BI PRETERAX-ARGININ 5 mg/1,25 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Sonstiger Bestandteil: 71,33 mg Lactose-Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Weiße, längliche Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie. BI PRETERAX-ARGININ-Filmtabletten werden bei Patienten angewendet, deren Blutdruck durch Perindopril als Monosubstanz nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Eine Filmtablette BI PRETERAX-ARGININ pro Tag als Einzeldosis, vorzugsweise morgens und vor einer Mahlzeit.

Wenn möglich, wird eine Dosissteigerung mit den Komponenten empfohlen. BI PRETERAX-ARGININ-Filmtabletten sollten bei nicht ausreichender Blutdruckkontrolle durch PRETERAX-ARGININ-Filmtabletten (wenn diese verfügbar sind) angewendet werden. Wenn es klinisch erforderlich ist kann die direkte Umstellung von der Monotherapie zu BI PRETERAX-ARGININ-Filmtabletten in Betracht gezogen werden.

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

Die Behandlung sollte unter Berücksichtigung der Blutdruckreaktion und der Nierenfunktion beginnen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4)

Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance unter 30 ml/min) ist die Behandlung kontraindiziert.

Bei Patienten mit einer moderaten Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance 30-60 ml/min) wird empfohlen die Behandlung mit der entsprechenden Dosierung der jeweiligen freien Kombination zu beginnen. Bei Patienten mit einer Kreatininclearance, die größer oder gleich 60 ml/min ist, ist keine Dosisanpassung nötig.

Zur üblichen ärztlichen Praxis gehört eine regelmäßige Kreatinin- und Kaliumkontrolle.

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

Bei schwerer Leberfunktionsstörung ist die Behandlung kontraindiziert.

Bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung nötig.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BI PRETERAX-ARGININ bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen.

BI PRETERAX-ARGININ darf bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Für Perindopril:

- Überempfindlichkeit gegen Perindopril oder einen anderen ACE-Hemmer
- Angioödem (Quincke-Ödem) in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorausgegangenen ACE-Hemmer Therapie
- Hereditäres/idiopathisches Angioödem
- Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von Bi Preterax 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).

Für Indapamid :

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

Für BI PRETERAX-ARGININ:

- Überempfindlichkeit gegen einen der sonstigen Bestandteile

Da keine ausreichende therapeutische Erfahrung besteht, sollte BI PRETERAX-ARGININ nicht ange-

wendet werden bei:
– Dialysepatienten
– Patienten mit unbehandelter, dekompensierter Herzinsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Für Perindopril und Indapamid:

Lithium:

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

Für Perindopril:

Neutropenie/Agranulozytose:

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombocytopenie und Anämie wurden bei Patienten, welche ACE Hemmer erhielten, berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ohne andere Komplikationen, tritt Neutropenie selten auf. Perindopril muss mit extremer Vorsicht bei Patienten mit Kollagengefäßkrankheiten, Immunosuppressivatherapie, Therapie mit Allopurinol oder Procainamid, oder einer Kombination dieser erschwerenden Faktoren, vor allem bei anamnestischer Beeinträchtigung der Nierenfunktion angewendet werden. Einige dieser Patienten haben schwere Infektionen erlitten, welche in wenigen Fällen nicht auf intensive antibiotische Therapie ansprachen. Wenn Perindopril bei solchen Patienten angewendet wird, wird zu einer regelmäßigen Überwachung der Anzahl weißer Blutkörperchen geraten und Patienten müssen angewiesen werden, jedes Zeichen einer Infektion zu berichten. (z.B.: Halsschmerzen, Fieber).

Überempfindlichkeit/Angioödem

Ein Angioödem des Gesichts, der Gliedmaßen, Lippen, Zunge, Stimmritze und/oder des Kehlkopfes wurde in seltenen Fällen bei Patienten, die mit ACE-Hemmern einschließlich Perindopril behandelt wurden, beobachtet. Dies kann zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. In solchen Fällen muss Perindopril sofort abgesetzt werden und eine geeignete Überwachung muss vor der Entlassung des Patienten eingeleitet werden, um den vollständigen Rückgang der Symptome sicherzustellen.

In Fällen bei denen die Schwellung auf Gesicht und Lippen beschränkt war, verschwand diese im Allgemeinen ohne Behandlung, obwohl Antihistaminika hilfreich bei der Linderung der Symptome waren.

Angioödeme in Verbindung mit laryngealen Ödemen können tödlich sein. Wo eine Beteiligung der Zunge, Stimmritze oder des Kehlkopfes, was wahrscheinlich eine Atemwegsobstruktion hervorrufen kann, vorliegt, muss sofort eine geeignete Therapie welche eine subkutane Epinephrin Lösung 1:1000 (0,3 ml bis 0,5 ml) und/oder Maßnahmen für die Sicherstellung freier Atemwege beinhalten könnte, verabreicht werden.

Bei schwarzen Patienten welche ACE Hemmer erhalten, wurde eine höhere Inzidenz von Angioödemen beobachtet, als bei nicht-schwarzen.

Patienten mit einem Angioödem in der Anamnese, welches nicht in Verbindung zur ACE Hemmer Therapie steht, können ein erhöhtes Risiko für Angioödeme während der Einnahme von ACE Hemmern aufweisen. (siehe Abschnitt 4.3).

Selten wurden bei Patienten, welche mit ACE Hemmern behandelt werden intestinale Angioödeme beobachtet. 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 Abdomen-CT, Ultraschall oder durch einen chirurgischen Eingriff diagnostiziert, wobei die Symptome nach Absetzen des ACE-Hemmers verschwanden. Intestinale Angioödeme müssen in die Differenzialdiagnose bei Patienten die mit ACE-Hemmern behandelt werden und bei denen Abdominalschmerzen vorliegen miteinbezogen werden.

Anaphylaktische Reaktionen bei Desensibilisierung:

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

Anaphylaktische Reaktionen während der LDL Apherese:

Patienten welche ACE Hemmer während der LDL Apherese mit Dextran Sulphaten erhielten, erfuhren nur selten lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen. Diese Reaktionen wurden durch vorübergehendes Absetzen der ACE Hemmer Therapie vor jeder Apherese vermieden

Haemodialyse Patienten:

Anaphylaktische Reaktionen wurden bei Patienten beobachtet, welche eine Dialyse mit High-Flux Membranen (z.B.: AN 69®) erhielten und welche begleitend mit ACE Hemmern behandelt wurden. Bei diesen Patienten muss der Gebrauch verschiedener Typen von Dialyse Membranen oder einer anderen Art eines Antihypertensivums in Erwägung gezogen werden.

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumsalze:

Die Kombination von Perindopril mit kaliumsparenden Diuretika und Kaliumsalzen wird normalerweise nicht

empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

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

Schwangerschaft:

Die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt.

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

Für Indapamid :

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

Fotosensibilität:

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

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für Perindopril und Indapamid:

Nierenfunktionsstörung:

Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance <30 ml/min) ist die Behandlung kontraindiziert.

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

Bei diesen Patienten umfasst die normale ärztliche Kontrolle eine regelmäßige Kalium- und Kreatininuntersuchung, zunächst 2 Wochen nach Therapiebeginn und dann alle 2 Monate bei unveränderter Fortführung der Therapie. Nierenversagen wurde vor allem bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, oder einer bestehenden Nierenerkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose, beobachtet.

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

Hypotonie und Störung des Wasser- und Elektrolyt-Haushaltes:

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

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

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

Kaliumspiegel:

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

Sonstige Bestandteile:

BI PRETERAX-ARGININ sollte nicht von Patienten eingenommen werden, die unter den selten auftretenden hereditären Problemen einer Galactosenunverträglichkeit, des Lapp Lactase Mangels oder einer Glucose-Galactose Malabsorption leiden.

Für Perindopril:

Husten:

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

Fortsetzung der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Kinder und Jugendliche:

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

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

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

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

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

Ältere Patienten:

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

Patienten mit bekannter Atherosklerose:

Da bei allen Patienten ein Hypotonierisiko besteht, ist insbesondere bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen oder zerebraler Durchblutungsstörung besondere Vorsicht geboten, und die Behandlung muss mit niedriger Dosierung begonnen werden.

Renovaskuläre Hypertonie:

Revaskularisation ist die übliche Behandlungsmethode bei renovaskulärer Hypertonie. Nichts desto trotz können ACE-Hemmer für Patienten mit renovaskulärer Hypertonie günstig sein, die auf einen chirurgischen Eingriff warten oder wenn dieser grundsätzlich nicht möglich ist.

Wenn BI PRETERAX-ARGININ von Patienten eingenommen wird, die eine bekannte oder vermutete Nierenarterienstenose aufweisen, sollte die Behandlung unter stationären Bedingungen mit niedriger Dosis und unter Überwachung der Nierenfunktion und des Kaliumspiegels beginnen, da manche Patienten eine funktionelle Niereninsuffizienz entwickelt haben, die bei Behandlungsabbruch reversibel war.

Sonstige Risikopopulationen:

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

Diabetiker:

Die Blutzuckerspiegel müssen bei Diabetikern, welche vorhergehend mit oralen antidiabetischen Medikamenten oder Insulin behandelt wurden, streng überwacht werden, hauptsächlich während des ersten Monats der Behandlung mit ACE-Hemmern.

Ethnische Unterschiede:

Wie mit anderen ACE-Hemmern ist Perindopril offensichtlich weniger antihypertensiv wirksam bei Schwarzen als bei Nicht-Schwarzen Patienten, möglicherweise aufgrund einer höheren Prävalenz niedriger Renin Spiegel der schwarzen hypertensiven Population.

Chirurgischer Eingriff/ Anästhesie:

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

Aortenstenose oder Mitralklappenverengung/hypertrophe Kardiomyopathie:

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

Leberinsuffizienz:

ACE-Hemmer werden selten mit einem Syndrom, welches mit Cholestaseikterus beginnt und sich zu einer fulminanten Lebernekrose entwickelt, die (manchmal) zum Tod führen kann, in Zusammenhang gebracht. Der Mechanismus dieses Syndroms lässt sich nicht erklären. Patienten, die ACE-Hemmer einnehmen, sollten die Einnahme abbrechen, wenn ein Ikterus auftritt oder die Leberwerte ansteigen, und eine entsprechende medizinische Nachbehandlung erhalten (siehe Abschitt 4.8).

Hyperkaliämie:

Erhöhungen des Serumkaliums wurden bei manchen Patienten, die mit ACE-Hemmer inklusive Perindopril behandelt wurden, beobachtet. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie schließen Niereninsuffizienz, Verschlechterung der Nierenfunktion, Alter (>70 Jahre), Diabetes Mellitus, interkurrente Ereignis-

se, insbesonders Dehydratation, akute Herzdekompensation, melabolische Azidose und gleichzeitiger Gebrauch von kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolakton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumsupplemente oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe, oder solche Patienten welche andere Arzneimittel die eine Erhöhung des Serumkaliums (z.B.: Heparin) hervorrufen, mit ein. Der Gebrauch von Kaliumsupplementen, Kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen, besonders bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, kann zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal tödliche Arrhythmien verursachen. Wenn der gleichzeitige Gebrauch der oben genannten Arzneimittel unbedingt notwendig ist, müssen diese mit Vorsicht und unter ständiger Beobachtung des Serumkaliums angewendet werden. (siehe Abschnitt 4.5).

Für Indapamid:

Wasser-Elektrolyt-Haushalt:

Natriumspiegel:

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

Kaliumspiegel:

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

In diesen Fällen erhöht die Hypokaliämie die Kardiotoxizität der Herzglykoside und das Risiko von Herzrhythmusstörungen.

Patienten mit einem langen QT-Intervall sowohl kongenitalen als auch iatrogenen Ursprungs gehören ebenfalls zur Risikogruppe. Die Hypokaliämie sowie auch die Bradykardie begünstigen dann das Auftreten schwerer Herzrhythmusstörungen, insbesondere potentiell fataler Torsades-de-pointes.

In diesen Fällen sind häufigere Untersuchungen des Kaliumspiegels erforderlich. Die erste Messung des Plasmakaliumspiegels soll in der ersten Woche nach Beginn der Behandlung stattfinden.

Wird eine Hypokaliämie diagnostiziert, muss sie korrigiert werden.

Kalziumspiegel:

Thiaziddiuretika und thiazidähnliche Diuretika können die renale Kalziumausscheidung vermindern und zu einem geringen und vorübergehenden Anstieg des Kalziumspiegels führen. Eine starke Hyperkalzämie kann auf einen nicht erkannten Hyperparathyreoidismus zurückzuführen sein. In diesem Fall sollte die Behandlung abgesetzt werden, bevor die Nebenschilddrüsen-Funktion untersucht wird.

Blutzucker:

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

Harnsäure:

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

Nierenfunktion und Diuretika:

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

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

Cl_{cr} = (140 - Alter) x Gewicht/0,814 x Plasma-Kreatinin-spiegel

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

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

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

Leistungssportler:

Sportler sind darauf aufmerksam zu machen, dass dieses Arzneimittel einen Wirkstoff enthält, der bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Für Perindopril und Indapamid:

Von folgenden Kombinationen wird abgeraten:

Lithium: Reversible Erhöhungen von Lithiumkonzentrationen im Blut und Toxizität wurden bei gleichzeitiger Einnahme von Lithium und ACE-Hemmern beobachtet. Zeitgleiche Einnahme von Thiaziddiuretika können den Lithiumspiegel weiter erhöhen und verstärken das Risiko einer Lithiumtoxizität mit ACE-Hemmern. Die

Einnahme von Perindopril kombiniert mit Indapamid und mit Lithium wird nicht empfohlen. Falls die Behandlung jedoch als notwendig erscheint, sollte der Lithiumspiegel sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen:

– Baclofen: Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung.
  Überwachung des Blutdrucks und der Nierenfunktion, sowie ggf. Dosisanpassung des Antihypertensivums.
– Nichtsteroidale Antiphlogistika (hochdosierte Acetylsalizylsäure inkludiert):
  Wenn ACE-Hemmer gleichzeitig mit nicht steriodalen entzündungshemmenden Medikamenten verabreicht werden (Acetylsalicylsäure in entzündungshemmender Dosierung, COX-2 Hemmer und nicht selektive NSARs) kann eine Abschwächung des antihypertonen Effektes auftreten. Der gleichzeitige Gebrauch von ACE-Hemmern und NSARs kann zu einem erhöhtem Risiko der Verschlechterung der Nierenfunktionen, welches auch mit einer akuten Niereninsuffizienz und einem Anstieg des Kaliumspiegels einhergehend sein kann, vor allem Patienten mit vorhergehenden Nierenfunktionsstörungen, führen. Diese Kombination sollte vor allem bei älteren Patienten mit Vorsicht verabreicht werden. Patienten sollten adäquat hydriert werden und eine Überwachung der Nierenfunktionen nach Beginn der Begleitmedikation und in weiterer Folge regelmäßig in Erwägung gezogen werden.

Folgende Kombinationen erfordern gewisse Vorsichtsmaßnahmen:

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

Für Perindopril:

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

Von den folgenden Kombinationen wird abgeraten:

– Kaliumsparende Diuretika (Spironolacton, Triamteren, allein oder in Kombination), Kalium(salze):
  ACE-Hemmer vermindern den durch ein Diuretikum induzierten Kaliumverlust. Kaliumsparende Diuretika wie Spironolacton, Triamteren oder Amilorid, Kaliumsupplemente, oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu signifikanten Erhöhungen des Kaliumspiegels führen (potentiell letal). Wenn eine Kombination wegen einer bestehenden Hypokaliämie indiziert ist, so sollte die Behandlung mit großer Sorgfalt und regelmäßiger Kontrolle des Kaliumspiegels und EKGs erfolgen.

Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen:

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

Folgende Kombinationen erfordern gewisse Vorsichtsmaßnahmen:

– Allopurinol, zytostatische oder immunsuppressive Wirkstoffe, systemische Kortikosteroide oder Procainamid: Die gemeinsame Verabreichung mit ACE-Hemmern kann zu einem erhöhten Leukopenierisiko führen.
– Anästhetika: ACE-Hemmer können die hypotensive Wirkung von bestimmten Anästhetika erhöhen.
– Diuretika (Thiazid oder Schleifendiuretika): Grundbehandlungen mit hoch dosierten Diuretika können zu einem Volumenmangel führen und zu einem erhöhten Risiko einer Hypotonie bei Therapiebeginn mit Perindopril.
– 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.

Für Indapamid :

Von folgenden Kombinationen wird abgeraten:

– Sultropid: Erhöhtes Risiko einer ventrikularen Arrhytmie, insbesondere Torsades-de-pointes (Hypokaliämie begünstigt das Auftreten dieser Nebenwirkung) (siehe Abschnitt 4.4).

Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen:

– Torsades-de-pointes induzierende Arzneimittel: aufgrund des Hypokaliämierisikos sollte Indapamid bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die zu Torsades-de-pointes führen können, mit Vorsicht angewendet werden: Klasse IA Antiarrhythmika (Quinidin, Hydroquinidin, Disopyramid); Klasse III Antiar-

rhythmika (Amiodaron, Dofetilid, Ibutilid, Bretylium, Sotalol); einige Neuroleptika (Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin), Benzamide (Amisulprid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid), Butyrophenone (Droperidol, Haloperidol), andere Neuroleptika (Pimozid); andere Wirkstoffe wie Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, i.v. Erythromycin, Halofantrin, Mizolastin, Moxifloxacin, Pentamidin, Sparfloxacin, i.v. Vincamin, Methadon, Astemizol, Terfenadin. Niedriger Kaliumspiegel sollte vermieden und korrigiert werden, wenn notwendig Kontrolle des QT-Intervalls.

– Kaliumspiegel-senkende Arzneimittel: Amphotericin B (i.v.), Gluco- und Mineralocorticoide (systemisch), Tetracosactid, stimulierende Laxantien: Erhöhtes Risiko der Hypokaliämie (additive Wirkung). Kontrolle und ggf. Korrektur des Kaliumspiegels. Dies ist insbesondere unter einer Behandlung mit Herzglykoside zu beachten. Nicht stimulierende Laxantien verwenden.
– Herzwirksame Glykoside: Hypokaliämie begünstigt die toxischen Wirkungen der herzwirksamen Glykoside. Kontrolle des Kaliumspiegels, des EKGs und wenn nötig Korrektur der Behandlung.

Folgende Kombinationen erfordern gewisse Vorsichtsmaßnahmen:

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Basierend auf die Wirkungsweise der individuellen Inhaltsstoffe dieses Kombinationsproduktes während Schwangerschaft und Stillzeit, wird die Anwendung von BI PRETERAX-ARGININ während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen. BI PRETERAX-ARGININ ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert.

BI PRETERAX-ARGININ ist während der Stillzeit kontraindiziert. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit BI PRETERAX-ARGININ zu unterbrechen ist. Dabei ist der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Schwangerschaft:

Für Perindopril:

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

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimester ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Sofern die Fortsetzung der 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 besitzt. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer während des zweiten und dritten Trimesters foetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen wie Nierenversagen, Hypotension, Hyperkaliämie auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Sollte eine Exposition mit einem ACE-Hemmer im zweiten oder dritten Trimester stattgefunden haben, werden Ultraschallkontrollen des Schädels und der Nierenfunktion empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotension überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

Für Indapamid:

Eine längere Exposition gegenüber Thiaziden während des dritten Schwangerschaftstrimenons kann das mütterliche Plasmavolumen reduzieren, sowie den uteroplazentaren Blutfluss, was eine Feto-Plazenta Ischämie und eine Wachstumsverzögerung verursachen kann. Außerdem wurden vereinzelt Fälle von Hypoglykämie und Thrombocytopenie bei Neugeborenen in folge einer geburtsnahen Exposition berichtet.

Stillzeit:

Die Einnahme von BI PRETERAX-ARGININ ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Für Perindopril:

Da es keine Informationen über die Anwendung von Perindopril währen der Stillzeit gibt, wird Perindopril nicht empfohlen und alternative Behandlungsmethoden mit einem besser etablierten Sicherheitsprofil während der Stillzeit sind vorzuziehen, vor allem beim Stillen von Neu- oder Frühgeborenen.

Für Indapamid:

Indapamid geht in die Muttermilch über. Indapamid steht in enger Verbindung zu Thiaziddiuretika, welche in Zusammenhang gebracht werden mit einer Senkung der Menge des Milchflußes oder sogar mit einer Unterdrückung. Hypersensitivität gegenüber Sulfonamidderivaten, Hypokaliämie und Kernikterus könnten auftreten.

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

Für Perindopril, Indapamid sowie BI PRETERAX-ARGININ:

Weder die beiden Wirkstoffe noch BI PRETERAX-ARGININ beeinflussen die Aufmerksamkeit, aber bei bestimmten Patienten können im Zusammenhang mit dem Absinken des Blutdrucks individuelle Reaktionen auftreten, vor allem zu Beginn der Behandlung oder bei Kombination mit einem anderen blutdrucksenkenden Arzneimittel.

Infolgedessen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen vermindert sein.

4.8 Nebenwirkungen

Die Verabreichung von Perindopril hemmt die Achse Renin-Angiotensin-Aldosteron und kann zur Reduktion des durch Indapamid verursachten Kaliumverlusts führen. 4% der mit BI PRETERAX ARGININ behandelten Patienten erfahren eine Hypokaliämie (Kaliumspiegels <3.4 mmol/l).

Folgende Nebenwirkungen können unter der Behandlung beobachtet werden und sind 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)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr selten: Thrombozytopenie, Leukopenie/Neutropenie, Agranulozytose, aplastische Anämie, hämolytische Anämie.

Unter bestimmten Bedingungen (Patienten welche eine Nierentransplantation erhielten, Patienten welche sich einer Hämodialyse unterziehen) wurde bei der Anwendung von ACE-Hemmern eine Anämie beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Stimmungs- oder Schlafstörungen

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Parästhesien, Kopfschmerzen, Kraftlosigkeit, Schwindelgefühl, Vertigo.

Sehr selten: Konfusion

Nicht bekannt: Synkope

Augenerkrankungen:

Häufig: Sehstörungen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Häufig: Tinnitus

Herzerkrankungen:

Sehr selten: Arrhythmien welche eine Bradykardie beinhalten, ventrikuläre Tachycardie, Vorhofflimmern, Angina Pectoris und Myokardinfarkt möglicherweise sekundär zu einer exzessiven Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht bekannt: Torsade de pointes (potenziell tödlich).

Gefässerkrankungen:

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufig: Bei der Anwendung von ACE-Hemmern wurde von trockenem Husten berichtet. Er ist charakterisiert durch seine Persistenz sowie durch das Abklingen wenn die Behandlung abgebrochen wird. Bei diesem Symptom sollte eine iatrogene Ätiologie in Betracht gezogen werden. Dyspnoe.

Gelegentlich: Bronchospasmen

Sehr selten: eosinophile Pneumonie, Rhinitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Obstipation, trockener Mund, Übelkeit, Oberbauchschmerzen, Anorexie, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Geschmacksstörungen, Verdauungsstörungen, Diarrhöe.

Sehr selten: Pankreatitis.

Hepato-biliäre Störungen:

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

Nicht bekannt: Im Falle einer Leberinsuffizienz besteht die Möglichkeit des Auftretens einer hepatischen Enzephalopathie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Ausschlag, Pruritus, makulopapuläre Eruptionen.

Gelegentlich: Angioneurotisches Ödem des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Schleimhäute, der Zunge, Stimmritze und/oder des Kehlkopfes, Urticaria (Siehe Abschnitt 4.4), Überempfindlichkeitsreaktionen, vor allem dermatologischer Art, bei allergisch und asthmatisch prädisponierten Patienten. Purpura.Möglichkeit einer Verschlechterung eines vorbestehenden akuten Lupus erythematodes disseminatus.

Sehr selten: Erythema multiforme, toxisch epidermale Nekrolyse, Steven Johnson Syndrom.
Fälle von Fotosensibilitätsreaktionen wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.4)

Musculoskeletale Störungen, Störungen des Bindegewebes und der Knochen:
Häufig: Krämpfe.

Erkrankungen der Niere und Harnwege:
Gelegentlich: Niereninsuffizienz
Sehr selten: akutes Nierenversagen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:
Gelegentlich: Impotenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Häufig: Asthenie
Gelegentlich: Schwitzen

Untersuchungen:
Nicht bekannt: QT verlängertes Elektrokardiogramm (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Erhöhte Blutwerte (Blutzucker und Harnsäure) während der Behandlung.
Mäßiger Anstieg von Harnstoff und Plasmakreatininspiegel, der bei Abbruch der Behandlung reversibel ist.
Dieser Anstieg tritt öfters bei Nierenarterienstenose, arterieller Hypertonie welche mit Diuretika behandelt wird, und bei Niereninsuffizienz auf.
Erhöhte Leber-Enzymspiegel.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:
Selten: Hyperkalziämie
Nicht bekannt: Kaliummangel mit Hyperkaliämie, bei bestimmten Hochrisikopopulationen vereinzelt schwerwiegend (siehe Abschnitt 4.4). Erhöhte Kaliumspiegel, normalerweise vorübergehend. Hyponatriämie mit Hypovolämie, die eine Dehydratation und orthostatische Hypotonie verursacht.

4.9 Überdosierung

Das wahrscheinlichste Ereignis bei Überdosierung ist die Hypotonie, die manchmal mit folgenden klinischen Symptomen verbunden sein kann: Übelkeit, Erbrechen, Krämpfe, Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Verwirrungszustände, Oligurie bis hin zur Anurie (hypovolämisch bedingt). Es können Störungen des Wasser-Elektrolyt-Haushalts auftreten (Hyponatriämie, Hypokaliämie).
Sofortmaßnahmen: Entgiftung durch Magenspülung und/ oder Verabreichung von Aktivkohle. Danach Wasser- und Elektrolyt-Substitution in einem darauf spezialisierten Zentrum bis zur Normalisierung.
Sollte eine starke Hypotonie auftreten, so kann sie dadurch bekämpft werden, dass der Patient in Rückenlage mit dem Kopf nach unten gelagert und eventuell mit isotonischer Kochsalzlösung (intravenösen Infusion) oder mit einem anderen Mittel zur Volumenexpansion behandelt wird.
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
BI PRETERAX-ARGININ ist die Kombination von Perindopril Arginin, einem ACE-Hemmer, und von Indapamid, einem Chlorosulfamoyl-Diuretikum. Die pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels bestehen aus den Eigenschaften jedes der einzelnen Bestandteile. Dazu kommt die additive Wirkung der beiden kombinierten Substanzen.

Wirkmechanismus

Für BI PRETERAX-ARGININ:
BI PRETERAX-ARGININ bewirkt eine additive Synergie der blutdrucksenkenden Wirkung der beiden Wirkstoffe.

Für Perindopril:
Perindopril ist ein Hemmer des Angiotensin Converting En-zymes (ACE), das Angiotensin I in Angiotensin II, eine vasopressorische Substanz, umwandelt. Zusätzlich stimuliert das Enzym die Sekretion von Aldosteron durch die Nebennierenrinde sowie den Abbau von Bradykinin, einer vasodilatatorischen Substanz, in inaktive Heptapeptide.
Daraus folgt:
– eine Verminderung der Aldosteronsekretion,
– eine Steigerung der Plasma-Reninaktivität, da das Aldosteron keine negative Rückkoppelung mehr ausübt,
– ein Rückgang des peripheren Gesamtwiderstands mit bevorzugter Wirkung auf Muskel- und Nierengefäße, ohne dass eine Wasser- und Salzretention oder eine Reflextachykardie bei chronischer Behandlung auftritt.

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

Perindopril wirkt durch seinen aktiven Metaboliten, das Perindoprilat, während die anderen Metaboliten inaktiv sind.
Perindopril reduziert die Herzarbeit:
– durch die vasodilatatorische Wirkung auf die Venen, die wahrscheinlich auf eine Veränderung des Prostaglandin-Metabolismus zurückzuführen ist: Verringerung der Vorlast,
– durch die Verringerung des gesamten peripheren Widerstandes: Verringerung der Nachlast.
Anlässlich von Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz konnte folgendes nachgewiesen werden:
– ein Rückgang des links- und rechtsventrikulären Füllungsdrucks,
– eine Verringerung des peripheren vaskulären Gesamtwiderstands,
– eine Steigerung der Herzleistung und eine Verbesserung des Herzindex,
– eine Steigerung des regionalen Blutflusses im Muskel.
Auch die Belastungstests waren verbessert.
Für Indapamid:
Indapamid ist ein Sulfonamidderivat mit Indolring und pharmakologisch mit den Thiaziddiuretika eng verwandt. Der Wirkmechanismus besteht in der Hemmung der Natriumrückresorption im distalen Tubulus. Indapamid führt zu einer vermehrten Natrium- und Chloridausscheidung und in geringerem Umfang auch zu einer vermehrten Kalium- und Magnesiumausscheidung im Harn. Dadurch verstärkt es die Diurese und wirkt somit blutdrucksenkend.
Pharmakodynamische Wirkungen
Für BI PRETERAX-ARGININ:
Beim Bluthochdruckpatienten übt BI PRETERAX-ARGININ unabhängig vom Alter eine dosisabhängige blutdrucksenkende Wirkung auf den diastolischen und systolischen Blutdruck im Liegen und im Stehen aus. Diese blutdrucksenkende Wirkung dauert 24 Stunden an. Die Blutdrucksenkung wird nach weniger als einem Monat und ohne Anzeichen einer Tachyphylaxie erreicht. Bei Absetzen der Behandlung findet kein Reboundeffekt statt. In klinischen Studien führte die gleichzeitige Gabe von Perindopril und Indapamid zu einer synergistischen blutdrucksenkenden Wirkung im Vergleich zur separaten Verabreichung der einzelnen Wirkstoffe.
PICXEL, eine multizentrische, randomisierte, doppelblind- und aktiv kontrollierte Studie belegte mittels Echokardiographie die Wirkung der Perindopril/Indapamid Kombination bei linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) gegenüber einer Enalapril Monotherapie.
In PICXEL wurden Hypertoniker mit einer LVH (definiert als linksventrikulärer Massindex (LVMI) >120 g/m^2 bei Männern und >100 g/m^2 bei Frauen) mit Perindopril Tert-Butylamin 2 mg (äquivalent zu 2,5 mg Perindopril Arginin)/Indapamid 0,625 mg oder Enalapril 10 mg einmal täglich für eine Behandlung von einem Jahr randomisiert. Die Dosis wurde der Blutdruckkontrolle angepasst, erhöht bis 8 mg Perindopril Tert-Butylamin (äquivalent zu 10 mg Perindopril Arginin) und 2,5mg Indapamid oder 40mg Enalapril einmal täglich. Nur 34% der Patienten wurden weiterhin mit Perindopril Tert-Butylamin 2 mg (äquivalent zu 2,5 mg Perindopril Arginin)/ Indapamid 0,625 mg behandelt (versus 20% mit Enalapril 10 mg).
Am Ende der Behandlung kam es zu einer signifikanten Abnahme des LVMI in der Perindopril/Indapamid Gruppe (-10.1 g/m^2) gegenüber der Enalapril Gruppe (-1.1 g/m^2) innerhalb der gesamten randomisierten Patientenpopulation. Der Unterschied zwischen den Gruppen bzgl. der LVMI Änderung betrug -8,3 (95% CI (-11.5,-5.0), $p < 0,0001$).
Die erreichte Wirkung bezüglich des LVMI war bei höheren Dosen von Perindopril/Indapamid größer als bei den in PRETERAX ARGININ und BI PRETERAX ARGININ zugelassenen.
Hinsichtlich des Blutdrucks betrug der berechnete Mittelwert der Differenz zwischen den Gruppen in der randomisierten Population -5.8 mmHg (95% CI (-7.9, -3.7), $p < 0.0001$) für den systolischen Blutdruck bzw. -2.3 mmHg (95% CI (-3.6,-0.9), $p = 0.0004$) für den diastolischen Blutdruck, zu Gunsten der Perindopril/Indapamid Gruppe.
Für Perindopril:
Perindopril ist in allen Stadien des Bluthochdrucks wirksam, bei leichter, mäßiger, aber auch schwerer Hypertonie: sowohl im Liegen wie im Stehen ist ein Rückgang des systolischen und diastolischen Blutdrucks zu verzeichnen.
Die maximale blutdrucksenkende Wirkung wird 4 – 6 Stunden nach einmaliger Einnahme erreicht und bleibt mindestens 24 Stunden lang bestehen.
Die Restblockierung des Konversionsenzyms ist hoch – sie beträgt nach 24 Stunden noch 80%.
Bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, tritt eine Normalisierung des Blutdrucks innerhalb eines Monates nach Behandlungsbeginn ein und bleibt ohne Tachyphylaxie bestehen.
Bei Abbruch der Behandlung ist kein Rebound-Effekt zu beobachten.
Perindopril besitzt vasodilatatorische Eigenschaften, stellt die elastische Qualität der großen Arterien wieder her, korrigiert histomorphometrische Veränderungen in Widerstandsgefäßen und bewirkt eine Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie.
Bei Bedarf führt die zusätzliche Anwendung eines Thiaziddiuretikums zu einer additiven Synergie.
Die Kombination eines ACE-Hemmers und eines Thiaziddiuretikums vermindert darüber hinaus das bei Anwendung eines Diuretikums bestehende Hypokaliämierisiko.

Für Indapamid:
Indapamid als Monotherapie hat eine blutdrucksenkende, 24 Stunden anhaltende Wirkung. Diese Wirkung tritt bereits bei Dosen auf, unter denen die diuretischen Eigenschaften nur schwach in Erscheinung treten.
Die blutdrucksenkende Wirkung ist proportional der Verbesserung der arteriellen Compliance und der Verringerung des gesamten und arteriolären peripheren Gefäßwiderstands. Indapamid reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.
Bei Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen wird bei einer bestimmten Dosis ein Plateauwert der blutdrucksenkenden Wirkung erreicht, während die Nebenwirkungen mit steigender Dosierung weiter zunehmen. Daher sollte bei fehlender Wirksamkeit der Behandlung eine Dosiserhöhung unterbleiben.
Außerdem wurde bei Bluthochdruckpatienten kurz-, mittel- und langfristig nachgewiesen, dass Indapamid
– Fettstoffwechsel-neutral ist: Triglyceride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin
– Kohlenhydratstoffwechsel-neutral ist, selbst bei Bluthochdruckpatienten mit gleichzeitigem Diabetes mellitus.

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

Für BI PRETERAX-ARGININ:
Die gleichzeitige Verabreichung von Perindopril und Indapamid verändert die pharmakokinetischen Parameter im Vergleich zur separaten Einnahme nicht.

Für Perindopril:
Perindopril wird bei oraler Einnahme schnell resorbiert und die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb einer Stunde erreicht. Die Plasma-Halbwertzeit von Perindopril beträgt 1 Stunde.
Perindopril ist ein Prodrug. 27% der eingenommen Perindopril-Dosis erreicht den Blutstrom als aktiver Metabolit Perindoprilat.
Zusätzlich zu dem aktiven Perindoprilat, liefert Perindopril fünf Metaboliten, die inaktiv sind. Die höchste Plasmakonzentration von Perindoprilat wird nach 3 – 4 Stunden erreicht.
Da die gebildete Perindoprilatmenge, ebenso wie die Bioverfügbarkeit, durch die Nahrungsaufnahme erniedrigt wird, sollte Perindopril Arginin oral als Einzeldosis am Morgen vor der Mahlzeit eingenommen werden.
Eine lineare Beziehung zwischen der Perindopril-Dosis und dem Plasmaspiegel konnte gezeigt werden.
Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 0,2 l/kg für ungebundenes Perindoprilat. Die Plasmaproteinbindung von Perindoprilat beträgt 20%, prinzipiell zum Angiotensin Conversion Enzym, aber ist konzentrationsabhängig.
Perindoprilat wird über den Harn ausgeschieden und die terminale Halbwertszeit der ungebundenen Fraktion beträgt 17 Stunden, so dass ein Steady State innerhalb von 4 Tagen erreicht wird.
Die Elimination von Perindoprilat ist bei älteren Patienten und auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder renaler Insuffizienz verlangsamt. Eine Dosisanpassung bei renaler Insuffizienz ist, abhängig vom dem Grad der Insuffizienz (Kreatinin Clearance), erwünscht.
Die Dialyseclearance von Perindopril beträgt 70 ml/min.
Bei Zirrhosepatienten ist die Perindopril-Kinetik verändert; die Leberclearance der Muttersubstanz ist um die Hälfte vermindert. Dennoch geht die gebildete Perindoprilatmenge nicht zurück, so dass keine Dosisanpassung erforderlich ist. (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Für Indapamid:
Indapamid wird schnell und vollständig aus dem Verdauungstrakt absorbiert.
Die maximale Plasmakonzentration wird beim Menschen ca. eine Stunde nach oraler Gabe erreicht. Die Plasmaproteinbindung beträgt 79%.
Die Eliminationshalbwertzeit liegt zwischen 14 und 24 Stunden (durchschnittlich 18 Stunden). Die wiederholte Verabreichung verursacht keine Akkumulation. Die Ausscheidung erfolgt im wesentlichen über den Harn (70% der Dosis) und über die Faeces (22%) in Form inaktiver Metaboliten.
Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sind die pharmakokinetischen Parameter unverändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität von BI PRETERAX-ARGININ ist etwas höher als die der Einzelbestandteile. Die Nierenveränderungen scheinen bei der Ratte nicht potenziert zu sein. Gegenüber Perindopril zeigt die Kombination jedoch eine gastrointestinale Toxizität beim Hund und erhöhte maternotoxische Wirkungen bei der Ratte.
Diese unerwünschten Wirkungen treten jedoch erst bei Dosierungen auf, die weit über den zur Therapie angewendeten Dosen liegen.
Präklinische Untersuchungen getrennt für Perindopril und Indapamid durchgeführt, zeigten kein genotoxisches, karzinogenes oder teratogenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (E 470B)
Maltodextrin
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Filmüberzug:
Glycerol (E 422)
Hypromellose (E 464)
Macrogol 6000
Magnesiumstearat (E 470B)
Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

14, 20, 28, 30 oder 50 Tabletten in einem weißen Behältnis aus Polypropylen, ausgestattet mit einem weichen Polyethylenregulierer und einem weichen lichtdurchlässigen weißen Polyethylenstopper, der ein weißes Trockengel enthält.
Packungsgrößen:
1 x 14, 1 x 20, 1 x 28, 1 x 30 oder 1 x 50 Tabletten.
2 x 28, 2 x 30 oder 2 x 50 Tabletten.
3 x 30 Tabletten.
10 x 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

8. Zulassungsnummer

1–26836

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

26. Jänner 2007 / 24. Oktober 2011

10. Stand der Information

Februar 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.