

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

ANMERKUNG:

DIESE ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTMERKMALE ENTSPRICHT DER VERSION , DIE DER KOMMISSIONSENTSCHEIDUNG DIESES WIDERSPRUCHSVERFAHRENS ANGEHÄNGT WURDE.

SIE WIRD ANSCHLIESSEND NICHT VON DER EMEA GEPFLEGT ODER AKTUALISIERT, UND MAG DAHER NICHT DEM AKTUELLEN TEXT ENTSPRECHEN.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<COVERSYL und assoziierte Namen (vgl. Annex 1)>, <Stärke>, Tabletten

[wird national umgesetzt]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

<COVERSYL und assoziierte Namen> 2 mg:

2 mg Perindopril - Erbumin , entsprechend 1,669 mg Perindopril

<COVERSYL und assoziierte Namen> 4 mg:

4 mg Perindopril - Erbumin , entsprechend 3,338 mg Perindopril

Jede Tablette enthält:

2 mg Perindopril - Erbumin, entsprechend 1,669 mg Perindopril

4 mg Perindopril - Erbumin, entsprechend 3,338 mg Perindopril

[wird national umgesetzt]

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

[wird national umgesetzt]

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie

Behandlung der Hypertonie

Herzinsuffizienz

Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Es wird empfohlen die Tagesdosis <COVERSYL UND ASSOZIIERTE NAMEN> einmal täglich morgens vor dem Essen einzunehmen.

Die Tagesdosis ist den Erfordernissen des Patienten (siehe 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) und dem Ansprechen des Blutdrucks anzupassen.

Hypertonie

<COVERSYL UND ASSOZIIERTE NAMEN> kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln angewendet werden.

Die empfohlene Initialdosis ist 4 mg, einmal täglich morgens.

Patienten mit stark aktiviertem Renin-Angiotensin-Aldosteron System (vor allem bei renovaskulärer Hypertonie, Salz- und/ oder Plasmavolumensverlust , kardialer Dekompensation oder hochgradiger Hypertonie) können eine übermäßige Blutdruckabsenkung nach der Ersteinnahme erfahren. Bei diesen Patienten ist eine Anfangsdosis von 2 mg angeraten und die Therapie soll unter ärztlicher Aufsicht begonnen werden.

Nach einem Monat kann die Dosis auf 8 mg einmal täglich gesteigert werden.

Nach Therapiebeginn kann es zum Auftreten einer symptomatischen Hypotonie kommen, vor allem bei Patienten, die parallel mit Diuretika behandelt werden. Hier ist Vorsicht geboten, da diese Patienten ein Volumens- oder Elektrolytdefizit entwickeln können.

Wenn möglich soll das Diuretikum 2 bis 3 Tage vor dem Behandlungsbeginn mit <COVERSYL UND ASSOZIIERTE NAMEN> abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Bei hypertensiven Patienten, bei denen das Diuretikum nicht abgesetzt werden kann, muss die Therapie mit <COVERSYL UND ASSOZIIERTE NAMEN> 2 mg unter Überwachung der Nierenfunktion und des Serumkaliumspiegels begonnen werden.

Die Erhaltungsdosis von <COVERSYL UND ASSOZIIERTE NAMEN> muss den Blutdruckwerten angepasst werden. Wenn nötig kann die Diuretikatherapie fortgeführt werden.

Bei älteren Patienten soll mit einer Initialdosis von 2 mg begonnen werden, die schrittweise nach einem Monat auf 4 mg und dann wenn nötig in Abhängigkeit von der Nierenfunktion auf 8 mg erhöht werden kann (siehe Tabelle).

Symptomatische Herzinsuffizienz

Es wird empfohlen <COVERSYL UND ASSOZIIERTE NAMEN>, in der Regel in Kombination mit einem nichtkaliumsparendem Diuretikum und/ oder Digoxin und/ oder einem Betablocker unter strenger ärztlicher Überwachung mit einer Initialdosis von 2 mg bei morgendlicher Einnahme zu beginnen. Diese Dosis kann bei guter Verträglichkeit schrittweise um 2 mg im Abstand von mindestens zwei Wochen auf 4 mg einmal täglich erhöht werden. Die Dosisanpassung hat nach den klinischen Erfordernissen des jeweiligen Patienten zu erfolgen.

Bei schwerer Herzinsuffizienz oder Patienten mit anderen Faktoren für ein erhöhtes Risiko (Patienten mit Niereninsuffizienz und Neigung zu Störungen des Elektrolythaushaltes, Patienten die gleichzeitig mit Diuretika und/ oder Vasodilatoren behandelt werden) muss die Behandlung unter sorgfältiger Überwachung begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Patienten mit einem hohen Risiko für symptomatische Hypotonie, z. B. Patienten mit Elektrolytdefizit mit oder ohne Hyponatriämie, hypovolämische Patienten oder solche nach hochdosierter Diuretikatherapie sollten <COVERSYL UND ASSOZIIERTE NAMEN> nach Möglichkeit erst nach Normalisierung dieser Zustände erhalten. Blutdruck, Nierenfunktion und Kaliumserumspiegel müssen engmaschig kontrolliert werden, sowohl vor als auch während der Behandlung mit <COVERSYL UND ASSOZIIERTE NAMEN> (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Die Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion soll entsprechend nachstehender Tabelle 1 erfolgen:

Tabelle 1: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion	
Kreatinin Clearance (ml/ min)	empfohlene Dosis
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg pro Tag
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg pro Tag
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg jeden 2. Tag
Hämodialysepatienten*	
$Cl_{CR} < 15$	2 mg am Tag der Dialyse

*Die Dialyserate für Perindoprilat beträgt 70 ml/ min. Für Dialysepatienten wird die Einnahme nach der Dialyse empfohlen.

Dosisanpassung bei eingeschränkter Leberfunktion

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist nicht notwendig (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

Verwendung in der Pädiatrie

Da keine Daten über Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Kindern vorliegen ist die Anwendung bei Kindern nicht empfehlenswert.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Perindopril, gegenüber einem der sonstigen Bestandteile oder einem anderen ACE-Hemmer;
- Angioneurotisches Ödem in der Anamnese in Verbindung mit ACE-Hemmer-Therapie;
- Hereditäres oder idiopathisches angioneurotisches Ödem;
- Zweites und drittes Trimenon (siehe 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypotonie

ACE-Hemmer können einen Blutdruckabfall verursachen. Symptomatische Hypotonie wird selten bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie beobachtet, sondern eher bei Patienten mit reduziertem Plasmavolumen, verursacht z.B. durch Diuretika, Salzrestriktion, Dialyse, Diarrhoe oder Erbrechen oder solchen mit schwerer, reninabhängiger Hypertonie (siehe Abschnitte 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ und 4.8 „Nebenwirkungen“).

Symptomatische Hypotonie wurde auch bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, mit oder ohne begleitender Niereninsuffizienz, beobachtet. Dies trifft am ehesten bei Patienten mit Herzinsuffizienz in höheren Stadien zu, die auch aus der Verwendung hochdosierter Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder einer funktionellen Einschränkung der Nierenfunktion ersichtlich ist. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für symptomatische Hypotonie sollen Initialdosis und Dosisanpassung engmaschig kontrolliert werden (siehe 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ und 4.8 „Nebenwirkungen“). Ähnliches gilt für Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen oder zerebrovaskulären Erkrankungen, bei denen ein starker Blutdruckabfall einen Myokardinfarkt oder einen zerebrovaskulären Zwischenfall auslösen kann.

Bei Eintreten eines hypotonen Zwischenfalls ist der Patient in Rückenlage zu bringen und, wenn nötig, muss isotonische Natriumchloridlösung infundiert werden. Eine vorübergehend auftretende Hypotonie ist keine Kontraindikation für weitere Dosen, deren Gabe problemlos erfolgen kann sobald der Blutdruck nach einer Erhöhung des Plasmavolumens normalisiert ist. Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, die normo- oder hypoton sind, kann es zu einer zusätzlichen Blutdrucksenkung unter <COVERSYL UND ASSOZIIERTE NAMEN> kommen. Diese Wirkung ist

vorhersehbar und für gewöhnlich kein Grund für einen Therapieabbruch. Kommt es zur symptomatischen Hypotonie sollte eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Behandlung mit <COVERSYL UND ASSOZIIERTE NAMEN> in Erwägung gezogen werden.

Aorten- oder Mitralklappenstenosen / Hypertrophe Kardiomyopathie

Wie andere ACE Hemmer muss auch <COVERSYL UND ASSOZIIERTE NAMEN> bei Patienten mit Mitralklappenstenose oder Ausflussbehinderung aus dem linken Ventrikel, z. B. Aortenstenose oder hypertropher Kardiomyopathie, mit Vorsicht gegeben werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Fällen von eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/ min) muss die Initialdosis von Perindopril der Kreatinin-Clearance (siehe 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“) sowie dem Ansprechen des Patienten auf die Therapie angepasst werden. Regelmäßige Überwachung von Kalium und Kreatinin sind bei diesen Patienten Bestandteil der medizinischen Routine (siehe 4.8 „Nebenwirkungen“).

Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz kann ein, durch den Beginn einer Therapie mit ACE-Hemmern ausgelöster, Blutdruckabfall zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Eine akute, für gewöhnlich reversible Niereninsuffizienz wurde in solchen Fällen beobachtet.

Bei einigen Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere wurden unter ACE-Hemmern Erhöhungen des Serumharnstoffes und Kreatinins beobachtet, üblicherweise reversibel nach Therapieende.

Dies ist vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wahrscheinlich. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer renovaskulären Hypertonie besteht ein erhöhtes Risiko für starken Blutdruckabfall und Niereninsuffizienz. Bei diesen Patienten muss die Therapie unter strenger medizinischer Überwachung mit niedrigen Initialdosen und sorgfältiger Dosistitration begonnen werden. Diuretika können ein zusätzlicher Risikofaktor sein, sie müssen abgesetzt und die Nierenfunktion während der ersten Behandlungswochen mit <COVERSYL UND ASSOZIIERTE NAMEN> kontrolliert werden.

Bei einigen Patienten mit anamnestisch nicht feststellbarer Nierengefäßerkrankung kam es unter <COVERSYL UND ASSOZIIERTE NAMEN> zu einem Anstieg des Harnstoffgehaltes im Plasma und des Serumkreatinins, meist leicht und vorübergehend, besonders bei gleichzeitiger Gabe eines Diuretikums. Dieses tritt eher bei Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung auf. Dosisreduktion oder/ und Therapieabbruch des Diuretikums oder/ und von <COVERSYL UND ASSOZIIERTE NAMEN> müssen erwogen werden.

Hämodialysepatienten

Anaphylaktoide Reaktionen wurden bei Patienten beschrieben, die unter Therapie mit ACE-Hemmern mit High-Flux-Membranen dialysiert wurden. Bei solchen Patienten sollte eine andere Dialysemethode beziehungsweise ein Antihypertensivum mit anderem Wirkansatz erwogen werden.

Nierentransplantation

Für Patienten nach einer Nierentransplantation liegen keine Daten zur Anwendung von <COVERSYL UND ASSOZIIERTE NAMEN> vor.

Überempfindlichkeit/ Angioneurotisches Ödem

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern - einschließlich <COVERSYL UND ASSOZIIERTE NAMEN> - behandelt wurden, wurden selten angioneurotische Ödeme des Gesichtes, der Extremitäten, Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis und/ oder Larynx beschrieben. Diese Möglichkeit besteht während des gesamten Therapieverlaufs. In solchen Fällen muss <COVERSYL UND ASSOZIIERTE NAMEN> sofort abgesetzt und der Patient sorgfältig überwacht werden bis die Symptome zur Gänze

abgeklungen sind. Bei Schwellungen, die auf Gesicht und Lippen beschränkt waren, besserte sich der Zustand im allgemeinen ohne Behandlung wenngleich Antihistaminika zur Linderung der Symptome nützlich waren.

Ein angioneurotisches Ödem mit auftretendem Larynxödem kann lebensbedrohlich sein. Wenn Zunge, Glottis oder Larynx betroffen sind besteht die Gefahr einer Atemwegsobstruktion und es müssen sofort die entsprechenden Notfallmaßnahmen getroffen werden, nötigenfalls einschließlich der Anwendung von Adrenalin und/ oder Tubus. Bis zum vollständigen und anhaltenden Abklingen der Symptome muss der Patient unter strenger medizinischer Überwachung bleiben.

Die Inzidenz angioneurotischer Ödeme ist bei schwarzen Patienten höher als bei Nicht-Schwarzen.

Für Patienten mit angioneurotischem Ödem unter ACE-Hemmertherapie in der Anamnese dürfte ein erhöhtes Risiko für das neuerliche Auftreten eines angioneurotischen Ödems bei Behandlung mit einem ACE-Hemmer bestehen (siehe 4.3 „Gegenanzeigen“).

Anaphylaktoide Reaktionen während LDL- Apherese

Bei Anwendung von ACE-Hemmern kam es während einer LDL-Apherese mit Dextransulfat selten zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionen konnten durch vorübergehendes Absetzen des ACE-Hemmers vor jeder Apherese vermieden werden.

Anaphylaktoide Reaktionen während Desensibilisierung

Bei Anwendung von ACE-Hemmern im Rahmen einer Desensibilisierung (z. B. gegen Bienen und Wespengift) traten anaphylaktoide Reaktionen auf. Bei diesen Patienten konnten diese Reaktionen durch vorübergehendes Absetzen des ACE-Hemmers vermieden werden, traten aber bei versehentlicher Wiederholung erneut auf.

Leberinsuffizienz

Selten wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Zusammenhang gebracht, das mit cholestatischer Gelbsucht beginnt , sich in schwerer hepatischer Nekrose fortsetzt und manchmal zum Tod führt. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt . Patienten, die unter ACE-Hemmertherapie eine Gelbsucht entwickeln oder erhöhte Leberenzymwerte zeigen, müssen den ACE-Hemmer absetzen und einer entsprechenden Nachbehandlung unterzogen werden (4.8 „Nebenwirkungen“).

Neutropenie/ Agranulozytose/ Thrombozytopenie/ Anämie

Neutropenie/ Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurden bei Patienten unter ACE-Hemmertherapie berichtet. Bei den Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne andere, zu Komplikationen neigenden Faktoren, kommt es selten zu einer Neutropenie. Perindopril muss mit extremer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit kollagenen Gefäßerkrankungen, unter immunsuppressiver Therapie, während der Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid beziehungsweise einer Kombination dieser Problemfaktoren, insbesondere bei Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion. Einige dieser Patienten entwickelten schwere Infekte die vereinzelt auch auf intensive Antibiotikatherapie nicht ansprachen. Wenn Perindopril bei solchen Patienten angewendet wird, ist eine regelmäßige Kontrolle des Leukozytenwertes angeraten und die Patienten müssen instruiert werden jedes Zeichen einer Infektion zu melden.

Rasse

Die Inzidenz angioneurotischer Ödeme ist bei schwarzen Patienten höher als bei Nicht-Schwarzen.

Es besteht die Möglichkeit dass Perindopril, wie auch andere ACE-Hemmer, den Blutdruck bei schwarzen Patienten weniger senkt als bei Nicht-Schwarzen, möglicherweise weil die Prävalenz eines niedrigen Reninspiegels in der schwarzen Hypertonikerpopulation höher ist.

Husten

Das Auftreten von Husten wurde in Zusammenhang mit ACE-Hemmern beobachtet. Charakteristischerweise ist der Husten nicht produktiv, persistierend und verschwindet nach Absetzen der Therapie. Bei der Differentialdiagnose eines Hustens sollte ein ACE-Hemmer- induzierter Husten daher in Betracht gezogen werden.

Chirurgische Eingriffe/ Anaesthesie

Bei Patienten, die im Rahmen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer Anästhesie mit Arzneimitteln behandelt werden, die eine Blutdrucksenkung bewirken, besteht die Möglichkeit einer durch <COVERSYL UND ASSOZIIERTE NAMEN> verursachten Hemmung der Angiotensin II Bildung infolge einer kompensatorischen Reninfreisetzung. Die Behandlung sollte daher einen Tag vor dem Eingriff abgesetzt werden. Eine Hypotonie, die auf einen derartigen Mechanismus zurückgeführt wird, kann durch Plasmaexpansion behoben werden.

Hyperkaliämie

Bei Patienten unter einer Therapie mit ACE Hemmern, einschließlich Perindopril, wurden Erhöhungen des Serumkaliumspiegels beobachtet. Patienten mit einem Risiko für die Entwicklung einer Hyperkaliämie sind diejenigen mit eingeschränkter Nierenfunktion, schlecht eingestelltem Diabetes mellitus, sowie Patienten die gleichzeitig kaliumsparende Diuretika einnehmen, Kaliumergänzungsmittel oder kaliumhaltige Kochsalzersatzprodukte verwenden oder unter anderen Arzneimitteln stehen, die eine Erhöhung des Serumkaliumspiegels verursachen können (z. B. Heparin). Falls die gleichzeitige Anwendung dieser anderen Arzneimittel wichtig ist, wird die regelmäßige Kontrolle der Serumkaliumspiegel empfohlen.

Diabetiker

Bei Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, muss der Blutzuckerspiegel während des ersten Therapiemonates mit einem ACE-Hemmer engmaschig kontrolliert werden (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Antidiabetika).

Lithium

Eine Kombination von Lithium und Perindopril ist generell nicht empfehlenswert (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumergänzungsmittel oder kaliumhaltige Kochsalzersatzprodukte

Eine Kombination von Perindopril und kaliumsparenden Diuretika, Kaliumergänzungsmittel oder kaliumhaltigen Kochsalzersatzprodukten ist generell nicht empfehlenswert (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Schwangerschaft und Stillzeit

(Siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ und 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“)

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Diuretika

Bei Patienten unter einer Diuretikatherapie, insbesondere mit Plasmavolumenverlust und/oder Elektrolytdefizit, kann nach Therapiebeginn mit einem ACE-Hemmer eine übermäßige Blutdrucksenkung auftreten.

Mögliche hypotensive Effekte können durch vorheriges Absetzen des Diuretikums reduziert werden, oder durch Volumenserhöhung bzw. Salzeinnahme vor Therapiebeginn mit Perindopril in niedrigen Dosierungen, die langsam gesteigert werden.

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumergänzungsmittel oder kaliumhaltige Kochsalzersatzprodukte

Obgleich die Serum-Kaliumspiegel üblicherweise innerhalb des Normbereiches bleiben, kann bei einigen Patienten, die mit Perindopril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika, (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kaliumergänzungsmittel oder kaliumhaltige Kochsalzersatzprodukte können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Daher wird von einer Kombination von Perindopril mit den oben genannten Arzneimitteln abgeraten (vgl. Abschnitt 4.4.). Wenn bei bestehender Hypokaliämie eine Begleittherapie angezeigt ist, sollte sie mit Vorsicht und häufigen Messungen der Kaliumspiegel angewendet werden.

Lithium

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium mit ACE-Hemmern wurde über reversible Erhöhungen der Serum-Lithiumspiegel und Toxizität berichtet. Eine gleichzeitige Gabe von Thiaziddiuretika kann das Risiko der Toxizität von Lithium steigern und das unter ACE-Hemmern bereits gesteigerte Risiko einer Lithiumtoxizität weiter erhöhen. Eine Therapie mit Perindopril und Lithium wird nicht empfohlen, aber falls diese Kombination doch notwendig ist, sollten die Lithiumspiegel im Serum sorgfältig überwacht werden (vgl. Abschnitt 4.4)

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs) einschließlich Acetylsalicylsäure ≥ 3 g/d

Die Anwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika kann den antihypertonen Effekt der ACE-Hemmer abschwächen. Zusätzlich zeigen NSAIDs und ACE-Hemmer einen additiven Effekt auf das Ansteigen des Kaliumspiegels und können die Nierenfunktion verschlechtern. Diese Effekte sind normalerweise reversibel. In seltenen Fällen kann akutes Nierenversagen auftreten, besonders bei Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion wie ältere oder dehydrierte Patienten.

Antihypertensiva und Vasodilatoren

Eine gleichzeitige Anwendung dieser Stoffe kann den hypotonen Effekt von Perindopril verstärken. Die gleichzeitige Gabe mit Nitroglyzerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck noch weiter absenken.

Antidiabetika

Epidemiologische Studien lassen vermuten, dass die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin, orale hypoglykämische Stoffe) eine gesteigerte Blutzuckersenkung mit Risiko einer Hypoglykämie verursachen kann. Dieses Phänomen scheint während den ersten Wochen einer Kombinationstherapie und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eher aufzutreten.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika, Betablocker, Nitrate

Perindopril kann gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (als Antithrombotikum), Thrombolytika, Betablockern und/oder Nitraten verwendet werden.

Trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Anästhetika

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Anästhetika, trizyklischer Antidepressiva und Antipsychotika mit ACE-Hemmern kann eine weitere Blutdrucksenkung verursachen (vgl. Abschnitt 4.4.)

Sympathomimetika

Sympathomimetika können den antihypertonen Effekt der ACE-Hemmer abschwächen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

<COVERSYL UND ASSOZIIERTE NAMEN> sollte im ersten Trimenon der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn eine Schwangerschaft geplant oder bestätigt ist, sollte so rasch wie möglich auf eine andere Therapie umgestellt werden. Kontrollierte Studien mit ACE-Hemmern wurden beim Menschen nicht durchgeführt, bei einer kleinen Fallzahl von Expositionen im ersten Trimenon schienen jedoch keine Missbildungen aufzutreten, die auf humane Foetotoxizität zurückzuführen wären, wie unten beschrieben.

Perindopril ist während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert.

Eine längere Exposition gegenüber ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Trimenons kann bekannterweise humane Foetotoxizität hervorrufen (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Knochenbildung des Schädels) sowie neonatale Toxizität (Niereninsuffizienz, Hypotension, Hyperkaliämie, vgl. Abschnitt 5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit).

Im Falle einer Exposition gegenüber Perindopril ab dem zweiten Trimenon der Schwangerschaft, wird die Kontrolle von Nierenfunktion und Schädel mit Ultraschall empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Perindopril in die Muttermilch übertritt. Daher wird von der Verwendung von <COVERSYL UND ASSOZIIERTE NAMEN> bei stillenden Frauen abgeraten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Beim Führen von Kraftfahrzeugen oder Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten kann.

4.8 Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden unter Therapie mit Perindopril beobachtet und nach folgenden Häufigkeiten geordnet:

Sehr häufig (>1/10) , häufig (>1/100, <1/10), gelegentlich (>1/1.000, <1/100), selten (>1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), einschließlich Einzelfallberichte

Psychiatrische Störungen

Gelegentlich: Stimmungs- oder Schlafstörungen

Störungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Parästhesie

Sehr selten: Konfusion

Störungen der Augen

Häufig: Sehstörungen

Störungen von Ohren und Innenohr

Häufig: Tinnitus

Störungen des Herz-Kreislaufsystems

Häufig: Hypotonie und Auswirkungen einer Hypotonie

Sehr selten: Arrhythmien, Angina pectoris, Myokardinfarkt und Schlaganfall, möglicherweise sekundär zu einer exzessiven Hypotonie bei Hochrisikopatienten (vgl. Abschnitt 4.4. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

Respiratorische, thorakale und mediastinale Störungen

Häufig: Husten, Dyspnoe

Gelegentlich: Bronchospasmus

Sehr selten: eosinophile Pneumonie, Rhinitis

Gastrointestinale Störungen

Häufig: Nausea, Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Geschmacksstörungen, Dyspepsie, Diarrhoe, Verstopfung.

Gelegentlich: trockener Mund

Sehr selten: Pankreatitis

Hepato-biliäre Störungen

Sehr selten: Hepatitis, entweder zytolytisch oder cholestatisch (vgl. Abschnitt 4.4. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

Störungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Ausschlag, Pruritus

Gelegentlich: angioneurotisches Ödem des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Schleimhäute, der Zunge, Glottis und/oder der Larynx, Urticaria (vgl. Abschnitt 4.4. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

Sehr selten: Erythema multiforme

Muskuloskeletale Störungen, Störungen des Bindegewebes und der Knochen

Häufig: Muskelkrämpfe

Störungen der Niere und Harnwege

Gelegentlich: Niereninsuffizienz
Sehr selten: akutes Nierenversagen

Störungen der Geschlechtsorgane und Brust

Gelegentlich: Impotenz

Allgemeine Störungen

Häufig: Asthenie
Gelegentlich: Schwitzen

Störungen von Blut- und Lymphsystem

In sehr seltenen Fällen wurde über Abnahme von Hämoglobin und Haematokrit, Thrombozytopenie, Leukopenie / Neutropenie und Fälle von Agranulozytose oder Panzytopenie berichtet. Bei Patienten mit angeborenem G-6PDH-Mangel wurde in sehr seltenen Fällen über hämolytische Anämie berichtet (vgl. Abschnitt 4.4. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Laboruntersuchungen

Anstieg von Blutharnstoff und Plasma-Kreatinin, es kann eine Hyperkaliämie auftreten, die bei Absetzen der Therapie reversibel ist, besonders bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz, schwerer Herzinsuffizienz und renovaskulärer Hypertonie. Über einen Anstieg von Leberenzymen und Serumbilirubin wurde in seltenen Fällen berichtet.

4.9 Überdosierung

Hinsichtlich einer Überdosierung beim Menschen sind nur wenige Daten verfügbar. Symptome, die mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern in Verbindung gebracht wurden, sind Hypotonie, zirkulatorischer Schock, Elektrolytstörungen, Niereninsuffizienz, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Ängstlichkeit, und Husten.

Die Behandlung der Wahl bei Überdosierung ist die Infusion isotonischer Kochsalzlösung. Bei auftretender Hypotonie sollte der Patient in Schocklage gebracht werden. Sofern verfügbar kann eine Infusion mit Angiotensin II und/oder intravenöse Katecholamine in Betracht gezogen werden. Perindopril kann durch Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden (vgl. Abschnitt 4.4. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung / Hämodialyse-Patienten). Eine Schrittmacher-Therapie ist bei therapieresistenter Bradykardie angezeigt. Vitale Parameter, Serumelektrolyte und Kreatininkonzentrationen sollten kontinuierlich überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: C09A A04

Perindopril ist ein Hemmstoff des Enzyms, welches Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt (Angiotensin Converting Enzyme ACE). Das Konversionsenzym, oder Kinase, ist eine Exopeptidase, die sowohl Angiotensin I in das vasokonstriktorisches Angiotensin II umwandelt als auch den Vasodilatator Bradykinin in ein inaktives Heptapeptid. Die Hemmung von ACE resultiert in einer Reduktion von Angiotensin II im Plasma, welche zu einer gesteigerten Plasmareninaktivität führt (durch Hemmung des negativen Feedbacks der Reninfreisetzung) und zu einer verminderten Sekretion

von Aldosteron. Da ACE Bradykinin inaktiviert, führt eine Hemmung von ACE ebenfalls zu einer gesteigerten Aktivität zirkulierender und lokaler Kallikrein-Kinin-Systeme (und damit zu einer Aktivierung des Prostaglandinsystems). Es ist möglich, dass dieser Mechanismus zur blutdrucksenden Wirksamkeit von ACE-Hemmern beiträgt und zum Teil für gewisse Nebenwirkungen (z.B. Husten) verantwortlich ist.

Perindopril ist über seinen aktiven Metaboliten Perindoprilat wirksam. Die anderen Metaboliten zeigen keine Hemmung der ACE-Aktivität in vitro.

Hypertonie

Perindopril ist in allen Schweregraden der Hypertonie wirksam: leicht, mittel, schwer; eine Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks kann sowohl im Liegen als auch im Stehen beobachtet werden.

Perindopril reduziert den peripheren Gefäßwiderstand und dadurch den Blutdruck. Als Folge davon steigt die periphere Durchblutung an, jedoch ohne Effekt auf die Herzfrequenz.

Die renale Durchblutung steigt regelmäßig an, dagegen bleibt die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) üblicherweise unverändert.

Die antihypertone Wirkung ist zwischen 4 bis 6 Stunden nach Einmalgabe maximal und hält für mindestens 24 Stunden an: die Trough-Wirksamkeit liegt bei 87-100% der Peak-Wirksamkeit.

Die Abnahme des Blutdrucks erfolgt rasch. Bei Patienten, die auf die Therapie ansprechen, wird eine Normalisierung innerhalb eines Monats erreicht, und sie ist anhaltend ohne Auftreten einer Tachyphylaxie.

Das Absetzen der Behandlung führt zu keinem Rebound-Effekt.

Perindopril reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Beim Menschen wurde bestätigt, dass Perindopril vasodilatierende Eigenschaften besitzt. Es verbessert die Elastizität der großen Arterien und verringert das Media: Lumen-Verhältnis kleiner Arterien.

Eine zusätzliche Therapie mit einem Thiaziddiuretikum verursacht einen additiven Synergismus. Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiazid vermindert auch das Risiko der durch die Diuretika-Therapie induzierten Hypokaliämie.

Herzinsuffizienz

<COVERSYL UND ASSOZIIERTE NAMEN> reduziert die Herzarbeit durch Senkung der Vorlast und Nachlast.

Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz belegten:

- Eine Abnahme des links- und rechtsventrikulären Füllungsdruckes
- Eine Reduktion des gesamten peripheren vaskulären Widerstands
- Ein gesteigertes Herzminutenvolumen und einen verbesserten Herzindex

In Vergleichsstudien zeigte die erste Gabe von 2 mg <COVERSYL UND ASSOZIIERTE NAMEN> bei Patienten mit leichter bis mäßiger Herzinsuffizienz keinerlei im Vergleich zu Placebo signifikante Blutdrucksenkung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Anwendung wird Perindopril schnell absorbiert und die Maximalkonzentration innerhalb von einer Stunde erreicht. Die Bioverfügbarkeit ist 65 bis 70%.

Etwa 20% der gesamten resorbierten Menge an Perindopril wird in den aktiven Metaboliten Perindoprilat umgewandelt. Zusätzlich zum aktiven Perindoprilat liefert Perindopril 5 Metabolite, die jedoch alle inaktiv sind. Die Halbwertszeit von Perindopril im Plasma beträgt 1 Stunde. Die Maximalkonzentration von Perindoprilat im Plasma wird innerhalb von 3 bis 4 Stunden erreicht.

Da durch Nahrungsaufnahme die Umwandlung in Perindoprilat abnimmt, damit auch die Bioverfügbarkeit, sollte <COVERSYL UND ASSOZIIERTE NAMEN> morgens vor dem Essen als einmal tägliche Dosis angewendet werden.

Das Verteilungsvolumen für ungebundenes Perindoprilat beträgt etwa 0,2 l/kg. Die Proteinbindung ist schwach (die Bindung von Perindoprilat an das Angiotensin Converting Enzyme liegt bei unter 30%), sie ist jedoch konzentrationsabhängig.

Perindoprilat wird über den Urin ausgeschieden und die Halbwertszeit der ungebundenen Fraktion beträgt etwa 3 bis 5 Stunden. Die Dissoziation von ACE-gebundenem Perindoprilat führt jedoch zu einer "effektiven" Eliminations-Halbwertszeit von 25 Stunden, nach 4 Tagen wird der steady-state erreicht.

Bei wiederholter Gabe kann keine Kumulation von Perindopril beobachtet werden.

Die Elimination von Perindoprilat ist bei älteren Personen eingeschränkt, ebenfalls bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz. Eine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Ausmaß der Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance) ist anzustreben.

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

Die Pharmakokinetik von Perindopril ist bei Patienten mit Zirrhose verändert: die hepatische Clearance des ursprünglichen Moleküls ist halbiert. Jedoch ist die Menge des gebildeten Perindoprilats nicht vermindert und deshalb ist keine Dosisanpassung notwendig (vgl. auch Abschnitte 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung sowie 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In chronischen peroralen Toxizitätsstudien (Ratten und Affen) ist das Zielorgan die Niere, mit reversibler Schädigung.

Mutagenität wurde weder *in vitro* noch bei *in vivo*-Studien beobachtet.

Studien zur Reproduktionstoxikologie (Ratten, Mäuse, Kaninchen, Affen) ergaben keine Anzeichen einer Embryotoxizität oder Teratogenität. Jedoch wurde für die Klasse der ACE-Hemmer gezeigt, dass sie nachteilige Effekte in der späten foetalen Entwicklung ausüben, die in foetalem Tod und kongenitalen Effekten bei Nagern und Kaninchen resultieren: Nierenschädigung und ein Anstieg der peri- und postnatalen Mortalität wurden beobachtet. In Langzeitstudien an Ratte und Maus wurde keine Kanzerogenität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

[wird national umgesetzt]

6.2 Inkompatibilitäten

[wird national umgesetzt]

6.3 Dauer der Haltbarkeit

[wird national umgesetzt]

6.4 Besondere Lagerungshinweise

[wird national umgesetzt]

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

[wird national umgesetzt]

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

[wird national umgesetzt]

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

[wird national umgesetzt]

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[wird national umgesetzt]

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[wird national umgesetzt]

10. STAND DER INFORMATION