

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Perindopril Erbumin Glenmark 4 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 4 mg Perindopril Erbumin, entsprechend 3,338 mg Perindopril.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
62,78 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer, stabförmige Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe und mit Aufdruck ‚PP‘ auf der einen und ‚4‘ auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden. Abmessungen der Tablette:
8,00 ± 0,10 mm x 4,00 ± 0,10 mm

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie:
Behandlung der Hypertonie

Herzinsuffizienz:
Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz

Stabile koronare Herzkrankheit:
Reduzierung des Risikos von kardialen Ereignissen bei Patienten mit vorangegangenen Myokardinfarkt und/oder Revaskularisation.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Dosis sollte den Erfordernissen des Patienten (siehe Abschnitt 4.4) und dem Ansprechen des Blutdrucks individuell angepasst werden.

Hypertonie
Perindopril kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Klassen von Antihypertensiva angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 4 mg und wird einmal täglich morgens angewendet.

Bei Patienten mit einem hochgradig aktivierten Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (insbesondere bei renovaskulärer Hypertonie, Salz- und/oder Volumenverlust, Herzdekomensation oder schwerer Hypertonie) kann es nach Einnahme der ersten Dosis zu einem übermäßigen Abfall des Blutdrucks kommen. Bei solchen Patienten wird eine Anfangsdosis von 2 mg empfohlen, und die Einleitung der Behandlung sollte unter ärztlicher Aufsicht erfolgen.

Die Dosis kann nach einmonatiger Behandlung auf 8 mg einmal täglich gesteigert werden. Nach der Einleitung der Therapie mit Perindopril kann es zu symptomatischer Hypotonie kommen; dies ist wahrscheinlicher bei Patienten, die gleichzeitig mit Diuretika behandelt werden. Daher wird ein vorsichtiges Vorgehen empfohlen, da bei diesen Patienten ein Volumen- und/oder Salzverlust vorliegen kann.

Wenn dies möglich ist, sollten die Diuretika 2 bis 3 Tage vor Beginn der Therapie mit Perindopril abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Hypertoniepatienten, bei denen ein Absetzen des Diuretikums nicht möglich ist, sollte die Perindopriltherapie mit einer Dosis von 2 mg eingeleitet werden. Nierenfunktion und Serumkaliumspiegel sollten überwacht werden. Die anschließende Dosierung von Perindopril sollte je nach dem Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden. Falls dies erforderlich ist, kann die Diuretikatherapie wieder aufgenommen werden.

Bei älteren Patienten sollte die Behandlung mit einer Dosis von 2 mg eingeleitet werden, die allmählich nach einem Monat auf 4 mg und anschließend in Abhängigkeit von der Nierenfunktion bei Bedarf auf 8 mg gesteigert werden kann (siehe Tabelle unten).

Symptomatische Herzinsuffizienz

Es wird empfohlen, die Anwendung von Perindopril unter engmaschiger ärztlicher Aufsicht mit einer morgens einzunehmenden empfohlenen Anfangsdosis von 2 mg einzuleiten, im Allgemeinen in Verbindung mit einem nicht kaliumsparenden Diuretikum und/oder Digoxin und/oder einem Betablocker. Diese Dosis kann nach 2 Wochen auf 4 mg einmal täglich erhöht werden, wenn dies vertragen wird. Die Dosisanpassung sollte sich nach dem klinischen Ansprechen des jeweiligen Patienten richten.

Bei schwerer Herzinsuffizienz und bei anderen, als Hochrisikopatienten eingeschätzten Patienten (Patienten mit Nierenfunktionsschäden und einer Tendenz zu Elektrolytstörungen, Patienten unter gleichzeitiger Diuretikabehandlung und/oder Behandlung mit Vasodilatoren) sollte die Behandlung unter sorgfältiger Aufsicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine symptomatische Hypotonie, z. B. Patienten mit Salzverlust mit oder ohne Hyponatriämie, Patienten mit Hypovolämie oder Patienten, die eine starke Diuretika-therapie erhalten haben, sollten diese Zustände möglichst vor der Perindopriltherapie behoben werden. Blutdruck, Nierenfunktion und Serumkaliumspiegel sollten engmaschig überwacht werden, sowohl vor als auch während der Behandlung mit Perindopril (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Stabile koronare Herzkrankheit

Die Therapie mit Perindopril sollte mit einer Dosis von 4 mg einmal täglich für zwei Wochen eingeleitet werden, dann in Abhängigkeit von der Nierenfunktion und bei guter Verträglichkeit der 4 mg-Dosis auf 8 mg täglich erhöht werden.

Ältere Patienten sollten 2 mg einmal täglich für eine Woche, dann 4 mg täglich in der nächsten Woche erhalten, bevor die Dosis in Abhängigkeit von der Nierenfunktion bis auf 8 mg einmal täglich erhöht wird (siehe Tabelle 1, Dosisanpassung bei Nierenschädigung). Die Dosis sollte nur dann erhöht werden, wenn die vorherige niedrigere Dosis gut vertragen wird.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Dosierung bei Patienten mit Nierenschädigung sollte sich wie in der folgenden Tabelle 1 dargestellt nach der Kreatinin-Clearance richten:

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 zweiten Tag
Hämodialyse-Patienten * $Cl_{CR} < 15$	2 mg am Tag der Dialyse

* Die Dialyse-Clearance von Perindoprilat beträgt 70 ml/min. Patienten unter Hämodialyse sollten die Dosis nach der Dialyse einnehmen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung nötig (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Perindopril bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Derzeit verfügbare Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben. Es kann aber keine Empfehlung zur Dosierung gegeben werden. Daher wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Es wird empfohlen, Perindopril einmal täglich morgens vor einer Mahlzeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen anderen ACE-Hemmer
- Vorheriges Angioödem in Verbindung mit vorheriger ACE-Hemmer-Therapie (siehe Abschnitt 4.4)
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Gleichzeitige Anwendung von Perindopril mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Perindopril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

- Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5)
- Signifikante bilaterale Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei nur einer funktionsfähigen Niere (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Stabile koronare Herzkrankheit

Falls es im Verlauf des ersten Monats der Perindoprilbehandlung zu einer (großen oder kleineren) Episode einer instabilen Angina pectoris kommt, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden, bevor die Behandlung fortgesetzt wird.

Hypotonie

ACE-Hemmer können einen Blutdruckabfall auslösen. Die symptomatische Hypotonie ist bei unkomplizierten Hypertoniepatienten selten zu beobachten und tritt mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Patienten auf, bei denen es z. B. aufgrund Diuretikatherapie, beschränkter Salzzufuhr durch die Ernährung, Dialyse, Diarrhö oder Erbrechen zum Volumenschwund gekommen ist, oder bei Patienten mit schwerer reninabhängiger Hypertonie (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz mit oder ohne assoziierte Niereninsuffizienz wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet. Am wahrscheinlichsten ist dies bei Patienten mit einem höheren Schweregrad der Herzinsuffizienz, was sich in der Anwendung von hohen Dosen von Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder Nierenfunktionsschädigung widerspiegelt. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine symptomatische Hypotonie sollten die Einleitung der Therapie und die Dosisanpassung engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Ähnliche Erwägungen gelten für Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder zerebrovaskulärer Krankheit, bei denen ein übermäßiger Abfall des Blutdrucks zu einem Myokardinfarkt oder einem Schlaganfall führen könnte.

Falls eine Hypotonie eintritt, sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden und bei Bedarf eine intravenöse Infusion mit Natriumchloridlösung (9 mg/ml, 0,9 %) erhalten. Ein transientes hypotensives Ansprechen ist keine Gegenanzeige gegen weitere Dosen, die in der Regel ohne Schwierigkeiten verabreicht werden können, sobald sich der Blutdruck nach der Volumenexpansion erhöht hat.

Bei manchen Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, die normalen oder niedrigen Blutdruck haben, kann es unter Perindopril zu einer zusätzlichen Senkung des systemischen Blutdrucks kommen. Diese Wirkung ist vorauszusehen und normalerweise kein Grund zum Absetzen der Behandlung. Falls die Hypotonie symptomatisch wird, kann es notwendig sein, die Dosis zu verringern oder Perindopril abzusetzen.

Aorten- und Mitralklappenstenose / Hypertrophe Kardiomyopathie

Wie andere ACE-Hemmer sollte auch Perindopril nur mit Vorsicht an Patienten mit Mitralklappenstenose und Ausflussostruktion des linken Ventrikels wie etwa

Aortenstenose oder hypertropher Kardiomyopathie verabreicht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit Nierenschädigung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) sollte die Perindopril-Initialdosis entsprechend der Kreatinin-Clearance des Patienten (siehe Abschnitt 4.2) und danach in Abhängigkeit von dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung angepasst werden. Die routinemäßige Überwachung von Kalium und Kreatinin sind bei diesen Patienten Bestandteil der normalen medizinischen Praxis (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz kann eine Hypotonie im Anschluss an die Einleitung der Therapie mit ACE-Hemmern zu einer gewissen weiteren Schädigung der Nierenfunktion führen. In dieser Situation liegen Berichte über akutes Nierenversagen vor, das in der Regel reversibel war.

Bei manchen Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Arterie zu einer nur einseitig vorhandenen Niere, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden, wurde ein Anstieg des Blutharnstoffs und des Serumkreatinins beobachtet, der in der Regel nach Absetzen der Therapie reversibel war. Insbesondere ist dies bei Patienten mit Niereninsuffizienz wahrscheinlich. Liegt ebenfalls eine renovaskuläre Hypertonie vor, besteht ein erhöhtes Risiko für eine schwere Hypotonie und Niereninsuffizienz. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung unter engmaschiger ärztlicher Aufsicht mit niedrigen Dosen und sorgfältiger Dosistitration begonnen werden. Da eine Behandlung mit Diuretika zu dem oben dargestellten Sachverhalt beitragen kann, sollten diese abgesetzt werden und die Nierenfunktion sollte während der ersten Wochen der Perindopriltherapie überwacht werden.

Bei einigen hypertensiven Patienten ohne offensichtliche vorbestehende Nierengefäßerkrankung kam es zu einem in der Regel leichten und transienten Anstieg des Blutharnstoffs und Serumkreatinins, insbesondere bei gleichzeitiger Gabe von Perindopril und Diuretika. Dieser Fall tritt mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit zuvor bestehender Nierenschädigung ein. Eventuell ist eine Dosisverringerung und/oder ein Absetzen des Diuretikums und/oder von Perindopril erforderlich.

Hämodialysepatienten

Anaphylaxieähnliche Reaktionen wurden bei mit High-flux-Membranen dialysierten Patienten berichtet, die gleichzeitig mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden. Bei diesen Patienten sollte die Verwendung einer anderen Art von Dialysemembran oder einer anderen Klasse von Antihypertensiva erwogen werden.

Nierentransplantation

Es gibt keine Erfahrungen hinsichtlich der Anwendung von Perindopril an Patienten, bei denen vor kurzem eine Nierentransplantation durchgeführt wurde.

Renovaskuläre Hypertonie

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Hypotonie und Niereninsuffizienz, wenn Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder einer Arterienstenose bei Einzelniere mit ACE-Hemmern behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Diuretika kann ein

zusätzlicher Risikofaktor sein. Der Verlust der renalen Funktion kann auch unter nur geringfügigen Änderungen des Serum-Kreatininspiegels auftreten, selbst bei Patienten mit unilateraler Nierenarterienstenose.

Überempfindlichkeit/Angioödem

Angioödeme im Gesicht, an den Gliedmaßen, Lippen, Schleimhäuten, der Zunge, Glottis und/oder Larynx wurde in seltenen Fällen bei Patienten berichtet, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden, u. a. auch mit Perindopril (siehe Abschnitt 4.8). Dazu kann es zu jedem beliebigen Zeitpunkt im Verlauf der Therapie kommen. In einem solchen Fall sollte Perindopril unverzüglich abgesetzt werden, und eine angemessene Überwachung sollte eingeleitet und fortgesetzt werden, bis die Symptome vollständig abgeklungen sind. War das Angioödem auf Gesicht und Lippen beschränkt, klang es in der Regel ohne Behandlung wieder ab, wenngleich Antihistaminika nützlich bei der Linderung der Symptome waren.

Ein Angioödem, das mit einem Larynxödem einhergeht, kann tödlich sein. Bei Beteiligung der Zunge, Glottis oder Larynx, die wahrscheinlich zu einer Atemwegsobstruktion führen wird, sollte unverzüglich eine Notfalltherapie gegeben werden. Dies kann die Gabe von Adrenalin und/oder die Offenhaltung der Atemwege beinhalten. Der Patient sollte bis zum vollständigen und anhaltenden Abklingen der Symptome unter enger ärztlicher Aufsicht bleiben.

Patienten, bei denen es zuvor zu einem Angioödem gekommen ist, das nicht in Zusammenhang mit einer ACE-Hemmertherapie stand, sind eventuell während der Behandlung mit einem ACE-Hemmer mit einem erhöhten Angioödemrisiko behaftet (siehe Abschnitt 4.3).

Selten wurde von einem intestinalen Angioödem bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten berichtet. Diese Patienten litten unter abdominalen Schmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen); in manchen Fällen trat dabei vorher kein Angioödem im Gesicht auf und C1-Esterase-Spiegel waren normal. Das Angioödem wurde mit Untersuchungsmethoden einschließlich abdominaler CT-Untersuchung, Ultraschall oder während einer Operation diagnostiziert und die Symptome klangen nach Absetzen des ACE-Hemmers ab. Ein intestinales Angioödem sollte in die Differentialdiagnose von Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt werden und unter abdominalen Schmerzen leiden, mit eingeschlossen werden.

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

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril,

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

Anaphylaxieähnliche Reaktionen im Verlauf der Low-Density-Lipoprotein- (LDL) Apherese

In seltenen Fällen kam es bei Patienten, die während einer Low-Density-Lipoprotein- (LDL) Apherese mit Dextransulfat mit ACE-Hemmern behandelt wurden, zu lebensbedrohenden anaphylaxieähnlichen Reaktionen. Diese Reaktionen wurden durch vorübergehendes Aussetzen der ACE-Hemmertherapie vor jeder Apherese vermieden.

Anaphylaktische Reaktionen im Verlauf einer Desensibilisierungsbehandlung

Bei Patienten, die im Verlauf einer Desensibilisierungsbehandlung (z. B. Hymenoptera-Gift) mit ACE-Hemmern behandelt wurden, kam es zu anaphylaxieähnlichen Reaktionen. Bei denselben Patienten wurden diese Reaktionen vermieden, wenn die ACE-Hemmer vorübergehend ausgesetzt wurden, aber sie traten bei einer unabsichtlichen erneuten Exposition wiederum auf.

Leberinsuffizienz

In seltenen Fällen waren ACE-Hemmer mit einem Syndrom assoziiert, das mit einem cholestatischen Ikterus beginnt und zu einer fulminanten Lebernekrose und (manchmal) zum Tod fortschreitet. Die Wirkungsweise dieses Syndroms ist nicht geklärt. Kommt es bei Patienten unter ACE-Hemmern zu einem Ikterus oder einem ausgeprägten Anstieg der Leberenzymwerte, sollte der ACE-Hemmer abgesetzt werden, und die Patienten sollten eine angemessene ärztliche Nachsorge erhalten (siehe Abschnitt 4.8).

Neutropenie/Agranulozytose/Thrombozytopenie/Anämie

Bei Patienten unter ACE-Hemmern wurden Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne andere komplizierende Faktoren ist eine Neutropenie selten zu beobachten. Perindopril sollte mit äußerster Vorsicht angewendet werden, wenn bei Patienten eine Kollagengefäßkrankheit, Immunsuppressivtherapie oder Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid vorliegt oder wenn eine Kombination dieser komplizierenden Faktoren gegeben ist, insbesondere bei vorbestehenden Nierenfunktions-schäden. Bei manchen dieser Patienten traten schwere Infektionen auf, die in einigen Fällen nicht auf eine intensive Antibiotikatherapie ansprachen. Wird Perindopril bei solchen Patienten angewendet, ist eine regelmäßige Überwachung des weißen Blutbilds anzuraten, und die Patienten sollten angewiesen werden, jedes Anzeichen einer Infektion zu berichten (z. B. Halsentzündung, Fieber).

Hautfarbe

ACE-Hemmer führen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe zu einer höheren Angioödemrate als bei Patienten mit anderer Hautfarbe.

Bei Menschen schwarzafrikanischer Abstammung kann Perindopril, wie andere ACE-Hemmer, weniger wirksam zur Absenkung des Blutdrucks sein als bei Menschen nicht-schwarzafrikanischer Abstammung. Dies kann auf eine höhere Prävalenz von niedrigen Renin-Status in der hypertensiven Population schwarzafrikanischer Abstammung zurückzuführen sein.

Husten

Bei Anwendung von ACE-Hemmern wurde Husten berichtet. Der Husten zeichnet sich dadurch aus, dass er ohne Auswurf bleibt und hartnäckig ist und dass er nach dem Absetzen der Therapie abklingt. Im Rahmen einer Differenzialdiagnose bei Husten sollte ein durch ACE-Hemmer induzierter Husten in Betracht gezogen werden.

Operation/Anästhesie

Bei Patienten, bei denen eine größere Operation durchgeführt wird, oder während einer Anästhesie mit hypotonieerzeugenden Mitteln kann Perindopril die Angiotensin-II-Bildung blockieren, die sekundär zur kompensatorischen Reninfreisetzung auftritt. Die Behandlung sollte einen Tag vor der Operation abgesetzt werden. Tritt eine Hypotonie ein und wird sie als durch diesen Mechanismus bedingt betrachtet, kann sie mittels Volumenexpansion behoben werden.

Serumkalium

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Diabetiker

Bei Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollte die Glykämiekontrolle während des ersten Monats der Behandlung mit einem ACE-Hemmer engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“, Antidiabetika).

Lithium

Die Kombination von Lithium mit Perindopril wird im Allgemeinen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumergänzungspräparate oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe

Die Kombination von Perindopril mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumergänzungspräparaten oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen wird im Allgemeinen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-

Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

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

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus reagieren im Allgemeinen nicht auf Antihypertensiva, die das Renin-Angiotensin-System hemmen. Daher wird die Verwendung dieses Arzneimittels nicht empfohlen.

Schwangerschaft

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

Sonstige Bestandteile

Da die Tabletten Lactose enthalten, sollten Patienten mit den seltenen Erbkrankheiten wie Galactose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Lapp-Lactase-Mangel dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen:

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

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

Duale Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS):

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

Arzneimittel, die Hyperkaliämie induzieren:

Einige Medikamente bzw. therapeutische Klassen können das Risiko für das Auftreten von Hyperkaliämie erhöhen: Aliskiren, Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika, ACE-Inhibitoren, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, NSAR, Heparine, immunsuppressive Wirkstoffe wie Ciclosporin oder Tacrolimus, Trimethoprim. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel erhöht das Risiko für Hyperkaliämie.

Kontraindizierte Kombinationen (siehe Abschnitt 4.3):

Aliskiren:

Bei Patienten mit Diabetes oder eingeschränkter Nierenfunktion ist das Risiko für das Auftreten einer Hyperkaliämie, einer Verschlechterung der Nierenfunktion sowie für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erhöht.

Extrakorporale Behandlungen:

Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt, wie Dialyse oder Hämofiltration mit bestimmten High-Flux-Membranen (z. B. Polyacrylnitrilmembranen) und Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Apherese mit Dextransulfat sind aufgrund eines erhöhten Risikos schwerer anaphylaktoider Reaktionen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn eine solche Behandlung erforderlich ist, sollte die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder eine andere Antihypertensiva-Klasse erwogen werden.

Sacubitril/Valsartan:

Die gleichzeitige Anwendung von Perindopril und Sacubitril/Valsartan ist kontraindiziert, da die gleichzeitige Hemmung von Nephrylsin und ACE das Risiko eines Angioödems erhöhen kann. Die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Perindopril-Dosis begonnen werden. Die Therapie mit Perindopril darf erst 36 Stunden nach der letzten Sacubitril/Valsartan-Dosis begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Von folgenden Kombinationen wird abgeraten (siehe Abschnitt 4.4):

Aliskiren:

Bei allen anderen Patienten – außer Diabetikern oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – ist das Risiko für das Auftreten einer Hyperkaliämie, einer Verschlechterung der Nierenfunktion, sowie für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erhöht.

Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Antagonisten:

In der Literatur wurde davon berichtet, dass bei Patienten mit bekannter Arteriosklerose, Herzinsuffizienz oder Diabetes mit Endorganschädigung die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Antagonisten mit einer erhöhten Häufigkeit an Hypotonie, Synkope, Hyperkaliämie und einer Verschlechterung der Nierenfunktion (einschließlich akuten Nierenversagen) verbunden ist, im Vergleich zur alleinigen Anwendung eines Inhibitors des RAAS. Eine duale Blockade (z. B. durch Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Antagonisten) sollte auf bestimmte Einzelfälle mit engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion, des Kaliumspiegels und des Blutdrucks beschränkt werden.

Estramustin:

Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten unerwünschter Wirkungen wie z. B. eines Angioödems.

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel:

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Perindopril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Perindopril zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Perindopril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

Lithium:

Bei gleichzeitiger Einnahme von Lithium mit ACE-Hemmern wurde über reversible Erhöhungen des Serumlithiumspiegels und Toxizität berichtet. Eine Therapie mit Perindopril und Lithium wird nicht empfohlen. Falls diese Kombination jedoch notwendig ist, sollte der Lithiumspiegel im Serum sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Folgende Kombinationen erfordern besondere Vorsichtsmaßnahmen:

Ciclosporin:

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

Heparin:

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

Antidiabetika (Insuline, orale 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 der ersten Wochen einer Kombinationstherapie und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eher aufzutreten.

Baclofen:

Verstärkung der antihypertensiven Wirkung. Überwachung des Blutdrucks sowie ggf. Dosisanpassung des Antihypertensivums.

Diuretika (außer kaliumsparende Diuretika):

Bei Patienten unter einer Diuretikatherapie, kann insbesondere bei Volumen- und/oder Salzverlust nach Therapiebeginn mit einem ACE-Hemmer eine übermäßige Blutdrucksenkung auftreten. Mögliche hypotensive Effekte können vermindert werden durch vorheriges Absetzen des Diuretikums, oder durch Volumenerhöhung bzw. Salzeinnahme vor Therapie-

beginn mit Perindopril in niedrigen Dosen, die langsam und schrittweise gesteigert werden.

Wenn bei *arterieller Hypertonie* eine vorangegangene Diuretikatherapie zu Salz- /Volumenverlust geführt hat, sollte entweder das Diuretikum vor Beginn der ACE-Hemmer-Behandlung abgesetzt werden und dann ggf. zusätzlich ein nicht-kaliumsparendes Diuretikum angewendet werden, oder die ACE-Hemmer-Therapie mit niedriger Dosis begonnen und dann allmählich gesteigert werden.

Bei herzinsuffizienten Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, sollte die Behandlung mit einem ACE-Hemmer mit sehr niedriger Dosis begonnen werden. Wenn möglich sollte vorher die Dosis des nicht-kaliumsparenden Diuretikums reduziert werden. In jedem Fall sollte die Nierenfunktion (Serum-Kreatinin) in den ersten Wochen einer ACE-Hemmer-Behandlung überwacht werden.

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

Die gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und nicht-steroidalen Antirheumatika (d.h. Acetylsalicylsäure in antiphlogistischer Dosierung, COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR) kann die antihypertensive Wirkung reduzieren. Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und NSAR kann das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion einschließlich akuten Nierenversagens und eines erhöhten Kaliumspiegels steigern, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion. Diese Kombination sollte daher vor allem bei älteren Patienten mit Vorsicht angewandt werden. Die Patienten sollten gut hydriert sein und die Nierenfunktion sollte nach Beginn der Kombinationstherapie sowie danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Folgende Kombination erfordern gewisse Vorsichtsmaßnahmen:

Antihypertensiva und Vasodilatoren:

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

Gliptine (Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin):

Bei Patienten, die gleichzeitig einen ACE-Hemmer erhalten, besteht aufgrund der durch das Gliptin reduzierten Aktivität der Dipeptidylpeptidase 4 (DPP 4), ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Angioödems.

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika:

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

Sympathomimetika:

Sympathomimetika können den blutdrucksenkenden Effekt der ACE-Hemmer abschwächen.

Gold:

Nitritähnliche Reaktionen (die Symptome beinhalten Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden in seltenen Fällen bei Patienten berichtet, die mit

injizierbarem Gold (Natriumaurothiomalat) bei gleichzeitiger Therapie mit ACE-Hemmern einschließlich Perindopril behandelt wurden.

geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie überwacht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Perindopril Erbumin Glenmark in der Stillzeit vorliegen, wird Perindopril Erbumin Glenmark nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser

Fertilität

Es sind keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder Fertilität bekannt.

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

Perindopril Erbumin Glenmark hat keinen direkten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, allerdings können bei bestimmten Patienten individuelle Reaktionen in Zusammenhang mit niedrigem Blutdruck auftreten, vor allem zu Beginn der Behandlung oder bei Kombination mit einer anderen blutdrucksenkenden Medikation. Infolgedessen kann die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Perindopril stimmt mit dem Sicherheitsprofil der ACE-Hemmer überein: Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit Perindopril waren: Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien, Vertigo, Sehstörungen, Tinnitus, Hypotonie, Husten, Dyspnoe, abdominale Schmerzen, Verstopfung, Diarrhö, Geschmacksstörungen, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Pruritus, Hautauschlag, Muskelkrämpfe und Asthenie.

b) Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien und/oder nach Markteinführung mit Perindopril beobachtet. Die Häufigkeitsgruppen sind wie folgt eingeteilt:

Sehr häufig (≥1/10); Häufig (≥1/100 bis <1/10); Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100); Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000); Sehr selten (<1/10.000); Nicht bekannt (aus den verfügbaren Daten nicht einschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie	Gelegentlich*
	Agranulozytose oder Panzytopenie	Sehr selten
	Hämoglobin und Hämatokrit erniedrigt	Sehr selten
	Leukopenie / Neutropenie	Sehr selten
	hämolytische Anämie bei Patienten mit angeborenem G-6PD-Mangel (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
	Thrombozytopenie	Sehr selten
Endokrine Erkrankungen	Syndrom der inadäquaten Ausschüttung von antidiuretischem Hormon (SIADH)	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	Gelegentlich*
	Hyperkaliämie, bei Absetzen der Therapie reversibel (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich*
	Hyponatriämie	Gelegentlich*

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen	Gelegentlich
	Schlafstörungen	Gelegentlich
	Depression	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	Häufig
	Kopfschmerzen	Häufig
	Parästhesie	Häufig
	Vertigo	Häufig
	Schläfrigkeit	Gelegentlich*
	Synkope	Gelegentlich*
	Verwirrtheit	Sehr selten
Augenerkrankungen	Sehstörungen	Häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	Häufig
Herzkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich*
	Tachykardie	Gelegentlich*
	Angina pectoris (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
	Arrhythmie	Sehr selten
	Myokardinfarkt, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
Gefäßerkrankungen	Hypotonie (und Folgeerscheinungen einer Hypotonie)	Häufig
	Vaskulitis	Gelegentlich*
	Flush	Selten
	Schlaganfall, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
	Raynaud-Phänomen	nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Häufig
	Dyspnoe	Häufig
	Bronchospasmus	Gelegentlich
	eosinophile Pneumonie	Sehr selten
	Rhinitis	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	abdominale Schmerzen	Häufig
	Verstopfung	Häufig
	Diarrhö	Häufig
	Geschmacksstörungen	Häufig
	Dyspepsie	Häufig
	Übelkeit	Häufig
	Erbrechen	Häufig
	Mundtrockenheit	Gelegentlich
	Pankreatitis	Sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis, entweder zytolytisch oder cholestatisch (siehe Abschnitt 4.4)	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Häufig
	Ausschlag	Häufig
	Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich
	Angioödem des Gesichts, der Gliedmaßen, Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich
	Lichtempfindlichkeitsreaktionen	Gelegentlich*
	Pemphigus	Gelegentlich*
	Schwitzen	Gelegentlich
	Verschlimmerung einer Psoriasis	Selten
	Erythema multiforme	Sehr selten

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelkrämpfe	Häufig
	Arthralgie	Gelegentlich*
	Myalgie	Gelegentlich*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Niereninsuffizienz	Gelegentlich
	Anurie/Oligurie	Selten
	akutes Nierenversagen	Selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	erektile Dysfunktion	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Häufig
	Thoraxschmerzen	Gelegentlich*
	Unwohlsein	Gelegentlich*
	Periphere Ödeme	Gelegentlich*
	Fieber	Gelegentlich*
Untersuchungen	Blutharnstoff erhöht	Gelegentlich*
	Kreatinin im Blut erhöht	Gelegentlich*
	Bilirubin im Blut erhöht	Selten
	Leberenzymwerte erhöht	Selten
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Stürze	Gelegentlich*

* Die Häufigkeit wurde anhand von Daten aus klinischen Studien für unerwünschte Ereignisse aus Spontanberichten berechnet.

Klinische Prüfungen

Im Verlauf des randomisierten Zeitraums der EUROPA-Studie wurden nur schwere Nebenwirkungen erfasst. Zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kam es bei wenigen Patienten, nämlich bei 16 (0,3%) der 6.122 Patienten unter Perindopril und 12 (0,2%) der 6.107 Patienten unter Placebo. Bei den mit Perindopril behandelten Patienten wurde bei 6 Patienten Hypotonie beobachtet, ein Angioödem bei 3 Patienten und plötzlicher Herzstillstand bei einem Patienten. Zum Ausscheiden aufgrund Husten, Hypotonie oder anderen Unverträglichkeiten kam es bei mehr Patienten unter Perindopril als unter Placebo, nämlich 6,0% (n=366) bzw. 2,1% (n=129).

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für den Menschen liegen beschränkte Daten vor. Zu den mit einer Überdosis von ACE-Hemmern assoziierten Symptomen zählen eventuell Hypotonie, Kreislaufchock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angstzustände und Husten.

Die empfohlene Behandlung bei Überdosierung ist eine intravenöse Infusion von Natriumchloridlösung (9 mg/ml, 0,9 %). Im Falle einer Hypotonie sollte der Patient in Schocklage gebracht werden. Es kann auch eine Behandlung mit Angiotensin-II-Infusion und/oder intravenösen Katecholaminen in Betracht gezogen werden, falls eine solche verfügbar ist. Perindopril kann mittels Hämodialyse aus dem großen Kreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei therapieresistenter Bradykardie ist eine Schrittmachertherapie indiziert. Vitalzeichen, Serumelektrolyt- und Kreatinin-konzentrationen sollten fortlaufend überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer, Perindopril, ATC-Code: C09A A04

Wirkmechanismus

Perindopril ist ein Hemmer des Enzyms, das Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt (Angiotensin-Converting-Enzyme, ACE). Das Konversionsenzym, oder die Kinase, ist eine Exopeptidase, die nicht nur die Umwandlung von Angiotensin I in den Vasokonstriktor Angiotensin II zulässt, sondern auch den Abbau des Vasodilatators Bradykinin zu einem inaktiven Heptapeptid bewirkt.

Die Hemmung des ACE führt zur Reduktion von Angiotensin II im Plasma, was zu einer erhöhten Plasma-Reninaktivität (durch Hemmung des negativen Feedbacks der Reninfreisetzung) und zu einer verringerten Aldosteronproduktion führt. Da ACE Bradykinin inaktiviert, führt die Hemmung des ACE ebenfalls zu einer erhöhten Aktivität der zirkulierenden und lokalen Kallikrein-Kinin-Systeme (und somit zur Aktivierung des Prostaglandin-Systems). Dieser

Mechanismus trägt möglicherweise zu der blutdrucksenkenden Wirkung der ACE-Hemmer bei und ist teilweise verantwortlich für bestimmte Nebenwirkungen (z. B. Husten). Perindopril wirkt durch seinen aktiven Metaboliten, Perindoprilat. Bei den anderen Metaboliten ist *in vitro* keine Hemmung der ACE-Aktivität nachweisbar.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Hypertonie

Perindopril ist bei allen Hypertoniegraden (mild, mittelschwer, schwer) wirksam; eine Senkung sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks im Liegen sowie im Stehen ist zu beobachten.

Perindopril verringert den peripheren Gefäßwiderstand, was zu einer Verringerung des Blutdrucks führt. Dadurch wird der periphere Blutfluss gesteigert, aber ohne Auswirkung auf die Herzfrequenz.

Der renale Blutfluss wird in der Regel erhöht, während die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) normalerweise unverändert bleibt.

Die maximale antihypertensive Wirkung tritt zwischen 4 und 6 Stunden nach einer Einzeldosis ein und bleibt über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden aufrechterhalten: die minimalen Wirkungen betragen ca. 87-100 % der maximalen Wirkungen. Die Senkung des Blutdrucks tritt rasch ein. Bei Patienten, die ansprechen, wird eine Normalisierung innerhalb von einem Monat erzielt, und diese persistiert, ohne dass eine Tachyphylaxie eintritt.

Das Absetzen der Behandlung führt nicht zu einem Rebound-Phänomen.

Perindopril verringert die linksventrikuläre Hypertrophie.

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

Eine adjuvante Therapie mit einem Thiaziddiuretikum führt zu einer additiven Synergie. Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiazid verringert außerdem das durch die Diuretikabehandlung induzierte Risiko einer Hypokaliämie.

Herzinsuffizienz

Perindopril verringert die Herzbelastung durch eine Verringerung der Vorlast und Nachlast.

Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz haben folgende Wirkungen gezeigt:

- verringerter links- und rechtsventrikulärer Fülldruck,
- verringerter totaler peripherer Gefäßwiderstand,
- erhöhtes Herzminutenvolumen und verbesserter Herzindex.

In komparativen Studien war die erste Gabe von 2 mg Perindopril an Patienten mit milder bis mittelschwerer Herzinsuffizienz im Vergleich zu Placebo nicht mit einer signifikanten Verringerung des Blutdrucks assoziiert.

Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit

Die EUROPA-Studie war eine multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde,

placebokontrollierte klinische Prüfung mit einer Dauer von 4 Jahren. In dieser Studie wurden 12.218 Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt: Perindopril 8 mg (entsprechend 10 mg Perindopril-Arginin) (n=6.110) oder Placebo (n=6.108). Bei der Prüfpopulation lagen Hinweise auf eine koronare Herzkrankheit vor, aber ohne klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz. Insgesamt war bei 90 % der Patienten zuvor ein Myokard eingetreten und/oder eine vorhergehende koronare Revaskularisation erfolgt. Die meisten Patienten erhielten die Studienmedikation zusätzlich zu der konventionellen Therapie, einschließlich Thrombozytenhemmern, lipidsenkenden Mitteln und Betablockern.

Das Hauptwirksamkeitskriterium war der zusammengesetzte Wert aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht-letalem Myokardinfarkt und/oder Herzstillstand mit erfolgreicher Wiederbelebung. Die Behandlung mit Perindopril 8 mg (entsprechend 10 mg Perindopril-Arginin) einmal täglich führte zu einer signifikanten absoluten Verringerung von 1,9 % im primären Endpunkt, was einer relativen Risikoverringerung (RRR) von 20 % entspricht (95 %VI [9,4; 28,6] – p<0,001). Bei Patienten mit vorherigem Myokardinfarkt und/oder Revaskularisation wurde im Vergleich mit Placebo eine absolute Verringerung von 2,2 % im primären Endpunkt beobachtet, was einer RRR von 22,4 % entspricht (95 %VI [12,0; 31,6] – p<0,001).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Perindopril bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht belegt. In einer offenen, nicht-vergleichenden klinischen Studie an 62 Kindern mit Bluthochdruck im Alter zwischen 2 und 15 Jahren mit einer glomerulären Filtrationsrate > 30 ml/min/1,73 m² haben die Patienten eine durchschnittliche Dosis von 0,07 mg/kg erhalten. Die Dosis wurde individuell auf die Erfordernisse des Patienten und das Ansprechen des Blutdrucks abgestimmt, bis zu einer maximalen Dosis von 0,135 mg/kg/Tag. 59 Patienten haben den Zeitraum von drei Monaten abgeschlossen, und 36 Patienten haben den verlängerten Zeitraum abgeschlossen, wurden also für mindestens 24 Monate nachverfolgt (mittlere Studiendauer: 44 Monate).

Der systolische und der diastolische Blutdruck blieben bei Patienten, die zuvor mit anderen Antihypertensiva behandelt wurden, unter Berücksichtigung der letzten Untersuchungen stabil. Der Blutdruck sank bei naiven Patienten. Mehr als 75 % der Kinder hatten bei ihrer letzten Untersuchung einen systolischen und diastolischen Blutdruck unterhalb der 95sten Perzentile. Die Sicherheit war konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Perindopril.

Klinische Daten zur dualen Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS)

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

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt. Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar. Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

Da durch Nahrungsaufnahme die Bildung von Perindoprilat - und damit die Bioverfügbarkeit - verringert ist, sollte Perindopril-Erbumin oral als Einzeldosis am Morgen vor dem Essen eingenommen werden.

Es wurde ein lineares Verhältnis zwischen der Perindopril-Dosis und der Plasmaexposition nachgewiesen.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen für ungebundenes Perindoprilat beträgt etwa 0,2 l/kg. Die Proteinbindung von Perindoprilat an Plasma-Proteine, hauptsächlich an das Angiotensin Converting Enzym, liegt bei 20 %, ist jedoch konzentrationsabhängig.

Elimination

Perindoprilat wird über den Urin ausgeschieden und die terminale Halbwertszeit der ungebundenen Fraktion beträgt etwa 17 Stunden. Innerhalb von 4 Tagen wird ein steady-state erreicht.

Spezielle Patientengruppen

Die Elimination von Perindoprilat ist bei älteren Menschen und auch bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz verringert. Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist wünschenswert und richtet sich nach dem Grad der Schädigung (Kreatinin-Clearance). Die Dialyse-Clearance von Perindoprilat beträgt 70 ml/min.

Die kinetischen Eigenschaften von Perindopril sind bei Patienten mit Zirrhose modifiziert: die Leber-Clearance des Stammoleküls ist um die Hälfte verringert. Allerdings ist die gebildete Perindoprilatmenge nicht verringert, und daher ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In den chronischen oralen Toxizitätsstudien (an Ratten und Affen) ist die Niere das Zielorgan, und die Schädigung ist reversibel.

Eine Mutagenität wurde weder bei *In-vitro*- noch bei *In-vivo*-Studien festgestellt.

Reproduktionstoxikologische Studien (an Ratten, Mäusen, Kaninchen und Affen) ergaben keine Hinweise auf Embryotoxizität oder Teratogenität. Allerdings wurde für die Klasse der ACE-Hemmer nachgewiesen, dass sie Nebenwirkungen bei der späten fetalen Entwicklung auslösen, was zu fetalem Tod und kongenitalen Wirkungen bei Nagetieren und Kaninchen führte: es wurden Nierenläsionen und ein Anstieg der peri- und postnatalen Mortalität beobachtet. Die Fertilität war weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten beeinträchtigt.

In Langzeitstudien an Ratten und Mäusen wurde keine Karzinogenität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hydrophobes hochdisperses Siliciumdioxid
mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen: 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell

8. ZULASSUNGSNUMMER

73288.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.05.2009
Datum der Verlängerung der Zulassung: 24.10.2013

10. STAND DER INFORMATION

September 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig