

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 1,669 mg Perindopril, entsprechend 2 mg Perindopril-Erbumin und 0,625 mg Indapamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 60,95 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer kapselförmige Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe und der Prägung "L" auf beiden Seiten der Bruchkerbe; Rückseite ohne Prägung.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die übliche Dosis ist eine Tablette *Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten* pro Tag als Einzeldosis, vorzugsweise morgens und vor einer Mahlzeit. Wenn nach einer Behandlungsdauer von 1 Monat keine Blutdruckregulation erzielt wurde, kann die Dosis verdoppelt werden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

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

Eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4)

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

Bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min) sollte die Höchstdosis von einer Tablette *Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten* pro Tag nicht überschritten werden.

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2)

Die Behandlung ist bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion kontraindiziert.

Bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Perindopril-Erbumin/Indapamid bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. *Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten* darf bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

ratiopharm

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

Im Zusammenhang mit Perindopril

- Überempfindlichkeit gegen Perindopril oder irgendeinen anderen ACE-Hemmer
- Vorgeschichte eines Angioödems (Quincke-Ödems) im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer-Therapie (siehe Abschnitt 4.4)
- Hereditäres/idiopathisches Angioödem
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Gleichzeitige Anwendung von Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Perindopril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch 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).

Im Zusammenhang mit Indapamid

- Überempfindlichkeit gegen Indapamid oder anderen Sulfonamiden
- Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min)
- Hepatische Enzephalopathie
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion
- Hypokaliämie

Im Zusammenhang mit Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Wegen unzureichender Erfahrung mit der Behandlung sollte Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten nicht bei den folgenden Patientengruppen angewendet werden:

- Dialyse-Patienten
- Patienten mit unbehandelter dekompensierter Herzinsuffizienz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

Gemeinsam für Perindopril und Indapamid

Für die niedrig dosierte Kombination aus Perindopril und Indapamid wurde im Vergleich zu den niedrigsten zugelassenen Dosen der einzelnen Monokomponenten außer in Bezug auf Hypokaliämien keine relevante Reduktion an unerwünschten Arzneimittelwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei gleichzeitiger Exposition eines Patienten mit zwei für ihn neuen Antihypertensiva ist ein vermehrtes Auftreten idiosynkratischer Reaktionen nicht auszuschließen. Um dieses Risiko zu minimieren, ist der Patient engmaschig zu überwachen.

Lithium

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

Im Zusammenhang mit Perindopril

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.

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

ratiopharm

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

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

Bei mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern einschließlich von Perindopril behandelten Patienten wurde in seltenen Fällen ein Angioödem von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx beschrieben, das zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten kann (siehe Abschnitt 4.8). In einem solchen Fall ist die Behandlung mit Perindopril unverzüglich zu beenden und der Patient ist angemessen zu überwachen. Es ist sicher zu stellen, dass die Symptome vollständig abgeklungen sind, bevor der Patient entlassen wird. In Fällen, in denen die Schwellung auf Gesicht und Lippen begrenzt war, klang die Störung im Allgemeinen ohne Behandlung ab, allerdings waren Antihistaminika zur Symptomlinderung hilfreich.

Ein mit einem Larynxödem verbundenes Angioödem kann tödlich verlaufen. In Fällen mit Beteiligung von Zunge, Glottis oder Larynx, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer Verlegung der Atemwege besteht, ist unverzüglich eine geeignete Behandlung einzuleiten. Diese kann die subkutane Verabreichung von Adrenalin in einer Konzentration von 1:1 000 (0,3 ml bis 0,5 ml) und/oder Maßnahmen zum Freihalten der Atemwege umfassen.

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

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

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

Aufgrund des erhöhten Risikos eines Angioödems ist die Kombination von Perindopril mit Sacubitril/Valsartan kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis Perindopril begonnen werden. Nach Absetzen der Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf die Therapie mit Perindopril erst 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan 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 im Rahmen einer Desensibilisierung

In vereinzelten Fällen wurde von Patienten, die während einer Desensibilisierung mit Hymenopteren-(Bienen-, Wespen-)Venom eine Behandlung mit einem ACE-Hemmer erhielten, über anhaltende, lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen berichtet. ACE-Hemmer sind bei allergischen Patienten, die eine Desensibilisierung erhalten, mit Vorsicht zu verwenden und bei Patienten, die eine Venom-Immuntherapie erhalten, zu vermeiden.

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

ratiopharm

Allerdings ließen sich derartige Reaktionen bei Patienten, die sowohl einen ACE-Hemmer als auch eine Desensibilisierungstherapie benötigen, durch ein vorübergehendes Absetzen des ACE-Hemmers über mindestens 24 Stunden vor der Behandlung vermeiden.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese

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

Hämodialyse-Patienten

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

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).

Im Zusammenhang mit 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.

Photosensitivität

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

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gemeinsam für Perindopril und Indapamid

Einschränkung der Nierenfunktion

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

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

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

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

Hypotonie und Flüssigkeits- und Elektrolytmangel

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

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

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

ratiopharm

Eine vorübergehende Hypotonie ist keine Kontraindikation für ein Fortsetzen der Behandlung. Wenn ein zufriedenstellendes Blutvolumen und ein zufriedenstellender Blutdruck wiederhergestellt wurden, kann die Behandlung entweder in niedrigerer Dosis oder mit nur einem Bestandteil wieder aufgenommen werden.

Kalium-Spiegel

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

Im Zusammenhang mit Perindopril

Husten

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

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perindopril bei Kindern und Jugendlichen, allein oder in Kombination, wurden nicht nachgewiesen.

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

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

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

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

Ältere Patienten

Vor Behandlungsbeginn sollten die Nierenfunktion und die Kaliumspiegel kontrolliert werden. Die Anfangsdosis wird später entsprechend der Blutdruckreaktion angepasst, insbesondere bei Flüssigkeits- und Wassermangel, um eine plötzliche Hypotonie zu vermeiden.

Arteriosklerose

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

Renovaskuläre Hypertonie

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

Wenn *Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten* an Patienten mit bekannter Nierenarterienstenose oder Verdacht auf eine Nierenarterienstenose verordnet wird, sollte die Behandlung in niedriger Dosis im Krankenhaus begonnen und die Nierenfunktion und die Kalium-Spiegel überwacht werden, da sich bei einigen Patienten eine funktionelle Niereninsuffizienz ausgebildet, die nach Absetzen der Behandlung reversibel war.

Herzinsuffizienz/schwere Herzinsuffizienz

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

Bei Patienten mit Diabetes mellitus, die zuvor mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt wurden, ist der Blutzucker engmaschig zu kontrollieren. Dies gilt insbesondere im Verlauf des ersten Behandlungsmonats mit einem ACE-Hemmer (siehe Abschnitt 4.5).

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

ratiopharm

Ethnische Unterschiede

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

Operationen/Anästhesien

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

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

Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

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

Leberinsuffizienz

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

Hyperkaliämie

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 Azidose und der gleichzeitigen Einnahme von kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren, Amilorid, usw.), 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 ≥ 3 g/Tag, COX-2-Inhibitoren und nichtselektive NSAR, 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 sollen 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).

Im Zusammenhang mit Indapamid

Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewicht

Natrium-Spiegel

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

Kalium-Spiegel

Ein Kalium-Mangel mit Hypokaliämie ist ein größeres Risiko bei Thiazid-Diuretika und Thiazid-verwandten Diuretika. Hypokaliämie kann Erkrankungen der Muskeln verursachen. Es wurden Fälle von Rhabdomyolyse berichtet, hauptsächlich in Zusammenhang mit schwerer Hypokaliämie. In einigen Hochrisiko-Populationen wie bei älteren und/oder mangelernährten Patienten (und zwar unabhängig davon, ob diese mehrere Arzneimittel einnehmen) sowie auch bei Zirrhose-Patienten mit Ödemen und Aszites, Koronar-Patienten und Patienten mit Herzinsuffizienz ist das Risiko des Auftretens erniedrigter Kalium-Spiegel (< 3,4 mmol/l) zu vermeiden.

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

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

ratiopharm

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

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

Festgestellte niedrige Kalium-Spiegel müssen korrigiert werden. Eine Hypokaliämie, die in Zusammenhang mit niedrigen Magnesiumkonzentrationen im Serum auftritt, kann therapierefraktär sein, sofern der Magnesiumspiegel im Serum nicht korrigiert wird.

Calcium-Spiegel

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

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 Abschnitte 4.5 und 4.8).

Blutzucker

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

Harnsäure

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

Nierenfunktion und Diuretika

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

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

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

mit: Alter in Jahren

Körpergewicht in kg

Kreatinin-Plasmaspiegel in µmol/l

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

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

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelblockglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelblockglaukom führen kann.

Die Symptome schließen das akute Auftreten einer verringerten Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und setzen typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung ein. Ein unbehandeltes akutes Winkelblockglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die primäre Behandlung stellt das schnellstmögliche Absetzen der Arzneimittel-Gabe dar. Eine rasche medikamentöse oder chirurgische Behandlung kann in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelblockglaukoms können bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

Sportler

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

Sonstiger Bestandteil

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten nicht einnehmen.

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

ratiopharm

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gemeinsam für Perindopril und Indapamid

Nicht empfohlene Kombinationen

Lithium:

Während der gleichzeitigen Verabreichung von Lithium und ACE-Hemmern wurden reversible Anstiege der Lithium-Serumkonzentrationen und eine Zunahme der Toxizität beschrieben. Die Anwendung der Kombination aus Perindopril und Indapamid mit Lithium wird nicht empfohlen. Sollte sich die Kombination als notwendig erweisen, muss der Lithium-Serumspiegel sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

Baclofen:

Verstärkte blutdrucksenkende Wirkung. Blutdruck überwachen und falls erforderlich die Dosis des Antihypertensivums anpassen.

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) (einschließlich Acetylsalicylsäure \geq 3 g/Tag):

Bei gleichzeitiger Verabreichung von ACE-Hemmern mit nicht-steroidalen Antirheumatika (d. h. Acetylsalicylsäure in antiphlogistischer Dosierung, COX-2-Hemmer und nicht-selektive NSAR) kann es zu einer Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung kommen. Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und NSAR kann zu einem erhöhten Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion führen, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens. Außerdem kann es insbesondere bei Patienten mit vorbestehender schlechter Nierenfunktion zu einem Anstieg der Kalium-Serumspiegel kommen. Die Kombination ist besonders bei älteren Patienten mit Vorsicht zu verabreichen. Die Patienten müssen angemessen hydriert werden und es ist darauf zu achten, nach Beginn der gleichzeitigen Behandlung sowie anschließend regelmäßig die Nierenfunktion zu kontrollieren.

Kombinationen, die eine gewisse Vorsicht erfordern

Imipramin-artige Antidepressiva (Trizyklika), Neuroleptika:

Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung und erhöhtes Risiko für eine orthostatische Hypotonie (additive Wirkung).

Im Zusammenhang mit 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 und 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 Perindopril 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 Perindopril 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).

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

ratiopharm

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 (potenziell lebensbedrohlich), vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion (additive hyperkaliämische 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.

Kombinationen, die eine gewisse Vorsicht erfordern

- **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, Zytostatika oder Immunsuppressiva, systemische Kortikosteroide oder Procainamid:** Die gleichzeitige Anwendung mit ACE-Hemmern kann das Risiko für eine Leukopenie erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).
- **Anästhetika:** ACE-Hemmer können die blutdrucksenkende Wirkung bestimmter Anästhetika verstärken (siehe Abschnitt 4.4).
- **Sympathomimetika:** Sympathomimetika können den blutdrucksenkenden Effekt der ACE-Hemmer abschwächen.
- **Gold:** In seltenen Fällen wurden bei Patienten, die eine Behandlung mit injizierbarem Gold (Natrium-Aurothiomalat) und gleichzeitig einen ACE-Hemmer wie Perindopril erhielten, nitritoide Reaktionen (mit Symptomen wie Gesichtsfushing, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) beobachtet.

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

ratiopharm

Im Zusammenhang mit Indapamid

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

- **Arzneimittel, die Torsade de pointes induzieren:**
Wegen des Hypokaliämie-Risikos sollte Indapamid mit Vorsicht verwendet werden, wenn es mit Arzneimitteln kombiniert wird, die Torsade de pointes induzieren. 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 (Droperidol, Haloperidol),
andere Antipsychotika (z. B. Pimozid);
 - andere Substanzen (z. B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin (i. v.), Halofantrin, Mizolastin, Moxifloxacin, Pentamidin, Sparfloxacin, Vincamin (i. v.), Methadon, Astemizol, Terfenadin).

Niedrige Kalium-Spiegel sind zu vermeiden und falls erforderlich zu korrigieren: Überwachung des QT-Intervalls.

- **Arzneimittel, die die Kalium-Spiegel senken:** Amphotericin B (i.v.-Gabe), Glukokortikoide und Mineralokortikoide (systemische Verabreichung), Tetracosactide, stimulierende Laxantien: Erhöhtes Risiko für niedrige Kalium-Spiegel (additive Wirkung). Überwachung der Kalium-Spiegel und falls notwendig Korrektur. Besondere Vorsicht ist bei einer Behandlung mit Digitalis geboten. Es sollten nicht-stimulierende Laxantien 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.

Kombinationen, die eine gewisse Vorsicht erfordern

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten im ersten Schwangerschaftstrimester wird aufgrund der Wirkungsweise der beiden Wirkstoffe dieses Kombinationspräparates nicht empfohlen. Im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist die Anwendung von Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten kontraindiziert.

Die Anwendung von Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten 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

Im Zusammenhang mit Perindopril

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

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

ratiopharm

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

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

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

Im Zusammenhang mit Indapamid

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Indapamid bei Schwangeren vor.

Die längerfristige Exposition mit Thiaziden im 3. Schwangerschaftstrimenon kann das mütterliche Plasmavolumen und den uteroplazentalen Blutfluss vermindern. Dadurch kann es zu einer fetoplazentalen Ischämie und Wachstumsverzögerung kommen.

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 *Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten* während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Im Zusammenhang mit Perindopril

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von *Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten* in der Stillzeit vorliegen, wird *Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten* nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Im Zusammenhang mit Indapamid

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 Thiazid-Diuretika verwandt, die in der Stillzeit mit einer verminderten Milchproduktion oder sogar einer Unterdrückung der Milchproduktion verbunden waren.

Indapamid wird während der Stillzeit nicht empfohlen.

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

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

Die beiden einzelnen Wirkstoffe oder ihre Kombination in *Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten* haben keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten kann es jedoch zu individuellen Reaktionen im Zusammenhang mit einem niedrigen Blutdruck kommen, und zwar insbesondere zu Beginn der Behandlung oder im Zusammenhang mit einer anderen blutdrucksenkenden Medikation.

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

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

ratiopharm

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Verabreichung von Perindopril hemmt die Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse und reduziert tendenziell den durch Indapamid verursachten Kalium-Verlust. Bei 2 % der mit *Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten* behandelten Patienten tritt eine Hypokaliämie auf (Kalium-Spiegel < 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

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien und/oder nach Markteinführung beobachtet und wurden nach den folgenden Häufigkeiten eingeteilt:

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

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit	
		Perindopril	Indapamid
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Rhinitis	sehr 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
	Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4)	sehr selten	sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen (v.a. seitens der Haut, bei Patienten mit allergischer und asthmatischer Prädisposition)	-	häufig
Endokrine Erkrankungen	Syndrom der inadäquaten Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (SIADH)	selten	-
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	-
	Schlafstörungen	gelegentlich	-
	Depression	gelegentlich*	-

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mgratiopharm

Tabletten

	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
	akute 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	-
Herzerkrankungen	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 (potentiell 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

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mgratiopharm

Tabletten

	Mundtrockenheit	gelegentlich	selten
	Pankreatitis	sehr selten	sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4)	sehr selten	nicht bekannt
	veränderte Leberfunktion	-	sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	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
	Rhabdomyolyse	-	nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenversagen	gelegentlich	sehr selten
	akutes Nierenversagen	selten	-
	Anurie/Oligurie	selten*	-
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	erektiler 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

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

ratiopharm

	Harnsäure im Blut erhöht	-	nicht bekannt
	Verlängerung des QT-Intervalls im EKG (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	-	nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	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 Kaliumplasmaspiegel einen dosisabhängigen Effekt von Indapamid:

- Indapamid 1,5 mg: Kaliumplasmaspiegel < 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 Kaliumplasmaspiegels 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: Kaliumplasmaspiegel < 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 Kaliumplasmaspiegels 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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

Die erste Maßnahme ist eine schnelle Elimination des aufgenommenen Präparats/der Präparate durch eine Magenspülung und/oder die Verabreichung von Aktivkohle. Anschließend wird in einem spezialisierten Zentrum das Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewicht wiederhergestellt, bis die Werte wieder im Normbereich liegen.

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Perindopril und Diuretika, ATC-Code: C09BA04

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten ist eine Kombination aus Perindopril-Erbumin-Salz, einem Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, und Indapamid, einem Chlorosulfamoyl-Diuretikum. Seine pharmakologischen Eigenschaften leiten sich aus denen der separat eingenommenen Einzelsubstanzen sowie aus der additiven synergistischen Wirkung der Kombination der beiden Substanzen ab.

Wirkmechanismus

Im Zusammenhang mit *Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten*

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten erzielt eine additive Synergie der blutdrucksenkenden Wirkungen der beiden Bestandteile.

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

ratiopharm

Im Zusammenhang mit Perindopril

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

Dies führt zu einer:

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

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

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

Perindopril verringert die Arbeit des Herzens über:

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

Studien an Patienten mit Herzinsuffizienz zeigten:

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

Zusätzlich ergab sich eine Verbesserung in Belastungstests.

Im Zusammenhang mit Indapamid

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Im Zusammenhang mit Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten übt bei Patienten mit Hypertonie unabhängig vom Alter eine dosisabhängige antihypertensive Wirkung auf den diastolischen und systolischen arteriellen Blutdruck im Liegen oder Stehen aus. Diese antihypertensive Wirkung bleibt über 24 Stunden erhalten. Die Blutdruckreduktion wird innerhalb von weniger als einem Monat erzielt und zeigt keine Tachyphylaxie. Eine Beendigung der Behandlung ist nicht mit einem Rebound verbunden. In klinischen Studien hatte die gleichzeitige Verabreichung von Perindopril und Indapamid im Vergleich zur alleinigen Verabreichung der Einzelsubstanzen eine synergistische antihypertensive Wirkung. Die Auswirkungen der niedrig-dosierten Kombination Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurden nicht untersucht.

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

In der PICXEL-Studie wurden Patienten mit Hypertonie und LVH (definiert als linksventrikulärer Masseindex [LVMI] > 120 g/m² bei Männern und > 100 g/m² bei Frauen) randomisiert einer 1-jährigen Behandlung mit Perindopril 2 mg/Indapamid 0,625 mg oder Enalapril 10 mg einmal täglich zugeteilt. Die Dosis wurde auf der Grundlage der erzielten Blutdruckregulation angepasst, und zwar bis auf 8 mg Perindopril plus 2,5 mg Indapamid oder 40 mg Enalapril einmal täglich. Nur 34 % der Patienten blieben bei der Behandlung mit Perindopril 2 mg/Indapamid 0,625 mg (gegenüber 20 % für Enalapril 10 mg).

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

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

ratiopharm

Mit höheren als den zugelassenen Dosen von Perindopril/Indapamid in *Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten* und *Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 4 mg/1,25 mg Tabletten* wurde eine bessere Wirkung auf den LVMI erzielt.

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

Im Zusammenhang mit Perindopril

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

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

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

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

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

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

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

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

Im Zusammenhang mit Indapamid

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

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

Indapamid verringert eine linksventrikuläre Hypertrophie.

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

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

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

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

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

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

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

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

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit 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).

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

ratiopharm

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten für die Behandlung von Kindern mit *Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten* vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Zusammenhang mit *Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten*

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

Im Zusammenhang mit Perindopril

Resorption und Bioverfügbarkeit

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

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

Verteilung

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

Biotransformation

Perindopril ist ein Prodrug. 27 % der verabreichten Perindopril-Dosis erreichen das Blut in Form des aktiven Metaboliten Perindoprilat. Neben dem aktiven Perindoprilat bildet Perindopril 5 Metaboliten, die alle inaktiv sind. Die maximale Plasmakonzentration von Perindoprilat wird innerhalb von 3 bis 4 Stunden erzielt.

Elimination

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

Linearität/Nicht-Linearität

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

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten und bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz ist die Elimination von Perindoprilat verringert.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Niereninsuffizienz ist abhängig vom Ausmaß der Beeinträchtigung (Kreatinin-Clearance) eine Dosisanpassung wünschenswert.

Dialysepatienten

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

Zirrhosepatienten

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

Im Zusammenhang mit Indapamid

Resorption

Indapamid wird schnell und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Beim Menschen wird die maximale Plasmakonzentration etwa 1 Stunde nach oraler Verabreichung des Präparats erzielt.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt 79 %.

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

ratiopharm

Biotransformation und Elimination

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

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz unverändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten weist eine etwas höhere Toxizität auf als seine Bestandteile. Renale Manifestationen bei der Ratte scheinen nicht verstärkt zu werden. Allerdings bewirkt die Kombination beim Hund eine gastrointestinale Toxizität und bei der Ratte scheinen die toxischen Wirkungen auf das Muttertier (im Vergleich zu Perindopril) verstärkt zu sein. Diese unerwünschten Effekte treten jedoch unter Dosen auf, die gegenüber den verwendeten therapeutischen Dosen einen sehr ausgeprägten Sicherheitsbereich bedeuten.

Separat zu Perindopril und Indapamid durchgeführte präklinische Studien zeigten kein genotoxisches oder kanzerogenes 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

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in PA-ALU-PVC/ALU-Blistern verpackt.
Packungsgrößen: 30 und 90 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

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

ratiopharm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

73147.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. April 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Februar 2013

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

ratiopharm

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

Für *Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten* wurde keine Bioäquivalenzstudie durchgeführt. Nachfolgend wird die Bioverfügbarkeitsuntersuchung von *Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 4 mg/1,25 mg Tabletten* dokumentiert.

Es darf hier gemäß der CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamem Bestandteil und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen.

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 4 mg/1,25 mg Tabletten

Für *Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 4 mg/1,25 mg Tabletten* wurde im Jahr 2005 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 31 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Perindopril nach Einmalgabe von 2 Tabletten (nüchtern) *Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 4 mg/1,25 mg Tabletten* bzw. 2 Tabletten Referenzpräparat:

	<i>Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 4 mg/1,25 mg Tabletten (MW ± SD)</i>	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	81,88 ± 27,11	83,43 ± 21,31
t _{max} [h]	0,683 ± 0,326	0,672 ± 0,132
AUC _{0-t} [h x ng/ml]	90,37 ± 30,31	91,83 ± 27,76
AUC _{0-∞} [h x ng/ml]	91,96 ± 30,71	93,44 ± 28,00

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

ratiopharm

- C_{\max} maximale Plasmakonzentration
 t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (ermittelt als Median)
 AUC_{0-t} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve berechnet von der ersten Einnahme bis zur Einnahme zum Zeitpunkt t
 $AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve berechnet von der ersten Einnahme bis zur Einnahme zum Zeitpunkt $t=\infty$
 MW arithmetischer Mittelwert
 SD Standardabweichung

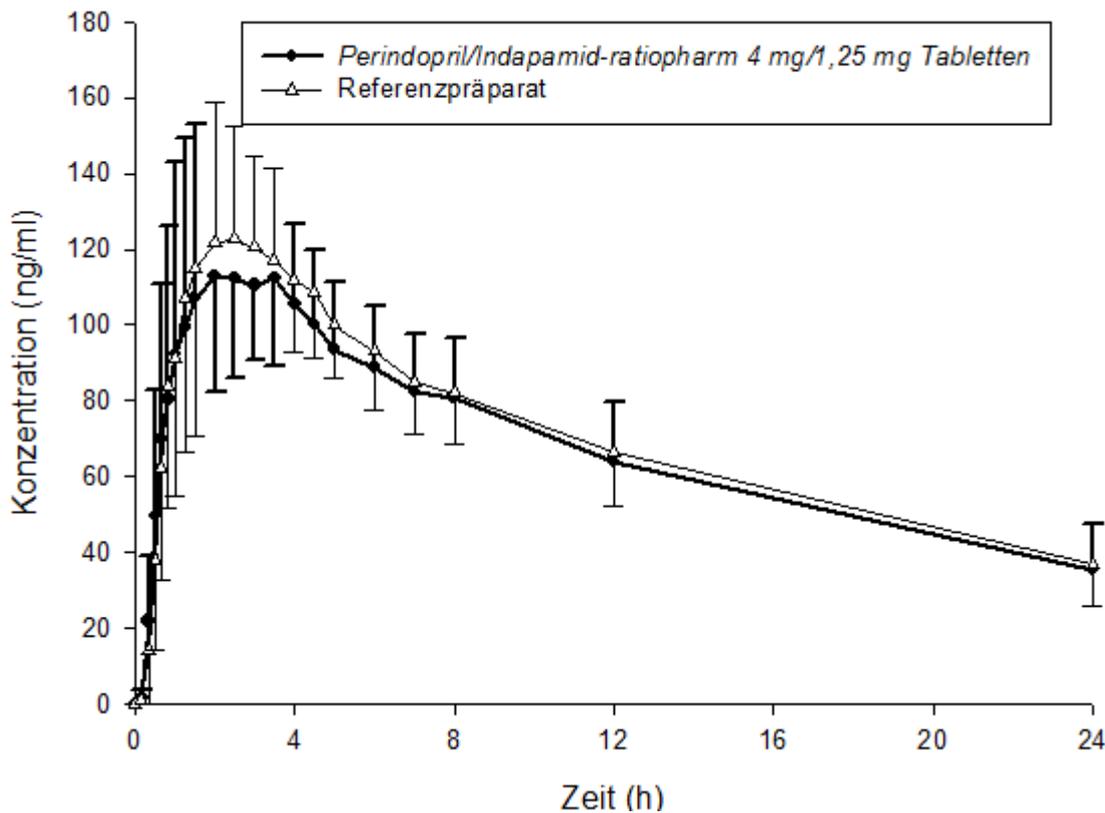


Abb. 1: Mittelwerte der Plasmakonzentration von Perindopril nach Einmalgabe von 2 Filmtabletten Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 4 mg/1,25 mg Tabletten bzw. Referenzpräparat

Pharmakokinetische Parameter von Perindoprilat nach Einmalgabe von 2 Tabletten (nüchtern) Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 4 mg/1,25 mg Tabletten bzw. 2 Tabletten Referenzpräparat:

	<u>Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 4 mg/1,25 mg Tabletten</u> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{\max} [ng/ml]	15,36 ± 6,94	16,76 ± 8,15
t_{\max} [h]	3,83 ± 0,86	3,93 ± 1,10
AUC_{0-72h} [h x ng/ml]	210,26 ± 61,02	221,86 ± 72,97

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

ratiopharm

C_{\max} maximale Plasmakonzentration
 t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (ermittelt als Median)
 AUC_{0-72h} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve berechnet von der ersten Einnahme bis zur Einnahme zum Zeitpunkt 72 h
 MW arithmetischer Mittelwert
 SD Standardabweichung

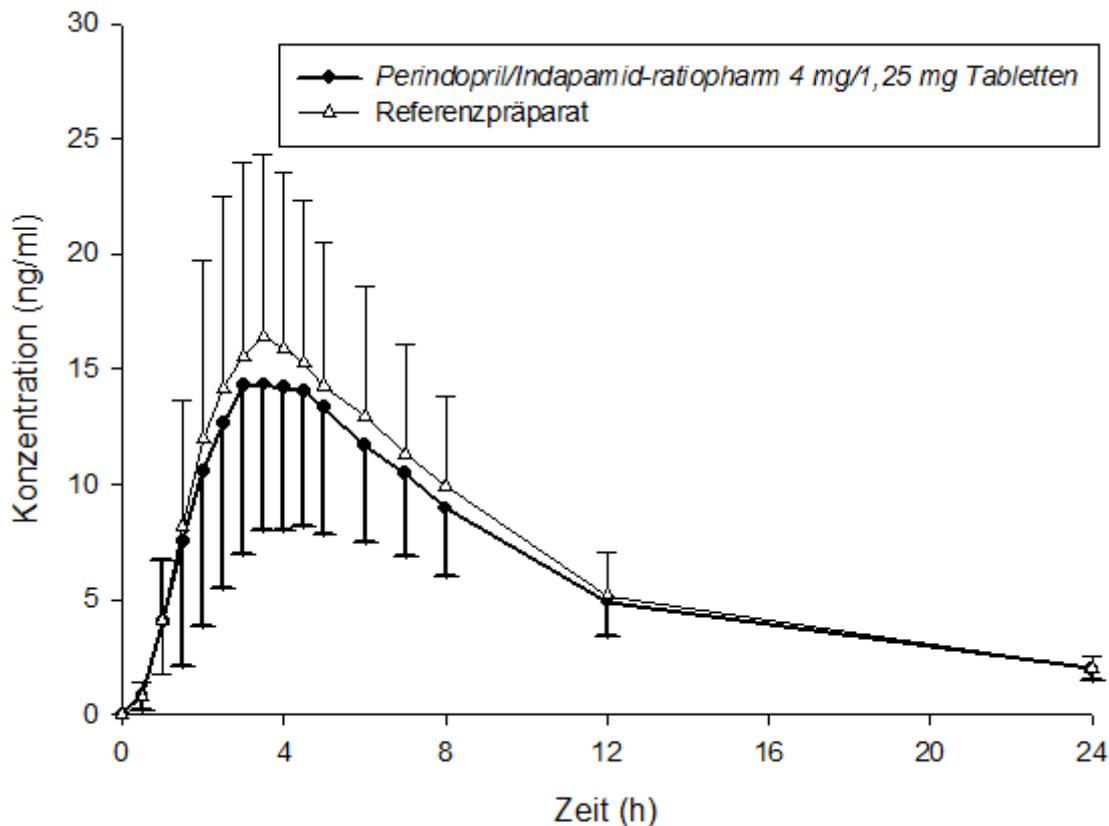


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Perindoprilat nach Einmalgabe von 2 Tabletten Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 4 mg/1,25 mg Tabletten bzw. 2 Tabletten Referenzpräparat

Pharmakokinetische Parameter von Indapamid nach Einmalgabe von 2 Tabletten (nüchtern) Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 4 mg/1,25 mg Tabletten bzw. 2 Tabletten Referenzpräparat:

	<u>Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 4 mg/1,25 mg Tabletten</u> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{\max} [ng/ml]	139,90 ± 29,55	143,95 ± 29,14
t_{\max} [h]	2,20 ± 0,96	2,15 ± 0,98
AUC_{0-t} [h x ng/ml]	2465,51 ± 708,01	2560,12 ± 678,85
$AUC_{0-\infty}$ [h x ng/ml]	2493,42 ± 714,11	2591,61 ± 686,45

Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 2 mg/0,625 mg Tabletten

ratiopharm

- C_{\max} maximale Plasmakonzentration
 t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (ermittelt als Median)
 AUC_{0-t} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve berechnet von der ersten Einnahme bis zur Einnahme zum Zeitpunkt t
 $AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve berechnet von der ersten Einnahme bis zur Einnahme zum Zeitpunkt $t=\infty$
 MW arithmetischer Mittelwert
 SD Standardabweichung

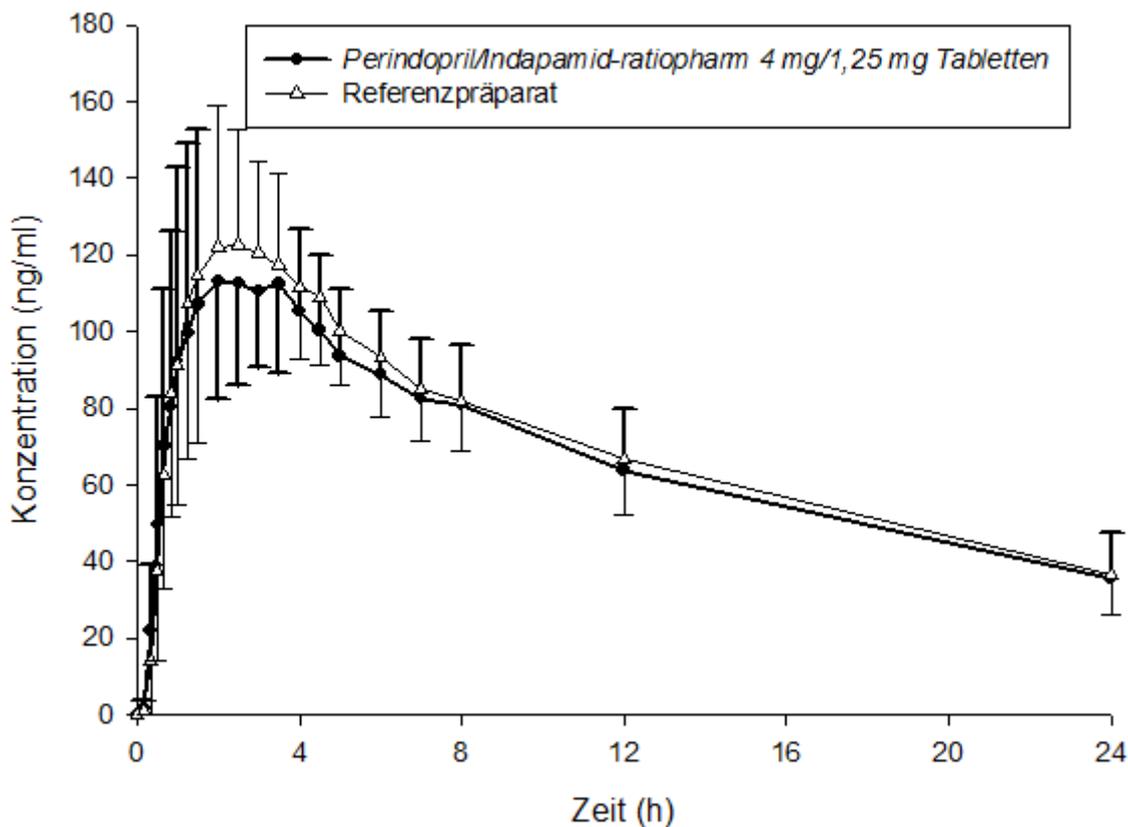


Abb. 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Indapamid nach Einmalgabe von 2 Tabletten Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 4 mg/1,25 mg Tabletten bzw. 2 Tabletten Referenzpräparat

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Perindopril/Indapamid-ratiopharm[®] 4 mg/1,25 mg im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 98,4 % für Perindopril, 94,8 % für Perindoprilat und 96,3 % Indapamid (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten von AUC_{0-t} s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC , C_{\max} und t_{\max} dieser Studien beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.