

ANHANG I

VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DER DARREICHUNGSFORMEN, DER STÄRKE DER ARZNEIMITTEL, DER ART DER ANWENDUNG, DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN

Mitglieds-staat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasie-bezeichnung	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung
Österreich	Servier Austria GmbH	COVERSUM	2 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Österreich	Servier Austria GmbH	COVERSUM	4 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Belgien	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Belgien	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Dänemark	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Dänemark	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Finnland	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Finnland	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Frankreich	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Frankreich	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Les Laboratoires Servier	COVERSUM COR	2 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Les Laboratoires Servier	COVERSUM	4 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Griechenland	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Griechenland	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Island	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Island	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Zum Einnehmen

Mitglieds-staat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Phantasie-bezeichnung	<i>Stärke</i>	Darreichungsform	Art der Anwendung
Irland	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Irland	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Italien	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Luxemburg	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Luxemburg	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Niederlande	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Niederlande	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Norwegen	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Norwegen	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Schweden	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Schweden	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletten	Zum Einnehmen

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL DURCH DIE EMEA

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON COVERSYL UND ASSOZIIERTEN NAMEN (siehe Anhang I)

Coversyl und assoziierte Namen enthält Perindopril, einen bekannten, wirksamen Angiotensin-konvertierenden Enzymhemmer (ACE-I), der in Frankreich seit 1988 als Coversyl 2 und 4 mg, in der gesamten Europäischen Union und weltweit in über 10 Ländern einschließlich USA und Japan vermarktet wird. Perindopril wird derzeit zur Behandlung von *Hypertonie* und *symptomatischer Herzinsuffizienz* indiziert.

Hintergrundinformationen zur Typ II-Variation durch den MRP

In dem vom MRP (FR/H/246/01-02/001) eingereichten ursprünglichen Typ II-Variationsdossier forderte die Anmelderin die folgende Indikation:

„Stabile Erkrankung der Herzkranzgefäße: Verringerung des Risikos kardiovaskulärer Vorfälle bei Patienten mit stabiler Herzkranzgefäßerkrankung.“

Diese Formulierung beruhte auf einer erheblichen Reduktion des relativen Risikos (RRR) von 20 % (95 % CI [9.4; 28.6] $p=0,0003$) des in der EUROPA-Studie beobachteten kombinierten primären Endpunktes kardiovaskuläre Mortalität, nicht-letaler Myokardinfarkt (MI) und Wiederbelebung nach Herzstillstand. Eine positive Wirkung von Perindopril wurde bei allen individuellen Unterkomponenten des kombinierten primären Endpunktes beobachtet, obwohl lediglich die Risikoverringerung unter „nicht-letalem MI“ statistisch signifikant war.

Im endgültigen Bewertungsbericht (vom 14.02.2005) wurde die vom RMS vorgeschlagene Indikation auf **„Verringerung des Risikos wiederkehrender MI bei Patienten mit bestehendem MI“** beschränkt, da die Risikoverringerung lediglich in der Komponente „nicht-letaler MI“ des primären Endpunktes bewiesen wurde und die Wirkung von Perindopril nur bei Patienten mit vorausgehendem MI eindeutig feststand. Infolgedessen schickte die Anmelderin am 23.02.2005 ein Positionspapier an alle MS, in dem dargelegt wurde, dass die vom RMS vorgeschlagene Indikation inakzeptabel wäre und eine breitere Indikation gebilligt werden sollte, in der die Studienteilnehmer berücksichtigt werden, nämlich:

„Stabile Erkrankung der Herzkranzgefäße: Verringerung des Risikos kardialer Ereignisse bei Patienten mit bestehendem Myokardinfarkt und/oder Revaskularisation“.

Diese Indikation wurde von mehreren betroffenen Mitgliedstaaten (CMS) gebilligt. Am Ende des MRP-Verfahrens bestand eine Unstimmigkeit zwischen CMS, die den Wortlaut der Indikation betraf, die die EUROPA-Daten angemessen wiedergibt. Die offizielle Einleitung eines Schiedsverfahrens wurde dem CHMP am 17.03.2005 von den Niederlanden mitgeteilt. Der folgende Fragenkatalog (LoQ) wurde im April 2005 vom CHMP angenommen:

- 1.- Die Anmelderin soll die vorgeschlagene Indikation auf Grundlage der Ergebnisse des EUROPA-Versuchs sowie relevanter veröffentlichter Literatur über andere ACE-Hemmer im Hinblick auf die zu berücksichtigenden Patienten und die Ziele der Therapie rechtfertigen. Die Anmelderin soll sich insbesondere auf Patienten mit anamnestischer Revaskularisation, jedoch ohne anamnestischen MI konzentrieren, da diese Patientengruppe in Hinblick auf den Schweregrad von Läsionen, die Revaskularisationstechnik und Begleitbehandlungen heterogen ist. Die Ergebnisse dieser Studienteilnehmer sind weniger überzeugend, und möglicherweise ist eine weitere Differenzierung des Risikos erforderlich, bevor diese Patientengruppe in den Wortlaut der Indikation aufgenommen werden kann.
- 2.- Das zweite Thema betrifft die Frage, ob die positive Wirkung über eine reine Reduktion von MI hinaus auf eine Reduktion kardialer Ereignisse erweitert werden könnte. Zwischen den verschiedenen Komponenten des primären Endpunktes ließ sich Konsistenz erkennen, obwohl lediglich bei der Verhinderung von MI Signifikanz erreicht wurde. Eine signifikante Wirkung wurde beim Auftreten von Herzinsuffizienz beobachtet. Dieser Punkt ist noch weiter zu erörtern.

Bewertung der klinischen Wirksamkeit

Die überprüfte Indikation beruht auf den Ergebnissen der EUROPA-Studie, einem Versuch zur Bewertung der Fähigkeit von Perindopril zur Verringerung des Risikos des kombinierten Endpunktes kardiovaskulärer Tod, nicht-letaler akuter MI und Wiederbelebung nach Herzstillstand bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit ohne Nachweis von Herzinsuffizienz. Die Ergebnisse zeigten, dass die Behandlung mit Perindopril einmal täglich zu einer signifikanten absoluten Reduktion des primären Endpunktes führte. Dieser Vorteil war für nicht-letalen MI, eine der Komponenten des kombinierten Endpunktes, statistisch signifikant. Bei den anderen beiden Komponenten wurde ein statistisch nicht signifikanter positiver Trend beobachtet.

Da davon ausgegangen wurde, dass die Patientenuntergruppe mit anamnestischer Revaskularisation, jedoch ohne anamnestischen MI, im Hinblick auf den Schweregrad von Läsionen, die Revaskularisationstechnik und Begleitbehandlungen heterogen war, wurde die Anmelderin aufgefordert, sich zu diesem Thema zu äußern, um die Aufnahme dieser konkreten Patientengruppe in die vorgeschlagene Indikation zu rechtfertigen.

Das Unternehmen hat Daten vorgelegt, die zeigen, dass diese Patientengruppe nicht so heterogen ist, aber den in die EUROPA-Studie einbezogenen Gesamtteilnehmern, zumindest was die Revaskularisationstechniken und Begleitbehandlungen angeht, recht ähnlich ist. Der höhere Prozentsatz von Patienten mit Verengung einer oder mehrerer Hauptarterien von mindestens 70 % (82,4 % gegenüber 60,5 %) würde ernste Koronarläsionen in der Patientengruppe mit anamnestischer Revaskularisation und ohne anamnestischen MI widerspiegeln.

Darüber hinaus wurde die Anmelderin gebeten, die Indikation auf der Grundlage von Ergebnissen relevanter veröffentlichter Literatur über andere ACE-Hemmer im Hinblick auf einzuschließende Patienten und Ziele der Therapie zu rechtfertigen. Schwierigkeiten bei dem Vergleich zwischen verschiedenen Versuchen werden anerkannt, da sie unterschiedliche Versuchsteilnehmer enthalten und unterschiedliche Endpunkte verwenden. Dennoch hat die Anmelderin versucht, die Ergebnisse zweier Studien (PEACE und HOPE) anzuführen, die Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit und normaler Auswurfraction beinhaltete. Die Ergebnisse der HOPE- und der PEACE-Studie scheinen die in der EUROPA-Studie beobachtete vorteilhafte Wirkung von Perindopril bei Patienten mit mittlerem bis hohem Risiko kardialer Ereignisse zu stützen. Patienten mit bestehender Revaskularisation wären in diesen Patientengruppen enthalten.

Die Anmelderin wurde außerdem aufgefordert, eine über die reine Reduktion von Myokardinfarkten hinausgehende vorteilhafte Wirkung von Perindopril zu rechtfertigen. Obwohl aufgrund der geringeren Anzahl von Fällen für zwei von drei Komponenten des kombinierten Endpunktes kein statistisch signifikanter Vorteil belegt wurde, zeigte sich eine positive Tendenz zugunsten von Perindopril. Bei den sekundären Variablen wurde ebenfalls Konsistenz festgestellt, und beim Auftreten von Herzinsuffizienz unter den Gesamtteilnehmern zeigte sich sogar eine signifikante Wirkung.

Der CHMP ist der Ansicht, dass das Fehlen eines statistisch signifikanten Unterschiedes für zwei von drei Komponenten des kombinierten Endpunktes in der EUROPA-Studie kein Grund dafür ist, die Indikation auf eine einzige Komponente zu beschränken, vorausgesetzt, es zeigt sich ein positiver und durchgehend konsistenter Trend bei diesen beiden Komponenten. Wenn mehr Konsistenz für die sekundären Variablen erbracht wird, ist es angemessen, die Indikation von „Reduktion von MI“ auf „Reduktion kardialer Ereignisse“ zu erweitern, eine Bezeichnung, die Patienten mit bestehendem MI und/oder bestehender Revaskularisation einschließt. Dieser Wortlaut stünde in Einklang mit der allgemeinen Verfahrensweise des CHMP für Produkte, die kombinierte Endpunkte zur Beurteilung der Wirksamkeit verwenden.

Vor dem Hintergrund der oben genannten Erwägungen kommt der CHMP zu dem Schluss, dass die vorgeschlagene Indikation für Coversyl *„Stabile Erkrankung der Herzkranzgefäße: Verringerung des Risikos kardialer Ereignisse bei Patienten mit bestehendem Myokardinfarkt und/oder Revaskularisation“* durch die vorliegenden Daten hinreichend gestützt wird.

Gesamtschlussfolgerung zu Nutzen/Risiko

Anlässlich der Sitzung vom 25. bis 28. Juli 2005 erörterte der CHMP die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten über die Wirksamkeit und kam zu dem Schluss, dass Coversyl und assoziierte Namen bei der *Verringerung des Risikos kardialer Ereignisse bei Patienten mit stabiler Herzkranzgefäßerkrankung mit bestehendem Myokardinfarkt und/oder Revaskularisation* erwiesenermaßen wirksam war.

Der CHMP empfahl die Erteilung der Typ II-Variation zur Erweiterung der Indikation.

BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

In Erwägung folgender Gründe:

- Der CHMP hat das Verfahren gemäß Artikel 6.12 der Verordnung (EG) Nr. 1084/2003 für Coversyl und assoziierte Namen (siehe Anhang I) erörtert.
- Der MAH hat den vom CHMP vorgeschlagenen Text in der Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel umgesetzt:
 - Es wird vorgeschlagen, die folgende Indikation in Abschnitt 4.1 hinzuzufügen:
„Stabile Erkrankung der Herzkranzgefäße: Verringerung des Risikos kardialer Ereignisse bei Patienten mit anamnetischem Myokardinfarkt und/oder Revaskularisation.“
 - Die Dosierung unter Abschnitt 4.2 wurde wie folgt aktualisiert:
Stabile Erkrankung der Herzkranzgefäße:
COVERSYL sollte zwei Wochen lang mit einer Anfangsdosis von 4 mg einmal täglich eingenommen werden, danach sollte die Dosis in Abhängigkeit von der Nierenfunktion und vorausgesetzt, die Dosis von 4 mg wird gut vertragen, auf 8 mg einmal täglich erhöht werden. Ältere Patienten sollten eine Woche lang 2 mg einmal täglich einnehmen, danach eine Woche lang 4 mg einmal täglich, bevor die Dosis in Abhängigkeit von der Nierenfunktion auf bis zu 8 mg einmal täglich erhöht wird (siehe Tabelle 1 „Dosisanpassung bei Nierenschäden“). Die Dosis sollte nur erhöht werden, wenn die zuvor verabreichte niedrigere Dosis gut vertragen wurde.
 - In Abschnitt 4.4 wurde ein Warnhinweis eingefügt:
Stabile Erkrankung der Herzkranzgefäße:
Falls innerhalb des ersten Monats der Behandlung mit Perindopril eine Episode instabiler Angina pectoris (bedeutend oder nicht) auftritt, ist vor einer Fortsetzung der Behandlung eine sorgfältige Abschätzung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses durchzuführen.
 - In Abschnitt 4.8 wurde die folgende Beschreibung der beobachteten Nebenwirkungen hinzugefügt:
Klinische Versuche:
Während des randomisierten Zeitraums der EUROPA-Studie wurden nur schwere Nebenwirkungen erfasst. Wenige Patienten litten unter schweren Nebenwirkungen: 16 (0,3 %) der 6122 Perindopril-Patienten und 12 (0,2 %) der 6107 Placebo-Patienten. Bei Patienten unter Perindopril wurde bei 6 Patienten Hypotonie, bei 3 Patienten Angioödem und bei 1 Patienten plötzlicher Herzstillstand festgestellt. Mehr Patienten setzten das Mittel wegen Husten, Hypotonie oder einer anderen Perindopril-Intoleranz ab als unter dem Placebo, 6,0 % (n=366) bzw. 2,1 % (n=129).
 - Abschnitt 5.1 wurde aktualisiert und umfasst jetzt die folgenden Ergebnisse der EUROPA-Studie:
Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit:
Die EUROPA-Studie war ein internationaler, randomisierter, placebokontrollierter klinischer Multizentrums-Doppelblindversuch über 4 Jahre. Zwölftausendzweihundertachtzehn (12 218) Patienten über 18 Jahre wurden nach dem Zufallsprinzip ausgewählt für Perindopril 8 mg (n=6110) bzw. ein Placebo (n=6108). Die Versuchsteilnehmer zeigten Anzeichen einer koronaren Herzkrankheit ohne nachweisbare klinische Anzeichen von Herzversagen. Insgesamt 90 % der Patienten hatten zuvor einen Myokardinfarkt und/oder eine koronare Revaskularisation. Die meisten Patienten erhielten das Studienmedikament zusätzlich zu einer konventionellen Therapie mit Plättcheninhibitoren, lipidsenkenden Mitteln und Betablockern.
Das Hauptwirkungskriterium war die Kombination aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht-letalem Myokardinfarkt und/oder Wiederbelebung nach Herzstillstand. Die Behandlung mit Perindopril 8 mg einmal täglich führte zu einer signifikanten absoluten Reduktion des

primären Endpunktes von 1,9 % (relative Risikoreduktion (RRR) von 20 %, 95 % CI [9.4; 28.6] – $p < 0,001$).

Bei Patienten mit bestehendem Myokardinfarkt und/oder Revaskularisation wurde im Vergleich zum Placebo eine absolute Reduktion von 2,2 % entsprechend einer RRR von 22,4% (95 % CI [12.0; 31.6] – $p < 0,001$) im primären Endpunkt beobachtet.

- bezüglich der Erweiterung der Indikation wurden keine ungünstigen Sicherheitserkenntnisse gefunden.
- folglich hat der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die oben erwähnte Erweiterung der Indikation als günstig erachtet.

Der CHMP hat die Erteilung der Genehmigung der Variation für das Inverkehrbringen, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Anhang III enthalten ist, für Coversyl und assoziierte Namen empfohlen (siehe Anhang I).

ANHANG III
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

<[siehe Annex I - wird national umgesetzt]>

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

<COVERSYL und assoziierte Namen> 2 mg:

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

Jede Tablette enthält:

2 mg Perindopril - Erbumin, entsprechend 1,669 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

Stabile koronare Herzkrankheit:

Reduktion des Risikos von kardialen Ereignissen bei Patienten mit Myokardinfarkt und/oder Revaskularisation in der Anamnese.

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 Plasmavolumenverlust, 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 Volumen- 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“).

Stabile koronare Herzkrankheit:

Die Therapie mit <COVERSUM und damit verbundene Namen> sollte mit der Dosis von 4 mg einmal täglich über zwei Wochen eingeleitet werden und dann, in Abhängigkeit von der Nierenfunktion und vorausgesetzt die Dosis von 4 mg wird gut vertragen, auf 8 mg einmal täglich erhöht werden. Ältere Patienten sollten 2 mg einmal täglich eine Woche lang einnehmen, dann 4 mg einmal täglich in der nächsten Woche, bevor die Dosis auf 8 mg einmal täglich erhöht wird, in Abhängigkeit von der Nierenfunktion (siehe Tabelle 1 „Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion“). Die Dosis sollte nur dann erhöht werden, wenn die vorangegangene niedrigere Dosis gut vertragen wird.

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

Stabile koronare Herzkrankheit:

Wenn eine instabile Angina pectoris (schwerwiegend oder nicht) während des ersten Behandlungsmonates mit Perindopril auftritt, dann sollte eine sorgfältige Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen, bevor die Behandlung fortgesetzt wird.

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 eine weitere Gabe, die 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 Volumenerhöhung bzw. Salzeinnahme vor Therapiebeginn mit Perindopril in niedrigen Dosierungen, die langsam gesteigert werden.

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumergänzungsmittel oder kaliumhaltige Kochsalzersatzprodukte:

Ogleich 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:

Astieg 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.

Klinische Studien:

Während der randomisierten Phase der EUROPA-Studie wurden nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfasst. Nur wenige Patienten wiesen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf: 16 (0.3%) der 6122 Perindoprilpatienten und 12 (0.2%) der 6107 Placebopatienten. Bei den mit Perindopril behandelten Patienten wurde bei 6 Patienten Hypotonie, angioneurotisches Ödem bei 3 Patienten und plötzlicher Herzstillstand bei 1 Patienten beobachtet. Unter Perindopril brachen mehr Patienten wegen Husten, Hypotonie oder anderer Unverträglichkeiten die Therapie ab, im Vergleich zu Placebo; 6.0% (n=366) versus 2.1% (n=129).

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 vasokonstriktorische 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 blutdrucksenkenden 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 antihypertensive 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.

Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit:

Die EUROPA-Studie war eine multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie über 4 Jahre.

Zwölftausendzweihundertundachtzehn (12218) Patienten im Alter über 18 Jahre wurden zu Perindopril 8 mg (n=6110) oder Placebo (n=6108) randomisiert.

Bei der Studienpopulation lag nachweislich eine koronare Herzkrankheit ohne Anzeichen klinischer Symptome einer Herzinsuffizienz vor. Insgesamt hatten 90% der Patienten einen vorangegangenen Myokardinfarkt und/oder eine vorhergehende koronare Revaskularisation. Die meisten Patienten erhielten die Studienmedikation zusätzlich zu einer konventionellen Therapie die Plättchenaggregationshemmer, lipidsenkende Mittel und Betablocker beinhaltete.

Das Hauptkriterium für Wirksamkeit war ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und/oder Herzstillstand mit erfolgreicher Reanimation. Die Behandlung mit Perindopril 8 mg einmal täglich führte zu einer signifikanten absoluten Reduktion des primären Endpunktes von 1.9% (eine relative Risikoreduktion von 20% , 95%CI [9.4; 28.6] – $p<0.001$).

Bei Patienten mit Myokardinfarkt und/oder Revaskularisation in der Anamnese wurde eine absolute Reduktion von 2,2%, entsprechend einer RRR von 22.4% (95%CI [12.0; 31.6] – $p<0.001$) im primären Endpunkt im Vergleich zu Placebo festgestellt.

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

<[siehe Annex I - wird national umgesetzt]>

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

<*[wird national umgesetzt]*>

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

<*[wird national umgesetzt]*>

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

<[siehe Annex I - wird national umgesetzt]>

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

<COVERSYL und assoziierte Namen> 4 mg:

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

Jede Tablette enthält:

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

Stabile koronare Herzkrankheit:

Reduktion des Risikos von kardialen Ereignissen bei Patienten mit Myokardinfarkt und/oder Revaskularisation in der Anamnese.

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 Plasmavolumenverlust, 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 Volumen- 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“).

Stabile koronare Herzkrankheit:

Die Therapie mit <COVERSUM und damit verbundene Namen> sollte mit der Dosis von 4 mg einmal täglich über zwei Wochen eingeleitet werden und dann, in Abhängigkeit von der Nierenfunktion und vorausgesetzt die Dosis von 4 mg wird gut vertragen, auf 8 mg einmal täglich erhöht werden. Ältere Patienten sollten 2 mg einmal täglich eine Woche lang einnehmen, dann 4 mg einmal täglich in der nächsten Woche, bevor die Dosis auf 8 mg einmal täglich erhöht wird, in Abhängigkeit von der Nierenfunktion (siehe Tabelle 1 „Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion“). Die Dosis sollte nur dann erhöht werden, wenn die vorangegangene niedrigere Dosis gut vertragen wird.

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

Stabile koronare Herzkrankheit:

Wenn eine instabile Angina pectoris (schwerwiegend oder nicht) während des ersten Behandlungsmonates mit Perindopril auftritt, dann sollte eine sorgfältige Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen, bevor die Behandlung fortgesetzt wird.

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 eine weitere Gabe, die 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 Volumenerhöhung bzw. Salzeinnahme vor Therapiebeginn mit Perindopril in niedrigen Dosierungen, die langsam gesteigert werden.

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumergänzungsmittel oder kaliumhaltige Kochsalzersatzprodukte:

Ogleich 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.

Klinische Studien:

Während der randomisierten Phase der EUROPA-Studie wurden nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfasst. Nur wenige Patienten wiesen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf: 16 (0.3%) der 6122 Perindoprilpatienten und 12 (0.2%) der 6107 Placebopatienten. Bei den mit Perindopril behandelten Patienten wurde bei 6 Patienten Hypotonie, angioneurotisches Ödem bei 3 Patienten und plötzlicher Herzstillstand bei 1 Patienten beobachtet. Unter Perindopril brachen mehr Patienten wegen Husten, Hypotonie oder anderer Unverträglichkeiten die Therapie ab, im Vergleich zu Placebo; 6.0% (n=366) versus 2.1% (n=129).

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 vasokonstriktorische 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 blutdrucksenkenden 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 antihypertensive 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.

Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit:

Die EUROPA-Studie war eine multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie über 4 Jahre.

Zwölftausendzweihundertundachtzehn (12218) Patienten im Alter über 18 Jahre wurden zu Perindopril 8 mg (n=6110) oder Placebo (n=6108) randomisiert.

Bei der Studienpopulation lag nachweislich eine koronare Herzkrankheit ohne Anzeichen klinischer Symptome einer Herzinsuffizienz vor. Insgesamt hatten 90% der Patienten einen vorangegangenen Myokardinfarkt und/oder eine vorhergehende koronare Revaskularisation. Die meisten Patienten erhielten die Studienmedikation zusätzlich zu einer konventionellen Therapie die Plättchenaggregationshemmer, lipidsenkende Mittel und Betablocker beinhaltete.

Das Hauptkriterium für Wirksamkeit war ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und/oder Herzstillstand mit erfolgreicher Reanimation. Die Behandlung mit Perindopril 8 mg einmal täglich führte zu einer signifikanten absoluten Reduktion des primären Endpunktes von 1.9% (eine relative Risikoreduktion von 20% , 95%CI [9.4; 28.6] – $p<0.001$).

Bei Patienten mit Myokardinfarkt und/oder Revaskularisation in der Anamnese wurde eine absolute Reduktion von 2,2%, entsprechend einer RRR von 22.4% (95%CI [12.0; 31.6] – $p<0.001$) im primären Endpunkt im Vergleich zu Placebo festgestellt.

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

<[siehe Annex I - wird national umgesetzt]>

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

<*[wird national umgesetzt]*>

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

<*[wird national umgesetzt]*>

10. STAND DER INFORMATION