

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BiPreterax N 5 mg/1,25 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 71,33 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weißer, längliche Filmtablette.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen.

BiPreterax N Filmtabletten sind bei Patienten indiziert, deren Blutdruck durch eine Monotherapie mit Perindopril nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Dosierung

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

Wenn möglich, wird eine individuelle Dosistitration mit den Wirkstoffen empfohlen. BiPreterax N 5 mg/ 1,25 mg Filmtabletten sollten gegeben werden, wenn der Blutdruck unter Preterax N 2,5 mg/ 0,625 mg nicht ausreichend kontrolliert ist (wo verfügbar).

Wenn klinisch angemessen, kann ein direkter Wechsel von der Monotherapie auf BiPreterax N 5 mg/ 1,25 mg Filmtabletten in Betracht gezogen werden.

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.4)*

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

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4)*

Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) ist die Behandlung kontraindiziert. Bei Patienten mit einer mäßigen Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min) wird empfohlen, die Therapie mit der adäquaten Dosis der freien Kombination zu beginnen.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance, die größer oder gleich 60 ml/min ist, ist keine Dosisanpassung nötig. Zur normalen ärztlichen Praxis gehört eine regelmäßige Kreatinin- und Kaliumkontrolle.

##### *Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2)*

Bei schwerer Leberfunktionsstörung ist die Behandlung kontraindiziert.

Bei Patienten mit einer mäßigen Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung nötig.

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Perindopril-Arginin/Indapamid bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

BiPreterax N sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

### 4.3 Gegenanzeigen

#### Für Perindopril:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen anderen ACE-Hemmer
- Angioödem (Quincke-Ödem) in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorausgegangenen ACE-Hemmer-Therapie (siehe Abschnitt 4.4)
- Hereditäres / idiopathisches Angioödem
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Gleichzeitige Anwendung von BiPreterax N mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)
- Gleichzeitige Anwendung mit Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit BiPreterax N darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

- Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5)
- Signifikante bilaterale Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei nur einer funktionsfähigen Niere (siehe Abschnitt 4.4)

Für Indapamid:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Sulfonamide
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min)
- Hepatische Enzephalopathie
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Hypokaliämie

Für BiPreterax N:

- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

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

- Dialysepatienten
- Patienten mit unbehandelter, dekompensierter Herzinsuffizienz

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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:

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.

Kaliumsparende Arzneimittel, Kaliumsupplemente oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

Die Kombination von Perindopril mit kaliumsparenden Arzneimitteln, Kaliumsupplementen oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln ist generell nicht empfehlenswert (siehe Abschnitt 4.5).

Neutropenie/Agranulozytose/Thrombozytopenie/Anämie

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne weitere komplizierende Faktoren tritt eine Neutropenie nur selten auf. Perindopril sollte bei Patienten mit kollagenösen vaskulären Erkrankungen, immunsuppressiver Therapie, Allopurinol oder Procainamid oder einer Kombination dieser komplizierenden Faktoren nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden, vor allem, wenn eine Einschränkung der Nierenfunktion besteht. Manche dieser Patienten entwickelten eine schwere Infektion, die in wenigen Fällen nicht auf eine intensive Antibiotikatherapie ansprach. Falls Perindopril bei solchen Patienten angewendet wird, wird geraten, die Anzahl an Leukozyten regelmäßig zu überprüfen und die Patienten anzuhalten, jegliche Anzeichen einer Infektion (z.B. Halsentzündung, Fieber) zu melden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Renovaskuläre Hypertonie

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Hypotonie und Niereninsuffizienz, wenn Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder einer Arterienstenose bei Einzelniere mit ACE-Hemmern behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Diuretika kann ein zusätzlicher Risikofaktor sein. Der Verlust der renalen Funktion kann auch unter nur geringfügigen Änderungen des Serum-Kreatininspiegels auftreten, selbst bei Patienten mit unilateraler Nierenarterienstenose.

Überempfindlichkeit/Angioödem (Quincke-Ödem)

Ein Angioödem des Gesichts, der Gliedmaßen, Lippen, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes wurde in seltenen Fällen bei Patienten, die mit ACE-Hemmern einschließlich Perindopril behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung auftreten. In solchen Fällen muss Perindopril unverzüglich abgesetzt und der Patient angemessen beobachtet werden, um ein vollständiges Abklingen der Symptome sicherzustellen, bevor der Patient entlassen wird. In Fällen, in denen sich das Ödem nur auf das Gesicht und die Lippen beschränkte, war der Verlauf im Allgemeinen ohne Behandlung rückläufig, wobei Antihistaminika hilfreich waren, um die Symptome zu lindern.

In Verbindung mit einem Kehlkopfödem kann das Angioödem tödlich sein. Wenn die Zunge, die Glottis oder der Kehlkopf betroffen sind und somit die Gefahr einer Obstruktion der Luftwege besteht, sollten möglichst schnell geeignete therapeutische Maßnahmen ergriffen werden. Diese können eine subkutane Adrenalinlösung 1:1.000 (0,3 ml bis 0,5 ml) beinhalten und/oder Maßnahmen, um freie Atemwege zu gewährleisten.

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

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

Selten wurde von einem intestinalen Angioödem bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten berichtet. Diese Patienten litten unter abdominalen Schmerzen (mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen); in manchen Fällen trat hierbei vorher kein Angioödem im Gesicht auf und C1-Esterase-Spiegel waren normal. Das Angioödem wurde mit Untersuchungsmethoden einschließlich abdominaler CT-Untersuchung, Ultraschall oder während einer Operation diagnostiziert; die Symptome klangen nach Absetzen des ACE-Hemmers ab. Ein intestinales Angioödem sollte in die Differentialdiagnose von Patienten unter ACE-Hemmern, die unter abdominalen Schmerzen leiden, mit einbezogen werden.

Aufgrund des erhöhten Risikos eines Angioödems ist die Kombination von Perindopril mit Sacubitril/Valsartan kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Perindopril-Dosis begonnen werden. Nach Absetzen der Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf die Therapie mit Perindopril erst 36 Stunden nach der letzten Sacubitril/Valsartan-Dosis begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern mit NEP-Inhibitoren (z. B. Racecadotril), mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Gliptinen (z. B. Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin) kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Gliptinen (z.B. Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin) bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

#### *Anaphylaktoide 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 eine Desensibilisierungstherapie benötigen, vermieden werden, wenn der ACE-Hemmer vorübergehend für mindestens 24 Stunden vor solch einer Behandlung abgesetzt wird.

#### *Anaphylaktoide Reaktionen bei LDL-Apherese*

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

#### *Hämodialyse-Patienten*

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

#### *Primärer Hyperaldosteronismus*

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus reagieren im Allgemeinen nicht auf Antihypertensiva, die das Renin-Angiotensin-System hemmen. Daher wird die Verwendung dieses Arzneimittels nicht empfohlen.

#### *Schwangerschaft*

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

#### *Für Indapamid:*

#### *Hepatische Enzephalopathie*

Bei Leberfunktionsstörungen können Thiaziddiuretika und thiazidverwandte Diuretika, insbesondere wenn der Elektrolythaushalt gestört ist, eine hepatische Enzephalopathie verursachen, die sich zu einem hepatischen Koma entwickeln kann. In diesem Fall muss die Diuretikagabe unverzüglich abgebrochen werden.

#### *Lichtempfindlichkeit*

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

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Für Perindopril und Indapamid:

*Nierenfunktionsstörung*

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

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

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

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

*Hypotonie und Störung des Wasser- und Elektrolyt-Haushalts*

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

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

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

*Kaliumspiegel*

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

*Sonstige Bestandteile*

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

*Natriumspiegel*

BiPreterax N enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Für Perindopril:

*Husten*

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

*Kinder und Jugendliche*

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

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

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

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

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

*Ältere Patienten*

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

*Atherosklerose*

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

*Renovaskuläre Hypertonie*

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

lich ist.

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

*Herzinsuffizienz/schwere Herzinsuffizienz*

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

*Patienten mit Diabetes mellitus*

Bei insulinpflichtigen Diabetikern (mit spontaner Hyperkaliämietendenz) erfolgt der Behandlungsbeginn unter medizinischer Überwachung mit reduzierter Anfangsdosis. Bei Patienten mit Diabetes mellitus, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin vorbehandelt wurden, sollte der Blutzuckerspiegel vor allem während des ersten Behandlungsmonats mit einem ACE-Hemmer engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

*Ethnische Unterschiede*

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

*Chirurgischer Eingriff/Anästhesie*

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

*Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie*

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

*Leberversagen*

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

*Hyperkaliämie*

Erhöhungen des Kaliumspiegels wurden bei einigen Patienten, die ACE-Hemmer einschließlich Perindopril einnahmen, beobachtet. ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Patienten mit Risiko für die Entwicklung einer Hyperkaliämie sind jene mit Niereninsuffizienz, einer Verschlechterung der Nierenfunktion, höherem Alter (> 70 Jahre), nicht eingestelltem Diabetes mellitus oder zwischenzeitlichen Vorkommnissen, besonders Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation, metabolischer Acidose und der gleichzeitigen Einnahme von kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren, Amilorid), Kaliumsupplementen oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln; oder jene Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die zu einer Erhöhung des Kaliumspiegels führen (z.B. Heparin, Cotrimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol, andere ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Acetylsalicylsäure  $\geq 3$  g/Tag, COX-2-Inhibitoren und nichtselektive NSARs, Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus, Trimethoprim) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker. Die Einnahme von Kaliumsupplementen, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln kann, vor allem bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, zu einem signifikanten Anstieg des Kaliumspiegels führen. Eine Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal lebensbedrohende Arrhythmien verursachen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen. Wenn die gleichzeitige Einnahme der o.g. Arzneimittel angemessen erscheint, sollten diese mit Vorsicht angewandt werden und der Serumkaliumspiegel regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

*Für Indapamid:*

*Wasser- und Elektrolyt-Haushalt*

- *Natriumspiegel*

Der Natriumspiegel sollte vor Beginn der Behandlung und dann in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Da ein Absinken des Natriumspiegels anfänglich asymptomatisch verlaufen kann, ist eine regelmäßige Kontrolle unbedingt erforderlich und sollte bei älteren und Zirrhosepatienten häufiger erfolgen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). Jede Diuretikatherapie kann eine Hyponatriämie mit manchmal schwerwiegenden Folgen verursachen. Eine Hyponatriämie in Verbindung mit einer Hypovolämie kann für eine Dehydratation und orthostatische Hypotonie verantwortlich sein. Der damit einhergehende Verlust an Chloridionen kann sekundär zu einer kompensatorischen metabolischen Alkalose führen. Die Inzidenz und der Schweregrad hierfür sind jedoch gering.

- *Kaliumspiegel*

Der Kaliummangel mit Hypokaliämie ist das größte Risiko bei Thiaziddiuretika und thiazidverwandten Diuretika. Hypokaliämie kann Erkrankungen der Muskeln verursachen. Es wurden Fälle von Rhabdomyolyse berichtet, hauptsächlich in Zusammenhang

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

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

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

Wird eine Hypokaliämie diagnostiziert, muss sie korrigiert werden. Eine Hypokaliämie, die in Zusammenhang mit niedrigen Magnesiumkonzentrationen im Serum auftritt, kann therapierefraktär sein, sofern der Magnesiumspiegel im Serum nicht korrigiert wird.

- *Calciumspiegel*

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

- *Magnesiumplasmaspiegel*

Es hat sich gezeigt, dass Thiazide und verwandte Diuretika, einschließlich Indapamid, die Ausscheidung von Magnesium über den Urin erhöhen, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

#### *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 von Alter, Gewicht und Geschlecht des Patienten nach der Cockcroft-Formel angepasst werden:

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

Wobei:

das Alter in Jahren,

das Gewicht in kg

und der Kreatininspiegel in µmol/l ausgedrückt wird.

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

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

#### *Leistungssportler*

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

#### *Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom*

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Zu den Symptomen gehören akut einsetzende verminderte Sehschärfe oder Augenschmerzen, die typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Medikation auftreten. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu einem permanenten Verlust der Sehkraft führen. Als Erstversorgung ist die Medikation so schnell wie möglich abzusetzen. Falls der Augeninnendruck nicht kontrolliert werden kann, müssen unverzüglich medikamentöse oder chirurgische Maßnahmen in Betracht gezogen werden. Zu den Risikofaktoren für ein akutes Winkelverschlussglaukom gehört eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Anamnese.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### *Für Perindopril und Indapamid:*

*Von folgenden Kombinationen wird abgeraten:*

**Lithium:** Reversible Erhöhungen des Serumlithiumspiegels und Toxizität wurden bei gleichzeitiger Einnahme von Lithium und ACE-Hemmern beobachtet. Die Einnahme von Perindopril kombiniert mit Indapamid und Lithium wird nicht empfohlen. Falls die Kombination jedoch unvermeidlich ist, sollte der Lithiumspiegel sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

*Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen:*

- **Baclofen:** Verstärkte blutdrucksenkende Wirkung. Blutdruck überwachen und ggf. die Dosis des Antihypertensivums anpassen.
- **Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) (einschließlich Acetylsalicylsäure  $\geq 3$  g/Tag):** Bei gleichzeitiger Einnahme von ACE-Hemmern mit nichtsteroidalen Antirheumatika (d.h. Acetylsalicylsäure in antiphlogistischer Dosierung, COX-2-Hemmer und nicht-selektive NSAR) kann es zu einer Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung kommen. Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und NSAR kann das Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion erhöhen, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens und eines erhöhten Kaliumspiegels, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion. Diese Kombination sollte vor allem bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten gut hydratisiert sein und die Nierenfunktion sollte nach Beginn der Kombinationstherapie sowie danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

*Folgende Kombinationen erfordern gewisse Vorsichtsmaßnahmen:*

- **Antidepressiva vom Imipramin-Typ (Trizyklika), Neuroleptika:** Verstärkte blutdrucksenkende Wirkung und erhöhtes Risiko einer orthostatischen Hypotonie (additive Wirkung).

*Für Perindopril:*

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

*Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen:*

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Perindopril begonnen werden. Eine Behandlung mit Perindopril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Gliptinen (z. B. Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin) kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

*Arzneimittel, die eine Hyperkaliämie induzieren:*

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit BiPreterax N behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Einige Arzneimittel bzw. therapeutische Klassen können das Risiko für das Auftreten einer Hyperkaliämie erhöhen: Aliskiren, Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, NSAR, Heparine, Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus, Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel erhöht das Risiko für eine Hyperkaliämie. Deshalb wird die Kombination von BiPreterax N mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

*Kontraindizierte Kombinationen (siehe Abschnitt 4.3):*

- **Aliskiren:** Bei Patienten mit Diabetes oder eingeschränkter Nierenfunktion ist das Risiko für das Auftreten einer Hyperkaliämie, einer Verschlechterung der Nierenfunktion sowie für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erhöht.
- **Extrakorporale Behandlungen:** Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt, wie Dialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen (z.B. Polyacrylnitrilmembranen) und Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Apherese mit Dextransulfat sind aufgrund eines erhöhten Risikos schwerer anaphylaktoider Reaktionen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, sollte die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder eine andere Antihypertensiva-Klasse erwogen werden.

*Von folgenden Kombinationen wird abgeraten:*

- **Aliskiren:** Bei allen anderen Patienten - außer Diabetikern oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion - ist das Risiko für das Auftreten einer Hyperkaliämie, einer Verschlechterung der Nierenfunktion sowie für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erhöht (siehe Abschnitt 4.4).
- **Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptor-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-Rezeptor-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 die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten) sollte auf bestimmte Einzelfälle mit engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion, des Kaliumspiegels und des Blutdrucks beschränkt werden (siehe Abschnitt 4.4).
- **Estramustin:** Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten unerwünschter Wirkungen wie z.B. eines Angioödems.

- **Kaliumsparende Diuretika (z.B. Triamteren, Amilorid), Kalium(salze):** Hyperkaliämie (potentiell lebensbedrohlich), vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion (additive Wirkung). Die Kombination von Perindopril mit den oben genannten Arzneimitteln wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Falls dennoch eine Kombinationstherapie angezeigt ist, sollte sie mit Vorsicht angewendet und der Serumkaliumspiegel häufig kontrolliert werden. Zur gleichzeitigen Anwendung von Spironolacton bei Herzinsuffizienz siehe "Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen".

*Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen:*

- **Antidiabetika (Insulin, orale Antidiabetika):** Epidemiologische Studien lassen vermuten, dass die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin, orale Antidiabetika) eine gesteigerte Blutzuckersenkung mit Risiko einer Hypoglykämie verursachen kann. Dieses Phänomen scheint während der ersten Wochen einer Kombinationstherapie und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eher aufzutreten.
- **Diuretika (außer kaliumsparende Diuretika):** Bei Patienten unter einer Diuretikatherapie kann insbesondere bei Volumen- und/oder Salzverlust nach Therapiebeginn mit einem ACE-Hemmer eine übermäßige Blutdrucksenkung auftreten. Mögliche hypotensive Effekte können vermindert werden durch vorheriges Absetzen des Diuretikums oder durch Volumenerhöhung bzw. Salzeinnahme vor Therapiebeginn mit Perindopril in niedrigen Dosen, die langsam und schrittweise 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 (Dosierung zwischen 12,5 mg und 50 mg täglich) und niedrig dosierten ACE-Hemmern: Bei der Behandlung einer Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II bis IV mit einer Ejektions-Fraktion von < 40 % und vorangegangener Therapie mit ACE-Hemmern und Schleifendiuretika besteht das Risiko für eine potentiell lebensbedrohliche Hyperkaliämie, insbesondere bei Nichtbeachten der Verschreibungsempfehlungen für diese Kombination. Vor Therapiebeginn einer solchen Kombination sollten der Kaliumspiegel und die Nierenfunktion überprüft werden. Eine engmaschige Überwachung der Serumkaliumwerte und Kreatininwerte wird einmal wöchentlich im ersten Behandlungsmonat empfohlen, danach monatlich.

*Folgende Kombinationen erfordern gewisse Vorsichtsmaßnahmen:*

- **Antihypertensiva und Vasodilatoren:** Eine gleichzeitige Anwendung dieser Stoffe kann den blutdrucksenkenden Effekt von Perindopril verstärken. Die gleichzeitige Gabe von Nitroglyzerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck noch weiter absenken.
- **Allopurinol, zytostatische oder immunsuppressive Wirkstoffe, systemische Kortikosteroide oder Procainamid:** Die gleichzeitige Anwendung mit ACE-Hemmern kann zu einem erhöhten Leukopenierisiko führen (siehe Abschnitt 4.4).
- **Anästhetika:** ACE-Hemmer können die hypotensive Wirkung von bestimmten Anästhetika erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).
- **Sympathomimetika:** Sympathomimetika können den blutdrucksenkenden Effekt der ACE-Hemmer abschwächen.
- **Gold:** Nitritähnliche Reaktionen (die Symptome beinhalten Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden in seltenen Fällen bei Patienten berichtet, die mit injizierbarem Gold (Natriumaurothiomalat) behandelt werden, bei gleichzeitiger ACE-Hemmer-Therapie einschließlich Perindopril.

*Für Indapamid:*

*Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen:*

- **Torsade de pointes-induzierende Arzneimittel:** Aufgrund des Hypokaliämierisikos sollte Indapamid bei gleichzeitiger Einnahme mit Arzneimitteln, die Torsade de pointes induzieren, mit Vorsicht angewendet werden. Arzneimittel wie z. B., aber nicht beschränkt auf:
  - Klasse-Ia-Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid),
  - Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Dofetilid, Ibutilid, Bretylium, Sotalol),
  - einige Antipsychotika  
Phenothiazine (z. B. Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin), Benzamide (z. B. Amisulprid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid),  
Butyrophenone (z. B. Droperidol, Haloperidol),
  - andere Antipsychotika (z. B. Pimozid),
  - andere Wirkstoffe (z. B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin (i.v.), Halofantrin, Mizolastin, Moxifloxacin, Pentamidin, Sparfloxacin, Vincamin (i.v.), Methadon, Astemizol, Terfenadin).

Prophylaxe und, wenn nötig, Korrektur des niedrigen Kaliumspiegels: Kontrolle des QT-Intervalls.

- **Kaliumspiegel-senkende Arzneimittel:** Amphotericin B (i.v.), Gluco- und Mineralokortikoide (systemisch), Tetracosactid, stimulierende Laxantien: Erhöhtes Risiko der Hypokaliämie (additive Wirkung). Kontrolle und, wenn nötig, Korrektur des Kaliumspiegels. Dies ist insbesondere unter einer Behandlung mit Digitalis zu beachten. Nicht stimulierende Laxantien sollten verwendet werden.
- **Digitalispräparate:** Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie begünstigen die toxischen Nebenwirkungen der Digitalisglykoside. Eine Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels, Magnesiumplasmaspiegels und EKG-Überwachung wird empfohlen, ggf. sollte die Therapie angepasst werden.
- **Allopurinol:** Die gleichzeitige Anwendung mit Indapamid kann die Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

*Folgende Kombinationen erfordern gewisse Vorsichtsmaßnahmen:*

- **Kaliumsparende Diuretika (z.B. Amilorid, Spironolacton, Triamteren):** Auch wenn diese Kombination bei bestimmten Patienten sinnvoll ist, kann es zu Hypokaliämien oder Hyperkaliämien (insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Diabetes) kommen. Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels und EKG, ggf. Anpassung der Therapie.
- **Metformin:** Metformin-bedingte Lactatazidose, ausgelöst durch eine eventuell vorhandene funktionelle Niereninsuffizienz im Zusammenhang mit einer Diuretikatherapie, insbesondere bei einer Behandlung mit Schleifendiuretika. Metformin darf nicht angewendet werden, wenn das Plasmakreatinin 15 mg/l (135 µmol/l) bei Männern bzw. 12 mg/l (110 µmol/l) bei Frauen übersteigt.
- **Jodhaltige Kontrastmittel:** Bei Diuretika-bedingter Dehydratation besteht insbesondere bei Anwendung hoher Dosen jodhaltiger Kontrastmittel ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer akuten Niereninsuffizienz. Rehydratation vor Verabreichung des jodhaltigen Kontrastmittels.
- **Calcium(salze):** Risiko einer Hyperkalzämie durch verminderte Calciumausscheidung im Urin.
- **Ciclosporin, Tacrolimus:** Risiko eines erhöhten Kreatininspiegels ohne Änderung der zirkulierenden Ciclosporinkonzentration, auch bei normalem Salz- und Wasserhaushalt.
- **Kortikosteroide, Tetracosactid (systemisch):** Abschwächung der antihypertensiven Wirkung (Salz- und Wasser-Retention durch Kortikosteroide).

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von BiPreterax N im ersten Schwangerschaftstrimester wird aufgrund der Wirkungsweise der beiden Wirkstoffe dieses Kombinationspräparates nicht empfohlen. Im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist die Anwendung von BiPreterax N kontraindiziert.

Die Anwendung von BiPreterax N wird in der Stillzeit nicht empfohlen. Die Entscheidung über das Abstillen oder Absetzen der Therapie sollte unter Berücksichtigung der Wichtigkeit der Behandlung für die Mutter getroffen werden.

##### Schwangerschaft

###### *Für Perindopril:*

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

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

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

###### *Für Indapamid:*

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Indapamid bei Schwangeren vor. Eine längere Thiazid-Exposition während des dritten Schwangerschaftstrimesters kann zu einem erniedrigten Plasmavolumen bei der Mutter sowie einem verringerten uteroplazentaren Blutfluss führen, wodurch eine fetoplazentare Ischämie und Wachstumsstörungen auftreten können.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Indapamid während der Schwangerschaft vermieden werden.

##### Stillzeit

Die Einnahme von BiPreterax N während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Für Perindopril:

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

Für Indapamid:

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Indapamid/ Metabolite in die Muttermilch übergehen. Es kann zu einer Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamid-Derivaten sowie zu einer Hypokaliämie kommen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Indapamid ist eng mit den Thiaziddiuretika verwandt, die mit einem Rückgang oder sogar einer Unterdrückung des Milchflusses in Verbindung gebracht wurden.

Indapamid wird während der Stillzeit nicht empfohlen.

Fertilität

Für Perindopril und Indapamid:

Studien zur Reproduktionstoxizität bei weiblichen und männlichen Ratten haben keine Auswirkung auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen sind nicht zu erwarten.

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

Für Perindopril, Indapamid sowie BiPreterax N:

Weder die beiden Wirkstoffe noch BiPreterax N haben einen Einfluss auf die Aufmerksamkeit, aber bei bestimmten Patienten können im Zusammenhang mit dem Absinken des Blutdrucks individuelle Reaktionen auftreten, vor allem zu Beginn der Behandlung oder bei Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln.

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

**4.8 Nebenwirkungen**

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Perindopril hemmt die Achse Renin-Angiotensin-Aldosteron und kann zur Reduktion des durch Indapamid induzierten Kaliumverlusts führen. Bei 4 % der mit BiPreterax N behandelten Patienten kam es zu einer Hypokaliämie (Kaliumspiegel < 3,4 mmol/l).

Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind:

- Für Perindopril: Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesie, Geschmacksstörungen, Sehstörungen, Vertigo, Tinnitus, Hypotonie, Husten, Dyspnoe, abdominale Schmerzen, Verstopfung, Dyspepsie, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Pruritus, Ausschlag, Muskelspasmen und Asthenie.
- Für Indapamid: Hypokaliämie, Überempfindlichkeitsreaktionen, vor allem seitens der Haut, bei Patienten mit einer Prädisposition für allergische und asthmatische Reaktionen sowie makulopapulöse Ausschläge.

b) Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

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

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

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit	
		Perindopril	Indapamid
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Rhinitis	sehr selten	-
Endokrine Erkrankungen	Syndrom der inadäquaten Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (SIADH)	selten	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie	gelegentlich*	-
	Agranulozytose (siehe Abschnitt 4.4)	sehr selten	sehr selten
	aplastische Anämie	-	sehr selten
	Panzytopenie	sehr selten	-
	Leukopenie	sehr selten	sehr selten
	Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4)	sehr selten	-
	hämolytische Anämie	sehr selten	sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4)	sehr selten	sehr selten
	Überempfindlichkeitsreaktionen (v.a. seitens der Haut, bei Patienten mit allergischer und asthmatischer Prädisposition)	-	häufig

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit	
		Perindopril	Indapamid
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie	-	häufig
	Hypoglykämie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	gelegentlich*	-
	Hyperkaliämie, bei Absetzen der Therapie reversibel (siehe Abschnitt 4.4)	gelegentlich*	-
	Hyponatriämie (siehe Abschnitt 4.4)	gelegentlich*	gelegentlich
	Hypochlorämie	-	selten
	Hypomagnesiämie	-	selten
	Hyperkalzämie	-	sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen	gelegentlich	-
	Depression	gelegentlich*	-
	Schlafstörungen	gelegentlich	-
	Verwirrtheit	sehr selten	-
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	häufig	-
	Kopfschmerzen	häufig	selten
	Parästhesie	häufig	selten
	Geschmacksstörungen	häufig	-
	Schläfrigkeit	gelegentlich*	-
	Synkope	gelegentlich*	nicht bekannt
	Schlaganfall, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	sehr selten	-
	Möglichkeit des Auftretens einer hepatischen Enzephalopathie im Falle einer Leberinsuffizienz (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	-	nicht bekannt
Augenerkrankungen	Sehverschlechterung	häufig	nicht bekannt
	Myopie (Kurzsichtigkeit) (siehe Abschnitt 4.4)	-	nicht bekannt
	Akutes Winkelverschlussglaukom	-	nicht bekannt
	Choroidaler Erguss	-	nicht bekannt
	verschwommenes Sehen	-	nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	häufig	selten
	Tinnitus	häufig	-
Herzkrankungen	Palpitationen	gelegentlich*	-
	Tachykardie	gelegentlich*	-
	Angina pectoris (siehe Abschnitt 4.4)	sehr selten	-
	Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern)	sehr selten	sehr selten
	Myokardinfarkt, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	sehr selten	-
	Torsade de pointes (potenziell tödlich verlaufend, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	-	nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hypotonie (und Folgeerscheinungen einer Hypotonie) (siehe Abschnitt 4.4)	häufig	sehr selten
	Vaskulitis	gelegentlich*	-
	Flush	selten*	-
	Raynaud-Phänomen	nicht bekannt	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten (siehe Abschnitt 4.4)	häufig	-
	Dyspnoe	häufig	-
	Bronchospasmus	gelegentlich	-
	eosinophile Pneumonie	sehr selten	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	abdominale Schmerzen	häufig	-
	Verstopfung	häufig	selten
	Diarrhoe	häufig	-
	Dyspepsie	häufig	-
	Übelkeit	häufig	selten
	Erbrechen	häufig	gelegentlich
	Mundtrockenheit	gelegentlich	selten
	Pankreatitis	sehr selten	sehr selten

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit	
		Perindopril	Indapamid
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4)	sehr selten	nicht bekannt
	veränderte Leberfunktion	-	sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	häufig	-
	Ausschlag	häufig	-
	makulopapulöser Ausschlag	-	häufig
	Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4)	gelegentlich	sehr selten
	Angioödem (siehe Abschnitt 4.4)	gelegentlich	sehr selten
	Purpura	-	gelegentlich
	Hyperhidrosis	gelegentlich	-
	Lichtempfindlichkeitsreaktionen	gelegentlich*	nicht bekannt
	Pemphigoid	gelegentlich*	-
	Verschlimmerung einer Psoriasis	selten*	-
	Erythema multiforme	sehr selten	-
	toxische epidermale Nekrolyse	-	sehr selten
	Stevens-Johnson-Syndrom	-	sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelspasmen	häufig	nicht bekannt
	mögliche Verschlechterung eines vorbestehenden akuten systemischen Lupus erythematodes	-	nicht bekannt
	Arthralgie	gelegentlich*	-
	Myalgie	gelegentlich*	nicht bekannt
	Muskelschwäche	-	nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenversagen	gelegentlich	sehr selten
	Anurie/Oligurie	selten*	-
	akutes Nierenversagen	selten	-
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	erektile Dysfunktion	gelegentlich	gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	häufig	-
	Brustschmerzen	gelegentlich*	-
	Unwohlsein	gelegentlich*	-
	peripheres Ödem	gelegentlich*	-
	Fieber	gelegentlich*	-
	Ermüdung	-	selten
Untersuchungen	Blutharnstoff erhöht	gelegentlich*	-
	Kreatinin im Blut erhöht	gelegentlich*	-
	Bilirubin im Blut erhöht	selten	-
	Leberenzymwerte erhöht	selten	nicht bekannt
	Hämoglobin und Hämatokrit erniedrigt (siehe Abschnitt 4.4)	sehr selten	-
	Glucose im Blut erhöht	-	nicht bekannt
	Harnsäure im Blut erhöht	-	nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Verlängerung des QT-Intervalls im EKG (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	-	nicht bekannt
	Stürze	gelegentlich*	-

\* Die Häufigkeiten wurden anhand von Daten aus klinischen Studien für unerwünschte Ereignisse aus Spontanberichten berechnet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In klinischen Phase II und Phase III - Studien, die Indapamid 1,5 mg und 2,5 mg verglichen, zeigte die Analyse der Kaliumplasma-spiegel einen dosisabhängigen Effekt von Indapamid:

- Indapamid 1,5 mg: Kaliumplasma-spiegel < 3,4 mmol/l wurde bei 10% der Patienten und ein Wert von < 3,2 mmol/l bei 4% der Patienten nach einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Wochen beobachtet. Nach 12-wöchiger Therapie betrug die durchschnittliche Abnahme des Kaliumplasma-spiegels 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: Kaliumplasma-spiegel < 3,4 mmol/l wurde bei 25% der Patienten und ein Wert von < 3,2 mmol/l bei 10% der Patienten nach einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Wochen beobachtet. Nach 12-wöchiger Therapie betrug die durchschnittliche Abnahme des Kaliumplasma-spiegels 0,41 mmol/l.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit.

Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

##### Symptome

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).

##### Behandlung

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

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

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Perindopril und Diuretika, ATC Code: C09BA04

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

#### Wirkmechanismus

##### Für BiPreterax N:

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

##### Für Perindopril:

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

Daraus folgt:

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

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

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

Perindopril reduziert die Herzarbeit:

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

In Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz konnte Folgendes nachgewiesen werden:

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

Auch die Ergebnisse der Belastungstests waren verbessert.

##### Für Indapamid:

Indapamid ist ein Sulfonamidderivat mit Indolring und pharmakologisch mit den Thiaziddiuretika verwandt. Indapamid hemmt die Natriumrückresorption im distalen Tubulus. Es führt zu einer vermehrten Natrium- und Chloridausscheidung und in geringerem

Umfang auch zu einer vermehrten Kalium- und Magnesiumausscheidung im Urin. Dadurch verstärkt es die Diurese und wirkt blutdrucksenkend.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

##### *Für BiPreterax N:*

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

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

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

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

Ein besserer Effekt auf den LVMI wurde mit höheren Dosierungen von Perindopril/Indapamid erreicht, als für Preterax N 2,5 mg/0,625 mg und BiPreterax N 5 mg/1,25 mg zugelassen sind.

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

##### *Für Perindopril:*

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

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

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

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

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

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

Bei Bedarf führt die zusätzliche Anwendung eines Thiaziddiuretikums zu einer additiven Synergie.

Die Kombination eines ACE-Hemmers und eines Thiaziddiuretikums vermindert darüber hinaus das bei Anwendung eines Diuretikums bestehende Hypokaliämierisiko.

##### *Für Indapamid:*

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

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

Indapamid reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Bei Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen wird bei einer bestimmten Dosis ein Plateauwert der blutdrucksenkenden Wirkung erreicht, während die Nebenwirkungen mit steigender Dosierung weiter zunehmen. Daher sollte bei fehlender Wirksamkeit eine Dosiserhöhung unterbleiben.

Außerdem wurde bei Bluthochdruckpatienten kurz-, mittel- und langfristig nachgewiesen, dass Indapamid

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

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

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

Die ONTARGET-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgesichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die VA NEPHRON-D-Studie wurde

bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

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

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

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

#### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten für die Behandlung von Kindern mit BiPreterax N vor.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Für BiPreterax N:

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

#### Für Perindopril:

##### Resorption und Bioverfügbarkeit

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

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

##### Verteilung

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

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

##### Biotransformation

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

##### Elimination

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

##### Linearität/Nicht-Linearität

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

##### Spezielle Patientengruppen

###### Ältere Patienten

Die Elimination von Perindoprilat ist bei älteren Patienten und auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz verlangsamt.

###### Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist, abhängig vom dem Grad der Insuffizienz (Kreatinin-Clearance), wünschenswert.

###### Dialysepatienten

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

###### Zirrhosepatienten

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

#### Für Indapamid:

##### Resorption

Indapamid wird schnell und vollständig aus dem Verdauungstrakt absorbiert.

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

### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt 79 %.

### Biotransformation und Elimination

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

### Spezielle Patientengruppen

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sind die pharmakokinetischen Parameter unverändert.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Präklinische Untersuchungen, getrennt für Perindopril und Indapamid durchgeführt, zeigten kein genotoxisches oder karzinogenes Potential. Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben keine Anzeichen einer Embryotoxizität oder Teratogenität. Auch die Fertilität war nicht beeinträchtigt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### *Kern:*

Lactose-Monohydrat

Magnesiumstearat (E470B)

Maltodextrin

Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

#### *Filmüberzug:*

Glycerol (E422)

Hypromellose (E464)

Macrogol 6000

Magnesiumstearat (E470B)

Titandioxid (E171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

14, 20, 28, 30, 50 Filmtabletten in weißen Polypropylenröhrchen, ausgestattet mit einem Durchflussverminderer aus Polyethylen geringer Dichte und einem weiß-opaken Polyethylen-Verschluss geringer Dichte, der ein weißes Trockenmittel enthält.

Packungsgrößen:

1 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

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex  
Frankreich

*Örtlicher Vertreter:*

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

65688.00.00

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

12.07.2007 / 24.10.2011

## 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig