1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 1,6975 mg Perindopril entsprechend 2,5 mg Perindopril-Arginin und 0,625 mg Indapamid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 33,325 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg sind weiße, kapselförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „P“, Bruchkerbe, Prägung „I“ auf der einen Seite und der Prägung „M“, Bruchkerbe, Prägung „1“ auf der anderen Seite.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg ist angezeigt zur Behandlung der essentiellen Hypertonie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die übliche Dosierung beträgt eine Filmtablette Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg pro Tag als Einzeldosis. Falls der Blutdruck mit Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg nach einem Monat unter Therapie nicht kontrolliert ist, kann die Dosis verdoppelt werden.

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.4)
Die Behandlung sollte mit der normalen Dosierung von einer Filmtablette Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg pro Tag begonnen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4)
Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance unter 30 ml/min) ist die Behandlung kontraindiziert.

Bei Patienten mit einer mäßigen Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance 30-60 ml/min) wird empfohlen die Therapie mit der adäquaten Dosis der freien Kombination zu beginnen. Die maximale Dosierung sollte 2,5 mg Perindopril-Arginin pro Tag betragen.

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2)
Bei schwerer Leberfunktionsstörung ist die Behandlung kontraindiziert.
Bei Patienten mit 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.
Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg Filmtabletten sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen

Die Tabletten sollten vorzugsweise morgens, vor einer Mahlzeit, eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Für Perindopril:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen anderen ACE-Hemmer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Angioödem (Quincke-Ödem) in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorausgegangenen ACE-Hemmer Therapie
- Hereditäres / idiopathisches Angioödem
- Zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie.
  Die Behandlung Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 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).

Für Indapamid:

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

Für Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg

- Überempfindlichkeit gegen einen der sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen Soja oder Erdnuss

Die gleichzeitige Anwendung von Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)

Da keine ausreichende therapeutische Erfahrung besteht, sollte Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg nicht angewendet werden bei:

- Dialysepatienten
- Patienten mit unbehandelter, dekompensierter Herzinsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Für Perindopril und Indapamid:

Für die niedrig dosierte Kombination Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg konnte im Vergleich zu den niedrigsten zugelassenen Dosierungen der jeweiligen Einzelkomponenten keine signifikante Reduktion der Nebenwirkungen nachgewiesen werden, außer bei Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.8). Eine erhöhte Häufigkeit von idiosynkratischen Reaktionen kann nicht ausgeschlossen werden, wenn der Patient gleichzeitig mit zwei für ihn neuen blutdrucksenkenden Wirkstoffen behandelt wird. Um das Risiko zu minimieren, sollte der Patient sorgfältig überwacht werden.

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

Für Perindopril:

Risiko der Neutropenie/Agranulozytose/Thrombozytopenie/Anämie
Bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie wurden Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie beobachtet. **Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne weitere erschwerende Faktoren tritt Neutropenie selten auf. Perindopril sollte mit äußerster Vorsicht bei Patienten** mit kollagen-vaskulären Erkrankungen oder bei Behandlung mit Immunsuppressiva, Allopurinol oder Procainamid oder einer Kombination aus diesen erschwerenden Faktoren verwendet werden, insbesondere bei bestehender eingeschränkter Nierenfunktion. Manche dieser Patienten entwickelten schwere Infektionen, welche in einigen Fällen auf eine intensive antibiotische Behandlung nicht ansprachen. Wenn Perindopril bei solchen Patienten verwendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl empfohlen. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, jedes Anzeichen einer Infektion (wie z.B. Halsschmerzen, 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
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). Ein Angioödem kann jederzeit während der Behandlung auftreten. In solchen Fällen muss **Perindopril unverzüglich abgesetzt und der Patient bis zum vollständig Abklingen der Symptome beobachtet werden. Wenn das Ödem nur auf das Gesicht und die Lippen beschränkt ist, ist der Verlauf im Allgemeinen ohne Behandlung rückläufig, wobei Antihistaminika verwendet werden können, 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 eine Adrenalinlösung (1:1 000; 0,3 ml bis 0,5 ml) subkutan verabreicht und/oder Maßnahmen ergriffen werden, um die Luftwege des Patienten freizuhalten.

ACE Hemmer führen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger zu Angioödemen als bei Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe.

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

Bei Patienten, die ACE-Hemmer erhielten, wurden selten intestinale Angiödeme beobachtet. Diese Patienten klagten über Bauchschmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen). In einigen Fällen war zuvor kein Angioödem im Gesicht aufgetreten und die C1-Esterase-Werte waren normal. Das Angiödem wurde bei Untersuchungen wie beispielsweise einer Abdomen-CT, Ultraschall oder einem chirurgischen Eingriff diagnostiziert. Nach Absetzen des ACE-Hemmers bildeten sich die Symptome zurück. Intestinale Angioödeme sollten in die Differenzialdiagnose mit aufgenommen werden, wenn Patienten unter ACE-Hemmern über Bauchschmerzen klagen.

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris begonnen werden. Eine Behandlung mit Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und 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 Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

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

Anaphylaktische Reaktionen während Hämodialyse und 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 Antihypertonikum 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.

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumsalze
Die Kombination von Perindopril mit kaliumsparenden Diuretika und Kaliumsalzen wird normalerweise nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)
Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.
ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

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

Die Anwendung von Perindopril während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

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.

Photosensibilität (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 (Kreatininclearance < 30 ml/min) ist die Behandlung kontraindiziert.

Bei Hypertonikern ohne vorbestehende manifeste Nierenschädigung, bei denen jedoch laborchemisch eine funktionelle Niereninsuffizienz festgestellt wird, sollte die Behandlung abgesetzt und eventuell mit reduzierter Dosierung oder nur mit einem der beiden Wirkstoffe wieder aufgenommen werden. Bei diesen Patienten umfasst die normale ärztliche Kontrolle eine regelmäßige Kalium- und Kreatininuntersuchung, zunächst 2 Wochen nach Therapiebeginn und dann alle 2 Monate bei unveränderter Fortführung der Therapie. Nierenversagen wurde vor allem bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, oder einer bestehenden Nierenerkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose, beobachtet.

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

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

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

Eine transiente 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 in Kombination mit einem Diuretikum eine regelmäßige Überprüfung des Kaliumspiegels angezeigt.

Sonstige Bestandteile
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Laktase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, 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 dennoch bevorzugt wird, 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 Zirrhose mit Ödem oder Aszites ist besonders bei starkem Wasser- und Elektrolytmangel (strenge kochsalzarme 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.

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

Renovaskuläre Hypertonie
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 möglich ist.

Wenn Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg 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 Beta-Blocker verwendet werden.

Patienten mit Diabetes
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 regelmäßig 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/hypertrophische 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), 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 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 Nierenfunkti-

on 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-Elektrolyt-Haushalt

a. *Natriumspiegel*

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

a. *Kaliumspiegel*

Der Kaliummangel mit Hypokaliämie ist das größte Risiko bei Thiaziddiuretika und thiazid-verwandten 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 von Herzglykosiden 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 Torsades-de-pointes.

In diesen Fällen sind häufigere Untersuchungen des Kaliumspiegels erforderlich. Eine Hypokaliämie, die in Zusammenhang mit niedrigen Magnesiumkonzentrationen im Serum auftritt, kann therapierefraktär sein, sofern der Magnesiumspiegel im Serum nicht korrigiert wird.

a. *Calciumspiegel*

Thiaziddiuretika und thiazid-verwandte 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 Nebenschilddrüsen-Funktion 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 vom Alter, Gewicht und Geschlecht des Patienten nach der Cockroft-Formel angepasst werden:
Cl_{cr} = (140 - Alter) x Gewicht/0,814 x 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
Sportler sind darauf aufmerksam zu machen, dass dieses Arzneimittel einen Wirkstoff enthält, der bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen kann.

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. Die Symptome umfassen das akute Einsetzen einer verminderten Sehschärfe oder von Augenschmerzen und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Einnahme des Arzneimittels auf. Unbehandelter akuter Winkelverschlussglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die primäre Behandlung besteht darin, die Medikamenteneinnahme so schnell wie möglich abzubrechen. Sofortige medizinische oder chirurgische Behandlungen müssen möglicherweise in Betracht gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelschlussglaukoms kann eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte gehören.

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 zeitgleiche Einnahme von Thiaziddiuretika kann den Lithiumspiegel weiter erhöhen und das Risiko einer Lithiumtoxizität mit ACE-Hemmern verstärken. 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
Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung. Überwachung des Blutdrucks und der Nierenfunktion, sowie ggf. Dosisanpassung des Antihypertonikums.

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) (einschließlich Acetylsalicylsäure ≥ 3 g/Tag)
Die gleichzeitige Einnahme von ACE-Hemmern und nichtsteroidalen Antiphlogistika (d. h. Acetylsalicylsäure in Dosierungen zur entzündungshemmenden Therapie, COX-2-Inhibitoren und nicht-selektive NSAR) kann die antihypertensive Wirkung abschwächen. Bei gleichzeitiger Einnahme von ACE-Hemmern und NSAR kann das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, sowie einer Erhöhung des Serumkaliumspiegels, insbesondere bei Patienten mit bestehender eingeschränkter Nierenfunktion, erhöht sein. Eine gleichzeitige Verabreichung sollte vor allem bei älteren Patienten mit Vorsicht erfolgen. Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein und die Überwachung der Nierenfunktion zu Beginn der begleitenden Behandlung sowie in regelmäßigen Abständen danach sollte erwogen werden.

Folgende Kombinationen erfordern gewisse Vorsichtsmaßnahmen:

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

Kortikoide, Tetracosactid
Verminderung der blutdrucksenkenden Wirkung (Salz- und Wasserretention durch die Kortikoide).

Andere Antihypertensiva
Die Anwendung von anderen antihypertensiven Arzneimitteln mit Perindopril/Indapamid kann zu einer Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung führen.

Für Perindopril

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

Die 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 das Risiko eines Angioödems erhöhen

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 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-Arginin/Indapamid Viatris 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".

Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Heparin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen:

Antidiabetika (Insulin, orale blutzuckersenkende Substanzen)
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 Kombi-

nation sollten der Kaliumspiegel und die Nierenfunktion überprüft werden. Eine engmaschige Überwachung der Serumkaliumwerte und Kreatininwerte wird einmal wöchentlich im ersten Behandlungsmonat empfohlen, danach monatlich.

Bei Captopril und Enalapril beobachtet.

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

Folgende Kombinationen erfordern gewisse Vorsichtsmaßnahmen:

Antihypertensiva und Vasodilatatoren
Eine gleichzeitige Anwendung dieser Stoffe kann den blutdrucksenkenden Effekt von Perindopril verstärken. Die gleichzeitige Gabe von Nitroglyzerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatatoren kann den Blutdruck noch weiter absenken.

Allopurinol, zytostatische oder immunsuppressive Wirkstoffe, systemische Kortikosteroide oder Procainamid
Die gemeinsame Verabreichung mit ACE-Hemmern kann zu einem erhöhten Leukopenierisiko führen.

Anästhetika
ACE-Hemmer können die hypotensive Wirkung von bestimmten Anästhetika erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Sympathomimetika
Sympathomimetika können den blutdrucksenkenden Effekt der ACE-Hemmer abschwächen.

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)
Eine vorangegangene hoch dosierte Diuretika-Therapie kann zu einer Volumenverringerung und zum Risiko einer Hypotonie bei Therapiebeginn mit Perindopril führen.

Gold
Nitritoide Reaktionen (Symptome sind u. a. Flush, Übelkeit, Erbrechen und Bluthochdruck) wurden selten beobachtet bei Patienten die gleichzeitig mit injizierbarem Gold (Natriumaurothiomalat) und ACE-Hemmern, einschließlich Perindopril, behandelt wurden

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

Für Indapamid

Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen:

Torsades-de-pointes induzierende Arzneimittel
aufgrund des Hypokaliämierisikos sollte Indapamid bei gleichzeitiger Einnahme mit Arzneimitteln, die Torsades-de-pointes induzieren, mit Vorsicht angewendet werden wie Klasse IA Antiarrhythmika (Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid); Klasse III Antiarrhythmika (Amiodaron, Dofetilid, Ibutilid, Bretylium, Sotalol); einige Neuroleptika (Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin), Benzamide (Amisulprid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid), Butyrophenone (Droperidol, Haloperidol), andere Neuroleptika (Pimozid); andere Wirkstoffe wie 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.), Gluko- 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 herzwirksamen Glykosiden zu beachten. Nicht stimulierende Laxantien sollten verwendet werden.

Herzwirksame Glykoside
Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie begünstigen die toxische Wirkung der herzwirksamen Glykoside. 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.

Iodhaltige Kontrastmittel
Bei Diuretika-bedingter Dehydratation besteht insbesondere bei Anwendung hoher Dosen iodhaltiger Kontrastmittel ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer akuten Niereninsuffizienz. Rehydratation vor Verabreichung des iodhaltigen Kontrastmittels.

Calcium(salze)
Risiko der Hyperkalziämie 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

Auf Grund der Auswirkung der einzelnen Bestandteile des Kombinationsproduktes auf Schwangerschaft und Stillzeit sollte Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris nicht im ersten Trimenon der Schwangerschaft angewendet werden.

Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris ist kontraindiziert während des zweiten und dritten Trimenons einer Schwangerschaft.

Die Anwendung von Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 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

ACE-Hemmer sollten nicht im ersten Trimenon der Schwangerschaft angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Einnahme von ACE-Hemmern ist kontraindiziert während des zweiten und dritten Trimenons einer Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimester ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn eine Fortsetzung der Behandlung mit ACE-Hemmern wird als unumgänglich erachtet. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Eine ACE-Hemmer-Exposition während des zweiten und dritten Trimenons induziert erfahrungsgemäß toxische Effekte beim menschlichen Feten (Minderung der Nierenfunktion, Oligohydramnie, verlangsamte Ossifikation der Schädelknochen) und beim Neugeborenen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) (siehe Abschnitt 5.3).

Sollte eine Anwendung von ACE-Hemmern ab dem zweiten Trimenon einer Schwangerschaft stattgefunden haben, wird empfohlen durch Ultraschalluntersuchung die Nierenfunktion und das Schädelwachstum zu überprüfen.

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

Für Indapamid

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Indapamid bei Schwangeren vor.
Eine länger dauernde Thiazid-Exposition während des dritten Trimenons einer Schwangerschaft kann das maternale Plasmavolumen, sowie den uteroplazentalen Blutfluss reduzieren, was zu fetoplazentärer Ischämie und Wachstumsstörungen führen kann. 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-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg während der Stillzeit ist kontraindiziert. **Unter Berücksichtigung der Wichtigkeit der Behandlung für die Mutter, sollte entschieden werden, ob abgestillt oder die Therapie unterbrochen werden soll.**

Für Perindopril
Da keine Informationen über die Anwendung von Perindopril während der Stillzeit vorhanden sind, wird Perindopril nicht empfohlen; während der Stillzeit sind alternative Behandlungen mit einem besser etablierten Sicherheitsprofil vorzuziehen, besonders beim Stillen eines Neugeborenen oder eines frühgeborenen Kindes.

Für Indapamid
Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Indapamid/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Hypersensitivität ge-

genüber Sulfonamid-Derivaten und Hypokaliämie können auftreten. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.
Indapamid ist eng verwandt mit den Thiaziddiuretika, welche, während des Stillens, mit einer Verringerung oder Unterdrückung des Milchflusses in Zusammenhang gebracht werden.
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 Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg

Die beiden Wirkstoffe, alleine oder kombiniert in Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg haben keinen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen, 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
Die Verabreichung von Perindopril hemmt die Achse Renin-Angiotensin-Aldosteron und kann zur Reduktion des durch Indapamid induzierten Kaliumverlusts führen.
Bei 2 % der mit Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg behandelten Patienten kann es zu einer Hypokaliämie (Kaliumspiegels < 3.4 mmol/l) kommen.

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 unerwünschten Wirkungen sind während einer Behandlung berichtet worden und treten in folgender Häufigkeit auf:

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	-
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
	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
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	-
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*	-
	Fush	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	-
	Verstopfun	häufig	selten
	Diarrhoe	häufig	-
	Dyspepsie	häufig	-
	Übelkeit	häufig	selten
	Erbrechen	häufig	gelegentlich
	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*	-
	Erythem a multiforme	sehr selten	-
	toxische epidermale Nekrolyse	-	sehr selten
	Stevens-Johnson-Syndrom	-	sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	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
	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
	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.

Entölte Phospholipide aus Sojabohnen können allergische Reaktionen hervorrufen.

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: https://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, SchSwindelgefühl, Schläfrigkeit, Verwirrungszustände, Oligurie bis hin zur Anurie (hypovolämisch bedingt). Es können Störungen des Wasser-Elektrolyt-Haushalts auftreten (Hyponatriämie, Hypokaliämie).

Maßnahmen
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: ACE-Hemmer und Diuretika, ATC-Code: C09BA04

Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg ist die Kombination von Perindopril-Arginin, einem Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, und von Indapamid, einem Chlorosulfamoyl-Diuretikum. Die pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels resultieren aus den Eigenschaften der jeweiligen Einzelkomponente. Dazu kommt die additive synergistische Wirkung der beiden Substanzen, wenn sie miteinander kombiniert werden.

Mechanismus der pharmakologischen Wirkung

Für Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg
Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg bewirkt eine additive Synergie der blutdrucksenkenden Wirkung der beiden Wirkstoffe.

Für Perindopril:

Perindopril ist ein Hemmer des Angiotensin Converting Enzymes (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.

Merkmale der blutdrucksenkenden Wirkung

Für Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg

Beim Bluthochdruckpatienten übt Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg 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.

[Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg]

Die Auswirkungen der niedrig-dosierten Kombination Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg Filmtabletten auf Morbidität und Mortalität wurden noch nicht untersucht.

PICXEL, eine multizentrische, randomisierte, doppelblind- und aktiv kontrollierte Studie belegte mittels Echokardiographie die Wirkung der Perindopril/Indapamid Kombination bei linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) gegenüber einer Enalapril Monotherapie.

In PICXEL wurden Hypertoniker mit einer LVH (definiert als linksventrikulärer Massindex (LVMI) > 120 g/m^2 bei Männern und > 100 g/m^2 bei Frauen) mit Perindopril Tert-Butylamin 2 mg (äquivalent zu 2,5 mg Perindopril Arginin)/Indapamid 0,625 mg oder Enalapril 10 mg einmal täglich für eine Behandlung von einem Jahr randomisiert. Die Dosis wurde der Blutdruckkontrolle angepasst, bis zu 8 mg Perindopril Tert-Butylamin (äquivalent zu 10 mg Perindopril Arginin) und 2,5 mg Indapamid oder 40 mg Enalapril einmal täglich. Nur 34 % der Patienten wurden weiterhin mit Perindopril Tert-Butylamin 2 mg (äquivalent zu 2,5 mg Perindopril Arginin)/Indapamid 0,625 mg behandelt (versus 20 % mit Enalapril 10 mg).

Am Ende der Behandlung kam es zu einer signifikanten Abnahme des LVMI in der Perindopril/Indapamid Gruppe (-10,1 g/m²) gegenüber der Enalapril Gruppe (-1,1 g/m²) innerhalb der gesamten randomisierten Patientenpopulation. Der Unterschied zwischen den Gruppen bzgl. der LVMI Änderung betrug -8,3 (95 % CI (-11,5,-5), p < 0,0001).

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

Hinsichtlich des Blutdrucks betrug der berechnete Mittelwert der Differenz zwischen den Gruppen in der randomisierten Population -5.8 mmHg (95 % CI (-7,9, -3,7), p < 0,0001) für den systolischen Blutdruck bzw. -2.3 mmHg (95 % CI (-3,6,-0,9), p = 0,0004) für den diastolischen Blutdruck, zu Gunsten der Perindopril/Indapamid Gruppe.

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

Die maximale blutdrucksenkende Wirkung wird 4 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 Monates nach Behandlungsbeginn ein und bleibt ohne Tachyphylaxie bestehen.

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

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

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

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

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 kar-

diovaskuläre 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).

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

Die blutdrucksenkende Wirkung ist proportional der Verbesserung der arteriellen Compliance und der Verringerung des gesamten und arteriolären peripheren Gefäßwiderstands. Indapamid reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

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

Kinder und Jugendliche
Es liegen keine Daten für die Behandlung von Kindern mit Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Für Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg:
Die gleichzeitige Verabreichung von Perindopril und Indapamid verändert die pharmakokinetischen Parameter im Vergleich zur separaten Einnahme nicht.

Für Perindopril:

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

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

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 Enzyme, ist aber konzentrationsabhängig.

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.

Elimination
Die Elimination von Perindoprilat ist bei älteren Patienten und auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz verlangsamt. Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist, abhängig von dem Grad der Insuffizienz (Kreatinin Clearance), wünschenswert.

Die Dialyseclearance von Perindopril beträgt 70 ml/min.

Bei Zirrhosepatienten ist die Perindopril-Kinetik verändert; die Leberclearance 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).

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

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 Eliminationshalbwertzeit liegt zwischen 14 und 24 Stunden (durchschnittlich 18 Stunden). Die wiederholte Verabreichung ver-

ursacht keine Akkumulation. Die Ausscheidung erfolgt im Wesentlichen über den Harn (70 % der Dosis) und über die Faeces (22 %) in Form inaktiver Metaboliten.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sind die pharmakokinetischen Parameter unverändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität von Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 2,5 mg/0,625 mg 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, karzinogenes oder teratogenes 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:
Hochdisperses Siliciumdioxid
Lactose-Monohydrat (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Maltodextrin
Povidon K 30
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

Filmüberzug:
Entölte Phospholipide aus Sojabohnen
Poly(vinylalkohol)
Talkum
Titandioxid (E171)
Xanthangummi

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch der Flasche: 6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschenpackungen (Verkaufsware) bestehend aus einer weißen HDPE-Flasche mit einem weiß-opaken Polypropylen (PP) Schraubdeckel sowie Trockenmittel. Packungen mit 30 Filmtabletten.

Kaltform-Blisterpackungen bestehend aus (Polyamid/Aluminium/LDPE/Trockenmittel - HDPE)/Aluminium. Packungen mit 10, 14, 30, 60, 90 und 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

81115.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Juni 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. August 2022

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig