1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 5 mg/1,25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 66,650 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 5 mg/1,25 mg sind weiße, kapselförmige, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „P“, Bruchkerbe, Prägung „I“ auf der einen Seite und der Prägung „M“, Bruchkerbe, Prägung „2“ 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 5 mg/1,25 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 5 mg/1,25 mg pro Tag als Einzeldosis.

Falls der Blutdruck mit Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 5 mg/1,25 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 5 mg/1,25 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
Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 5 mg/1,25 mg Filmtabletten sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perindopril bei Kindern und Jugendlichen, allein oder in Kombination, noch nicht nachgewiesen ist.

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).

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 5 mg/1,25 mg:

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

Die gleichzeitige Anwendung von Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 5 mg/1,25 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 5 mg/1,25 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 5 mg/1,25 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
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.

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, beobachtet. 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 (1:1000; 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. Intestina-

le 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 comp dura 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.

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

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

Bei Leberfunktionsstörungen können Thiaziddiuretika und thiazid-verwandte Diuretika eine hepatische Enzephalopathie verursachen. 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 5 mg/1,25 mg nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei".

Dieses Arzneimittel enthält Soja – siehe Abschnitt 4.3.

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 5 mg/1,25 mg Patienten mit bekannter oder vermuteter Nierenarterienstenose verschrieben wird, sollte die Behandlung unter stationären Bedingungen mit niedriger Dosis und unter Überwachung der Nierenfunkti-

on und des Kaliumspiegels begonnen werden, da manche Patienten eine funktionelle Niereninsuffizienz entwickelt haben, die bei Behandlungsabbruch reversibel war.

Sonstige Risikopopulationen
Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (Stadium IV) oder bei insulinpflichtigen Diabetikern (mit spontaner Hyperkaliämietendenz) sollte der Behandlungsbeginn unter medizinischer Überwachung mit reduzierter Anfangsdosis erfolgen. 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 Patienten mit Diabetes, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin vorbehandelt worden sind, sollte der Blutzuckerspiegel vor allem während des ersten Behandlungsmonats mit einem ACE-Hemmer regelmäßig kontrolliert werden.

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).

Serumkalium
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. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (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. Jede Diuretikatherapie kann eine Hyponatriämie mit manchmal schwerwiegenden Folgen bewirken. Da das Absinken des Natriumspiegels anfänglich asymptomatisch sein kann, ist eine regelmäßige Überprüfung unbedingt erforderlich und sollte bei älteren Menschen und Zirrhosepatienten (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9) häufiger erfolgen.

a. *Kaliumspiegel*

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

In diesen Fällen erhöht die Hypokaliämie die Kardiotoxizität 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 (einschließlich hochdosierter Acetylsalicylsäure)
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 be-

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

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel
Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. 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.

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, blutzuckersenkende Sulfonamide)
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:

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

Anästhetika
ACE-Hemmer können die hypotensive Wirkung von bestimmten Anästhetika erhöhen.

Diuretika (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, Hyperkaliä-

mie 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.

Folgende Kombinationen erfordern gewisse Vorsichtsmaßnahmen:

Metformin
Metformin-bedingte Lactatazidose, ausgelöst durch eine eventuell vorhandene funktionelle Niereninsuffizienz im Zusammenhang mit einer Diuretikatherapie, insbesondere bei einer Behandlung mit Schleifendiuretika. Metformin darf nicht 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
Risiko eines erhöhten Kreatininspiegels ohne Änderung der zirkulierenden Ciclosporinkonzentration, auch bei normalem Salz- und Wasserhaushalt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Auf Grund der Auswirkung der einzelnen Bestandteile des Kombinationsproduktes auf Schwangerschaft und Stillzeit sollte Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 5 mg/1,25 mg nicht im ersten Trimenon der Schwangerschaft angewendet werden.

Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 5 mg/1,25 mg ist kontraindiziert während des zweiten und dritten Trimenons einer 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

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. Des Weiteren sind seltene Fälle von Hypoglykämie und Thrombozytopenie bei Neugeborenen berichtet worden, wenn die Einnahme nahe dem Geburtstermin erfolgte.

Stillzeit
Die Einnahme von Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 5 mg/1,25 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.

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.

Indapamid geht in die Muttermilch über. Indapamid ist in eng verwandt mit den Thiaziddiuretika, welche, während des Stillens, mit einer Verringerung oder Unterdrückung des Milchflusses in Zusammenhang gebracht werden. Hypersensitivität gegenüber Sulfonamidderivaten, Hypokaliämie und Kernikterus können auftreten.

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

Für Perindopril, Indapamid sowie Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 5 mg/1,25 mg

Die beiden Wirkstoffe, alleine oder kombiniert in Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 5 mg/1,25 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

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 5 mg/1,25 mg behandelten Patienten kann es zu einer Hypokaliämie (Kaliumspiegels < 3.4 mmol/l) kommen.

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, < 1/1000), Sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
Sehr selten:

- Thrombozytopenie, Leukopenie/Neutropenie, Agranulozytose, aplastische Anämie und hämolytische Anämie.
- Unter bestimmten Bedingungen (Nierentransplantation, Hämodialyse) wurde bei der Anwendung von ACE-Hemmern auch eine Anämie beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Endokrine Erkrankungen
Häufig:

- Syndrom der inadäquaten Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (SIADH).

Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich:

- Stimmungs- und/oder Schlafstörungen, Depression.

Erkrankungen des Nervensystems:
Gelegentlich:

- Parästhesie, Kopfschmerzen, Asthenie, Schwindelgefühl, Vertigo.

Sehr selten:

- Verwirrtheit.

Augenerkrankungen:
Häufig:

- Sehstörungen.

Nicht bekannt:

- Aderhauterguss.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:
Häufig:

- Tinnitus.

Gefäßerkrankungen:
Häufig:

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

Selten:

- Flush.

Herzerkrankungen:
Sehr selten:

- Arrhythmien einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern, Angina Pectoris und Myokardinfarkt möglicherweise sekundär zu einer exzessiven Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4).
-

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:
Häufig:

- Bei der Anwendung von ACE-Hemmern wurde von trockenem Husten berichtet. Er ist charakterisiert durch seine Persistenz sowie durch das Abklingen nach Ende der Behandlung. Bei diesen Symptomen ist eine iatrogene Ätiologie in Betracht zu ziehen. Dyspnoe.

Gelegentlich:

- Bronchospasmen.

Sehr selten:

- Eosinophile Pneumonie, Rhinitis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Häufig:

- Obstipation, Mundtrockenheit, Übelkeit, epigastrische Schmerzen, Anorexie, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Störungen des Geschmackempfindens, Dyspepsie, Durchfall.

Sehr selten:

- Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen:
Sehr selten:

- Hepatitis, entweder zytolytisch oder cholestatisch (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt:

- Bei Leberinsuffizienz besteht die Möglichkeit des Auftretens einer hepatischen Enzephalopathie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Häufig:

- Ausschlag, Pruritus, makulopapuläre Eruptionen.

Gelegentlich:

- Angiödem des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Schleimhäute, der Zunge, Glottis und/oder des Larynx, Urticaria (siehe Abschnitt 4.4)
- Überempfindlichkeitsreaktionen, vor allem seitens der Haut, bei allergisch und asthmatisch
- disponierten Patienten.
- Purpura
- Möglichkeit einer akuten Exazerbation eines vorbestehenden systemischen Lupus erythematodes.

Selten:
- Verschlimmerung einer Psoriasis

Sehr selten:

- Erythema multiforme, toxisch epidermale Nekrolyse, Steven Johnson Syndrom.

Fälle von Fotosensibilitätsreaktionen wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:
Häufig:

- Krämpfe.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:
Gelegentlich:

- Niereninsuffizienz.

Selten:

- Akutes Nierenversagen Anurie/Ologurie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:
Gelegentlich:

- Impotenz, erektile Dysfunktion.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Häufig:

- Asthenie.

Gelegentlich:

- Schwitzen.

Untersuchungen - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

- Häufig: Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.4).
- Gelegentlich: Hyponatriämie mit Hypovolämie, die eine Dehydratation und orthostatische Hypotonie bewirken kann.
- Erhöhte Blutzucker- und Harnsäurewerte im Verlauf der Behandlung.
- Mäßiger Anstieg von Harnstoff und Plasmakreatinin, der bei Abbruch der Behandlung reversibel ist. Dieser Anstieg tritt häufiger bei Nierenarterienstenose, bei Bluthochdruck, der mit Diuretika behandelt wird und bei Niereninsuffizienz auf.
- Erhöhte Kaliumspiegel, normalerweise vorübergehend.

Selten:

- erhöhte Plasma-Calciumspiegel, Hypochlorämie, Hypomagnesiämie.

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: http://www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome
Das wahrscheinlichste Ereignis bei Überdosierung ist die Hypotonie, die manchmal mit folgenden klinischen Symptomen verbunden sein kann: Übelkeit, Erbrechen, Krämpfe, Schwindelgefühl, Schläfrigkeit, Verwirrungszustände, Oligurie bis hin zur Anurie (hypovolämisch bedingt). Es können Störungen des Wasser-Elektrolyt-Haushalts auftreten (Hyponatriämie, Hypokaliämie).

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 5 mg/1,25 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 5 mg/1,25 mg
Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 5 mg/1,25 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 5 mg/1,25 mg

Beim Bluthochdruckpatienten übt Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 5 mg/1,25 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 comp dura 5 mg/1,25 mg]

Die Auswirkungen der niedrig-dosierten Kombination Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 5 mg/1,25 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 ange-

passt, 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).

Die erreichte Wirkung bezüglich des LVMI war bei höheren Dosen von Perindopril/Indapamid größer als bei den für Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 5 mg/1,25 mg zugelassenen.
Hinsichtlich des Blutdrucks betrug der berechnete Mittelwert der Differenz zwischen den Gruppen in der randomisierten Population -5.8 mmHg (95 % CI (-7,9, -3,7), p < 0,0001) für den systolischen Blutdruck bzw. -2.3 mmHg (95 % CI (-3,6,-0,9), p = 0,0004) für den diastolischen Blutdruck, zu Gunsten der Perindopril/Indapamid Gruppe.

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

Die maximale blutdrucksenkende Wirkung wird 4 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.

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).

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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Für Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 5 mg/1,25 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.

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 vom 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 %.

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

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sind die pharmakokinetischen Parameter unverändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität von Perindopril-Arginin/Indapamid Viatris 5 mg/1,25 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

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

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

81116.00.00

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

März 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig