt es selten zu einer Neutropenie. Perindopril muss mit extremer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit kollagenen Gefäßerkrankungen, unter immunsuppressiver Therapie, während der Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid beziehungsweise einer Kombination dieser Problemfaktoren, insbesondere bei vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion. Einige dieser Patienten entwickelten schwere Infekte, die vereinzelt auch auf intensive Antibiotikatherapie nicht ansprachen. Wenn Perindopril bei sol-

chen Patienten angewendet wird, ist eine regelmäßige Kontrolle des Leukozytenwertes angeraten und die Patienten müssen instruiert werden, jedes Zeichen einer Infektion zu melden (z.B.: wunder Hals, Fieber).

Ethnische Unterschiede

ACE-Hemmer verursachen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe eine höhere Rate an Angioödemen als bei Patienten anderer Hautfarbe.

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

Husten

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

Chirurgische Eingriffe/Anästhesie

Bei Patienten, die im Rahmen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer Anästhesie mit Arzneimitteln behandelt werden, die eine Blutdrucksenkung bewirken, besteht die Möglichkeit einer durch Coversum Arginin verursachten Hemmung der Angiotensin II Bildung infolge einer kompensatorischen Reninfreisetzung. Die Behandlung sollte daher einen Tag vor dem Eingriff abgesetzt werden. Eine Hypotonie, die auf einen derartigen Mechanismus zurückgeführt wird, kann durch Plasmaexpansion behoben werden.

Hyperkaliämie

Bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie, einschließlich Perindopril, wurden Erhöhungen des Serumkaliumspiegels beobachtet. Risikofaktoren für das Auftreten einer Hyperkaliämie sind unter anderem Patienten mit Niereninsuffizienz, mit Verschlechterung der Nierenfunktion, Patienten welche über 70 Jahre alt sind, solche mit Diabetes mellitus, interkurrenten Ereignissen, im Speziellen Dehydrierung, akute kardiale Dekompensation, metabolische Acidose und die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika (Spironolakton, Eplerenon, Triamteren, Amilorid), kaliumhältige Nahrungsergänzungsmittel oder kaliumhältige Salzersatzstoffe oder Patienten die andere Arzneimittel nehmen, die mit einer Erhöhung des Serumkaliums in Verbindung gebracht werden (z.B.: Heparin). Der Gebrauch von kaliumhältigen Nahrungsergänzungsmitteln, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhältigen Salzersatzstoffen, speziell bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, kann zu einem deutlichen Anstieg des Serumkaliumspiegels führen. Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal tödliche Arrhythmien verursachen. Wenn die gleichzeitige Verwendung der oben angeführten Arzneimittel nötig erscheint, sollten sie mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle des Serumkaliumspiegels verwendet werden. (siehe Abschnitt 4.5)

Diabetiker

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

Lithium

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

Kaliumsparende Arzneimittel, Kaliumergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe

Eine Kombination von Perindopril und kaliumsparenden Arzneimitteln, Kaliumergänzungsmittel oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen ist generell nicht zu empfehlen (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 einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft aufweist. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit einem ACE- Hemmer umgehend abgesetzt werden und, falls erforderlich, mit einer Alternativtherapie begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Sonstige Bestandteile

Da das Arzneimittel Lactose enthält, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose- Intoleranz, Lapp–Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Arzneimittel, die eine Hyperkaliämie induzieren

Einige Arzneimittel bzw. therapeutische Klassen können das Risiko für das Auftreten einer Hyperkaliämie erhöhen: Aliskiren, Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor Antagonisten, NSAR, Heparine, Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolismus, Trimethoprim. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel erhöht das Risiko für eine Hyperkaliämie.

Kontraindizierte Kombinationen (siehe Abschnitt 4.3)

Aliskiren

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

Von folgenden Kombinationen wird abgeraten (siehe Abschnitt 4.4)

Aliskiren

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

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

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

Estramustin

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

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

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

Von einer Kombination von Perindopril mit den oben genannten Arzneimitteln wird abgeraten (siehe Abschnitt 4.4.). Wenn nichtsdestotrotz eine Begleittherapie angezeigt ist, sollte sie mit Vorsicht und häufigen Messungen der Kaliumspiegel angewendet werden. Informationen zur Anwendung von Spironolacton bei Herzinsuffizienz, siehe unten.

Lithium

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium mit ACE-Hemmern wurde über reversible Erhöhungen der Serum-Lithiumspiegel und Toxizität berichtet. Eine Therapie mit Perindopril und Lithium wird nicht empfohlen, aber falls diese Kombination doch notwendig ist, sollten die Lithiumspiegel im Serum sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4)

Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen

Antidiabetika (Insulin, orale hypoglykämische Arzneimittel)

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

Baclofen

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

Nicht-Kaliumsparende Diuretika

Bei Patienten unter einer Diuretikatherapie, insbesondere bei solchen mit Plasmavolumenverlust und/oder Salzmangel, kann nach Therapiebeginn mit einem ACE-Hemmer eine übermäßige Blutdrucksenkung auftreten. Mögliche hypotensive Effekte können durch vorheriges Absetzen des Diuretikums reduziert werden, oder durch Volumenerhöhung bzw. Salzeinnahme vor Therapiebeginn mit Perindopril in niedrigen Dosierungen, die langsam gesteigert werden.

Wenn bei arterieller Hypertonie eine vorangegangene Diuretikatherapie zu Salz-/Volumenverlust geführt hat, sollte entweder das Diuretikum vor Beginn der ACE-Hemmer-Behandlung abgesetzt werden und

dann ggf. zusätzlich ein nicht-kaliumsparendes Diuretikum angewendet werden, oder die ACE-Hemmer Therapie mit niedriger Dosis begonnen und dann allmählich gesteigert werden.
Bei herzinsuffizienten Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, sollte die Behandlung mit einem ACE-Hemmer mit sehr niedriger Dosis begonnen werden. Wenn möglich sollte vorher die Dosis des nicht-kaliumsparenden Diuretikums reduziert werden.
In jedem Fall sollte die Nierenfunktion (Serum-Kreatinin) in den ersten Wochen einer ACE-Hemmer- Behandlung überwacht werden.

Kaliumsparende Diuretika (Eplerenon, Spironolacton)

Kombination von Eplerenon oder Spironolacton bei einer Dosierung von 12,5 mg bis 50 mg täglich und niedrig dosierten ACE-Hemmern:
Bei der Behandlung einer Herzinsuffizienz NYHA- Klasse II oder IV mit einer Ejektions-Fraktion von <40% und vorangegangener Therapie mit ACE-Hemmern und Schleifendiuretika besteht das Risiko für eine lebensbedrohliche Hyperkaliämie, insbesondere bei Nichtbeachten der Verschreibungsempfehlungen für diese Kombination.
Vor Therapiebeginn mit dieser Kombination sollen der Kaliumspiegel auf Abwesenheit einer Hyperkaliämie und die Nierenfunktion überprüft werden.
Eine engmaschige Überwachung der Serumkaliumwerte und Kreatininwerte wird im ersten Behandlungsmonat einmal wöchentlich empfohlen, danach monatlich.

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

Wenn ACE-Hemmer gleichzeitig mit nicht-steriodalen Antirheumatica verabreicht werden (z.B. Acetylsalicylsäure in entzündungshemmender geregelter Dosis, COX-2 Hemmer und nicht selektive NSAIDs), kann eine Abschwächung des antihypertonen Effektes auftreten. Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und NSAIDs kann zu einem erhöhtem Risiko der Verschlechterung der Nierenfunktionen, welches auch mit einer akuten Niereninsuffizienz und einem Anstieg des Serum-Kaliumspiegels einhergehen kann, vor allem Patienten mit vorbestehender schwacher Nierenfunktion, führen. Diese Kombination sollte insbesondere bei älteren Patienten mit Vorsicht verabreicht werden. Patienten sollten adäquat hydriert sein und eine Überwachung der Nierenfunktionen nach Beginn der Kombinationstherapie und in weiterer Folge regelmäßig in Erwägung gezogen werden.

Folgende Kombinationen erfordern gewisse Vorsichtsmaßnahmen

Antihypertensiva und Vasodilatatoren

Eine gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel kann den hypotonen Effekt von Perindopril verstärken. Die gleichzeitige Gabe mit Nitroglyzerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatatoren kann den Blutdruck noch weiter absenken.

Gliptine (Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin)

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

Trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Anästhetika

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

Sympathomimetika

Sympathomimetika können den antihypertensiven Effekt der ACE-Hemmer abschwächen.

Gold:

Selten wurden nitritoide Reaktionen (Symptome wie Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) bei Patienten welche eine Therapie mit parentalem Gold (Natrium Aurothiomalat) und der Begleitmedikation von ACE-Hemmern mit Perindopril, beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern ist während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit ACE- Hemmern im ersten Schwangerschaftstrimenon ist nicht schlüssig; jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensve Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft aufweist. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert ist, sollte die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer alternativen Behandlung begonnen werden.
Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer während des zweiten und dritten Trimenons fötotoxisch wirkt (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Ossifikation des Schädels) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen wie Niereninversagen, Hypotension und Hyperkaliämie auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3.). Sollte eine Exposition mit einem ACE-Hemmer im zweiten oder dritten Trimenon der Schwangerschaft stattgefunden haben, werden Ultraschallkontrollen der Nierenfunktion und des

Schädel empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollen engmaschig im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Da keine Informationen über die Anwendung von Coversum Arginin während der Stillzeit vorhanden sind, wird die Anwendung nicht empfohlen und es sollte eine alternative Behandlung vorgezogen werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil während der Stillzeit aufweist, insbesondere jedoch während der Stillzeit von Neugeborenen und Frühgeborenen.

Fertilität

Es sind keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder Fertilität bekannt.

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

Coversum Arginin hat keinen direkten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, aber individuelle Reaktionen aufgrund niedrigen Blutdruckes können bei manchen Patienten auftreten, insbesondere zu Beginn der Behandlung oder in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln.

Daher kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

b) Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien und/oder nach Markteinführung mit Perindopril beobachtet und nach folgenden Häufigkeiten geordnet:

Sehr häufig (≥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)

Systemorganklasse	***Nebenwirkung***	***Häufigkeit***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie	Gelegentlich*
	Agranulozytose oder Panzytopenie	Sehr selten
	Hämoglobin und Hämatokrit erniedrigt	Sehr selten
	Leukopenie/Neutropenie	Sehr selten
	hämolytische Anämie bei Patienten mit angeborenem G-6-P-DH-Mangel (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
	Thrombozytopenie	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	Gelegentlich*
	Hyperkaliämie, bei Absetzen der Therapie reversibel (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich*
	Hyponatriämie	Gelegentlich*
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen	Gelegentlich
	Schlafstörungen	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	Häufig
	Kopfschmerzen	Häufig
	Parästhesie	Häufig
	Vertigo	Häufig
	Synkope	Gelegentlich*
	Schläfrigkeit	Gelegentlich*
	Verwirrung	Sehr selten
Augenerkrankungen	Sehstörungen	Häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	Häufig
Herzerkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich*
	Tachykardie	Gelegentlich*
	Angina pectoris (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
	Arrhythmie	Sehr selten
	Myokardinfarkt, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
Gefäßerkrankungen	Hypotonie (und Folgeerscheinungen einer Hypotonie)	Häufig

	Vaskulitis	Gelegentlich*
	Schlaganfall, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Häufig
	Dyspnoe	Häufig
	Bronchospasmus	Gelegentlich
	Eosinophile Pneumonie	Sehr selten
	Rhinitis	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominale Schmerzen	Häufig
	Verstopfung	Häufig
	Diarrhö	Häufig
	Geschmacksstörungen	Häufig
	Dyspepsie	Häufig
	Übelkeit	Häufig
	Erbrechen	Häufig
	Mundtrockenheit	Gelegentlich
	Pankreatitis	Sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis, entweder zytolytisch oder cholestatisch (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Häufig
	Ausschlag	Häufig
	Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich
	Angioödem des Gesichts, der Gliedmaßen, Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich
	Lichtempfindlichkeitsreaktionen	Gelegentlich*
	Pemphigoid	Gelegentlich*
	Schwitzen	Gelegentlich
	Erythema multiforme	Sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe	Häufig
	Arthralgie	Gelegentlich*
	Myalgie	Gelegentlich*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Niereninsuffizienz	Gelegentlich
	akutes Nierenversagen	Sehr selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	erektile Dysfunktion	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Häufig
	Thoraxschmerzen	Gelegentlich*
	Unwohlsein	Gelegentlich*
	Periphere Ödeme	Gelegentlich*
	Fieber	Gelegentlich*
Untersuchungen	Blutharnstoff erhöht	Gelegentlich*
	Kreatinin im Blut erhöht	Gelegentlich*
	Bilirubin im Blut erhöht	Selten
	Leberenzymwerte erhöht	Selten
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Stürze	Gelegentlich*

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

Klinische Studien

Während der randomisierten Phase der EUROPA-Studie wurden nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfasst. Wenige Patienten wiesen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf: 16 (0,3%) der 6122 Perindoprilpatienten und 12 (0,2%) der 6107 Plazebopatienten. Bei den mit Perindopril behandelten Patienten wurde bei 6 Patienten Hypotonie, Angioödem bei 3 Patienten und plötzlicher Herzstillstand bei 1 Patienten beobachtet. Unter Perindopril brachen mehr Patienten wegen Husten, Hypotonie oder

anderer Unverträglichkeiten die Therapie ab, als im Vergleich zum Plazebo; 6,0% (n=366) versus 2,1% (n=129).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

4.9 Überdosierung

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

Die empfohlene Behandlung bei Überdosierung ist die Infusion isotonischer Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9%). Bei auftretender Hypotonie sollte der Patient in Schocklage gebracht werden. Sofern verfügbar, kann eine Infusion mit Angiotensin II und/oder intravenöse Katecholamine in Betracht gezogen werden. Perindopril kann durch Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine Schrittmacher-Therapie ist bei therapieresistenter Bradykardie angezeigt. Vitale Parameter, Serumelektrolyte und Kreatininkonzentrationen sollten kontinuierlich überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Perindopril ist über seinen aktiven Metaboliten Perindoprilat wirksam. Die anderen Metaboliten zeigen keine Hemmung der ACE-Aktivität in vitro.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Hypertonie

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

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

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

Die antihypertone Wirkung ist zwischen 4 bis 6 Stunden nach Einmalgabe maximal und hält für mindestens 24 Stunden an: Die Trough-Wirksamkeit liegt bei 87 – 100% der Peak-Wirksamkeit.

Die Abnahme des Blutdrucks erfolgt rasch. Bei Patienten, die auf die Therapie ansprechen, wird eine Normalisierung innerhalb eines Monats erreicht, und sie ist anhaltend ohne Auftreten einer Tachyphylaxie.

Das Absetzen der Behandlung führt zu keinem Rebound-Effekt. Perindopril reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Beim Menschen wurde bestätigt, dass Perindopril vasodilatierende Eigenschaften besitzt. Es verbessert die Elastizität der großen Arterien und verringert das Media: Lumen-Verhältnis kleiner Arterien.

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

Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit

Die EUROPA-Studie war eine multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde, Plazebo- kontrollierte Studie über 4 Jahre.

12218 Patienten im Alter über 18 Jahre wurden zu 8 mg Perindopriltertbutylamin (equivalent mit 10 mg Perindoprilarginin) (n=6110) oder Plazebo (n=6108) randomisiert.
Bei der Studienpopulation lag nachweislich eine koronare Herzkrankheit ohne Anzeichen klinischer Symptome einer Herzinsuffizienz vor. Insgesamt hatten 90% der Patienten einen Myokardinfarkt in der Anamnese und/oder eine vorhergehende koronare Revaskularisation. Die meisten Patienten erhielten die Studienmedikation zusätzlich zu einer konventionellen Therapie mit Plättchenaggregationshemmern, lipidsenkenden Mitteln und Betablockern.
Das Hauptkriterium für die Wirksamkeit war ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und/oder Herzstillstand mit erfolgreicher Reanimation. Die Behandlung mit 8 mg Perindopriltertbutylamin (equivalent mit 10 mg Perindoprilarginin) einmal täglich führte zu einer signifikanten absoluten Reduktion des primären Endpunktes von 1,9% (eine relative Risikoreduktion von 20%, 95% CI [9,4; 28,6] – p<0,001).
Bei Patienten mit Myokardinfarkt und/oder Revaskularisation in der Anamnese wurde eine absolute Reduktion von 2,2%, entsprechend einer RRR von 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] – p<0,001) im primären Endpunkt im Vergleich zum Placebo festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Perindopril bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.
In einer offenen klinischen Studie ohne Vergleichsarm an 62 hypertensiven Kindern zwischen 2 und 15 Jahren mit einer glomerulären Filtrationsrate von > 30 ml/min/1,73 m2, erhielten die Patienten eine durchschnittliche Perindopril Dosis von 0,07 mg/kg. Die Dosis wurde entsprechend dem Patientenprofil und der Blutdruckantwort bis zu einer maximalen Dosis von 0,135/kg individulaisiert. 59 Patienten führten die Studie über einen Zeitraum von 3 Monaten durch und 36 Patienten den Verlängerungszeitraum der Studie, d.h. diese wurden über zumindest 24 Monate verfolgt (durchschnittliche Studiendauer: 44 Monate).
Der systolische und diastolische Blutdruck blieb bei jenen Patienten vom Zeitpunkt des Einschlusses bis zur letzten Untersuchung stabil, die zuvor mit anderen Antihypertensiva behandelt wurden und ist bei unbehandelten Patienten gesunken.
Mehr als 75% der Kinder hatten einen systolischen und diastolischen Blutdruck unter der 95sten Percentile der letzten Untersuchung.
Die Sicherheit war konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Perindopril.

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

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET" [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D" [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.
Die „ONTARGET"–Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D"-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.
Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.
Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.
In der „ALTITUDE"-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Perindopril schnell absorbiert und die Maximalkonzentration innerhalb von einer Stunde erreicht. Die Halbwertszeit von Perindopril im Plasma beträgt 1 Stunde.
Perindopril ist ein Pro-Drug. 27 Prozent des verabreichten Perindoprils gehen als aktiver Metabolit Perindoprilat in die Blutbahn über. Zusätzlich zum aktiven Perindoprilat liefert Perindopril fünf Metabolite, die jedoch alle inaktiv sind. Die Maximalkonzentration von Perindoprilat im Plasma wird innerhalb von 3 bis 4 Stunden erreicht.

Da durch Nahrungsaufnahme die Umwandlung in Perindoprilat abnimmt und damit auch die Bioverfügbarkeit, sollte Perindopril Arginin morgens vor dem Essen als Einmaldosis eingenommen werden.
Es wurde ein linearer Zusammenhang zwischen der Dosis von Perindopril und dem entsprechenden Plasmaspiegel gezeigt.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen für ungebundenes Perindoprilat beträgt annähernd 0,2 l/kg. Die Proteinbindung von Perindoprilat an Plasmaproteine (grundsätzlich an das Angiotensin Converting Enzyme) liegt bei 20%, sie ist jedoch konzentrationsabhängig.

Elimination

Perindoprilat wird über den Harn ausgeschieden und die terminale Halbwertszeit der ungebundenen Fraktion beträgt ungefähr 17 Stunden, nach 4 Tagen wird der steady-state erreicht.

Spezielle Patientengruppen

Die Elimination von Perindoprilat ist bei älteren Personen eingeschränkt, ebenfalls bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz. Eine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Ausmaß der Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance) sollte vorgenommen werden.
Die Clearance von Perindoprilat bei Dialyse beträgt 70 ml/min.
Die Pharmakokinetik von Perindopril ist bei Patienten mit Zirrhose verändert: die hepatische Clearance des ursprünglichen Moleküls ist halbiert. Jedoch ist die Menge des gebildeten Perindoprilats nicht vermindert und deshalb ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In chronischen peroralen Toxizitätsstudien (Ratten und Affen) ist das Zielorgan die Niere, mit reversibler Schädigung.
Mutagenität wurde weder bei in vitro noch bei in vivo-Studien beobachtet.
Studien zur Reproduktionstoxikologie (Ratten, Mäuse, Kaninchen, Affen) ergaben keine Anzeichen einer Embryotoxizität oder Teratogenität. Jedoch wurde für die Klasse der ACE-Hemmer gezeigt, dass sie nachteilige Effekte in der späten fetalen Entwicklung ausüben, die in fetalem Tod und kongenitalen Effekten bei Nagern und Kaninchen resultieren: Nierenschädigung und ein Anstieg der peri- und postnatalen Mortalität wurden beobachtet. Die Fertilität war weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten beeinträchtigt.
In Langzeitstudien an Ratten und Mäusen wurde keine Kanzerogenität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat
Maltodextrin
Hydrophobes kolloidales Siliciumdioxid
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

Film:

Glycerol
Hypromellose
Chlorophyllin-Kupfer-Komplex
Macrogol 6000
Magnesiumstearat
Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißes Polypropylen-Tablettenbehältnis, ausgestattet mit einem Mengenregulierer aus Polyethylen und einem weißen, lichtundurchlässigen Stopfen mit einem Trockenmittelgel.
Schachteln zu 5, 10, 14, 20, 30, 50, 60 (60 oder 2 Behältnisse zu 30), 90 (90 oder 3 Behältnisse zu 30), 100 (100 oder 2 Behältnisse zu 50), 120 (120 oder 4 Behältnisse zu 30) oder 500 (500 oder 10 Behältnisse zu 50) Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Servier Austria GmbH

Mariahilfer Strasse 20/5
1070 Wien
Österreich

8. Zulassungsnummer

1–26717

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

13. Oktober 2006 / 25. November 2009

10. Stand der Information

Februar 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.