

Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Rindecombi 4mg/1,25 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 4 mg Perindopril-Erbumin und 1,25 mg Indapamid.

Sonstiger Bestandteil:

Jede Tablette enthält 58,738 mg Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Weiße bis fast weiße, runde, leicht bikonvexe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe mit Facettenrand. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie.

Zur Behandlung von essentieller Hypertonie. Rindecombi 4mg/1,25 mg Tabletten sind bei Patienten indiziert, deren Blutdruck allein mit Perindopril nicht ausreichend reguliert werden kann.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.

Eine Rindecombi 4mg/1,25 mg Tablette täglich als Einmaldosis, nach Möglichkeit morgens und vor dem Essen einzunehmen. Nach Möglichkeit wird eine individuelle Dosisanpassung der Bestandteile empfohlen.

Rindecombi 4mg/1,25 mg Tabletten sollten angewendet werden, wenn der Blutdruck mit Rindecombi 2mg/0,625 mg Tabletten (falls verfügbar) nicht ausreichend eingestellt werden kann.

Wenn klinisch angezeigt, kann der direkte Wechsel von einer Monotherapie zu Rindecombi 4 mg/1,25 mg Tabletten in Betracht gezogen werden.

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

Die Behandlung sollte erst nach Prüfung des Ansprechens auf die blutdrucksenkende Therapie und der Nierenfunktion begonnen werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4)

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) ist die Behandlung kontraindiziert.

Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min) wird empfohlen, die Behandlung mit der entsprechenden Dosis in freier Kombination zu beginnen.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von oder über 60 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die übliche ärztliche Überwachung beinhaltet die häufige Kontrolle der Kreatinin- und Kaliumspiegel.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2)

Bei schwerer Leberinsuffizienz ist die Behandlung kontraindiziert.

Bei Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Rindecombi 4mg/1,25 mg sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden, da die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Perindopril bei Kindern und Jugendlichen, allein oder in Kombination, bisher nicht untersucht wurde.

4.3

Gegenanzeigen

In Bezug auf Perindopril:

- Überempfindlichkeit gegen Perindopril oder andere ACE-Hemmer;
- angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem) in der Anamnese im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer-Therapie;
- erblich bedingtes oder idiopathisches Angioödem.
- zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).

In Bezug auf Indapamid:

- Überempfindlichkeit gegen Indapamid oder andere Sulfonamide;
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min);
- hepatische Enzephalopathie;
- schwere Leberinsuffizienz;
- Hypokaliämie;
- generell wird die Anwendung dieses Arzneimittels in Kombination mit nicht- antiarrhythmischen Wirkstoffen, die eine Torsade-de-pointes-Tachykardie auslösen können, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5);
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

In Bezug auf Rindecombi 4 mg/1,25 mg:

- Überempfindlichkeit gegen einen der sonstigen Bestandteile.

Da keine ausreichenden therapeutischen Erfahrungen vorliegen, sollten Rindecombi 4 mg/1,25 mg Tabletten bei folgenden Patientengruppen nicht angewendet

werden:

- Dialyse-Patienten
- Patienten mit einer unbehandelten dekompensierten Herzinsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

Gemeinsam für Perindopril und Indapamid:

Lithium:

Die Kombination von Lithium mit dem Kombinationspräparat aus Perindopril und Indapamid wird normalerweise nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

In Bezug auf Perindopril:

Neutropenie/Agranulozytose:

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurden bei Patienten berichtet, die ACE-Hemmer erhielten. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne komplizierende Faktoren tritt eine Neutropenie selten auf. Perindopril sollte bei Patienten mit einer kollagenbedingten Gefäßerkrankung, immunsuppressiver Therapie, Behandlung mit Allopurinol bzw. Procainamid bzw. beim Zusammentreffen dieser Komplikationsfaktoren mit äußerster Vorsicht angewandt werden, insbesondere wenn eine vorbestehende Niereninsuffizienz vorliegt. Einige dieser Patienten entwickelten schwere Infektionen, die in einigen Fällen nicht auf eine intensive Antibiotikatherapie ansprachen. Wenn Perindopril bei solchen Patienten eingesetzt wird, wird eine regelmäßige Kontrolle der Anzahl der weißen Blutkörperchen empfohlen und die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie jegliches Anzeichen für eine Infektion (z. B. Halsschmerzen, Fieber) sofort ihrem Arzt mitteilen.

Überempfindlichkeit/Angioödem:

Ein Angioödem des Gesichts, der Gliedmaßen, Lippen, Zunge, Glottis bzw. des Kehlkopfes wurde selten bei Patienten, die mit einem Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer einschließlich von Perindopril behandelt wurden, berichtet. Dieses kann jederzeit während der Behandlung auftreten. In solchen Fällen muss Perindopril sofort abgesetzt werden und es sind geeignete Überwachungsmaßnahmen einzuleiten, um sicherzustellen, dass die Symptome vollständig verschwunden sind, bevor der Patient entlassen wird. In den Fällen, bei denen die Schwellung nur im Bereich des Gesichts und der Lippen auftrat, bildete sich der Zustand im Allgemeinen ohne Behandlung zurück, obwohl sich die Gabe von Antihistaminika zur Linderung der Symptome als nützlich erwies.

Ein Angioödem, das mit einem Kehlkopfödem einhergeht, kann tödlich sein. Sofern die Zunge, Glottis oder der Kehlkopf betroffen sind, was zu einer Obstruktion der Atemwege führen kann, ist umgehend eine geeignete Therapie, die zum Beispiel in einer subkutan verabreichten Epinephrin-Lösung 1:1000 (0,3 ml bis 0,5 ml) bestehen kann, bzw. sonstige Maßnahmen einzuleiten, um die Atemwege frei zu halten.

Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe wurde unter einer ACE-Hemmer-Therapie eine höhere Inzidenz für das Auftreten eines Angioödems berichtet, als bei nicht-farbigen Patienten.

Bei Patienten, bei denen in der Vorgeschichte ein Angioödem aufgetreten ist, das nicht mit einer ACE-Hemmer-Therapie in Zusammenhang stand, kann ein erhöhtes Angioödem-Risiko bestehen, wenn sie einen ACE-Hemmer einnehmen (siehe Abschnitt 4.3).

Ein intestinales Angioödem wurde bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie selten berichtet. Diese Patienten litten unter Bauchschmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen); in einigen Fällen ging diesen Erscheinungen kein Angioödem des Gesichts voraus und die C-1-Esterase-Spiegel waren normal. Das Angioödem wurde durch Verfahren wie CT-Untersuchung des Bauchraums, Ultraschall oder während eines chirurgischen Eingriffs diagnostiziert und die Symptome klangen nach Absetzen des ACE-Hemmers ab. Ein intestinales Angioödem sollte daher bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie, die unter Bauchschmerzen leiden, in die Differenzialdiagnose aufgenommen werden.

Anaphylaktische Reaktionen während einer Desensibilisierung:

Es liegen Einzelfallberichte über anhaltende, lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen bei Patienten vor, die während einer Desensibilisierungsbehandlung mit Hymenoptera- (Bienen, Wespen) Gift ACE-Hemmer erhielten. ACE-Hemmer müssen daher bei allergischen Patienten, die im Rahmen einer Desensibilisierung behandelt werden, mit Vorsicht angewendet werden und sollten bei Patienten, die sich einer gleichzeitigen Immunotherapie gegen Insektengift unterziehen, vermieden werden. Jedoch könnten diese Reaktionen bei Patienten, die sowohl einen ACE-Hemmer, als auch eine Desensibilisierung benötigen, durch vorübergehendes Absetzen der ACE-Hemmer-Therapie mindestens 24 Stunden vor der Behandlung vermieden werden.

Anaphylaktische Reaktionen während einer LDL-Apherese:

Selten wurde bei Patienten, die während der Apherese von Lipoproteinen niedriger Dichte (LDL) mit Dextransulfat einen ACE-Hemmer erhielten, über lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen berichtet. Diese Reaktionen können durch zeitweise Unterbrechung der ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese vermieden werden.

Hämodialyse-Patienten:

Anaphylaktische Reaktionen wurden bei Patienten berichtet, die mit High-Flux-Membranen (z.B. AN 69[®]) dialysiert und gleichzeitig mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden. Bei diesen Patienten sollte darauf geachtet werden, eine andere Art von Dialysemembran oder ein Antihypertensivum einer anderen Wirkstoffklasse zu verwenden.

Kaliumsparende Diuretika, kaliumhaltige Salzersatzpräparate

Die Kombination von Perindopril und kaliumsparenden Diuretika bzw. kaliumhaltigen Salzersatzpräparaten wird im Allgemeinen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft:

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während der 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 Abschnitt 4.3 und 4.6).

In Bezug auf Indapamid

Wenn eine Leberfunktionsstörung vorliegt, können Thiaziddiuretika und thiazidverwandte Diuretika eine hepatische Enzephalopathie auslösen. Die Verabreichung des Diuretikums muss in diesem Fall sofort unterbrochen werden.

Photosensitivität:

Es wurden in Zusammenhang mit Thiaziden und thiazidverwandten Diuretika (siehe Abschnitt 4.8) Fälle von Lichtempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Wenn während der Behandlung Lichtempfindlichkeitsreaktionen auftreten, wird empfohlen, die Therapie abzubrechen. Wenn das erneute Verabreichen eines Diuretikums für notwendig erachtet wird, wird empfohlen, Hautregionen, die Sonnen- oder künstlichem UVA-Licht ausgesetzt sind, zu schützen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gemeinsam für Perindopril und Indapamid:

Nierenfunktionsstörungen:

In Fällen mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist die Behandlung kontraindiziert.

Bei bestimmten hypertensiven Patienten ohne vorbestehende sichtbare Nierenschädigungen, bei denen das Blutbild das Vorliegen einer funktionalen Niereninsuffizienz belegt, sollte die Behandlung unterbrochen und eventuell mit einer niedrigeren Dosierung oder nur einem Wirkstoff fortgesetzt werden.

Bei diesen Patienten besteht die übliche medizinische Überwachung in einer häufigen Kontrolle der Kalium- und Kreatininwerte, und zwar nach zwei Wochen der Behandlung und dann alle zwei Monate während der therapeutischen Stabilitätszeit. Über Nierenversagen wurde hauptsächlich bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz bzw. einer zugrundeliegenden Niereninsuffizienz mit renaler Arterienstenose berichtet.

Das Arzneimittel wird normalerweise im Fall einer beidseitigen Nierenarterienstenose bzw. einer funktionierenden Einzelniere nicht empfohlen.

Hypotonie und Wasser- und Elektrolytmangel:

Bei vorbestehendem Natriummangel (insbesondere bei Patienten mit Nierenarterienstenose) besteht das Risiko einer plötzlichen Hypotonie. Daher muss hinsichtlich klinischer Anzeichen für einen Wasser- und Elektrolytmangel, der bei einer zwischenzeitlichen Diarrhöe oder nach Erbrechen auftreten kann, eine systematische Überprüfung durchgeführt werden. Bei diesen Patienten muss eine regelmäßige Überwachung der Plasmaelektrolyte erfolgen.

Bei Auftreten einer ausgeprägten Hypotonie ist eventuell das Anlegen einer intravenösen Infusion mit isotoner Kochsalzlösung angezeigt. Eine vorübergehende Hypotonie stellt keine Kontraindikation für die Fortsetzung der Therapie dar. Nach Wiederherstellen eines zufriedenstellenden Blutvolumens und Blutdrucks kann die Behandlung wieder begonnen werden, entweder mit einer niedrigeren Dosierung oder nur mit einem der beiden Arzneimittelwirkstoffe.

Kaliumspiegel:

Die Kombination von Perindopril und Indapamid verhindert nicht das Auftreten einer Hypokaliämie, insbesondere bei diabetischen Patienten bzw. bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Wie bei jedem antihypertensiven Wirkstoff in Kombination mit einem Diuretikum ist die regelmäßige Kontrolle der Plasma-Kaliumspiegel erforderlich.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Rindecombi 4 mg/1,25 mg nicht einnehmen.

In Bezug auf Perindopril

Husten:

Über trockenen Husten wurde in Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern berichtet. Er ist durch seinen persistierenden Charakter und sein Verschwinden nach Absetzen der Therapie gekennzeichnet. Bei diesem Symptom sollte eine iatrogene Ätiologie in Betracht gezogen werden. Wenn der Verordnung eines Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmers trotzdem der Vorzug gegeben wird, kann die Fortsetzung der Therapie in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche:

Wirksamkeit und Sicherheit von Perindopril bei Kindern und Jugendlichen wurden weder allein noch in Kombination untersucht.

Risiko einer arteriellen Hypotonie und/oder renalen Insuffizienz (bei Herzinsuffizienz, Wasser- und Elektrolytmangel, etc...):

Über die ausgeprägte Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wurde insbesondere bei ausgeprägtem Wasser- und Elektrolytmangel (bei streng natriumarmer Diät oder längerfristiger Therapie mit einem Diuretikum) bei Patienten berichtet, deren Blutdruck anfangs niedrig war, sowie in Fällen mit Nierenarterienstenose, kongestiver Herzinsuffizienz oder Leberzirrhose mit Ödemen und Aszites. Das Blockieren dieses Systems mit einem Angiotensin –Converting – Enzym Hemmer kann daher zu einem plötzlichen Blutdruckabfall und/oder einem Ansteigen der Kreatinin-Spiegel im Plasma führen, insbesondere zum Zeitpunkt der ersten Verabreichung und während der ersten beiden Behandlungswochen, was auf eine funktionelle Niereninsuffizienz hinweist. Gelegentlich bis selten kann dies akut einsetzen, wobei die Zeit bis zum Einsetzen variabel ist.

In diesen Fällen sollte die Therapie dann mit einer niedrigeren Dosis begonnen werden, die dann langsam gesteigert wird.

Ältere Patienten

Vor Beginn der Behandlung sind Nierenfunktion und Kaliumspiegel zu untersuchen. Die Anfangsdosis wird dann abhängig vom Ansprechen auf

die Therapie angepasst, insbesondere bei Vorliegen eines Wasser- und Elektrolytmangels, um das Auftreten eines plötzlichen Blutdruckabfalls zu vermeiden.

Patienten mit bekannter Atherosklerose:

Das Risiko einer Hypotonie besteht bei allen Patienten, jedoch ist bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder zerebralen Durchblutungsstörungen besondere Vorsicht geboten und die Therapie sollte mit einer niedrigen Dosierung begonnen werden.

Renovaskuläre Hypertonie:

Die Behandlung bei renovaskulärer Hypertonie besteht in der Revaskularisierung. Trotzdem können Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer bei Patienten mit renovaskulärer Hypertonie von Nutzen sein, die auf einen korrigierenden Eingriff warten, bzw. wenn ein solcher Eingriff nicht möglich ist.

Wenn Rindecombi 4 mg/1,25 mg Patienten mit bekannter oder vermuteter Nierenarterienstenose verordnet wird, muss die Behandlung mit einer niedrigen Dosierung unter Überwachung der Nierenfunktion und Kaliumwerte in einem Krankenhaus begonnen werden, da einige Patienten eine funktionelle Niereninsuffizienz entwickelten, die sich nach Absetzen der Therapie wieder zurückbildete.

Weitere Risikogruppen:

Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (Grad IV) bzw. bei Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus (spontane Tendenz zu erhöhten Kaliumwerten) muss die Behandlung unter ärztlicher Überwachung mit einer reduzierten Anfangsdosis begonnen werden. Die Behandlung mit Beta-Blockern bei Bluthochdruckpatienten mit koronarer Insuffizienz sollte nicht abgesetzt werden: der ACE-Hemmer sollte zusätzlich zu dem Beta-Blocker angewendet werden.

Diabetische Patienten:

Bei Patienten, die zuvor mit oralen antidiabetischen Wirkstoffen oder Insulin behandelt wurden, sollten die Glucosespiegel sorgfältig überwacht werden, insbesondere während des ersten Behandlungsmonats mit einem ACE-Hemmer.

Ethnische Unterschiede:

Wie bei anderen Angiotensin Converting Enzym Hemmern ist die blutdrucksenkende Wirksamkeit von Perindopril offensichtlich bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe weniger ausgeprägt, was möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger ein niedriger Reninstatus anzutreffen ist.

Operationen/Anästhesie:

Angiotensin Converting Enzym Hemmer können während der Anästhesie eine Hypotonie auslösen, insbesondere wenn die Anästhesie mit einem Wirkstoff mit hypotensivem Potential eingeleitet wird.

Es wird daher empfohlen, einen Tag vor dem geplanten Eingriff die Behandlung mit einem langwirkenden ACE-Hemmer wie Perindopril, sofern möglich, zu unterbrechen.

Aorten- bzw. Mitralklappenstenose / hypertrophe Kardiomyopathie:

ACE-Hemmer müssen bei Patienten mit einer Obstruktion des Abflusstraktes des linken Ventrikels mit Vorsicht angewandt werden.

Leberversagen

In seltenen Fällen wurde die Therapie mit einem ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Zusammenhang gebracht, das mit einer cholestatischen Gelbsucht beginnt und sich zu einer fulminanten Lebernekrose entwickelt, die (manchmal) bis zum Tod führt. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt. Patienten, die mit einem ACE-Hemmer behandelt werden und eine Gelbsucht oder eine ausgeprägte Erhöhung der Leberenzyme entwickeln, müssen den ACE-Hemmer absetzen und entsprechend medizinisch überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Hyperkaliämie

Erhöhungen des Serumkaliumspiegels wurden bei einigen Patienten beobachtet, die mit ACE-Hemmern einschließlich von Perindopril behandelt wurden. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie bestehen in einer vorliegenden Niereninsuffizienz, Verschlechterung der Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre), Diabetes mellitus, zwischenzeitlich auftretenden Ereignissen insbesondere Dehydrierung, akuter kardialer Dekompensierung, metabolischer Azidose und gleichzeitiger Einnahme von kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren bzw. Amilorid), Kaliumersatzpräparaten bzw. kaliumhaltigen Salzersatzpräparaten; bzw. bei Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die mit einem Anstieg des Serumkaliumspiegels einhergehen (z.B. Heparin). Die Anwendung von Kaliumersatzpräparaten, kaliumsparenden Diuretika bzw. kaliumhaltigen Salzersatzpräparaten kann insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliumwertes führen. Eine Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal tödliche Arrhythmien auslösen. Wenn die gleichzeitige Anwendung der oben genannten Wirkstoffe für notwendig erachtet wird, sollten diese mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle der Serumkaliumwerte eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

In Bezug auf Indapamid:

Wasser- und Elektrolythaushalt:

Natriumspiegel:

Dieser sollte vor Behandlungsbeginn und anschließend in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Jede Behandlung mit einem Diuretikum kann zu einem Absinken der Natriumwerte führen, was schwerwiegende Folgen haben kann. Das Absinken des Natriumspiegels kann zunächst asymptomatisch vorstatten gehen und eine regelmäßige Kontrolle ist daher von essentieller Bedeutung. Die Kontrolle sollte bei älteren und zirrhotischen Patienten häufiger vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9).

Kaliumspiegel:

Für einen Kaliummangel mit Hypokaliämie besteht bei Thiaziddiuretika und thiazidverwandten Diuretika ein erhöhtes Risiko. Das Risiko für das Auftreten von erniedrigten Kaliumspiegeln (< 3,4 mmol/l) sollte bei einigen Hochrisikogruppen wie älteren und/oder mangelernährten Patienten, unabhängig davon, ob sie mehrere Arzneimittel einnehmen oder nicht, bei zirrhotischen Patienten mit Ödemen und Aszites, Koronarpatienten und Patienten mit Herzinsuffizienz vermieden werden.

Bei solchen Patienten verstärkt eine Hypokaliämie die kardiale Toxizität von Digitalisglykosiden und das Risiko für Arrhythmien. Patienten mit einem verlängerten QT-Intervall unterliegen ebenfalls einem Risiko für das Auftreten von Arrhythmien, ungeachtet der Ätiologie (kongenital oder iatrogen). Hypokaliämie und Bradykardie sind prädisponierende Faktoren für das Auftreten schwerer, potentiell tödlicher Arrhythmien, insbesondere von Torsades-de-pointes. In allen Fällen ist daher eine häufigere Kontrolle der Kaliumspiegel notwendig. Die erste Messung der Plasma-Kaliumkonzentration sollte während der ersten Woche nach Behandlungsbeginn erfolgen. Sofern eine Hypokaliämie festgestellt wird, sollte diese korrigiert werden.

Kalziumspiegel:

Thiaziddiuretika und thiazidverwandte Diuretika können die Kalziumausscheidung über den Urin verringern und so einen leichten und vorübergehenden Anstieg der Plasma-Kalzium-Konzentrationen verursachen. Deutlich erhöhte Kalziumspiegel können mit einem noch nicht diagnostizierten Hyperparathyroidismus zusammenhängen. In diesen Fällen muss die Behandlung unterbrochen werden, bevor die Funktion der Nebenschilddrüse überprüft werden kann.

Blutzucker:

Die Überwachung des Blutzuckers ist bei Diabetikern wichtig, insbesondere wenn die Kaliumwerte niedrig sind.

Harnsäure:

Die Tendenz zu Gichtattacken kann bei Patienten mit Hyperurikämie erhöht sein.

Nierenfunktion und Diuretika:

Thiaziddiuretika und thiazidverwandte Diuretika sind nur bei normaler bzw. nur leicht eingeschränkter Nierenfunktion voll wirksam (Plasmakreatininwerte niedriger als ca. 25 mg/l, d.h. < 220 µmol/l bei Erwachsenen). Bei älteren Patienten sollten die Plasmakreatininwerte hinsichtlich Alter, Körpergewicht und Geschlecht unter Verwendung der Cockcroft-Formel wie folgt berichtigt werden:

$Cl_{cr} = (140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht} / 0,814 \times \text{Plasmakreatininwert}$
(wobei das Alter in Jahren, Körpergewicht in Kilogramm und der Plasmakreatininwert in Mikromol/l angegeben sind).

Diese Formel eignet sich für ältere Männer. Bei weiblichen Patienten muss der mit der obigen Formel berechnete Wert mit dem Faktor 0,85 multipliziert werden.

Hypovolämie infolge des durch das Diuretikum bedingten Wasser- und Natriumverlusts führt zu Beginn der Behandlung zu einer Abnahme der glomerulären Filtration. Dies hat einen Anstieg des Blutharnstoffs und der Kreatininwerte zur Folge. Diese vorübergehende renale Dysfunktion hat bei Patienten mit normaler Nierenfunktion keine unerwünschten Folgewirkungen, kann jedoch zu einer Verschlechterung einer vorbestehenden Nierenfunktionsstörung führen.

Sportler:

Sportler sollten berücksichtigen, dass dieses Produkt einen Wirkstoff enthält, der im Rahmen eines Dopingtests zu positiven Ergebnissen führen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gemeinsam für Perindopril und Indapamid:

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen:

Lithium: reversible Anstiege der Serum-Lithium-Konzentrationen und -Toxizität wurden bei gleichzeitiger Verabreichung von Lithium mit ACE-Hemmern berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziddiuretika kann den Lithiumspiegel weiter erhöhen und das Risiko einer Lithium-Toxizität in Verbindung mit ACE-Hemmern verstärken. Die Anwendung von Perindopril in Kombination mit Indapamid zusammen mit Lithium wird nicht empfohlen; wenn sich die Kombinationstherapie jedoch als notwendig erweist, muss eine sorgfältige Überwachung der Serum-Lithium-Konzentrationen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung der folgenden Arzneimittel ist besondere Vorsicht geboten:

- Baclofen: Potenzierung der antihypertensiven Wirkung. Überwachung von Blutdruck und Nierenfunktion sowie Dosisanpassung des Antihypertonikums, sofern notwendig.
- Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (inklusive Acetylsalicylsäure in hohen Dosierungen): Wenn ACE-Hemmer gleichzeitig mit nichtsteroidalen Entzündungshemmern (wie z. B. Acetylsalicylsäure im Rahmen von entzündungshemmenden Behandlungsschemata, COX-2-Hemmern und nicht-selektiven NSAR) verabreicht wird, kann dies zu einer Herabsetzung der antihypertensiven Wirkung führen. Die gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und NSAR kann zu einem erhöhten Risiko für die Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines eventuell akuten Nierenversagens sowie einer Erhöhung der Serum-Kalium-Spiegel führen, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender schlechter Nierenfunktion. Eine Kombinationstherapie sollte mit Vorsicht erfolgen, insbesondere bei älteren Patienten. Die Patienten sollten adäquat hydriert sein und es sollte auf die Überwachung der Nierenfunktion zu Beginn der Begleitbehandlung und in regelmäßigen Abständen im Anschluss daran geachtet werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung der folgenden Arzneimittel ist Vorsicht geboten:

- Imipraminähnliche Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva), Neuroleptika: Steigerung der blutdrucksenkenden Wirkung und erhöhtes Risiko einer orthostatischen Hypotonie (additive Wirkung).
- Kortikosteroide, Tetracosactid: Minderung der blutdrucksenkenden Wirkung (Salz- und Wasserretention aufgrund der Kortikosteroide).
- Andere antihypertensive Wirkstoffe: die Anwendung anderer antihypertensiver Arzneimittel zusammen mit Perindopril/Indapamid könnte zu einer zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkung führen.

In Bezug auf Perindopril:

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen:

- Kaliumsparende Diuretika (Spironolacton, Triamteren, allein oder in Kombination), Kalium (-Salze): ACE-Hemmer mildern den diuretikainduzierten Kaliumverlust. Kaliumsparende Diuretika wie z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid, Kaliumersatzpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzpräparate können zu einem signifikanten Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration führen (mit potentiell tödlichem Ausgang). Wenn die gleichzeitige Anwendung aufgrund einer dokumentierten Hypokaliämie angezeigt ist, muss dies mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle der Serum-Kalium-Werte und mittels EKG erfolgen.

Bei gleichzeitiger Anwendung ist besondere Vorsicht geboten:

- Antidiabetische Wirkstoffe (Insulin, blutzuckersenkende Sulfonylharnstoffe): In Zusammenhang mit Captopril und Enalapril berichtet: Die Anwendung eines Angiotensin Converting Enzym Hemmers kann die hypoglykämische Wirkung bei Diabetikern erhöhen, die mit Insulin oder mit blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffen behandelt werden. Hypoglykämische Episoden treten sehr selten auf (Besserung der Glukosetoleranz mit nachfolgender Senkung des Insulinbedarfs).

Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten:

- Allopurinol, zytostatische oder immunsuppressive Wirkstoffe, Kortikosteroide (bei systemischer Anwendung) oder Procainamid: die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit ACE-Hemmern kann das Risiko für das Auftreten einer Leukopenie erhöhen.
- Anästhetische Wirkstoffe: ACE-Hemmer können die hypotensive Wirkung bestimmter Anästhetika verstärken.
- Diuretika (Thiazid- oder Schleifendiuretika): die vorherige Behandlung mit hochdosierten Diuretika kann zu einem Volumenmangel und zum Risiko einer Hypotonie führen, wenn die Behandlung mit Perindopril begonnen wird.
- Gold: Nitritoide Reaktionen (Symptome bestehen in Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden selten bei Patienten unter Therapie mit injizierbarem Gold (Natriumaurothiomalat) bei gleichzeitiger ACE-Hemmer-Therapie einschließlich von Perindopril berichtet.

In Bezug auf Indapamid:

Bei gleichzeitiger Anwendung ist besondere Vorsicht geboten:

- *Torsades-de-pointes* induzierende Wirkstoffe: Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie sollte Indapamid mit Vorsicht verabreicht werden, wenn es mit Arzneimitteln in Kombination verordnet wird, die *Torsades-de-pointes* induzierten wie: antiarrhythmische Wirkstoffe der Klasse IA (Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid); antiarrhythmische Wirkstoffe der Klasse III (Amiodaron, Dofetilid, Ibutilid, Bretylium, Sotalol); einige Neuroleptika (Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin), Benzamide (Amisulprid, Sulpirid, Tiaprid und Sultoprid), Butyrophenone (Droperidol, Haloperidol), andere Neuroleptika (Pimozid); weitere Substanzen wie Bepridil, Cisaprid, Diphemanil,

intravenöses Erythromycin, Halofantrin, Mizolastin, Moxifloxacin, Pentamidin, Sparfloxacin, intravenöses Vincamin, Methadon, Astemizol, Terfenadin. Es wird die Prävention und Korrektur niedriger Kaliumkonzentrationen, und sofern nötig, die Überwachung des QT-Intervalls empfohlen.

- Kaliumsenkende Wirkstoffe (intravenös verabreichtes Amphotericin B, systemische Gluko- und Mineralokortikoide, Tetracosactid, stimulierende Laxantien): Erhöhtes Risiko einer Hypokaliämie (additive Wirkung). Die Kaliumkonzentrationen sollten daher überwacht und wenn nötig korrigiert werden. Besondere Vorsicht ist bei Patienten geboten, die Herzglykoside erhalten. Es sollten nicht-stimulierende Laxantien angewendet werden.
- Herzglykoside: Niedrige Kaliumspiegel fördern die toxische Wirkung von Herzglykosiden. Die Kaliumkonzentrationen und das EKG sollten überwacht und, sofern nötig, die Behandlung neu überdacht werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten:

- Metformin: Auf Metformin zurückzuführende Lactatazidose, die durch eine mit Diuretika-Anwendung, insbesondere mit Schleifendiuretika, zusammenhängende mögliche Niereninsuffizienz ausgelöst wurde. Wenden Sie Metformin nicht an, wenn die Plasma-Kreatinin-Konzentrationen bei Männern einen Wert von 15 mg/l (135 mikromol/l) und bei Frauen 12 mg/l (110 mikromol/l) übersteigen.
- Jod-Kontrastmittel: In Fällen von Dehydrierung aufgrund einer Diuretika-Anwendung besteht ein erhöhtes Risiko einer akuten Niereninsuffizienz, insbesondere wenn das Jod-Kontrastmittel in hohen Dosierungen angewendet wird. Vor Verabreichung des Jodpräparates muss daher für die Rehydrierung gesorgt werden.
- Kalzium (-salze): Risiko erhöhter Kalzium-Konzentrationen aufgrund der verminderten Elimination von Kalzium über den Urin.
- Ciclosporin: Risiko erhöhter Kreatinin-Konzentrationen ohne Änderung der zirkulierenden Konzentrationen an Ciclosporin, auch wenn kein Salz- und Wassermangel vorliegt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Aufgrund der Wirkungen der einzelnen Wirkstoffe dieses Kombinationsarzneimittels in der Schwangerschaft und Stillzeit wird Rindecombi 4 mg/1,25 mg während des ersten Trimesters nicht empfohlen. Die Anwendung von Rindecombi 4 mg/1,25 mg ist kontraindiziert während des zweiten und dritten Trimesters einer Schwangerschaft.

Rindecombi 4 mg/1,25 mg ist während der Stillzeit kontraindiziert. Deshalb sollte unter Berücksichtigung der Notwendigkeit der Behandlung für die Mutter eine Entscheidung gefällt werden, ob das Stillen eingestellt oder Rindecombi 4 mg/1,25 mg abgesetzt werden sollte.

Schwangerschaft

In Bezug auf Perindopril:

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird während des ersten Schwangerschaftsdrittels nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern ist im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel kontraindiziert (siehe Abschnitt 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 Therapie mit ACE-Hemmern 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 untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

In Bezug auf Indapamid:

Die verlängerte Einnahme eines Thiaziddiuretikums während des dritten Trimenons der Schwangerschaft kann das mütterliche Plasmavolumen und damit den uteroplazentaren Blutfluss herabsetzen, was zu einer plazentaren Ischämie des Fötus und Entwicklungsverzögerungen führen kann. Darüber hinaus wurde nach Einnahme kurz vor Schwangerschaftsende in seltenen Fällen über das Auftreten einer Hypoglykämie und Thrombozytopenie beim Neugeborenen berichtet.

Stillzeit

Rindecombi 4 mg/1,25 mg ist während der Stillzeit kontraindiziert.

In Bezug auf Perindopril:

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Perindopril in der Stillzeit vorliegen, wird Perindopril nicht empfohlen. Eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

In Bezug auf Indapamid:

Indapamid geht in die Muttermilch über. Indapamid ist eng mit Thiaziddiuretika verwandt, bei denen während der Stillzeit über einen Rückgang oder sogar das Versiegen der Muttermilch berichtet wurde. Es können Überempfindlichkeit gegen Sulfonamid-Derivate, Hypokaliämie und nuklearer Ikterus auftreten.

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

In Bezug auf Perindopril, Indapamid und Rindecombi 4 mg/1,25 mg:

Die beiden Wirkstoffe haben sowohl einzeln, als auch in Kombination keinen direkten Einfluss auf die Konzentrationsfähigkeit, jedoch können bei einigen Patienten individuelle Reaktionen auftreten, die mit niedrigem Blutdruck zusammenhängen, insbesondere zu Beginn der Behandlung oder in Kombination mit einem weiteren antihypertensiven Arzneimittel. Infolgedessen kann die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Die Verabreichung von Perindopril hemmt die Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse und tendiert zur Senkung des von Indapamid induzierten Kaliumverlustes. Bei vier Prozent der Patienten tritt unter der Behandlung mit Rindecombi 4 mg/ 1,25 mg Tabletten eine Hypokaliämie auf (Kalium-Konzentration < 3,4 mmol/l).

Nebenwirkungen, die während der Behandlung auftreten können, sind nachfolgend je nach Häufigkeit aufgeführt.

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr selten:

- Thrombozytopenie, Leukopenie/Neutropenie, Agranulozytose, aplastische Anämie, hämolytische Anämie.

- Anämie (siehe Abschnitt 4.4) wurde bei ACE-Hemmern unter bestimmten Bedingungen berichtet (Patienten mit Nierentransplantation, Patienten unter Hämodialyse).

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich:

- Stimmungs- oder Schlafstörungen.

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig:

- Parästhesie, Kopfschmerzen, asthenische Schwindelgefühle, Vertigo.

Sehr selten:

- Verwirrtheit.

Augenerkrankungen:

Häufig:

- Sehstörungen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Häufig:

- Tinnitus.

Gefäßkrankungen:

Häufig:

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

Herzerkrankungen:

Sehr selten:

- Arrhythmie einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern, Angina pectoris und Myokardinfarkt, möglicherweise infolge einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:

Häufig:

- In Zusammenhang mit der Anwendung von Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern wurde über trockenen Husten berichtet. Dieser ist gekennzeichnet durch seinen persistierenden Charakter und sein Verschwinden nach Absetzen der Therapie. Eine iatrogene Ätiologie sollte daher bei Vorliegen dieses Symptoms in Betracht gezogen werden.
- Dyspnoe.

Gelegentlich:

- Bronchospasmus.

Sehr selten:

- Eosinophile Pneumonie, Rhinitis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig:

- Verstopfung, Mundtrockenheit, Übelkeit, Magenschmerzen, Anorexie, Erbrechen, Bauchschmerzen, Störungen des Geschmacksempfindens, Dyspepsie, Diarrhöe.

Sehr selten:

- Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Sehr selten:

- Hepatitis, zytolytischen oder cholestatischen Ursprungs (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht bekannt:

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig:

- Ausschlag, Pruritus, makulopapulöse Eruption.

Gelegentlich:

- Angioödem des Gesichts, der Gliedmaßen, Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf, Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4).
- Überempfindlichkeitsreaktionen, hauptsächlich dermatologischer Art, bei Patienten mit einer Prädisposition für allergische und asthmatische Reaktionen.
- Purpura.
- Mögliche Verschlechterung eines vorbestehenden akuten disseminierenden Lupus erythematosus.

Sehr selten:

- Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom.
- Es wurden Fälle von Lichtempfindlichkeitsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig:

- Krämpfe.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich:

- Niereninsuffizienz.

Sehr selten:

- Akutes Nierenversagen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Gelegentlich:

- Impotenz.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig:

- Asthenie.

Gelegentlich:

- Schwitzen.

Untersuchungen:

- Bei einigen Risikogruppen Kaliummangel mit besonders schwerer Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.4).
- Hyponatriämie mit Hypovolämie, die zur Dehydrierung und orthostatischer Hypotonie führt.

- Anstieg der Harnsäure und der Blutglucosespiegel während der Behandlung.
- Leichter Anstieg der Harnstoff- und Plasma-Kreatinin-Konzentrationen, der nach Absetzen der Behandlung reversibel ist. Dieser Anstieg ist bei Nierenarterienstenose und bei arterieller Hypertonie, die mit Diuretika behandelt wird, häufiger zu beobachten.
- Hyperkaliämie (normalerweise vorübergehend).

Selten:

- Hyperkalziämie.

4.9 Überdosierung

Die wahrscheinlichste Nebenwirkung im Fall einer Überdosierung besteht in der Hypotonie, die manchmal mit Übelkeit, Erbrechen, Krämpfen, Schwindel, Schläfrigkeit, geistiger Verwirrtheit, bzw. Oligurie einhergeht, die sich manchmal (aufgrund der Hypovolämie) zu einer Anurie entwickeln kann. Es können Störungen des Salz- und Wasserhaushaltes auftreten (niedrige Natrium- und Kaliumkonzentrationen).

Erforderliche Notfallmaßnahmen bestehen in einer raschen Elimination (des)der eingenommenen Arzneimittel(s) durch Magenspülung bzw. Verabreichung von Aktivkohle mit anschließendem Ausgleich des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts in einem spezialisierten Zentrum, bis zur Normalisierung. Wenn sich eine ausgeprägte Hypotonie entwickelt, sollte der Patient in eine liegende Position gebracht und der Kopf tiefer gelagert werden. Sofern notwendig, kann eine intravenöse isotonische Kochsalzlösung verabreicht oder eine andere Methode zur Volumenexpansion eingesetzt werden. Perindoprilat, der aktive Metabolit von Perindopril, kann dialysiert werden (siehe Abschnitt 5.2).

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer, Kombinationen, Perindopril und Diuretika.

ATC-Code: C09BA04.

Rindecombi 4 mg/1,25 mg ist eine Kombination aus Perindopril Tertiärbutylamin-Salz, einem Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, und Indapamid, einem Chlorosulfonamid-Diuretikum. Die pharmakologischen Eigenschaften ergeben sich aus den Eigenschaften der einzelnen Bestandteile, sowie der additiven synergetischen Wirkung der beiden kombinierten Substanzen.

Pharmakologischer Wirkmechanismus

In Bezug auf Rindecombi 4 mg/1,25 mg
Rindecombi 4 mg/1,25 mg bewirkt eine additive Synergie der antihypertensiven Wirkungen der beiden Einzelkomponenten.

In Bezug auf Perindopril

Perindopril ist ein Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE-Hemmer), das Angiotensin I zu Angiotensin II, einer vasokonstriktorischen Substanz, umwandelt; zusätzlich stimuliert Angiotensin II die Aldosteronsekretion durch die Nebenniere sowie den Abbau von Bradykinin, einer vasodilatatorischen Substanz, zu inaktiven Heptapeptiden.

Dies führt zu folgenden Wirkungen:

- einer Senkung der Aldosteron-Sekretion,
- einem Ansteigen der Plasma-Renin-Aktivität, wobei Aldosteron kein negatives Feedback mehr ausübt,
- einer Senkung des peripheren Gesamtwiderstandes mit bevorzugter Wirkung auf das Gefäßbett in Muskel und Niere, ohne dass damit bei Dauertherapie eine Salz- und Wasserretention oder Reflex-Tachykardie einhergeht.

Die antihypertensive Wirkung von Perindopril tritt auch bei Patienten mit niedriger oder normaler Renin-Konzentration ein.

Perindopril wirkt über seinen aktiven Metaboliten, das Perindoprilat. Die anderen Metaboliten sind inaktiv.

Perindopril verringert die Herzarbeit:

- durch einen vasodilatatorischen Effekt auf die Venen, der wahrscheinlich auf Änderungen des Prostaglandin-Stoffwechsels zurückzuführen ist: Verringerung der Vorlast.
- durch Senkung des peripheren Gesamtwiderstandes: Verringerung der Nachlast.

Studien mit Patienten mit Herzinsuffizienz haben folgendes gezeigt:

- eine Senkung des links- und rechtsventrikulären Füllungsdrucks,
- eine Senkung des peripheren Gesamtwiderstandes der Gefäße,
- eine Steigerung der Herzleistung und eine Verbesserung des kardialen Index,
- eine Steigerung des regionalen Blutflusses im Muskel.

Auch die Ergebnisse von Belastungstests zeigten eine Verbesserung.

In Bezug auf Indapamid

Indapamid ist ein Sulfonamidderivat mit Indolring, das pharmakologisch mit der Gruppe der Thiaziddiuretika verwandt ist. Indapamid hemmt die Natriumrückresorption im distalen Tubulus. Es erhöht die Natrium- und Chloridausscheidung und, in geringerem Umfang, die Ausscheidung von Kalium und Magnesium im Urin, wodurch die Diurese gesteigert und eine antihypertensive Wirkung erzielt wird.

Merkmale der antihypertensiven Wirkung

In Bezug auf Rindecombi 4 mg/ 1,25 mg

Bei hypertensiven Patienten übt das Arzneimittel unabhängig vom Alter eine dosisabhängige blutdrucksenkende Wirkung auf den diastolischen und systolischen Blutdruck im Liegen und im Stehen aus. Die antihypertensive Wirkung hält 24 Stunden lang an. Die endgültige blutdrucknormalisierende Wirkung wird innerhalb eines Monats erzielt und bleibt ohne Tachyphylaxie bestehen; die Unterbrechung der Behandlung hat keinen Rebound-Effekt. In klinischen Studien erzielte die gleichzeitige

Verabreichung von Perindopril und Indapamid im Vergleich zur Wirkung bei Monotherapie eine synergetische antihypertensive Wirkung.

In PICXEL, einer aktiv-kontrollierten, randomisierten, doppelblinden Multicenter-Studie, wurde die Wirkung der Perindopril/Indapamid-Kombination auf die LVH mittels Echokardiogramm gegenüber einer Enalapril-Monotherapie untersucht.

In der PICXEL-Studie wurden hypertensive Patienten mit LVH (definiert als ein linksventrikulärer Massenindex (LVMI) von $> 120 \text{ g/m}^2$ bei Männern und $> 100 \text{ g/m}^2$ bei Frauen) randomisiert über eine Zeitdauer von einem Jahr entweder mit Perindopril 2 mg/Indapamid 0,625 mg oder mit Enalapril 10 mg einmal täglich behandelt. Die Dosierung wurde entsprechend der Normalisierung des Blutdrucks angepasst und bei Perindopril auf bis zu 8 mg, bei Indapamid auf bis zu 2,5 mg bzw. Enalapril auf bis zu 40 mg einmal täglich angehoben. Nur 34 % der Patienten blieben bei der Behandlung mit Perindopril 2 mg/Indapamid 0,625 mg (gegenüber 20 % mit Enalapril 10 mg).

Am Ende des Behandlungszeitraums hatte sich der LVMI in allen randomisierten Patientengruppen bei der Perindopril/Indapamid-Gruppe stärker signifikant vermindert ($-10,1 \text{ g/m}^2$), als bei der Enalapril-Gruppe ($-1,1 \text{ g/m}^2$). Die Differenz hinsichtlich der Änderung des LVMI über alle Gruppen lag bei $-8,3$ (95% CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Eine bessere Wirkung auf den LVMI wurde mit höheren Perindopril/Indapamid-Dosierungen erzielt, als mit denen, die für auf dem Markt erhältliche Perindopril/Indapamid-Kombinationen zugelassen sind. Bezüglich des Blutdrucks lagen die geschätzten mittleren Zwischengruppendifferenzen in der randomisierten Studienpopulation bei $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) beim systolischen Blutdruck und bei $-2,3 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) beim diastolischen Blutdruck, zugunsten der Perindopril/Indapamid-Gruppe.

In Bezug auf Perindopril

Perindopril ist bei allen Schweregraden der Hypertonie wirksam: bei leichter, mittlerer und schwerer Hypertonie. Eine Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks wird sowohl in liegender, als auch in stehender Position beobachtet. Die antihypertensive Wirkung nach Einzeldosis erreicht innerhalb von 4 bis 6 Stunden ihr Maximum und wird über einen Zeitraum von 24 Stunden aufrechterhalten. Die Restblockierung des Angiotensin-Converting-Enzyms ist hoch und liegt nach 24 Stunden bei ca. 80 %. Bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, tritt die Normalisierung des Blutdrucks innerhalb eines Monats ein und bleibt ohne Tachyphylaxie bestehen.

Bei Absetzen der Behandlung ist bezüglich des Bluthochdrucks kein Reboundeffekt zu beobachten.

Perindopril hat vasodilatatorische Eigenschaften und stellt die Elastizität der Hauptarterienstämme wieder her. Es korrigiert histomorphometrische Veränderungen in Widerstandsarterien und bewirkt eine Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie. Wenn nötig führt das Hinzufügen eines Thiaziddiuretikums zu additiven synergetischen Wirkungen.

Die Kombination eines Angiotensin Converting Enzym Hemmers mit einem Thiaziddiuretikum vermindert das bei Anwendung eines Diuretikums bestehende Risiko einer Hypokaliämie.

In Bezug auf Indapamid

Indapamid als Monotherapie hat eine blutdrucksenkende Wirkung, die 24 Stunden lang anhält. Diese Wirkung tritt bereits bei Dosierungen auf, bei denen die diuretischen Eigenschaften minimal sind.

Seine antihypertensive Wirkung ist proportional zu einer Verbesserung der arteriellen Compliance und einer Senkung des gesamten und des peripheren arteriellen Gefäßwiderstands. Indapamid reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Wenn eine bestimmte Dosierung eines Thiaziddiuretikums und eines thiazidverwandten Diuretikums überschritten wird, erreicht die blutdrucksenkende Wirkung ein Plateau, während sich die Nebenwirkungen weiter verstärken. Wenn die Behandlung nicht wirksam ist, sollte die Dosierung daher nicht angehoben werden.

Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass Indapamid kurz-, mittel- und langfristig bei Bluthochdruckpatienten:

- keine Wirkung auf den Lipidstoffwechsel hat: Triglyceride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin,
- keine Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel hat, selbst bei Hypertonikern mit Diabetes mellitus.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In Bezug auf Rindecombi 4 mg/1,25 mg

Die gleichzeitige Verabreichung von Perindopril und Indapamid hat keinen Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen Substanzen.

In Bezug auf Perindopril

Nach oraler Verabreichung wird Perindopril rasch resorbiert und die Spitzenkonzentration wird innerhalb einer Stunde erreicht. Die Plasmahalbwertszeit von Perindopril beträgt eine Stunde.

Perindopril ist ein Prodrug. Siebenundzwanzig Prozent der verabreichten Perindopril-Dosis gelangen in Form des aktiven Metaboliten Perindoprilat in den Blutkreislauf. Zusätzlich zu dem aktiven Perindoprilat wird Perindopril in fünf Metaboliten umgewandelt, die alle inaktiv sind. Die Spitzenplasmakonzentration von Perindoprilat wird innerhalb von 3 bis 4 Stunden erreicht.

Da die Aufnahme von Nahrung die Umwandlung zu Perindoprilat und somit die Bioverfügbarkeit vermindert, sollte Perindoprilat Tertiärbutylamin-Salz einmal täglich oral morgens vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

Es wurde ein linearer Zusammenhang zwischen der Perindopril-Dosis und dessen Plasmakonzentration nachgewiesen.

Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 0,2 l/kg hinsichtlich des ungebundenen Perindoprilats. Die Proteinbindung von Perindoprilat an Plasmaproteine beträgt 20 %, hauptsächlich an das Angiotensin Converting Enzym, ist jedoch dosisabhängig.

Perindoprilat wird über den Urin eliminiert und die terminale Halbwertszeit der ungebundenen Fraktion liegt ungefähr bei 17 Stunden, sodass innerhalb von 4 Tagen ein Steady-State erreicht wird.

Die Elimination von Perindoprilat ist bei älteren Patienten vermindert, was auch für Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz gilt. Eine Dosisanpassung ist daher bei Nierenfunktionsstörungen abhängig vom Grad der Funktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance) angezeigt. Die Dialyse-Clearance von Perindoprilat beträgt 70 ml/min. Die Kinetik von Perindopril ist bei Patienten mit Zirrhose verändert: die hepatische Clearance des Ausgangsmoleküls ist um die Hälfte reduziert. Jedoch ist die Menge des gebildeten Perindoprilats nicht vermindert und es ist daher keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

In Bezug auf Indapamid

Indapamid wird rasch und vollständig aus dem Verdauungstrakt resorbiert.

Die maximale Plasmakonzentration wird beim Menschen ca. eine Stunde nach oraler Gabe erreicht. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 79 %. Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 14 und 24 Stunden (durchschnittlich 18 Stunden). Die wiederholte Gabe verursacht keine Kumulation. Die Elimination erfolgt überwiegend über den Urin (70 % der Dosis) und über die Faeces (22 %) in Form inaktiver Metaboliten. Die Pharmakokinetik bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist unverändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Rindecombi 4 mg/1,25 mg weist im Vergleich zu den Einzelbestandteilen eine leicht erhöhte Toxizität auf. Bei Ratten scheinen sich die renalen Ereignisse nicht zu verstärken. Jedoch wurde mit dieser Kombination (im Vergleich zur alleinigen Gabe von Perindopril) beim Hund eine Toxizität in Bezug auf das Verdauungssystem beobachtet und die toxische Wirkung auf das Muttertier scheint bei Ratten erhöht zu sein.

Diese Nebenwirkungen treten jedoch erst bei Dosierungen auf, die im Vergleich zu den verwendeten therapeutischen Dosierungen einen sehr ausgeprägten Sicherheitsabstand aufweisen.

Präklinische Studien, die separat mit Perindopril und Indapamid durchgeführt wurden, zeigten kein genotoxisches, karzinogenes oder teratogenes Potential.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumchlorid-Hexahydrat
Crospovidon (Typ A)
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Natriumhydrogencarbonat
Siliciumdioxid-Hydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC-Al-Blisterpackungen mit 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 und 100 Tabletten in Umkartons.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung <und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. Inhaber der Zulassung

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Tel.: (04721) 606-0
Fax: (04721) 606-333
E-Mail: info@tad.de
Internet: www.tad.de

8. Zulassungsnummer(n)
78361.00.00
9. Datum der Erteilung der Zulassung
24.09.2012
10. Stand der Information
April 2013
11. Verkaufsabgrenzung
Verschreibungspflichtig