

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,  
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Coversum Arginin 2,5 mg Filmtabletten

Formatiert: Deutsch (Deutschland)

Formatiert: Deutsch (Deutschland)

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Perindopril-Arginin.

Eine Tablette enthält 1,6975 mg Perindopril entsprechend 2,5 mg Perindopril-Arginin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 36,29 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß, runde, konvexe Filmtablette

## 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 und Art der Anwendung

#### Dosierung

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

#### - Hypertonie

Coversum Arginin kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln angewandt werden.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt einmal täglich morgens 5 mg.

Bei Patienten mit stark aktiviertem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (insbesondere renovaskuläre Hypertonie, Salz- und/oder Volumenverlust, kardiale Dekompensation oder schwere Hypertonie) kann es nach der Ersteinnahme zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen. Bei diesen Patienten wird eine Anfangsdosis von 2,5 mg empfohlen und die Therapie sollte unter ärztlicher Aufsicht begonnen werden.

Nach einem Monat kann die Dosis auf einmal täglich 10 mg erhöht werden.

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

Falls möglich, sollte das Diuretikum 2 bis 3 Tage vor Behandlungsbeginn mit Coversum Arginin abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei hypertensiven Patienten, bei denen das Diuretikum nicht abgesetzt werden kann, sollte die Therapie mit Coversum Arginin mit einer Dosierung von 2,5 mg begonnen werden. Die Nierenfunktion und der Serumkaliumspiegel sollten überwacht werden. Die weitere Dosierung von Coversum Arginin sollte je nach Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden. Wenn nötig kann die Diuretikatherapie wieder aufgenommen werden.

Bei älteren Patienten sollte die Behandlung mit einer Dosis von 2,5 mg begonnen werden; nach einem Monat kann die Dosis in Abhängigkeit von der Nierenfunktion schrittweise auf 5 mg und dann, wenn nötig, auf 10 mg erhöht werden (siehe Tabelle unten).

#### - Symptomatische Herzinsuffizienz

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Coversum Arginin, welches in der Regel mit einem nicht-kaliumsparenden Diuretikum und/oder Digoxin und/oder einem Betablocker kombiniert wird, unter strenger ärztlicher Überwachung mit einer Anfangsdosis von 2,5 mg morgens zu beginnen. Diese Dosis kann bei guter Verträglichkeit nach 2 Wochen auf einmal täglich 5 mg erhöht werden. Die Dosisanpassung hat nach den klinischen Erfordernissen des jeweiligen Patienten zu erfolgen.

Bei schwerer Herzinsuffizienz und bei anderen Hochrisiko-Patienten (Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Neigung zu Störungen des Elektrolythaushaltes; Patienten, die gleichzeitig mit Diuretika und/ oder Vasodilatoren behandelt werden), sollte die Behandlung unter sorgfältiger Beobachtung begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit einem hohen Risiko für symptomatische Hypotonie, z. B. Patienten mit Elektrolytdefizit mit oder ohne Hyponatriämie, hypovolämische Patienten oder solche nach hochdosierter Diuretikatherapie sollten Coversum Arginin nach Möglichkeit erst nach Normalisierung dieser Zustände erhalten. Blutdruck, Nierenfunktion und Serumkaliumspiegel sollten sowohl vor als auch während der Behandlung mit Coversum Arginin engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### - Stabile koronare Herzkrankheit

Die Behandlung mit Coversum Arginin sollte mit einer Dosis von einmal täglich 5 mg über 2 Wochen eingeleitet werden und dann, in Abhängigkeit von der Nierenfunktion und bei guter Verträglichkeit der 5 mg-Dosis, auf einmal täglich 10 mg erhöht werden.

Ältere Patienten sollten eine Woche lang einmal täglich 2,5 mg einnehmen, dann in der nächsten Woche einmal täglich 5 mg, bevor die Dosierung auf einmal täglich 10 mg erhöht wird, in Abhängigkeit von der Nierenfunktion (siehe Tabelle 1 „Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion“). Die Dosis sollte nur erhöht werden, wenn die vorangegangene niedrigere Dosis gut vertragen wurde.

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Die Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte auf der Grundlage der Kreatinin-Clearance entsprechend nachstehender Tabelle 1 erfolgen:

Tabelle 1: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion

| Kreatinin-Clearance (ml/min) | Empfohlene Dosis |
|------------------------------|------------------|
|------------------------------|------------------|

|                                        |                           |
|----------------------------------------|---------------------------|
| $Cl_{CR} \geq 60$                      | 5 mg pro Tag              |
| $30 < Cl_{CR} < 60$                    | 2,5 mg pro Tag            |
| $15 < Cl_{CR} < 30$                    | 2,5 mg jeden zweiten Tag  |
| Hämodialyse-Patienten * $Cl_{CR} < 15$ | 2,5 mg am Tag der Dialyse |

\* Die Dialyse-Clearance von Perindoprilat ist 70 ml/min.  
Für Dialysepatienten wird die Einnahme nach der Dialyse empfohlen.

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Coversum Arginin bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) ist nicht erwiesen. Daher wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Es wird empfohlen, Coversum Arginin einmal täglich morgens vor dem Essen einzunehmen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen anderen ACE-Hemmer;
- Angioödem in der Anamnese in Verbindung mit vorausgegangener ACE-Hemmer-Therapie;
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem;
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6);
- Gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Stabile koronare Herzkrankheit

Falls während des ersten Monats der Behandlung mit Perindopril eine (mehr oder weniger schwerwiegende) Episode instabiler Angina pectoris auftritt, ist eine sorgfältige Nutzen-/Risiko-Abwägung vorzunehmen, bevor die Behandlung fortgesetzt wird.

#### Hypotonie

ACE-Hemmer können einen Blutdruckabfall verursachen. Symptomatische Hypotonie wird selten bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie beobachtet und tritt eher bei Patienten mit reduziertem Plasmavolumen, verursacht z.B. durch Diuretika, kochsalzarme Diät, Dialyse, Diarrhö oder Erbrechen, oder solchen mit schwerer Renin-abhängiger Hypertonie auf (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8). Symptomatische Hypotonie wurde auch bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, mit oder ohne begleitende Niereninsuffizienz, beobachtet. Diese tritt am ehesten bei Patienten mit Herzinsuffizienz höherer Stadien auf, was sich in der Anwendung hochdosierter Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder einer funktionellen Einschränkung der Nierenfunktion widerspiegelt. Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine symptomatische Hypotonie sind zu Beginn der Therapie und bei der Dosisanpassung engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8). Ähnliches gilt für Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen oder zerebrovaskulären Erkrankungen, bei denen ein starker Blutdruckabfall einen Myokardinfarkt oder einen zerebrovaskulären Zwischenfall auslösen kann.

Bei Auftreten einer Hypotonie ist der Patient in Rückenlage zu bringen und, wenn nötig, kann eine isotonische Kochsalzlösung (intravenöse Infusion) gegeben werden. Eine vorübergehende Hypotonie

ist keine Kontraindikation für die Fortsetzung der Behandlung, die problemlos wieder aufgenommen werden kann, sobald der Blutdruck nach einer Erhöhung des Plasmavolumens wieder angestiegen ist.

Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, die normo- oder hypoton sind, kann es unter Coversum Arginin zu einer weiteren Senkung des Blutdrucks kommen. Diese Wirkung ist vorhersehbar und für gewöhnlich kein Grund für einen Therapieabbruch. Kommt es zur symptomatischen Hypotonie sollte eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Behandlung mit Coversum Arginin in Erwägung gezogen werden.

#### Aorten- oder Mitralklappenstenose / Hypertrophische Kardiomyopathie

Wie andere ACE-Hemmer ist Coversum Arginin bei Patienten mit Mitralklappenstenose und einer Ausflussbehinderung aus dem linken Ventrikel wie Aortenstenose oder hypertrophischer Kardiomyopathie vorsichtig anzuwenden.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) ist die Anfangsdosis von Perindopril entsprechend der Kreatinin-Clearance des Patienten (siehe Abschnitt 4.2) sowie in Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten auf die Therapie anzupassen. Regelmäßige Überwachung von Kalium und Kreatinin ist bei diesen Patienten notwendig (siehe Abschnitt 4.8).

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

Bei einigen Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere wurden unter ACE-Hemmern Erhöhungen des Serumharnstoff- und Kreatininspiegels beobachtet, die üblicherweise nach Therapieende reversibel sind. Ein solches Risiko besteht vor allem bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer renovaskulären Hypertonie besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Hypotonie und Niereninsuffizienz. Bei diesen Patienten muss die Therapie unter strenger medizinischer Überwachung mit niedrigen Initialdosen und sorgfältiger Dosisstufung begonnen werden. Diuretika können ein zusätzlicher Risikofaktor sein; sie müssen abgesetzt und die Nierenfunktion während der ersten Behandlungswochen mit Coversum Arginin kontrolliert werden.

Bei einigen Bluthochdruckpatienten ohne vorbestehende manifeste Nierengefäßerkrankung kam es zu einem leichten und vorübergehenden Anstieg des Serumharnstoffs und des Serumkreatinins, vor allem wenn Coversum Arginin gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wurde. Dies tritt eher bei Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung auf. Eine Dosisreduktion und/oder Therapieabbruch des Diuretikums und/oder Coversum Arginin können notwendig sein.

#### Hämodialyse-Patienten

Es liegen Berichte über anaphylaktoide Reaktionen bei Patienten vor, die unter Therapie mit ACE-Hemmern eine Dialyse mit high-flux-Membranen erhielten. Bei solchen Patienten sollte eine andere Dialysemethode beziehungsweise ein Antihypertensivum mit anderem Wirkansatz erwogen werden.

#### Nierentransplantation

Für Patienten nach einer Nierentransplantation liegen keine Daten zur Anwendung von Coversum Arginin vor.

#### Überempfindlichkeit/Angioödem

Ein Angioödem des Gesichts, der Gliedmaßen, Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes wurde in seltenen Fällen bei Patienten, die mit ACE-Hemmern einschließlich Coversum Arginin behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung auftreten. In solchen Fällen muss Coversum Arginin unverzüglich abgesetzt und der Patient sorgfältig überwacht werden bis die Symptome vollständig abgeklungen sind. Bei

Schwellungen, die auf Gesicht und Lippen beschränkt waren, war der Verlauf im Allgemeinen ohne Behandlung rückläufig, wobei Antihistaminika zur Linderung der Symptome hilfreich waren.

In Verbindung mit einem Kehlkopfödem kann das Angioödem tödlich sein. Wenn Zunge, Glottis oder der Kehlkopf betroffen sind und somit die Gefahr einer Atemwegsobstruktion besteht, müssen sofort die entsprechenden Notfallmaßnahmen getroffen werden. Dies kann die Verabreichung von Adrenalin beinhalten und/oder Maßnahmen zur Atemwegssicherung. Bis zum vollständigen und anhaltenden Abklingen der Symptome muss der Patient unter strenger medizinischer Überwachung bleiben.

Bei Patienten mit Angioödem in der Anamnese, das nicht durch einen ACE-Hemmer bedingt war, kann ein erhöhtes Risiko eines Angioödems bei der Anwendung von ACE-Hemmern bestehen (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 und 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; die Symptome klangen nach Absetzen des ACE-Hemmers ab. Ein intestinales Angioödem sollte in die Differentialdiagnose von mit ACE-Hemmern behandelten Patienten, die unter abdominalen Schmerzen leiden, mit einbezogen werden.

#### Anaphylaktoide Reaktionen bei LDL-Apherese

Selten traten bei Patienten, die ACE-Hemmer während einer LDL (low density lipoprotein)-Apherese mit Dextransulfat erhielten, lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen auf. Diese Reaktionen konnten vermieden werden, wenn der ACE-Hemmer vorübergehend vor jeder Apherese abgesetzt wurde.

#### Anaphylaktische Reaktionen bei Desensibilisierung

Bei Anwendung von ACE-Hemmern im Rahmen einer Desensibilisierung (z.B. gegen Insektengifte) traten anaphylaktoide Reaktionen auf. Bei diesen Patienten konnten diese Reaktionen durch vorübergehendes Absetzen des ACE-Hemmers vermieden werden, traten aber bei versehentlicher erneuter Einnahme wieder auf.

#### Leberinsuffizienz

Selten wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Zusammenhang gebracht, das mit cholestatischem Ikterus beginnt, sich zu einer schweren hepatischen Nekrose entwickelt und manchmal zum Tod führt. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt. Patienten, die unter ACE-Hemmer-Therapie eine Gelbsucht entwickeln oder deutlich erhöhte Leberenzymwerte zeigen, müssen den ACE-Hemmer absetzen und einer entsprechenden Nachbehandlung unterzogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Neutropenie/Agranulozytose/Thrombozytopenie/Anämie

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurden bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne weitere komplizierende Faktoren tritt eine Neutropenie nur selten auf. Perindopril sollte bei Patienten mit kollagenösen vaskulären Erkrankungen, immunsuppressiver Therapie, Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid oder einer Kombination dieser komplizierenden Faktoren nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden, vor allem, wenn eine Einschränkung der Nierenfunktion besteht. Manche dieser Patienten entwickelten eine schwere Infektion, die vereinzelt auch auf intensive Antibiotikatherapie nicht ansprach. Falls Perindopril bei solchen Patienten angewendet wird, wird geraten, die Leukozytenzahl regelmäßig zu überprüfen und die Patienten anzuhalten, jegliche Anzeichen einer Infektion (z.B. Halsentzündung, Fieber) zu melden.

#### Ethnische Unterschiede

Die Inzidenz für ein Angioödem ist bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe höher als bei Patienten anderer Hautfarbe. Es besteht die Möglichkeit dass Perindopril, wie auch andere ACE-Hemmer, den Blutdruck bei schwarzen Patienten weniger senkt als bei Patienten anderer Hautfarbe, möglicherweise weil die Prävalenz eines niedrigen Renin-Spiegels bei Bluthochdruckpatienten schwarzer Hautfarbe höher ist.

#### Husten

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

#### Chirurgischer Eingriff / Anästhesie

Bei Patienten, die einem größeren chirurgischen Eingriff unterzogen werden oder im Rahmen einer Anästhesie mit Arzneimitteln behandelt werden, die eine Blutdrucksenkung bewirken, kann Coversum Arginin die Bildung von Angiotensin II infolge einer kompensatorischen Renin-Freisetzung hemmen. Die Behandlung sollte daher einen Tag vor dem chirurgischen Eingriff abgesetzt werden. Eine Hypotonie, die auf einen derartigen Mechanismus zurückgeführt wird, kann durch Volumenexpansion behoben werden.

#### Hyperkaliämie

Ein Anstieg des Kaliumspiegels wurde bei einigen Patienten, die ACE-Hemmer einschließlich Perindopril einnahmen, beobachtet. Patienten mit Risiko für die Entwicklung einer Hyperkaliämie sind jene mit Niereninsuffizienz, einer Verschlechterung der Nierenfunktion, höherem Alter (> 70 Jahre), nicht eingestelltem Diabetes mellitus oder zwischenzeitlichen Vorkommnissen, besonders Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation, metabolischer Acidose und der gleichzeitigen Einnahme von kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumsupplementen oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln; oder jene Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die zu einer Erhöhung des Serumkaliumspiegels führen (z.B. Heparin). Die Einnahme von Kaliumsupplementen, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln kann, vor allem bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliumspiegels führen. Eine Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal lebensbedrohende Arrhythmien verursachen. Wenn die gleichzeitige Einnahme der o.g. Arzneimittel angemessen erscheint, sollten diese mit Vorsicht angewandt und der Serumkaliumspiegel häufig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Diabetiker

Bei Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollte der Blutzuckerspiegel während des ersten Therapiemonates mit einem ACE-Hemmer engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Lithium

Eine Kombination von Lithium und Perindopril ist generell nicht empfehlenswert (siehe Abschnitt 4.5).

#### Kaliumsparende Arzneimittel, Kaliumsupplemente oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

Die Kombination von Perindopril mit kaliumsparenden Arzneimitteln, Kaliumsupplementen oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln ist generell nicht empfehlenswert (siehe Abschnitt 4.5).

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

Bei prädisponierten Personen wurden Hypotonie, Synkope, Schlaganfall, Hyperkaliämie und Veränderungen der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) berichtet, insbesondere in Kombination mit Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen. Eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch gleichzeitige Anwendung eines Angiotensin converting Enzyme (ACE)-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Antagonisten oder Aliskiren wird daher nicht empfohlen.



Eine gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren ist kontraindiziert bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) (siehe Abschnitte 4.3 und 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).

#### 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 sonstige Wechselwirkungen**

#### *Arzneimittel, die eine Hyperkaliämie induzieren:*

Einige Arzneimittel bzw. therapeutische Klassen können das Risiko für das Auftreten einer Hyperkaliämie erhöhen: Aliskiren, Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, NSAR, Heparine, Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus, Trimethoprim. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel erhöht das Risiko für eine 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.

#### 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 akutes 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 enmaschiger Überwachung der Nierenfunktion, des Kalium-Spiegels und des Blutdrucks beschränkt werden.

##### *Estramustin:*

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

#### *Kaliumsparende Diuretika (z.B. Triamteren, Amilorid), Kalium(salze):*

Hyperkaliämie (potentiell lebensbedrohlich), vor allem bei eingeschränkter Nierenfunktion (additive Wirkung).

Die Kombination von Perindopril mit den oben genannten Arzneimitteln wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Falls dennoch eine Kombinationstherapie angezeigt ist, sollte sie mit Vorsicht angewendet und der Serumkaliumspiegel häufig kontrolliert werden.

Zur gleichzeitigen Anwendung von Spironolacton bei Herzinsuffizienz, siehe unten.

*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:

*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 Therapiebeginn 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.

*Kaliumsparende Diuretika (Eplerenon, Spironolacton):*

Kombination von Eplerenon oder Spironolacton (Dosierung zwischen 12,5 mg und 50 mg täglich) und niedrig dosierten ACE-Hemmern:

Bei der Behandlung einer Herzinsuffizienz NYHA- Klasse II bis IV mit einer Ejektions-Fraktion von < 40% und vorangegangener Therapie mit ACE-Hemmern und Schleifendiuretika besteht das Risiko für eine potentiell lebensbedrohliche Hyperkaliämie, insbesondere bei Nichtbeachten der Verschreibungsempfehlungen für diese Kombination.

Vor Therapiebeginn einer solchen Kombination sollten der Kaliumspiegel und die Nierenfunktion überprüft werden.

Eine engmaschige Überwachung der Serumkaliumwerte und Kreatininwerte wird einmal wöchentlich im ersten Behandlungsmonat empfohlen, danach monatlich.

*Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure  $\geq 3$  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 (Natriumauriothiomalat) bei gleichzeitiger Therapie mit ACE-Hemmern einschließlich Perindopril behandelt wurden.

## **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 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 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 untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).

#### Stillzeit

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Coversum Arginin in der Stillzeit vorliegen, wird Coversum Arginin 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.

#### Fertilität

Es sind keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder Fertilität bekannt.

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

Coversum Arginin hat keinen direkten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, aber bei bestimmten Patienten können im Zusammenhang mit dem Absinken des Blutdrucks individuelle Reaktionen auftreten, vor allem zu Beginn der Behandlung oder bei Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln.

Infolgedessen kann die Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vermindert 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

Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien und/oder nach Markteinführung mit Perindopril beobachtet und nach folgenden Häufigkeiten geordnet:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

| 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 G6PD-Mangel (siehe Abschnitt 4.4) | Sehr selten   |
|                                              | Thrombozytopenie                                                                    | Sehr 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* |
| Psychiatrische Erkrankungen                  | Stimmungsschwankungen                                                               | Gelegentlich  |
|                                              | Schlafstörungen                                                                     | 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        |
| Herzerkrankungen                                           | 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* |
|                                                            | Schlaganfall, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)   | Sehr selten   |
| 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  |
|                                                            | Erythema multiforme                                                                                                           | Sehr selten   |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen   | Muskelkrämpfe                                                                                                                 | Häufig        |
|                                                            | Arthralgie                                                                                                                    | Gelegentlich* |
|                                                            | Myalgie                                                                                                                       | Gelegentlich* |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                       | Niereninsuffizienz                                                                                                            | Gelegentlich  |
|                                                            | akutes Nierenversagen                                                                                                         | Sehr selten   |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der                 | erektile Dysfunktion                                                                                                          | Gelegentlich  |

|                                                                    |                          |               |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------|
| Brustdrüse                                                         |                          |               |
| 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 Studien:

In der randomisierten Phase der EUROPA-Studie wurden nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfasst. Bei nur wenigen Patienten traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf: Bei 16 (0,3%) der 6122 Perindopril-Patienten und bei 12 (0,2%) der 6107 Placebo-Patienten. Unter den Perindopril-Patienten wurde bei 6 Patienten Hypotonie, bei 3 Patienten Angioödem und bei einem Patienten plötzlicher Herzstillstand beobachtet. Unter Perindopril brachen mehr Patienten die Studie aufgrund von Husten, Hypotonie oder anderen Unverträglichkeiten vorzeitig ab, als unter Placebo; 6,0% (n=366) gegenüber 2,1% (n=129).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkung

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Zur Überdosierung beim Menschen liegen nur begrenzte Daten vor. Zu den Symptomen, die mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern in Verbindung gebracht wurden, zählen Hypotonie, Kreislauf-schock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angst und Husten.

Die Behandlung der Wahl bei Überdosierung ist die Infusion von Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%). Bei auftretender Hypotonie sollte der Patient in Schocklage gebracht werden. Sofern verfügbar kann eine Infusion mit Angiotensin II und/oder intravenösen Katecholaminen in Betracht gezogen werden. Perindopril kann durch Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine Schrittmacher-Therapie ist bei therapieresistenter Bradykardie angezeigt. Vitalzeichen, Serumelektrolyte und Kreatinin-Konzentrationen sollten kontinuierlich überwacht werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

Perindopril ist ein Hemmstoff des Enzyms, welches Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt (Angiotensin Converting Enzym - ACE). Das Konversionsenzym, oder Kinase, ist eine Exopeptidase, die sowohl Angiotensin I in das vasokonstriktorische Angiotensin II als auch den Vasodilatator Bradykinin in ein inaktives Heptapeptid umwandelt. Die Hemmung von ACE resultiert in einer Reduktion von Angiotensin II im Plasma, welche zu einer gesteigerten Plasma-Reninaktivität führt (durch Hemmung des negativen Feedbacks der Reninfreisetzung) und zu einer verminderten Sekretion von Aldosteron. Da ACE Bradykinin inaktiviert, führt eine Hemmung von ACE ebenfalls zu einer gesteigerten Aktivität zirkulierender und lokaler Kallikrein-Kinin-Systeme (und damit zu einer Aktivierung des Prostaglandinsystems). Es ist möglich, dass dieser Mechanismus zur blutdrucksenkenden Wirksamkeit von ACE-Hemmern beiträgt und zum Teil für gewisse Nebenwirkungen (z.B. Husten) verantwortlich ist.

Perindopril wirkt durch seinen aktiven Metaboliten, das Perindoprilat, während die anderen Metaboliten *in vitro* keine Hemmung der ACE-Aktivität zeigen.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Hypertonie

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

Perindopril senkt den peripheren Gefäßwiderstand und dadurch den Blutdruck. Infolgedessen steigt die periphere Durchblutung an, jedoch ohne Effekt auf die Herzfrequenz.

In der Regel steigt der renale Blutfluss an, während die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) normalerweise unverändert bleibt.

Die maximale blutdrucksenkende Wirkung wird 4 bis 6 Stunden nach einmaliger Einnahme erreicht und bleibt mindestens 24 Stunden lang bestehen: die Trough-Wirksamkeit liegt bei 87-100% der Peak-Wirksamkeit.

Die Abnahme des Blutdrucks erfolgt rasch. Bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, wird eine Normalisierung des Blutdrucks innerhalb eines Monats erreicht und bleibt ohne Auftreten einer Tachyphylaxie bestehen.

Der Abbruch der Behandlung führt zu keinem Rebound-Effekt.

Perindopril reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Die vasodilatatorischen Eigenschaften von Perindopril wurden beim Menschen bestätigt. Es verbessert die Elastizität der großen Arterien und verringert das Media-Lumen-Verhältnis kleiner Arterien.

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

##### Herzinsuffizienz

Perindopril reduziert die Herzarbeit durch Senkung der Vorlast und Nachlast.

Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz belegten:

- eine Abnahme des links- und rechtsventrikulären Füllungsdruckes,
- eine Reduktion des gesamten peripheren vaskulären Widerstands,
- ein gesteigertes Herzminutenvolumen und einen verbesserten Herzindex.

In vergleichenden Studien war die erste Gabe von 2,5 mg Perindopril-Arginin bei Patienten mit leichter bis mäßiger Herzinsuffizienz nicht mit einer signifikanten Blutdrucksenkung im Vergleich zu Placebo verbunden.

##### Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit

Die EUROPA-Studie ist eine multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie über den Zeitraum von 4 Jahren.

12218 Patienten im Alter von über 18 Jahren wurden randomisiert: 6110 Patienten erhielten 8 mg Perindopril-Erbumin (entsprechend 10 mg Perindopril-Arginin) und 6108 Patienten Placebo. Bei der Studienpopulation lag nachweislich eine koronare Herzkrankheit ohne klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz vor. Insgesamt hatten 90% der Patienten bereits einen vorangegangenen Myokardinfarkt und/oder eine Revaskularisation der Koronarien. Die meisten Patienten erhielten die Studienmedikation zusätzlich zur bestehenden Therapie mit Thrombozytenaggregations-Hemmern, Lipidsenkern und Betablockern.

Primärer Endpunkt zur Wirksamkeit war die Kombination aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht letalem Myokardinfarkt und/oder Herzstillstand mit erfolgreicher Reanimation. Die Behandlung mit einmal täglich 8 mg Perindopril-Erbumin (entsprechend 10 mg Perindopril-Arginin) führte zu einer signifikanten absoluten Reduktion beim primären Endpunkt von 1,9 % (relative Risikoreduktion von 20 %, 95 % Konfidenzintervall [9,4; 28,6] –  $p < 0,001$ ).

Bei Patienten mit Myokardinfarkt und/oder einer Revaskularisierung in der Anamnese war eine absolute Reduktion von 2,2 % entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 22,4 % (95 % Konfidenzintervall [12,0; 31,6] –  $p < 0,001$ ) im primären Endpunkt verglichen mit Placebo zu beobachten.

## 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-Arginin 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 Patienten und auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz verlangsamt. Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz, abhängig vom Grad der Insuffizienz (Kreatinin-Clearance), sollte angestrebt werden.

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

Die Pharmakokinetik von Perindopril ist bei Patienten mit Zirrhose verändert: die hepatische Clearance des ursprünglichen Moleküls ist halbiert. Jedoch ist die Menge des gebildeten Perindoprilats nicht vermindert und deshalb ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitte 4.2 sowie 4.4).



### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur chronischen oralen Toxizität (Ratten und Affen) ist das Zielorgan die Niere mit reversibler Schädigung.

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

Studien zur Reproduktionstoxizität (Ratten, Mäuse, Kaninchen, Affen) ergaben keine Anzeichen einer Embryotoxizität oder Teratogenität. Jedoch wurde für die Klasse der ACE-Hemmer gezeigt, dass sie unerwünschte Effekte in der späten fetalen Entwicklung verursachen, die bei Nagern und Kaninchen zum Tod des Feten und kongenitalen Effekten führen: Nierenschäden sowie eine erhöhte peri- und postnatale Mortalität wurden beobachtet. Die Fertilität war weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten beeinträchtigt.

In Langzeitstudien bei Ratten und Mäusen wurde keine Karzinogenität festgestellt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

*Kern:*

Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat (E470B) (Ph.Eur.)  
Maltodextrin  
hochdisperses Siliciumdioxid  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

*Filmüberzug:*

Glycerol (E422a)  
Hypromellose (E464)  
Macrogol 6000  
Magnesiumstearat (E470B) (Ph.Eur.)  
Titandioxid (E171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Tablettenbehältnis zum Schutz vor Feuchtigkeit fest verschlossen halten.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Tablettenröhrchen aus Polypropylen, ausgestattet mit einem Durchflussverminderer aus Polyethylen und einem weiß-opaken Verschluss, der ein Trockenmittel enthält.  
Faltschachteln mit 5, 10, 14, 20, 30, 50, 60 (60 oder 2 Röhrchen zu 30), 90 (90 oder 3 Röhrchen zu 30), 100 (100 oder 2 Röhrchen zu 50), 120 (120 oder 4 Röhrchen zu 30) oder 500 Tabletten (500 oder 10 Röhrchen zu 50)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frankreich

*Örtlicher Vertreter:*

Servier Deutschland GmbH  
Elsenheimerstr. 53  
80687 München  
Telefon: (089) 5 70 95-01  
Telefax: (089) 5 70 95-1 26

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

62270.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 14/09/2005  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25/11/2009

## **10. STAND DER INFORMATION**

August 2013

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Formatiert: Deutsch (Deutschland)

## **ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Coversum Arginin 2,5 mg Tabletten  
Perindopril-Arginin

### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 1,6975 mg Perindopril entsprechend 2,5 mg Perindopril-Arginin.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose: Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten, Faltschachtel mit 5, 10, 14, 20, 30, 50, 60 (60 oder 2 Röhrchen zu 30), 90 (90 oder 3 Röhrchen zu 30), 100 (100 oder 2 Röhrchen zu 50), 120 (120 oder 4 Röhrchen zu 30) oder 500 Tabletten (500 oder 10 Röhrchen zu 50)  
<Bei Musterpackungen zusätzlich:> Unverkäufliches Muster

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen. Packungsbeilage beachten.  
<Raum für ein Dosierschema>

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

### 9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Das Tablettenbehältnis zum Schutz vor Feuchtigkeit fest verschlossen halten.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

*Pharmazeutischer Unternehmer:*

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frankreich

*Örtlicher Vertreter:*

Servier Deutschland GmbH  
Elsenheimerstr. 53  
80687 München

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

62270.00.00

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Coversum Arginin 2,5 mg

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Röhrchen**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Coversum Arginin 2,5 mg Filmtabletten  
Perindopril-Arginin  
Zum Einnehmen

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

5 Filmtabletten  
10 Filmtabletten  
14 Filmtabletten  
20 Filmtabletten  
30 Filmtabletten  
50 Filmtabletten

**5. WEITERE ANGABEN**

Abkürzung für Wochentage

MO  
DI  
MI  
DO  
FR  
SA  
SO

Das Tablettenbehältnis zum Schutz vor Feuchtigkeit fest verschlossen halten.

**Zulassungsnummer:** 62270.00.00

**PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Coversum Arginin 2,5 mg Tabletten Perindopril-Arginin

Formatiert: Englisch (USA)

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Coversum Arginin und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Coversum Arginin beachten?
3. Wie ist Coversum Arginin einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Coversum Arginin aufzubewahren?
6. Inhalt dieser Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Coversum Arginin und wofür wird es angewendet?

Coversum Arginin ist ein Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) Hemmer. Diese ACE-Hemmer wirken, indem sie die Blutgefäße erweitern und es so Ihrem Herzen erleichtern, Blut hindurch zu pumpen.

Coversum Arginin wird angewendet:

- zur Behandlung des **Bluthochdrucks** (Hypertonie),
- zur Behandlung der **Herzleistungsschwäche** (ein Zustand, bei dem das Herz nicht in der Lage ist, eine für den Körper ausreichende Menge Blut zu pumpen),
- zur Reduzierung des Risikos von kardialen (Herz-) Ereignissen, wie z.B. Herzinfarkt, bei Patienten mit **stabiler koronarer Herzkrankheit** (ein Zustand, bei dem die Blutversorgung des Herzens reduziert oder blockiert ist), die bereits einen Herzinfarkt erlitten haben und/oder bei denen durch eine Operation die Herzkranzgefäße erweitert und somit die Blutversorgung des Herzens verbessert wurde.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Coversum Arginin beachten?

**Coversum Arginin darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Perindopril, einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder gegen einen anderen ACE-Hemmer sind,
- wenn Sie bereits früher Symptome wie Keuchen, Anschwellen von Gesicht, Zunge oder Hals, intensives Jucken oder schwerwiegende Hautausschläge in Verbindung mit einer früheren ACE-Hemmer-Behandlung hatten, oder wenn diese Symptome bei Ihnen oder einem Familienmitglied unter irgendwelchen anderen Umständen aufgetreten sind (ein Zustand, der als Angioödem bezeichnet wird),



- während der letzten 6 Monate einer Schwangerschaft (es wird empfohlen Coversum Arginin auch in der frühen Phase der Schwangerschaft nicht anzuwenden, siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“),
- wenn Sie Diabetes mellitus haben oder Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist und Sie Aliskiren einnehmen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Wenn eines oder mehrere der folgenden Ereignisse auf Sie zutreffen, fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischem Fachpersonal nach, bevor Sie Coversum Arginin einnehmen:

- wenn Sie eine Aortenstenose (Verengung des Hauptblutgefäßes, das vom Herzen wegführt) oder eine hypertrophische Kardiomyopathie (Herzmuskelerkrankung) oder eine renale Arterienstenose (Verengung der Arterie, welche die Nieren mit Blut versorgt) haben,
- wenn Sie unter anderen Herzerkrankungen leiden,
- wenn Sie Leberprobleme haben,
- wenn Sie Probleme mit Ihren Nieren haben oder eine Dialyse erhalten,
- wenn Sie unter einer Kollagen-Krankheit (Erkrankung des Bindegewebes) wie systemischem Lupus erythematodes oder Sklerodermie leiden,
- wenn Sie Diabetes haben,
- wenn Sie eine salzarme Diät einhalten oder Salzersatzstoffe einnehmen, die Kalium enthalten,
- wenn bei Ihnen eine Narkose und/oder eine größere Operation geplant ist,
- wenn Sie sich einer LDL-Apherese (maschinelle Entfernung von Cholesterin aus dem Blut) unterziehen,
- wenn Sie eine Desensibilisierungstherapie erhalten, um die allergischen Reaktionen bei Bienen- und Wespenstichen zu verringern,
- wenn Sie vor kurzem unter Durchfall oder Erbrechen gelitten haben oder dehydriert sind,
- wenn Ihnen Ihr Arzt gesagt hat, dass Sie eine Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckerarten haben,
- wenn Sie Aliskiren einnehmen (ein Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck).

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). Die Einnahme von Coversum Arginin in der frühen Phase der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, und Coversum Arginin darf nicht mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen werden, da die Einnahme von Coversum Arginin in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

### **Kinder und Jugendliche**

Coversum Arginin sollte Kindern und Jugendlichen nicht gegeben werden.

### **Einnahme von Coversum Arginin zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben, oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Die Behandlung mit Coversum Arginin kann durch andere Arzneimittel beeinflusst werden. Dazu gehören:

- andere Arzneimittel zur Behandlung des Bluthochdrucks einschließlich Aliskiren, Diuretika (Arzneimittel, welche die von den Nieren produzierte Harnmenge erhöhen),
- kaliumsparende Arzneimittel (z.B. Triamteren, Amilorid), Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Kochsalzersatzprodukte,
- kaliumsparende Arzneimittel zur Behandlung der Herzleistungsschwäche (Herzinsuffizienz): Eplerenon und Spironolacton in einer Dosierung von 12,5 mg bis 50 mg täglich,
- Lithium zur Behandlung von Manien oder Depressionen,
- nichtsteroidale Antirheumatika (z.B. Ibuprofen) zur Schmerzlinderung oder hochdosierte Salicylate (z.B. Aspirin),
- Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes (wie Insulin oder Metformin),
- Baclofen (zur Behandlung von Muskelverspannungen, welche bei Erkrankungen wie Multipler Sklerose vorkommen),

- Arzneimittel zur Behandlung von psychischen Erkrankungen wie Depression, Angst, Schizophrenie usw. (z.B. trizyklische Antidepressiva, Arzneimittel zur Behandlung von Psychosen),
- Immunsuppressiva (Arzneimittel, welche die Abwehrreaktionen des Körpers abschwächen) zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen oder nach Organtransplantationen (z.B. Ciclosporin, Tacrolimus),
- Trimethoprim (zur Behandlung von Infektionen),
- Estramustin (zur Behandlung von Krebserkrankungen),
- Allopurinol (zur Behandlung der Gicht),
- Procainamid (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen),
- Vasodilatoren einschließlich Nitrate (Arzneimittel, die eine Erweiterung der Blutgefäße bewirken),
- Heparin (Arzneimittel zur Blutverdünnung),
- Arzneimittel zur Behandlung von niedrigem Blutdruck, Schock oder Asthma (z.B. Ephedrin, Noradrenalin oder Adrenalin),
- Goldsalze, v.a. injizierbares Gold (zur Behandlung von rheumatoider Arthritis).

#### **Einnahme von Coversum Arginin zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Es wird empfohlen, Coversum Arginin vor einer Mahlzeit einzunehmen.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

#### **Schwangerschaft**

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, Coversum Arginin vor einer Schwangerschaft bzw. sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, abzusetzen, und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen. Die Anwendung von Coversum Arginin in der frühen Schwangerschaft wird nicht empfohlen und Coversum Arginin darf nicht mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen werden, da die Einnahme von Coversum Arginin in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.

#### **Stillzeit**

Teilen sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Die Einnahme von Coversum Arginin wird stillenden Müttern nicht empfohlen. Ihr Arzt wird eine andere Behandlung auswählen, wenn Sie stillen wollen, vor allem, solange Ihr Kind im Neugeborenenalter ist oder wenn es eine Frühgeburt war.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Coversum Arginin beeinflusst normalerweise nicht die Aufmerksamkeit. Bei bestimmten Patienten kann es jedoch, durch die Senkung des Blutdruckes, zu Schwindel oder Schwäche kommen. Wenn dies auf Sie zutrifft, kann Ihre Fähigkeit, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen beeinträchtigt sein.

#### **Coversum Arginin enthält Lactose**

Wenn Ihnen Ihr Arzt gesagt hat, dass Sie eine Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckerarten haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Formatiert: Deutsch (Deutschland)

### **3. Wie ist Coversum Arginin einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Schlucken Sie Ihre Tablette mit einem Glas Wasser. Nehmen Sie die Tablette immer zur selben Tageszeit, vorzugsweise am Morgen vor der Mahlzeit, ein.  
Ihr Arzt wird entscheiden, welches die richtige Dosis für Sie ist.

Die empfohlene Dosis beträgt:

*Bluthochdruck:* Die übliche Anfangs- und Erhaltungsdosis beträgt einmal täglich 5 mg. Falls notwendig, kann die Dosis nach einem Monat auf einmal täglich 10 mg erhöht werden. Die maximale empfohlene Dosis zur Behandlung des Bluthochdrucks beträgt 10 mg pro Tag.

Wenn Sie 65 Jahre oder älter sind, beträgt die Anfangsdosis üblicherweise einmal täglich 2,5 mg. Nach einem Monat kann die Dosis auf einmal täglich 5 mg und danach falls notwendig auf einmal täglich 10 mg erhöht werden.

*Herzleistungsschwäche:* Die übliche Anfangsdosis beträgt einmal täglich 2,5 mg. Nach zwei Wochen kann die Dosis auf einmal täglich 5 mg erhöht werden. Dies ist die maximale empfohlene Dosis zur Behandlung der Herzleistungsschwäche.

*Stabile koronare Herzkrankheit:* Die übliche Anfangsdosis beträgt einmal täglich 5 mg. Nach zwei Wochen kann die Dosis auf einmal täglich 10 mg erhöht werden. Dies ist die maximale empfohlene Dosis für dieses Anwendungsgebiet.

Wenn Sie 65 Jahre oder älter sind, beträgt die übliche Anfangsdosis einmal täglich 2,5 mg. Nach einer Woche kann die Dosis auf einmal täglich 5 mg und nach einer weiteren Woche auf einmal täglich 10 mg erhöht werden.

#### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Coversum Arginin eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie zu viele Tabletten eingenommen haben, wenden Sie sich bitte sofort an die Unfall- und Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses oder Ihren Arzt. Die wahrscheinlichste Wirkung einer Überdosierung ist ein niedriger Blutdruck, der bei Ihnen Symptome wie Schwindel oder Schwäche hervorrufen kann. In diesem Fall kann es helfen, sich hinzulegen und die Beine hochzulagern.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Coversum Arginin vergessen haben**

Es ist wichtig, das Arzneimittel täglich einzunehmen, da eine regelmäßige Behandlung effektiver ist. Wenn Sie eine Dosis Coversum Arginin vergessen haben, dann nehmen Sie die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Coversum Arginin abbrechen**

Da die Behandlung mit Coversum Arginin normalerweise ein Leben lang erfolgt, sollten Sie sich an Ihren Arzt wenden, bevor Sie die Therapie mit dem Arzneimittel abbrechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Nehmen Sie das Arzneimittel nicht mehr ein und informieren Sie sofort Ihren Arzt**, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt:

- Anschwellen des Gesichts, der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Halses, Schwierigkeiten bei der Atmung,

- starker Schwindel oder Schwäche,
- ungewöhnlich schnelles oder unregelmäßiges Herzklopfen oder Schmerzen in der Brust,
- starke Bauchschmerzen.

Geordnet nach abnehmender Häufigkeit, könnten folgende Nebenwirkungen auftreten:

- Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):  
Kopfschmerzen, Schwindel, Drehschwindel, Ameisenlaufen, Sehstörungen, Tinnitus (Ohrensausen), Benommenheit aufgrund eines niedrigen Blutdrucks, Husten, Kurzatmigkeit, Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Geschmacksveränderungen, Reizmagen oder Verdauungsstörungen, Durchfall, Verstopfung), allergische Reaktionen (wie Hautausschläge, Juckreiz), Muskelkrämpfe, Müdigkeitsgefühl.
- Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):  
Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen, Bronchospasmen (Enge in der Brust, Keuchen und Kurzatmigkeit), Mundtrockenheit, Angioödem (Symptome wie Keuchen, Anschwellen von Gesicht, Zunge oder Hals), intensives Jucken oder schwerwiegende Hautausschläge, Blasenbildung auf der Haut, Nierenprobleme, Impotenz, Schwitzen, erhöhte Anzahl eosinophiler Blutzellen (eine Untergruppe von weißen Blutzellen), Schläfrigkeit, Ohnmacht, Herzklopfen, Herzrasen, Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße), Lichtempfindlichkeitsreaktionen (erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht), Arthralgie (Gelenkschmerzen), Myalgie (Muskelschmerzen), Schmerzen in der Brust, Unwohlsein, peripheres Ödem, Fieber, Stürze, Änderung der Laborwerte: hoher Kaliumwert im Blut (bei Absetzen der Therapie reversibel), niedriger Natriumspiegel im Blut, Hypoglykämie (sehr niedriger Blutzuckerspiegel) bei Diabetikern, hohe Konzentration von Harnsäure und erhöhter Kreatininwert im Blut.
- Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):  
Änderungen der Laborwerte: erhöhte Leberenzymwerte, erhöhte Bilirubinwerte im Blut.
- Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):  
Verwirrtheit, Herz-Kreislaufstörungen (unregelmäßiger Herzschlag, Herzinfarkt und Schlaganfall), eosinophile Pneumonie (eine seltene Form der Lungenentzündung), Schnupfen (verstopfte oder laufende Nase), Erythema multiforme, akutes Nierenversagen, veränderte Blutwerte wie geringe Anzahl von weißen und roten Blutkörperchen, niedriger Hämoglobinwert, geringe Anzahl von Blutplättchen, Entzündung der Bauchspeicheldrüse (was zu starken Bauch- und Rückenschmerzen führt), Hepatitis.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das [in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### **5. Wie ist Coversum Arginin aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Zum Schutz vor Feuchtigkeit ist das Behältnis fest verschlossen zu halten.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Coversum Arginin 2,5 mg enthält

- Der Wirkstoff ist Perindopril-Arginin. Eine Tablette enthält 1,6975 mg Perindopril (entsprechend 2,5 mg Perindopril-Arginin).
- Die sonstigen Bestandteile im Tablettkern sind: Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (E470B), Maltodextrin, Hochdisperses Siliciumdioxid, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), und im Tablettüberzug: Glycerol (E422a), Hypromellose (E464), Macrogol 6000, Magnesiumstearat (E470B), Titandioxid (E171).

### Wie Coversum Arginin 2,5 mg aussieht und Inhalt der Packung

Coversum Arginin 2,5 mg Tabletten sind weiße, runde, konvexe Filmtabletten.

Die Tabletten sind in Packungen zu 5, 10, 14, 20, 30, 50, 60 (60 oder 2 Röhren zu 30), 90 (90 oder 3 Röhren zu 30), 100 (100 oder 2 Röhren zu 50), 120 (120 oder 4 Röhren zu 30) oder 500 Tabletten (500 oder 10 Röhren zu 50) erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

#### Pharmazeutischer Unternehmer:

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frankreich

Formatiert: Deutsch (Deutschland)

Formatiert: Deutsch (Deutschland)

Formatiert: Deutsch (Deutschland)

#### Örtlicher Vertreter:

Servier Deutschland GmbH  
Elsenheimerstr. 53  
80687 München  
Telefon: (089) 5 70 95-01  
Telefax: (089) 5 70 95-1 26

Formatiert: Französisch (Frankreich)

#### Hersteller:

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 route de Saran  
45520 Gidy  
Frankreich

Formatiert: Deutsch (Deutschland)

und

Servier (Ireland) Industries Ltd.  
Gorey Road  
Arklow - Co. Wicklow  
Irland

Formatiert: Englisch (USA)

Formatiert: Deutsch (Deutschland)

**Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:**

|            |                                       |
|------------|---------------------------------------|
| Österreich | Coversum-Arginin 2,5 mg Filmtabletten |
| Belgien    | COVERSYL 2,5 mg                       |
| Zypern     | COVERSYL 2,5 mg                       |

|                        |                                              |
|------------------------|----------------------------------------------|
| Tschechische Republik  | Perindopril arginine 2.5 mg Servier          |
| Dänemark               | COVERSYL NOVUM 2,5 mg                        |
| Finnland               | COVERSYL NOVUM 2,5 mg                        |
| Frankreich             | Coversyl 2,5 mg, comprimé pelliculé          |
| Deutschland            | COVERSUM Arginin 2,5 mg Filmtabletten        |
| Griechenland           | Coversyl 2.5 mg/tab                          |
| Island                 | COVERSYL NOVUM 2,5 mg                        |
| Irland                 | COVERSYL Arginine 2.5 mg film-coated tablets |
| Italien                | COVERSYL 2,5 mg                              |
| Lettland               | PRESTARIUM 2,5 mg                            |
| Litauen                | PRESTARIUM 2,5 mg                            |
| Luxemburg              | COVERSYL 2,5 mg                              |
| Malta                  | COVERSYL 2,5 mg                              |
| Niederlande            | COVERSYL arg 2,5 mg                          |
| Norwegen               | PERINDOPRILARGININ SERVIER 2,5 mg            |
| Polen                  | PRESTARIUM 2,5 mg                            |
| Portugal               | COVERSYL 2,5 mg                              |
| Slovakei               | PRESTARIUM A 2,5 mg                          |
| Slovenien              | BIOPREXANIL 2,5 mg filmsko obložene tablete  |
| Schweden               | COVERSYL NOVUM 2,5 mg                        |
| Vereinigtes Königreich | COVERSYL Arginine 2.5 mg                     |

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im August 2013.**