

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Perindopril ratiopharm 4 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Perindopril ratiopharm 4 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 4 mg perindopriilin tertiääristä butyyliamiinisuolaa, joka vastaa 3,338 mg perindopriilia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 72,28 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

4 mg:n tabletti: valkoinen, soikea, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio:

Hypertension hoito.

Sydämen vajaatoiminta:

Oireisen sydämen vajaatoiminnan hoito.

Stabiili sepelvaltimotauti:

Sydäntapahtumien riskin vähentäminen potilailla, jotka ovat sairastaneet sydäninfarktin ja/tai joille on tehty revaskularisaatio.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos määritellään jokaiselle potilaalle yksilöllisesti ottaen huomioon potilasprofiili (ks. kohta 4.4) ja hoidon vaikutus verenpaineeseen.

Kohonnut verenpaine

Perindopriilia voidaan käyttää joko yksinään tai yhdistettynä johonkin toiseen verenpainetta alentavaan valmisteeseen (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Suosittelun aloitusannos on 4 mg kerran vuorokaudessa aamulla.

Verenpaine voi laskea voimakkaasti ensimmäisen annoksen jälkeen henkilöillä, joilla reniiniangiotensiini-aldosteronijärjestelmä on erityisen aktiivinen (renovaskulaarinen hypertensio, suola- ja/tai nestevajaus, sydämen

vajaatoiminta tai vaikea hypertensio). Näiden henkilöiden hoito on aloitettava lääkärin seurannassa ja suositeltu aloitusannos on 2 mg.

Annos voidaan nostaa kuukauden hoidon jälkeen 8 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Oireista verenpaineen laskua voi esiintyä perindopriilihoidon alussa, erityisesti potilailla, jotka saavat samanaikaisesti diureettilääkitystä. Tällaisissa tapauksissa suositellaan erityistä huolellisuutta, koska näillä potilailla voi olla suola- ja/tai nestevajausta.

Diureettilääkitys pitäisi lopettaa 2-3 päivää ennen perindopriilihoidon aloittamista, mikäli mahdollista (ks. kohta 4.4).

Hypertensiopotilailla, joiden diureettilääkitystä ei voida keskeyttää, perindopriilihoito on aloitettava 2 mg annoksella. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava. Seuraava perindopriiliannos on määritettävä yksilöllisesti hoidon vasteen mukaan. Tarvittaessa diureettilääkitystä voidaan jatkaa.

Iäkkäämmillä potilailla aloitusannos on 2 mg. Annosta voidaan nostaa asteittain 4 mg:aan kuukauden kuluttua ja tarvittaessa 8 mg:aan munuaistoiminnasta riippuen (katso alla oleva taulukko).

Oireinen sydämen vajaatoiminta

Suositellaan, että Perindopril ratiopharm aloitetaan lääkärin seurannassa. Yeensä perindopriili annetaan yhdistelmähoitona kaliumia säästämättömän diureetin ja/tai digoksiinin ja/tai beetasalpaajan kanssa. Suositeltu perindopriilin aloitusannos on 2 mg vuorokaudessa, aamuisin. Annosta nostetaan 2 mg kerrallaan vähintään 2 viikon välein 4 mg:aan.

Annoksen nostamisen pitää perustua potilaan yksilölliseen hoitovasteeseen.

Perindopril ratiopharm -hoito on aloitettava huolellisessa seurannassa potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta tai jotka kuuluvat riskiryhmään (potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja taipumus elektrolyytitasapainon häiriöihin tai potilaat, jotka saavat samanaikaisesti diureettilääkitystä ja/tai verisuonia laajentavaa lääkitystä) (ks. kohta 4.4).

Jos potilaalla on alttius oireiseen alhaiseen verenpaineeseen esim. jos hänellä on suolavajaus, johon voi liittyä hyponatremia, hypovolemia tai voimakas diureettilääkitys, tulisi nämä hoitaa ennen Perindopril ratiopharm -hoidon aloittamista. Verenpainetta, munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumia on seurattava huolellisesti ennen hoitoa ja sen aikana (ks. kohta 4.4).

Stabiili sepelvaltimotauti

Perindopriilihoito tulisi aloittaa annoksella 4 mg kerran vuorokaudessa kahden viikon ajan. Tämän jälkeen annosta voidaan suurentaa 8 mg:aan kerran vuorokaudessa riippuen munuaisten toiminnasta ja edellyttäen, että 4 mg:n annos on hyvin siedetty.

Iäkkäille potilaille hoito tulisi aloittaa annoksella 2 mg kerran vuorokaudessa viikon ajan, jonka jälkeen 4 mg kerran vuorokaudessa seuraavan viikon ajan, ennen kuin annos suurennetaan 8 mg:aan kerran vuorokaudessa riippuen munuaisten toiminnasta (katso taulukko 1: Annoksen sovittaminen munuaisten vajaatoiminnassa). Annosta tulisi suurentaa vain, jos aiempi pienempi annos on hyvin siedetty.

Annoksen sovittaminen munuaisten vajaatoiminnassa

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annos säädetään kreatiniinipuhdistuman mukaan, kuten alla olevassa taulukossa 1 on määritelty.

Taulukko 1: Annoksen sovittaminen munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Suosittu annos
$Cl_{Cr} \geq 60$	4 mg vuorokaudessa
$30 < Cl_{Cr} < 60$	2 mg vuorokaudessa
$15 < Cl_{Cr} < 30$	2 mg joka toinen päivä
Hemodialyysipotilaat*, $Cl_{Cr} < 15$	2 mg dialyysipäivänä

* Perindopriilaatin dialyysipuhdistuma on 70 ml/min. Hemodialyysipotilaisten on otettava perindopriiliannos dialyysin jälkeen.

Annoksen sovittaminen maksan vajaatoiminnassa

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen maksan vajaatoiminnassa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Perindopriilin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Perindopriili suositellaan otettavaksi kerran päivässä aamuisin ennen aamupalaa.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille ACE:n estäjille
- aikaisempaan ACE:n estäjähoitoon liittynyt angioedeema (turvotus)
- perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Perindopril ratiopharm -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Perindopriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Stabiili sepelvaltimotauti

Jos ensimmäisen kuukauden aikana perindopriililääkityksen aloittamisesta ilmenee epästabili angina pectoris kohtaus (vakava tai lievä), hoidon hyödyistä/riskeistä tulisi tehdä huolellinen arvio ennen lääkeyksen jatkamista.

Hypotensio

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa verenpaineen laskua. Potilailla, joilla on komplisoimaton hypertensio, havaitaan oireista verenpaineen laskua harvoin. Tämä on todennäköisempää potilailla, joilla on diureettilääkityksestä, suolarajoituksesta, dialyysistä, ripulista tai oksentelusta johtuva nestevajausta tai joilla on vaikea reniiniiriippuvainen hypertensio (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Oireista verenpaineen laskua on havaittu potilailla, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta ja mahdollisesti siihen liittyvä munuaisten vajaatoiminta. Oireisen verenpaineen laskun esiintyminen on todennäköisempää potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta ja jotka käyttävät suuria annoksia ns. loopdiureetteja ja joilla on hyponatremia tai toiminnallinen munuaisten vajaatoiminta. Potilasta on seurattava tarkoin perindopriilihoidon aloituksen ja annoksen suurentamisen yhteydessä, jos potilaalla on suurentunut riski oireiseen hypotensioon (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Vastaavaa varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa iskeemistä sydän- tai aivoverenkiertosairautta sairastavia potilaita, joilla voimakas verenpaineen lasku voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivoverenkiertohäiriön.

Jos hypotensiota ilmenee, potilas pitää asettaa selälleen makaamaan. Tarvittaessa on annettava fysiologista natriumkloridiliuosta laskimoon. Tilapäinen verenpaineen aleneminen ei ole hoidon jatkamisen este, sillä hoitoa voidaan yleensä jatkaa normaalisti, kun verenpaine on noussut nestetilavuuden lisääntytyä.

Joillakin potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ja normaali tai alhainen verenpaine, perindopriili voi laskea verenpainetta entisestään. Tämä on ennakoitavissa oleva vaikutus, eikä hoidon keskeyttämiseen ole yleensä syytä. Jos alhainen verenpaine muuttuu oireiseksi, perindopriiliannosta on alennettava tai hoito keskeytettävä.

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma / hypertrofinen kardiomyopatia

Perindopriilia, kuten muitakin ACE:n estäjiä, on annettava varoen potilaille, joilla on mitraaliläpän ahtauma tai ahtautunut vasemman kammion ulosvirtauskanava (esim. aortan ahtauma tai hypertrofinen kardiomyopatia).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min) perindopriilin aloitusannos on säädettävä potilaan kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. kohta 4.2) ja sen jälkeen saavutetun hoitovasteen perusteella. Kaliumtason ja kreatiniinin seuraaminen ovat osa munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden hoitoa (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta, ACE:n estäjähoidon aloittamisesta johtuva matala verenpaine saattaa vielä edelleen huonontaa munuaisten toimintaa. Tällaisissa tapauksissa on raportoitu äkillistä munuaisten vajaatoimintaa, joka on yleensä ollut ohimenevää.

ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla, joilla on ahtauma molemmissa munuaisvaltimoissa tai joilla on vain toinen munuaisten jäljellä ja ahtauma sen munuaisvaltimossa, veren ureapitoisuus ja seerumin kreatiniinipitoisuus voivat nousta. Arvot palautuvat yleensä normaaliksi hoidon lopettamisen jälkeen. Tällaisia laboratorioarvojen muutoksia esiintyy todennäköisemmin potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on lisäksi renovaskulaarinen hypertensio, on olemassa kohonnut vakavan munuaisten vajaatoiminnan riski ja vaara, että verenpaine laskee voimakkaasti. Näissä tapauksissa Perindopril ratiopharm -hoito on aloitettava tarkan seurannan alaisena pienillä annoksilla, annoksen säätöön on kiinnitettävä erityistä huomiota. Koska diureettilääkitys voi näissä tapauksissa pahentaa tilannetta, se pitää keskeyttää ja munuaisten toimintaa seurata ensimmäisten viikkojen ajan perindopriilihoidon aloittamisen jälkeen.

Eräillä korkeasta verenpaineesta kärsivillä potilailla, joilla ei ole aiempaa munuaisvaltimotautia, voi Perindopril ratiopharm -hoidon vaikutuksesta veren ureapitoisuus ja seerumin kreatiniinitaso hiukan nousta palautuvasti, varsinkin jos potilaalla on lisäksi diureettilääkitys. Tämä on kuitenkin todennäköisempää, jos potilaalla on aiemmin ollut munuaisten vajaatoimintaa. Näissä tilanteissa perindopriiliannoksen ja/tai diureettiannoksen alentaminen ja/tai hoidon keskeyttäminen voi olla tarpeen.

Hemodialyysipotilaat

Anafylaktisia reaktioita on raportoitu ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla, joita on dialysoitu korkea virtauskalvoilla. Näissä tapauksissa on suositeltavaa käyttää toisenlaista dialyysikalvoa tai toisentyyppistä verenpaineläkettä.

Munuaisensiirto

Perindopriilin käytöstä potilaille, joille on lähiaikoina tehty munuaisensiirto, ei ole kokemusta.

Yliherkkyys/angioedeema

ACE:n estäjähoitoa (mukaan lukien perindopriilia) saaneilla potilailla on raportoitu harvoin kasvojen, raajojen, huulien, limakalvojen, kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään angioedeemaa (ks. kohta 4.8). Tämä voi ilmetä missä vaiheessa hoitoa tahansa. Näissä tapauksissa perindopriilihoito pitää keskeyttää välittömästi ja potilasta on seurattava, kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Niissä tapauksissa, joissa turvotusta on esiintynyt ainoastaan kasvoissa ja huulissa, tilanne on yleensä palautunut normaaliksi ilman hoitoa. Näissäkin tapauksissa antihistamiini kuitenkin helpottaa oireita.

Angioedeema, johon liittyy kurkunpään turpoaminen, voi johtaa kuolemaan. Mikäli kieli, äänihuulet tai kurkunpää turpoavat, ensiaputoimenpiteisiin on ryhdyttävä välittömästi, sillä hengitystiet voivat tukkeutua. Se saattaa käsittää adrenaliinin annon ja/tai ilmäteiden auki pysymisen varmistavat toimenpiteet. Potilasta on seurattava tarkasti, kunnes oireet ovat hävinneet kokonaan ja pysyvästi.

ACE:n estäjät aiheuttavat angioedeemaa muita useammin mustaihoisille potilaille. Potilailla, joka ovat aikaisemmin saaneet angioedeemaa jostain muusta syystä kuin ACE:n estäjähoidosta, on suurentunut riski saada sitä myös ACE:n estäjästä (ks. kohta 4.3).

ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla on harvoissa tapauksissa raportoitu intestinaalista angioedeemaa. Näillä potilailla ilmeni vatsakipuja (johon osalla potilaista liittyi pahoinvointia tai oksentelua). Joissakin tapauksissa ei ilmennyt intestinaalista edeemaa edeltävää kasvojen turvotusta, ja C-1-esteraasiarvotkin olivat normaalit. Angioedeema todettiin vatsan alueen TT- tai ultraäänikuvausten avulla tai leikkauksen yhteydessä, ja oireet lakkasivat ACE:n estäjähoidon keskeyttämisen jälkeen. Intestinaalinen angioedeema olisi sisällytettävä erotusdiagnostiikkaan sellaisten ACE:n estäjähoitoa saavien potilaiden tutkimisessa, jotka valittavat vatsakipuja.

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmistellä ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen perindopriiliannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Perindopriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa saattaa lisätä angioedeeman (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikentymistä) riskiä (ks. kohta 4.5). Jos potilas käyttää jo ennestään jotakin ACE:n estäjää, rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin käytön aloittamisessa pitää olla varovainen.

Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin yhteydessä

Dekstraanisulfaatin kanssa tehdyn LDL-afereesin aikana on harvoin raportoitu henkeä uhkaavia anafylaktoidisia reaktioita ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla. Nämä reaktiot on voitu välttää keskeyttämällä ACE:n estäjähoito ennen jokaista afereesia.

Yliherkkyysreaktiot siedätyshoidon aikana

ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla on raportoitu yliherkkyysoireita siedätyshoidon aikana (esim. pistäisen myrky). Näillä potilailla yliherkkyysoireita vältettiin, kun ACE:n estäjähoito keskeytettiin väliaikaisesti ennen siedätyshoitoa. Reaktioita ilmaantui uudelleen tapauksissa, joissa potilas altistui vahingossa uudelleen pistäisen myrkyille.

Maksan vajaatoiminta

ACE:n estäjät on liitetty harvoin oireyhtymään, joka alkaa kolestaattisella keltaisuudella ja etenee äkilliseen, jopa kuolemaan johtavaan, maksanekroosiin. Tämän oireyhtymän mekanismia ei tunneta. Jos ACE:n estäjähoidossa olevalla potilaalla ilmenee keltaisuutta tai maksaentsyymien merkittävää nousua, pitää ACE:n estäjähoito lopettaa ja potilaan tilaa seurata (ks. kohta 4.8).

Neutropenia, agranulosytoosi, trombosytopenia, anemia

ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla on raportoitu neutropeniaa, agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa. Neutropeniaa esiintyy kuitenkin harvoin potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta eikä muita riskitekijöitä ole. Perindopriilia on käytettävä erittäin varoen potilailla, joilla on yksi tai useampi seuraavista riskitekijöistä, varsinkin jos potilaalla on aikaisemmin ollut munuaisten vajaatoimintaa: kollageeninen verisuonisairaus, immuunivastetta heikentävä hoito tai allopurinoli- tai prokaiiniamidihoito. Joillekin tällaisista potilaista on kehittynyt vakava infektio, johon voimakaskaan antibioottihoito ei ole aina tehonnut. Jos perindopriilia käytetään näille potilaille, on veren valkosolujen määrää seurattava säännöllisesti ja potilaita pitää neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos merkkejä tulehduksesta (esim. kurkkukipua tai kuumetta) ilmenee. Hemolyyttistä anemiaa on ilmoitettu satunnaisesti potilailla, joilla on synnynnäinen G-6PDH:n puutos.

Rotu

ACE:n estäjät aiheuttavat angioedeemaa muita yleisemmin mustaihoisille potilaille. Kuten muidenkin ACE:n estäjien, perindopriilin verenpainetta alentava vaikutus voi olla heikompi mustaihoisilla potilailla kuin muilla. Tämä saattaa johtua alhaisen reniinitason yleisyydestä mustaihoisilla hypertensiotilailta.

Yskä

ACE:n estäjien käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen yskää. Yskä on tyypillisesti kuivaa ja jatkuvaa ja se häviää hoidon lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjien aiheuttaman yskän mahdollisuus on syytä huomioida, mikäli potilaalla esiintyy yskää.

Leikkaus/anestesia

Suurten leikkausten yhteydessä tai verenpainetta alentavan nukutusaineen annon jälkeen perindopriili voi estää kompensoivan reniinin vapautumisen aiheuttamaa angiotensiini II muodostumista. Perindopriil ratiopharm -hoito on keskeytettävä vuorokautta ennen leikkausta. Jos alhaista verenpainetta esiintyy ja sen epäillään johtuvan tästä mekanismista, voidaan tila korjata volyymilisäyksellä.

Seerumin kaliumpitoisuus

ACE:n estäjähoidon aikana (mukaan lukien perindopriili) on joillakin potilailla raportoitu seerumin kaliumpitoisuuden nousua. Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöihin kuuluvat munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan heikkeneminen, potilaan ikä (> 70 vuotiaat), *diabetes mellitus*, hypoadosteronismi; muut samanaikaiset tilat, etenkin dehydraatio; akuutti sydämen dekompensointi, metabolinen asidoosi. ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, koska ne estävät aldosteronin vapautumista. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkalemia on kuitenkin mahdollinen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa ja/tai potilas käyttää kaliumlisä (mukaan lukien suolankorvikkeita), kaliumia säästäviä diureetteja, trimetopriimia tai kotrimoksaatsolia (eli trimetopriimia ja sulfametoksaatsolia sisältävää yhdistelmävalmistetta), ja etenkin jos potilas käyttää aldosteronin estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia. Jos potilas käyttää ACE:n estäjiä, kaliumia säästävien diureettien ja angiotensiinireseptorin salpaajien käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa pitää seurata (ks. kohta 4.5).

Hyperkalemia voi johtaa vakaviin, joskus kuolemaan johtaviin rytmihäiriöihin. Mikäli edellä mainittujen valmisteiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä, on käytössä noudatettava erityistä varovaisuutta. Lisäksi suositellaan seerumin kaliumpitoisuuden tiheää seurantaa (ks. kohta 4.5).

Diabetespotilaat

Oraalisia diabeteslääkkeitä tai insuliinia saavien potilaiden verensokeritasoa on seurattava tarkoin kuukauden ajan ACE:n estäjähoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Litium

Perindopriilin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Apuaineet

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Diureetit

Diureettilääkitystä saavien potilaiden verenpaine voi laskea liikaa ACE:n estäjähoidon aloituksen jälkeen, erityisesti jos potilaalla on neste- ja/tai suolavajaus. Alhaisen verenpaineen todennäköisyyttä voidaan vähentää keskeyttämällä diureettilääkitys ja lisäämällä nesteen ja suolan saantia ennen perindopriilihoidon aloittamista pienillä, vähitellen suurennettavilla annoksilla.

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolankorvikkeet

Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin perindopriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa. Kaliumia säästävistä diureeteista (esim. spironolaktonista, triamterenista tai amiloridista), kaliumlisistä tai kaliumia sisältävistä suolankorvikkeista voi aiheutua huomattavasti suurentunut seerumin kaliumpitoisuus. Hoidossa on oltava varovainen myös, jos perindopriilin kanssa samanaikaisesti käytetään muita lääkeaineita, jotka suurentavat seerumin kaliumpitoisuutta, kuten trimetopriimia ja kotrimoksatsolia (trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävä yhdistelmävalmiste), sillä trimetopriimilla tiedetään olevan amiloridin kaltainen kaliumia säästävä diureettivaikutus. Perindopriilin ja edellä mainittujen lääkkeiden käyttöä yhdistelmänä ei sen vuoksi suositella. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista, hoidossa on oltava varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tihein väliajoin.

Siklosporiini

ACE:n estäjien ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seurantaa suositellaan.

Hepariini

ACE:n estäjien ja hepariinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

Litium

ACE:n estäjien ja litiumin samanaikaisen käytön seurauksena on raportoitu palautuvaa seerumin litiumtason nousua ja litiummyrkytystä. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi myös aiheuttaa tai lisätä edelleen ACE:n estäjien aiheuttaman litiummyrkytyksen todennäköisyyttä. Perindopriilin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella, mutta mikäli yhdistelmä katsotaan välttämättömäksi, on seerumin litiumtasoa seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID), mukaan lukien asetyylisalisyylihappo annoksella ≥ 3 g/päivä
ACE:n estäjien verenpainetta alentava vaikutus voi heikentyä, jos niitä käytetään samanaikaisesti ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden kanssa (eli tulehduskipulääkeannoksin käytettävän asetyylisalisyylihapon, COX-2:n estäjien ja ei-selektiivisten NSAID-lääkkeiden kanssa). ACE:n estäjien ja NSAID-lääkkeiden yhteiskäyttö voi myös lisätä riskiä munuaisten toiminnan heikkenemiselle (mukaan lukien munuaisten akuutti vajaatoiminta), sekä saattaa aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuden nousua. Nämä vaikutukset ovat mahdollisia etenkin potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt jo ennestään. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava, ja munuaisten toiminnan seuranta on harkittava yhdistelmähoidon alkuvaiheessa sekä säännöllisin välein tämän jälkeenkin.

Verenpainetta laskevat ja verisuonia laajentavat lääkkeet

Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö perindopriilin kanssa voi lisätä perindopriilin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Samanaikainen nitroglyseriinin, muiden nitraattien tai muiden verisuonia laajentavien valmisteiden käyttö voi alentaa verenpainetta edelleen.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy hättävien vaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Diabeteslääkkeet

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että ACE:n estäjien ja diabeteslääkkeiden (insuliini, oraaliset diabeteslääkkeet) samanaikainen käyttö voi voimistaa verensokeritasoa laskevaa vaikutusta ja lisätä siten hypoglykemian vaaraa. Tämä vaikutus oli todennäköisempää ensimmäisten hoitoviikkojen aikana ja munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Asetyylisalisyylihappo, trombolyytit, beetasalpaajat, nitraatit

Perindopriilia voidaan käyttää samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon kanssa (mikäli asetyylisalisyylihappoa käytetään trombolyyttinä), trombolyyttien, beetasalpaajien ja/tai nitraattien kanssa.

Trisykliset antidepressantit, antipsykoottiset aineet, anestesia-aineet

Tiettyjen anestesia-aineiden, trisyklisten antidepressanttien ja antipsykoottisten aineiden samanaikainen käyttö ACE:n estäjien kanssa voi alentaa verenpainetta edelleen (ks. kohta 4.4).

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit voivat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Kulta

Nitroidisia reaktioita (reaktioiden oireisiin kuuluvat kasvojen punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja hypotensio) on harvoissa tapauksissa raportoitu pistoksina annettavaa kulta (natriumurotiomalaattia) ja samanaikaista ACE:n estäjähoitoa (perindopriili mukaan lukien) saavilla potilailla.

Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa voi aiheuttaa lisääntyneen angioedeeman riskin (ks. kohta 4.4).

Kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli)

Potilailla, jotka ottavat samanaikaisesti kotrimoksatsolia (trimetopriimiä/sulfametoksatsolia), voi olla kasvanut hyperkalemian riski (katso kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). ACE:n estäjien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä.

Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö pitää lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys. Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys:

Koska ei ole olemassa tietoa Perindopril ratiopharm -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Perindopril ratiopharmilla ei ole suoranaisia vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, mutta yksilölliset, verenpaineen alenemiseen liittyvät reaktiot ovat mahdollisia joillakin potilailla, etenkin hoidon alkuvaiheessa tai yhdistettäessä Perindopril ratiopharm -hoito johonkin muuhun verenpainetta alentavaan lääkitukseen. Tällaiset yksilölliset reaktiot saattavat heikentää ajo- tai koneiden käyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavanlaisia haittavaikutuksia on havaittu perindopriilihoidon yhteydessä. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaisesti seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$)
melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)
harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)
hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Veri ja imukudos

Hemoglobiinin ja hematokriitin laskua, trombosytopeniaa, leukopeniaa/neutropeniaa ja agranulosytoosi- tai pansytopeniatapauksia on raportoitu hyvin harvoin. Potilailla, joilla on synnynnäinen G-6PDH:n puutos, on hyvin harvinaisina tapauksina raportoitu hemolyyttistä anemiaa (ks. kohta 4.4).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Tuntematon: hypoglykemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: mieliala- tai unihäiriöt

Hermosto

Yleinen: päänsärky, pyörtyys, huimaus, tuntoharhat

Hyvin harvinainen: sekavuus

Silmät

Yleinen: näköhäiriöt

Kuulo ja tasapainoelin

Yleinen: korvien soiminen (tinnitus)

Sydän

Hyvin harvinainen: rytmihäiriöt, *angina pectoris* ja sydäninfarkti riskiryhmään kuuluvilla potilailla mahdollisesti liiallisen verenpaineen alenemisen seurauksena (ks. kohta 4.4)

Verisuonisto

Yleinen: hypotensio ja siihen liittyvät muut vaikutukset

Hyvin harvinainen: aivohalvaus riskiryhmään kuuluvilla potilailla mahdollisesti liiallisen verenpaineen alenemisen seurauksena (ks. kohta 4.4)

Tuntematon: vaskuliitti, Raynaud'n oireyhtymä

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: yskä, hengenahdistus

Melko harvinainen: bronkospasmi

Hyvin harvinainen: eosinofiilinen keuhkokuume, nuha

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, makuhäiriöt, ruoansulatushäiriöt, ripuli, ummetus

Melko harvinainen: suun kuivuminen

Hyvin harvinainen: haimatulehdus, intestinaalinen angioedeema

Maksa ja sappi

Hyvin harvinainen: sytolyttinen tai kolestaattinen maksatulehdus (ks. kohta 4.4)

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen: ihottuma, kutina

Melko harvinainen: kasvojen, raajojen, huulien, limakalvojen, kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään turvotus, nokkosihottuma (ks. kohta 4.4)

Harvinainen: psoriaasin paheneminen

Hyvin harvinainen: erythema multiforme

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: lihaskouristukset

Munuaiset ja virtsatie

Melko harvinainen: munuaisten vajaatoiminta

Hyvin harvinainen: akuutti munuaisten vajaatoiminta

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen: impotenssi

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: voimattomuus

Melko harvinainen: hikoilu

Tutkimukset

Veren urea- ja plasman kreatiinipitoisuus voivat nousta, samoin hyperkalemiaa voi esiintyä hoidon lopettamisen yhteydessä. Nämä vaikutukset ovat palautuvia ja niitä esiintyy erityisesti munuaisten vajaatoiminnan, vaikean sydämen vajaatoiminnan ja renovaskulaarisen hypertension yhteydessä. Harvoin on raportoitu maksaentsyymien ja seerumin bilirubiinitasojen kohoamista.

Kliiniset tutkimukset

EUROPA-tutkimuksen satunnaistetun jakson aikana kerättiin tiedot vain vakavista haittavaikutuksista. Vakavia haittavaikutuksia ilmeni potilailla harvoin: 16 (0,3 %) potilaalla 6122 perindopriilihoitoa saaneesta potilaasta ja 12 (0,2 %) potilaalla 6107 lumelääkettä saaneesta potilaasta. Perindopriililla hoidetuista potilaista kuudella havaittiin verenpaineen laskua, kolmella angioedeemaa ja yhdellä äkillinen sydämenpysähdys. Tutkimuksen keskeytti yskän, verenpaineen laskun tai muun sopimattomuuden takia suurempi osa perindopriilihoitoon satunnaistetuista potilaista (6,0 %, n = 366) verrattuna lumehoitoon satunnaistettuihin potilaisiin (2,1 %, n = 129).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ihmisillä on vain rajoitetusti tietoa. ACE:n estäjien yliannostukseen liittyviä oireita voivat olla alhainen verenpaine, verenkiertosokki, elektrolyyttitasapainon häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, sydämen tiheälyöntisyys, palpitaatio, sydämen harvalyöntisyys, huimaus, levottomuus ja yskä. Yliannostuksen hoidoksi suositellaan fysiologisen natriumkloridiliuoksen antoa laskimoon. Mikäli potilaan verenpaine laskee, on hänet asetettava sokkiasentoon. Angiotensiini II -infuusiota ja/tai katekoliamiinien antoa laskimoon voidaan myös harkita, jos niitä on saatavilla. Perindopriili voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä (ks. kohta 4.4). Sydämentahdistusta voidaan käyttää hoitoon reagoimattoman sydämen harvalyöntisyyden hoitoon. Elintoimintoja ja seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinitasoa pitää seurata jatkuvasti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ACE:n estäjät, ATC-koodi: C09AA04

Perindopriili estää angiotensiinikonvertaasientsyymiä (ACE), jonka vaikutuksesta angiotensiini I:stä muodostuu angiotensiini II:ta. Konvertaasientsyymi tai kinaasi on eksopeptidaasi, joka mahdollistaa angiotensiini I:n muuntumisen verisuonia supistavaksi angiotensiini II:ksi sekä aikaansaa verisuonia laajentavan bradykiniinin hajoamisen inaktiiviseksi heptapeptidiksi. ACE:n eston vaikutuksesta plasman angiotensiini II -pitoisuus laskee, mistä seuraa plasman lisääntynyt reniiniaktiivisuus (negatiivinen vaikutus reniinin vapautumiseen estyy) ja aldosteronin erityksen väheneminen. Koska ACE inaktivoi bradykiniiniä, ACE:n esto johtaa myös verenkierrossa olevan ja paikallisen kallikreiniinikiniininsysteemin aktiivisuuden lisääntymiseen (ja siten myös prostaglandiinisysteemin aktivoitumiseen). On mahdollista, että ACE:n estäjien vaikutus perustuu osaksi tähän mekanismiin ja siitä johtuu myös osittain ACE:n estäjien tietyt haittavaikutukset (esim. yskä). Perindopriilin vaikutukset perustuvat sen aktiiviseen metaboliittiin, perindopriilaattiin. Muilla metaboliiteilla ei ole ACE:n estovaikutusta *in vitro*.

Hypertensio

Perindopriili on tehokas lievän, kohtalaisen ja vaikean hypertension hoitoon. Sekä systolinen että diastolinen verenpaine alenee sekä makuuasennossa että seisoma-asennossa. Perindopriili alentaa ääreisverenkierron vastusta ja alentaa näin verenpainetta. Tämän vaikutuksen myötä perifeerinen veren virtaus lisääntyy vaikuttamatta sydämen syketaajuuteen. Munuaisten verenkierto lisääntyy ja glomerulusfiltraatio (GFR) pysyy yleensä muuttumattomana.

Verenpainetta alentava vaikutus on voimakkaimmillaan 4-6 tuntia yksittäisen annoksen jälkeen ja kestää vähintään 24 tuntia. Jäännösvaikutus ennen seuraavaa vuorokausiannosta on noin 87 - 100 % maksimivaikutuksesta.

Verenpaine alenee nopeasti. Hoitoon reagoivilla potilailla normaali verenpaine saavutetaan kuukauden hoidon jälkeen eikä lääkkeen teho heikkene jatkuvan käytön seurauksena.

Lääkehoidon keskeyttäminen ei johda ns. rebound-ilmiöön.

Perindopriili vähentää sydämen vasemman kammion liikakasvua.

Perindopriililla on todettu verisuonia laajentava vaikutusta ihmisessä. Se lisää isojen valtimoiden elastisuutta ja alentaa media/lumen -suhdetta pienissä valtimoissa.

Tiatsididiureetin liittämällä ACE:n estäjähoitoon on synergistinen vaikutus. Tämä yhdistelmä vähentää myös diureettilääkityksen aiheuttamaa hypokalemian riskiä.

Sydämen vajaatoiminta

Perindopriili vähentää sydämen työmäärää pienentämällä esi- ja jälkikuormitusta.

Tutkimukset sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ovat osoittaneet, että

- vasemman ja oikean kammion täyttöpaine pienenee
- ääreisverenkierron vastus alenee

- sydämen minuuttitilavuus ja sydänindeksi lisääntyvät

Vertailevissa tutkimuksissa on havaittu, että perindopriilin 2 mg aloitusannos ei alentanut verenpainetta sen enempää kuin lumelääke, kun potilaalla oli lievä tai kohtalainen verenpaine.

Stabiilia sepelvaltimotautia sairastavat potilaat:

EUROPA – tutkimus oli neljän vuoden mittainen, kansainvälinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu, kliininen monikeskustutkimus.

Kaksitoistatuhattakaksisataakahdeksantoista (12218) iältään yli 18-vuotiaasta potilasta satunnaistettiin siten, että he saivat joko 8 mg perindopriilia (n = 6110) tai lumelääkettä (n = 6108).

Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli näyttöä sepelvaltimotaudista, mutta ei kuitenkaan näyttöä sydämen vajaatoiminnan kliinistä merkeistä. Kaikkiaan 90 %:lla potilaista oli aiemmin ollut sydäninfarkti ja/tai oli tehty aikaisempi sepelvaltimon revaskularisaatio. Suurin osa potilaista sai tutkimuslääkkeen lisäksi tavanomaista hoitoa, kuten trombosyyttejä estävää lääkitystä, lipidejä alentavia lääkkeitä ja beetasalpaajia. Tehoa osoittava pääkriteeri oli seuraavien tekijöiden yhteenlaskettu esiintyvyys: kuolleisuus sydän- ja verisuonitauteihin, ei-fataali sydäninfarkti ja/tai sydämenpysähdys, jonka jälkeen potilas pystyttiin elvyttämään. Perindopriilihoito annoksella 8 mg kerran vuorokaudessa sai aikaan primaarivasteen absoluuttisen pienenemisen 1,9 %:lla (suhteellisen riskin pieneneminen 20 %:lla, luotettavuusväli 95 % [9,4; 28,6] – p < 0,001).

Potilailla, joilla oli aiemmin ollut sydäninfarkti ja/tai joille oli tehty revaskularisaatio, ensisijaisen päätetapahtuman absoluuttinen riski pieneni 2,2 %:lla, joka vastaa suhteellisen riskin pienenemistä 22,4 %:lla (luotettavuusväli 95 % [12,0; 31,6] – p < 0,001) verrattuna lumelääkeryhmään.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin ja/tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan.

Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints.) - tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Pediatriset potilaat

Perindopriilin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Avoimessa ei-vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa, joka tehtiin 62:lle iältään 2–15-vuotiaalle lapselle, joilla oli korkea verenpaine ja joiden glomerulusten suodatusnopeus oli > 30 ml/min/1,73 m², potilaille annettu keskimääräinen perindopriiliannos oli 0,07 mg/kg. Annos sovitettiin yksilöllisesti potilastietojen ja verenpainevasteen mukaan siten, että enimmäisannos oli 0,135 mg/kg/vrk.

59 potilasta oli mukana tutkimuksessa kolmen kuukauden mittaisen tutkimusjakson loppuun saakka, ja 36 potilasta oli mukana tutkimuksen jatko-osan loppuun saakka, eli heitä seurattiin vähintään 24 kuukauden ajan (keskimääräinen tutkimuksen kesto: 44 kuukautta).

Systolinen ja diastolinen verenpaine pysyivät vakaina tutkimukseen ottamisesta aina viimeiseen mittaukseen asti potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet muuta verenpainelääkitystä, ja ne alenivat aiemmin hoitamattomilla potilailla.

Yli 75 %:lla lapsista systolinen ja diastolinen verenpaine olivat 95. prosenttipisteen alapuolella viimeisellä mittauksella.

Turvallisuus oli perindopriilin tunnetun turvallisuusprofiilin mukainen.

5.1 Farmakokineetiikka

Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen perindopriili imeytyy nopeasti ja maksimipitoisuus saavutetaan tunnin kuluttua annoksesta. Biologinen hyväksikäytettävyys on 65 - 70 %.

Noin 20 % imeytyneestä perindopriiliannoksesta muuntuu aktiiviseksi metaboliitiksi, perindopriilaatiksi. Perindopriilaatin lisäksi perindopriililla on 5 inaktiivista metaboliittia. Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on 1 tunti. Perindopriilaatin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan 3 - 4 tunnin kuluessa.

Koska ruoka vähentää perindopriilaatin muodostumista ja siten biologista hyväksikäytettävyyttä, Perindopril ratiopharm -tabletti tulisi ottaa kerran vuorokaudessa aamulla ennen aamupalaa.

Vapaan perindopriilaatin jakaantumistilavuus on noin 0,2 l/kg. Proteiineihin sitoutuminen on vähäistä (perindopriilaatin sitoutuminen angiotensiinikonvertaasientsyymiin on alle 30 %), ja riippuu pitoisuudesta. Perindopriilaatti poistuu elimistöstä virtsan mukana ja sitoutumattoman osan puoliintumisaika on noin 3 - 5 tuntia. Angiotensiinikonvertaasientsyymiin sitoutuneen perindopriilaatin eliminaation puoliintumisaika on 25 tuntia, steady-state-tila saavutetaan 4 vuorokauden kuluessa.

Toistetun annoksen jälkeen ei ole havaittu perindopriilin kumuloitumista.

Perindopriilaatin eliminaatio on hidastunut vanhuksilla ja henkilöillä, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annos on säädettävä vajaatoiminnan asteen mukaan (kreatiniinipuhdistuma).

Perindopriilaatti voidaan poistaa verenkierrosta dialyysin avulla, jolloin puhdistuma on 70 ml/min.

Maksakirroosi vaikuttaa perindopriilin kinetiikkaan: kanta-aineen maksapuhdistuma on vähentynyt puoleen.

Perindopriilaatin muodostuminen ei kuitenkaan vähene ja sen vuoksi annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.2 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kroonista toksisuutta koskevissa tutkimuksissa (rotta ja apina) haitat kohdistuivat munuaisiin, mutta vauriot olivat palautuvia.

Mutageenisia ominaisuuksia ei ole havaittu *in vitro* ja *in vivo* -tutkimuksissa.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa (rotta, hiiri, kani ja apina) ei havaittu alkioon kohdistuvia tai epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia. ACE:n estäjillä on kuitenkin havaittu olevan haitallisia vaikutuksia sikiöön raskauden loppuvaiheessa. Jyrsijöillä ja kaneilla nämä vaikutukset aiheuttavat sikiökuolemia ja synnynnäisiä poikkeamia (munuaisvaurioita) sekä lisäävät peri- ja postnataalikuolleisuutta.

Karsinogeenisuutta ei ole havaittu pitkäaikaisissa tutkimuksissa rotilla ja hiirillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Natriumvetykarbonaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti (E572).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytettävä alle 30 °C. Säilytettävä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pahvipakkauksessa oleva PVC/PE/PVDC/Al-läpipainopakkaus, jossa on 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

21717

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.10.2006
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.8.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.4.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Perindopril ratiopharm 4 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Perindopril ratiopharm 4 mg tabletter:

En tablett innehåller 4 mg tertiärt butylaminsalt av perindopril, vilket motsvarar 3,338 mg perindopril.

Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 72,28 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

4 mg tablett: Vit, oval, bikonvex tablett med fasade kanter och försedd med brytskåra på den ena sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni:

För behandling av hypertoni.

Hjärtsvikt:

För behandling av symtomatisk hjärtsvikt.

Stabil kranskärlsjukdom:

För reduktion av risken för hjärthändelser hos patienter med hjärtinfarkt och/eller revaskulariserande behandling i anamnesen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen ska anpassas individuellt för varje patient på basen av patientprofil (se avsnitt 4.4) och behandlingens inverkan på blodtrycket.

Hypertoni

Perindopril kan användas i monoterapi eller i kombination med andra typer av blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Rekommenderad startdos är 4 mg en gång dagligen på morgnarna.

Blodtrycket kan sjunka kraftigt i samband med den första dosen hos sådana patienter vars renin-angiotensin-aldosteronsystem är särskilt aktivt (renovaskulär hypertoni, salt- och/eller vätskebrist, hjärtsvikt eller svår hypertoni). Behandlingen av dessa patienter ska inledas under övervakning av läkare och med en rekommenderad initialdos på 2 mg.

Dosen kan ökas till 8 mg/dag efter en månads behandling.

Symtomatisk hypotoni kan förekomma i början av en behandling med perindopril. Detta är mer vanligt hos patienter som samtidigt behandlas med diuretika. I dessa fall rekommenderas särskild försiktighet, då dessa patienter kan ha salt- och/eller vätskebrist.

En behandling med diuretika ska, i mån av möjlighet, avbrytas 2–3 dagar före behandlingsstart med perindopril (se avsnitt 4.4).

Hos hypertonipatienter för vilka pågående diuretikabehandling inte kan avbrytas, ska behandlingen med perindopril inledas med en dos på 2 mg. Njurfunktion och serumkalium ska övervakas. Följande doser av perindopril ska bestämmas på basen av individuellt blodtryckssvar. Behandlingen med diuretika kan fortsättas vid behov.

Initialdosen för äldre patienter är 2 mg. Dosen kan sedan ökas gradvis på basen av njurfunktion till 4 mg om en månad och vid behov till 8 mg (se tabell längre fram i texten).

Symtomatisk hjärtsvikt

Övervakning av läkare rekommenderas vid behandlingsstart med Perindopril ratiopharm. Behandlingen ges i allmänhet i kombination med icke-kaliumsparande diuretika och/eller digoxin och/eller betablockerare. Rekommenderad initialdos av perindopril är 2 mg per dag om morgnarna. Dosen ökas gradvis med 2 mg åt gången och med ett intervall på minst 2 veckor till 4 mg.

Dosen ska baseras på patientens individuella terapivar.

Hos patienter med svår hjärtsvikt och andra som bedöms vara högriskpatienter (patienter med nedsatt njurfunktion och tendens till elektrolytstörningar, patienter som får samtidig behandling med diuretika och/eller behandling ned kärlvidgande medel) bör behandlingen inledas under noggrann övervakning (se avsnitt 4.4).

Om patienten uppvisat tendens till symtomatisk hypotoni, t.ex. vid saltbrist med möjlig hyponatremi, hypovolemi eller kraftig diuretikabehandling, ska dessa besvär behandlas före behandlingsstart med Perindopril ratiopharm. Blodtryck, njurfunktion och serumkalium ska följas noggrant såväl före behandlingsstart som under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Stabil kranskärslsjukdom

Startdosen av perindopril är 4 mg en gång dagligen i två veckors tid. Efter detta kan dosen, beroende på njurfunktion och under förutsättning att dosen på 4 mg tolererats väl, ökas till 8 mg en gång dagligen.

Äldre patienter ska ges 2 mg en gång dagligen i en veckas tid, sedan 4 mg en gång dagligen under följande vecka innan dosen ökas till 8 mg en gång dagligen, beroende på patientens njurfunktion (se tabell 1: Dosanpassning vid nedsatt njurfunktion). Dosen ska ökas endast om föregående lägre dos tolererats väl.

Dosanpassning vid nedsatt njurfunktion

Dosen till patienter med nedsatt njurfunktion ska baseras på kreatininclearance enligt vad som anges i nedanstående tabell.

Tabell 1: Dosanpassning vid nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance (ml/min)	Rekommenderad dos
$Cl_{Cr} \geq 60$	4 mg per dag
$30 < Cl_{Cr} < 60$	2 mg per dag
$15 < Cl_{Cr} < 30$	2 mg varannan dag
Hemodialyspatienter*, $Cl_{Cr} < 15$	2 mg på dialysdagarna

* Dialysclearance av perindoprilat är 70 ml/min. Hemodialyspatienter ska ta sin perindoprildos efter dialysen.

Dosanpassning vid nedsatt leverfunktion

Dosanpassning behövs inte för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringsätt

Perindopril ska helst tas en gång dagligen på morgonen före frukost.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot övriga ACE-hämmare.
- Angioödem (svullnad) i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare.
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem.
- Andra och tredje trimestern av en graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Samtidig användning av Perindopril ratiopharm och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med *diabetes mellitus* eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Samtidig användning med kombinationspreparat som innehåller sakubitril och valsartan. En behandling med perindopril får inte inledas innan minst 36 timmar förflutit efter den sista dosen av ett kombinationspreparat med sakubitril och valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Stabil kranskärlsjukdom

Om en episod av instabil *angina pectoris* (svår eller lindrig) inträffar under den första månaden med perindoprilbehandling bör nyttan i förhållande till risken nog övervägas innan behandlingen fortsätts.

Hypotoni

ACE-hämmare kan orsaka blodtrycksfall. Symtomatisk hypotoni ses sällan hos okomplicerade hypertoni-patienter, utan är mer vanligt förekommande hos patienter med vätskebrist orsakad av diuretikabehandling, saltrestriktioner i dieten, dialys, diarré eller kräkningar, samt hos patienter med svår reninberoende hypertoni (se avsnitt 4.5 och 4.8). Symtomatisk hypotoni har observerats hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt, såväl med samtidig njurinsufficiens som utan. Detta är mer vanligt förekommande hos patienter med högre grad av hjärtsvikt och som därmed använder höga doser loop-diuretika och som har hyponatremi eller funktionell njursvikt. Hos patienter med ökad risk för symtomatisk hypotoni bör inledningen av behandlingen med perindopril och dosanpassningen övervakas noggrant (se avsnitt 4.2 och 4.8). Motsvarande försiktighet ska också iaktas hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, eftersom ett kraftigt blodtrycksfall hos dessa patienter kan orsaka hjärtinfarkt eller störningar i den cerebrovaskulära cirkulationen.

Om hypotoni inträffar bör patienten placeras i ryggläge och, vid behov, ges intravenös infusion av fysiologisk natriumkloridlösning. En övergående hypotonireaktion utgör ingen kontraindikation mot ytterligare doser, vilka vanligen kan ges utan svårigheter så snart blodtrycket har stigit efter vätsketillförseln.

Hos vissa patienter med kongestiv hjärtinsufficiens och normalt eller lågt blodtryck kan en ytterligare nedgång av systemblodtrycket inträffa med perindopril. Denna effekt är väntad och utgör vanligen ingen orsak till att avbryta behandlingen. Om hypotonin blir symtomatisk kan en reduktion av dosen eller ett avbrytande av behandlingen med perindopril bli nödvändig.

Aorta- och mitralklaffstenos/hypertrof kardiomyopati

Perindopril ska, precis som alla ACE-hämmare, ges med försiktighet till patienter med mitralklaffstenos eller hinder i utflödet från vänster kammare (såsom aortastenos eller hypertrof kardiomyopati).

Nedsatt njurfunktion

Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 ml/min) ska startdosen av perindopril anpassas efter patientens kreatininclearance (se avsnitt 4.2). Senare doser bestäms på basen av uppnått terapivar. Rutinövervakning av kalium och kreatinin utgör en del av normal klinisk praxis för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.8).

Hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt kan hypotoni som resultat av påbörjad behandling med ACE-hämmare leda till en ytterligare försämring av njurfunktionen. Akut njursvikt, vanligtvis reversibel, har rapporterats i sådana fall.

Hos vissa patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en solitär njure och vilka behandlats med ACE-hämmare, har ökningar av blodurea och serumkreatinin observerats. Dessa

ökningar har vanligtvis varit reversibla vid avbrytande av behandlingen och de är särskilt vanligt hos patienter med njurinsufficiens. Om renovaskulär hypertoni också föreligger innebär det en ökad risk för svår njurinsufficiens och ett kraftigt blodtrycksfall. Hos dessa patienter bör en behandling med Perindopril ratiopharm inledas under noggrann medicinsk övervakning, med låga doser och särskilt noggrann dositering. Eftersom en behandling med diuretika i dessa fall kan förvärra situationen, bör sådan behandling avbrytas och njurfunktionen övervakas under de första veckorna av behandling med perindopril.

Vissa hypertoni-patienter som inte har någon tidigare uppenbar renovaskulär njursjukdom kan utveckla små och reversibla förhöjningar i blodurea och serumkreatinin till följd av en behandling med Perindopril ratiopharm, särskilt om de samtidigt behandlas med diuretika. Detta inträffar dock med högre sannolikhet hos patienter med tidigare njurfunktionsnedsättning. I dessa fall kan en dosreduktion och/eller avbrott i behandlingen med diuretika och/eller perindopril behöva göras.

Hemodialyspatienter

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats hos patienter som dialyserats med högerpermeabla dialysmembran och samtidigt behandlats med en ACE-hämmare. För dessa patienter bör man överväga att använda någon annan typ av dialysmembran eller en annan klass av antihypertensiva medel.

Njurtransplantation

Det finns ingen erfarenhet av administrering av perindopril till patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation.

Överkänslighet/angioödem

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, slemhinnor, tunga, glottis och/eller larynx har i sällsynta fall rapporterats hos patienter behandlade med ACE-hämmare (inklusive perindopril) (se avsnitt 4.8). Detta kan inträffa när som helst under behandlingen. I sådana fall ska behandlingen med perindopril omedelbart avbrytas och lämplig övervakning initieras och fortgå tills symtomen försvunnit helt. I de fall där svullnaden var begränsad till ansiktet och läpparna gick tillståndet i allmänhet tillbaka utan behandling; antihistamin har dock varit till nytta för lindring av symtomen.

Angioödem med larynxödem kan vara fatalt. När tunga, glottis eller larynx är involverade och medför risk för luftvägsobstruktion ska akutbehandling omedelbart sättas in. Detta kan inkludera administrering av adrenalin och/eller upprätthållande av öppen luftväg. Patienten bör stå under noggrann medicinsk övervakning tills symtomen har försvunnit helt och permanent. .

Angioödem orsakat av ACE-hämmare är vanligare bland svarta patienter. Patienter med en anamnes av angioödem utan relation till ACE-hämmarbehandling löper ökad risk för angioödem om de får ACE-hämmare (se avsnitt 4.3).

Intestinalt angioödem har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlas med ACE-hämmare. Dessa patienter uppvisade buksmärtor (med eller utan illamående eller kräkningar). I en del fall förekom inget föregående ansiktsangioödem och C-1-esterasnivåerna var normala. Angioödemet diagnostiserades genom procedurer som datortomografi eller ultraljud av buken eller vid kirurgi, och symtomen försvann när ACE-hämmarbehandlingen avslutades. Intestinalt angioödem ska inkluderas i differentialdiagnosen på patienter med ACE-hämmare och buksmärtor.

Samtidig användning av perindopril med sakubitril och valsartan är kontraindicerad på grund av en ökad risk för angioödem. En behandling med ett kombinationspreparat innehållande sakubitril och valsartan får inte initieras förrän 36 timmar efter att den sista dosen perindopril tagits. En behandling med perindopril får inte initieras förrän 36 timmar efter den sista dosen sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

En samtidig användning av ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan öka risken för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägarna eller tungan med eller utan försämrad andning) (se avsnitt 4.5). Försiktighet bör därför iaktas när behandlingen med racekadotril, någon mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) eller vildagliptin inledas om patienten redan tar någon ACE-hämmare.

Anafylaktoida reaktioner under LDL-aferes

I sällsynta fall har patienter som behandlas med ACE-hämmare under LDL-aferes med dextransulfat råkat ut för livshotande anafylaktoida reaktioner. Dessa reaktioner har kunnat undvikas genom ett temporärt uppehåll av ACE-hämmarbehandlingen inför varje aferes.

Överkänslighetsreaktioner under desensibilisering

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som fått ACE-hämmare under desensibiliseringsbehandling (t.ex. mot bi- eller getinggift). Hos dessa patienter har överkänslighetsreaktioner undvikits vid temporärt uppehåll av ACE-hämmarbehandlingen före desensibiliseringsbehandling. Reaktionerna återkom om patienten på nytt av misstag utsattes för bi- eller getinggift.

Leversvikt

I sällsynta fall har ACE-hämmare förknippats med ett syndrom som börjar med kolestatisk gulsot och vidareutvecklas till fulminant levernekros, som t.o.m. kan leda till döden. Syndromets mekanism är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som utvecklar gulsot eller en betydande ökning av leverenzymnivåerna ska avbryta sin ACE-hämmarbehandling och följas upp medicinskt (se avsnitt 4.8).

Neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni, anemi

Neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som fått ACE-hämmare. Neutropeni förekommer dock sällan hos patienter med normal njurfunktion och inga andra riskfaktorer. Perindopril bör användas med ytterst stor försiktighet till patienter med en eller flera av följande riskfaktorer, och särskilt om patienten tidigare uppvisat njursvikt: kollagen kärlsjukdom, immunsuppressiv terapi eller en behandling med allopurinol eller prokainamid. En del av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner vilka i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om perindopril används till sådana patienter ska antalet vita blodkroppar kontrolleras regelbundet och patienterna instrueras att kontakta läkare vid tecken på infektion (t.ex. ont i halsen, feber). Sporadiska fall av hemolytisk anemi har rapporterats hos patienter med medfödd G6PDH-brist.

Ras

Frekvensen av angioödem orsakat av ACE-hämmare är högre hos svarta än hos icke-svarta patienter. Perindopril kan, i likhet med andra ACE-hämmare, vara mindre effektiv för blodtryckssänkning hos

svarta personer än hos icke-svarta. Detta kan möjligen bero på en högre prevalens av låga reninivåer hos den svarta hypertoni-populationen.

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Kännetecknande är en icke-produktiv, ihållande hosta, som upphör när ACE-hämmarbehandlingen avbryts. ACE-hämmarinducerad hosta bör beaktas som en tänkbar differentialdiagnos vid hosta.

Kirurgi/anestesi

Hos patienter som genomgår större kirurgiska ingrepp eller anestesi med medel som orsakar hypotoni kan perindopril blockera angiotensin II-bildningen som uppkommer sekundärt till den kompensatoriska reninfrisättningen. En behandling med Perindopril ratiopharm ska avbrytas ett dygn före det kirurgiska ingreppet. Om hypotoni uppstår och bedöms bero på ovan nämnda mekanism, kan den korrigeras med volymökning.

Serumkalium

Förhöjningar av serumkalium har observerats hos en del patienter behandlade med ACE-hämmare, inklusive perindopril. Riskfaktorer för att utveckla hyperkalemi inkluderar njurinsufficiens, försämring av njurfunktionen, ålder (> 70 år), *diabetes mellitus*, hypoaldosteronism, övriga samtidiga tillstånd (särskilt dehydrering), akut hjärtdekompensation och metabolisk acidosis. ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi, eftersom de blockerar frisättningen av aldosteron. Hos patienter med normal njurfunktion är denna effekt vanligen inte av betydelse. Hyperkalemi är dock möjligt hos patienter med nedsatt njurfunktion och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättningsmedel med kalium), kaliumsparande diuretika, trimetoprim eller kotrimoxazol (d.v.s. något kombinationspreparat med trimetoprim och sulfametoxazol), och särskilt hos patienter som tar aldosteronhämmande medel eller angiotensinreceptorblockerare (ARB). Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerande medel ska användas med försiktighet hos patienter som tar ACE-hämmare och serumkalium samt njurfunktion ska följas upp (se avsnitt 4.5).

Hyperkalemi kan orsaka allvarliga, ibland fatala arytmier. Om samtidig användning av ovan nämnda medel bedöms nödvändig, ska dessa användas med särskild försiktighet. Dessutom rekommenderas frekvent uppföljning av serumkalium (se avsnitt 4.5).

Diabetespatienter

Hos diabetespatienter som behandlas med orala diabetesmedel eller insulin ska blodglukosnivån övervakas noggrant under den första månadens behandling med en ACE-hämmare (se avsnitt 4.5).

Litium

En kombination av litium och perindopril rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Behandling med ACE-hämmare bör inte påbörjas under en graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses absolut nödvändig, bör patienter som planerar en graviditet byta till någon alternativ hypertoni-behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör en behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Hjälpämnen

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Diuretika

Patienter som behandlas med diuretika kan uppleva en alltför kraftig blodtryckssänkning efter behandlingsstart med ACE-hämmare, särskilt om de lider av vätske- och/eller saltbrist. Risken för hypotoni kan minskas genom ett avbrott i medicineringen med diuretika och en ökning av tillgången på salt och vätska inför behandlingsstart med perindopril med en låg dos, som sedan småningom ökas.

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättningsmedel med kalium

Trots att serumkalium i allmänhet bibehålls inom normala gränser kan hyperkalemi förekomma hos en del patienter som behandlas med perindopril. Kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott och saltersättningsmedel med kalium kan leda till en betydande förhöjning av serumkalium. Försiktighet krävs också om perindopril används samtidigt med andra läkemedel som höjer kaliumnivån i serum, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (kombinationspreparat med trimetoprim och sulfametoxazol), eftersom trimetoprim innehar en känd kaliumsparande diuretisk effekt som påminner om den hos amilorid. En kombination av perindopril och tidigare nämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om ett samtidigt bruk anses nödvändigt, ska försiktighet iakttas och serumkalium kontrolleras med täta intervaller.

Ciklosporin

Hyperkalemi är möjligt vid ett samtidigt bruk av ACE-hämmare och ciklosporin. Kontroll av serumkalium rekommenderas.

Heparin

Hyperkalemi är möjligt vid ett samtidigt bruk av ACE-hämmare och heparin. Kontroll av serumkalium rekommenderas.

Litium

Reversibla öknings av litiumhalten i serum samt litiumtoxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och ACE-hämmare. Ett samtidigt bruk av tiaziddiuretika kan dessutom orsaka, eller ytterligare öka, den risk för litiumintoxikation som orsakas av ACE-hämmare. Samtidig användning av perindopril och litium rekommenderas inte, men om kombinationen anses nödvändig ska litiumnivåerna i serum övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida, antiinflammatoriska smärtstillande medel (NSAID), inklusive acetylsalicylsyra i doser på ≥ 3 g/dygn

När ACE-hämmare används samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (d.v.s. acetylsalicylsyra vid antiinflammatorisk dosregim, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAIDs), kan den blodtryckssänkande effekten försvagas. Samtidig användning av ACE-hämmare och NSAIDs kan

leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion (inklusive akut njursvikt) och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter vars njurfunktion är nedsatt redan innan. Patienterna ska vara tillräckligt hydrerade och övervägande bör göras att övervaka njurfunktionen efter påbörjad samtidig behandling, samt periodvis därefter.

Antihypertensiva medel och käravidgande medel:

En samtidig användning av dessa medel och perindopril kan öka perindoprils blodtryckssänkande effekt. Ett samtidigt bruk av nitroglycerin och andra nitrater, eller andra käravidgande medel, kan ytterligare reducera blodtrycket.

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Antidiabetika

Epidemiologiska undersökningar har visat att samtidig administrering av ACE-hämmare och diabetesmedel (insulin, orala hypoglykemiska medel) kan orsaka en ökad blodsockersänkande effekt med risk för hypoglykemi. Detta synes vara mer vanligt under de första veckorna av kombinerad behandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Acetylsalicylsyra, trombolytika, betablockerare, nitrater

Perindopril kan tas samtidigt med acetylsalicylsyra (då acetylsalicylsyra används i trombolytiskt syfte), trombolytika, betablockerare och/eller nitrater.

Tricykliska antidepressiva medel, antipsykotika, anestetika

En samtidig användning av ACE-hämmare och vissa anestesiläkemedel, tricykliska antidepressiva medel och antipsykotika kan resultera i en ytterligare reduktion av blodtrycket (se avsnitt 4.4).

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan reducera den antihypertensiva effekten hos ACE-hämmare.

Guld

Nitritoida reaktioner (med symptom som ansiktsrodnad, illamående, kräkningar och hypotoni) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter under behandling med injicerat guld (natriumaurotiomalat) och samtidig ACE-hämmarbehandling (inklusive perindopril).

Läkemedel som ökar risken för angioödem

En samtidig användning av ACE-hämmare och kombinationspreparat med sakubitril och valsartan är kontraindicerad, eftersom en samtidig användning ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

En samtidig användning av ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

Kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

Patienter som samtidigt behandlas med kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) kan löpa ökad risk för hyperkalemi (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

ACE-hämmare bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). Bruk av ACE-hämmare är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, men en något ökad risk kan inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med ACE-hämmare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra eller tredje trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Eftersom ingen information angående användning av Perindopril ratiopharm under amning finns att tillgå, rekommenderas inte användning av detta läkemedel, utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Perindopril ratiopharm har ingen direkt effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, men individuella reaktioner som beror på blodtryckssänkningen kan förekomma hos vissa patienter, framför allt i början av behandlingen eller i kombination med andra antihypertensiva medel. Sådana individuella reaktioner kan resultera i att förmågan att framföra fordon eller använda maskiner försämras.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har observerats i samband med behandling med perindopril. Biverkningarna har klassificerats enligt förekomst på följande vis:

mycket vanliga ($\geq 1/10$)
vanliga ($\geq 1/100 - < 1/10$)
mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)
sällsynta ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)

mycket vanliga (< 1/10 000)
ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Blodet och lymfsystemet

Sänkt hemoglobin och hematokrit, trombocytopeni, leukopeni/neutropeni och fall av agranulocytos eller pancytopeni har rapporterats i mycket sällsynta fall. Hemolytisk anemi har i mycket sällsynta fall rapporterats hos patienter med medfödd G6PDH-brist (se avsnitt 4.4).

Metabolism och nutrition

Ingen känd frekvens: hypoglykemi (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Psykiska störningar

Mindre vanliga: humör- eller sömnstörningar

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk, yrsel, svindel, parestesier

Mycket sällsynta: förvirring

Ögon

Vanliga: synstörningar

Öron och balansorgan

Vanliga: tinnitus

Hjärtat

Mycket sällsynta: arytmier, *angina pectoris* och hjärtinfarkt hos patienter som tillhör någon riskgrupp, möjligen sekundärt till av en alltför kraftig blodtryckssänkning (se avsnitt 4.4)

Blodkärl

Vanliga: hypotoni och effekter relaterade till hypotoni

Mycket sällsynta: stroke hos riskpatienter, möjligen sekundärt till en alltför kraftig blodtryckssänkning (se avsnitt 4.4)

Ingen känd frekvens: vaskulit, Raynauds fenomen

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: hosta, andnöd

Mindre vanliga: bronkospasmer

Mycket sällsynta: eosinofil pneumoni, snuva

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående, kräkningar, buksmärtor, dysgeusi, matsmältningsbesvär, diarré, förstoppning

Mindre vanliga: muntorrhet

Mycket sällsynta: pankreatit, intestinalt angioödem

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta: cytolytisk eller kolestatisk hepatit (se avsnitt 4.4)

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: hudutslag, klåda

Mindre vanliga: svullnad i ansikte, extremiteter, läppar, slemhinnor, tunga, glottis och/eller larynx, urtikaria (se avsnitt 4.4)

Sällsynta: förvärrad psoriasis

Mycket sällsynta: *erythema multiforme*

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: muskelkramper

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: nedsatt njurfunktion

Mycket sällsynta: akut njursvikt

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: impotens

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: kraftlöshet

Mindre vanliga: svettning

Undersökningar

Blodurea och kreatininhalt i plasma kan öka. Hyperkalemi är också möjlig i samband med avslutande av behandlingen. Dessa effekter är reversibla och förekommer särskilt i samband med njurinsufficiens, svår hjärtsvikt och renovaskulär hypertoni. I sällsynta fall har ökade leverenzymvärden och bilirubinhalt i serum rapporterats.

Kliniska prövningar

Under EUROPA-studiens randomiserade period registrerades endast allvarliga biverkningar. Få patienter fick allvarliga biverkningar: 16 (0,3 %) av de 6 122 patienter som fick perindopril och 12 (0,2 %) av de 6 107 som fick placebo. Hos perindoprilbehandlade patienter observerades hypotoni hos 6 patienter, angioödem hos 3 patienter och plötsligt hjärtstillestånd hos 1 patient. Fler patienter som fick perindopril avbröt studien på grund av hosta, hypotoni eller annan intolerans jämfört med placebopatienterna: 6,0 % (n = 366) respektive 2,1 % (n = 129).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Endast begränsade data är tillgängliga från överdosering hos människor. Symtom förknippade med en överdosering av ACE-hämmare kan inkludera hypotoni, cirkulatorisk chock, elektrolytstörningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, hjärtklappning, bradykardi, yrsel, rastlöshet och hosta. Den rekommenderade behandlingen vid fall av överdosering är intravenös infusion av fysiologisk natriumkloridlösning. Om hypotoni inträffar ska patienten placeras i chockläge. Om tillgängligt, kan behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer också övervägas. Perindopril kan avlägsnas från cirkulationen genom hemodialys (se avsnitt 4.4). Pacemakerbehandling är indicerad för behandlingsresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer ska övervakas kontinuerligt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare, ATC-kod: C09AA04

Perindopril är en hämmare av det angiotensinkonvertasenzym (ACE) som konverterar angiotensin I till angiotensin II. Det konverterande enzymet, eller kinaset, är ett exopeptidas som tillåter konvertering av angiotensin I till vasokonstriktorn angiotensin II såväl som nedbrytning av vasodilatatorn bradykinin till en inaktiv heptapeptid. Inhibering av ACE resulterar i en reduktion av angiotensin II i plasma, vilket leder till ökad plasmareninaktivitet (genom inhibering av den negativa återkopplingen från reninfrisättningen) och reducerad utsöndring av aldosteron. Eftersom ACE inaktiverar bradykinin resulterar inhibitionen av ACE också i en ökad aktivitet av det cirkulerande och lokala kallikrein-kininsystemet (och således också i en aktivering av prostaglandinsystemet). Det är möjligt att denna mekanism bidrar till den blodtryckssänkande effekten hos ACE-hämmare och är delvis ansvarig för vissa av dess biverkningar (t.ex. hosta).

Perindopril verkar genom sin aktiva metabolit, perindoprilat. De andra metaboliterna uppvisar ingen hämning av ACE-aktivitet *in vitro*.

Hypertoni

Perindopril är effektivt vid behandling av både mild, måttlig och svår hypotoni. Läkemedlet åstadkommer en reduktion av både det systoliska och det diastoliska blodtrycket i såväl ryggläge som stående. Perindopril reducerar det perifera vaskulära motståndet, vilket leder till blodtryckssänkning. En följd därav är ökat perifert blodflöde utan någon effekt på hjärtfrekvensen. Det renala blodflödet ökar i allmänhet medan den glomerulära filtreringshastigheten (GFR) normalt förblir oförändrad. Den antihypertensiva aktiviteten är som störst mellan 4 och 6 timmar efter en engångsdos och varar i åtminstone 24 timmar. Daleffekten inför följande dos är ungefär 87–100 % av toppeffekten.

Minskningen i blodtryck sker snabbt. Hos de patienter som svarar på behandlingen uppnås en normalisering av blodtrycket inom en månad, och effekten försvagas inte under fortsatt behandling.

Ett avbrytande av behandlingen leder inte till någon reboundeffekt.

Perindopril reducerar vänsterkammahypertrofi.

Det har bekräftats att perindopril visar kärilvidgande egenskaper hos människa. Elasticiteten hos större artärer förbättras och media/lumen-kvoten minskar i de små artärerna.

Ett tillägg av tiaziddiuretika till behandlingen med ACE-hämmare ger synergistisk effekt. Denna kombination minskar också risken för hypokalemi inducerad av diuretikan.

Hjärtsvikt

Perindopril reducerar hjärtarbetet genom en sänkning av pre- och afterload.

Undersökningar av patienter med hjärtsvikt har visat:

- sänkt vänster och höger ventrikulärt fyllnadstryck
- reducerat totalt perifert vaskuläromstånd
- ökad hjärtminutvolym och förbättrat hjärtindex.

I jämförande studier var den första administreringen av 2 mg perindopril till patienter med mild till måttlig hjärtsvikt inte associerad med någon signifikant reduktion av blodtrycket jämfört med placebo.

Patienter med stabil kranskärlssjukdom

EUROPA-studien var en internationell, randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad klinisk multicenterstudie som pågick i 4 år.

Tolvtusentvåhundraaderton (12 218) patienter över 18 år randomiserades till 8 mg perindopril (n = 6 110) eller placebo (n = 6 108).

De deltagande patienterna hade fastställd kranskärlssjukdom, men inga kliniska tecken på hjärtsvikt. Sammantaget hade 90 % av patienterna genomgått en hjärtinfarkt och/eller revaskulariserande behandling. De flesta patienterna fick studiemedicineringen som tillägg till en konventionell behandling med trombocythämmare, lipidsänkare och betablockerare. Det primära effektmåttet var kombinationen av kardiovaskulär mortalitet, icke-fatal hjärtinfarkt och/eller hjärtstillestånd med framgångsrik återupplivning. Behandling med 8 mg perindopril en gång dagligen resulterade i en signifikant absolut riskreduktion av det primära effektmåttet med 1,9 % [relativ riskreduktion på 20 %, 95 % CI (9,4 - 28,6) – $p < 0,001$].

Hos patienter med tidigare hjärtinfarkt och/eller revaskularisering observerades en absolut riskreduktion på 2,2 % motsvarande en relativ riskreduktion på 22,4 % [95 % CI (12,0 - 31,6) – $p < 0,001$] för det primära effektmåttet, vid jämförelse med placebo.

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi.

Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och

kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och biverkningar och allvarliga biverkningar av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebo-gruppen.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för perindopril hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

I en öppen, icke-jämförande klinisk studie på 62 hypertensiva barn i åldern 2 till 15 år med en glomerulär filtrationshastighet på $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ fick patienterna i genomsnitt 0,07 mg/kg perindopril. Dosen anpassades individuellt enligt patientprofil och blodtryckssvar upp till en maximal dos på 0,135 mg/kg/dag.

59 patienter fullföljde studieperioden på tre månader och 36 patienter fullföljde studiens förlängningsperiod, d.v.s. de följdes upp under minst 24 månader (genomsnittlig studielängd: 44 månader).

Det systoliska och diastoliska blodtrycket förblev stabilt från inkludering till sista utvärdering hos patienter som tidigare behandlats med andra antihypertensiva medel och minskade hos tidigare obehandlade patienter.

Hos mera än 75 % av barnen var det systoliska och diastoliska blodtrycket under den 95:e percentilen vid den sista utvärderingen.

Säkerheten överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för perindopril.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorptionen av perindopril efter oral administrering är snabb och maximal koncentration uppnås inom 1 timme. Biotillgängligheten ligger på 65–70 %.

Omkring 20 % av den totala mängden perindopril som absorberas omvandlas till perindoprilat, d.v.s. den aktiva metaboliten. Perindopril har, förutom aktivt perindoprilat, ytterligare fem metaboliter, vilka alla är inaktiva. Perindoprils halveringstid i plasma är 1 timme. Den maximala koncentrationen av perindoprilat i plasma uppnås inom 3 till 4 timmar.

Eftersom föda minskar omvandlingen till perindoprilat och därmed biotillgängligheten, ska Perindopril ratiopharm tas en gång dagligen på morgonen före frukost.

Distributionsvolymen för obundet perindoprilat är ungefär 0,2 l/kg. Proteinbindningen är låg (bindning av perindoprilat till angiotensinkonverterande enzym är lägre än 30 %) och koncentrationsberoende.

Perindoprilat elimineras i urinen och halveringstiden för den obundna fraktionen är ungefär 3 till 5 timmar. Eliminationsfasens halveringstid för perindoprilat bundet till angiotensinkonvertasenzym är 25 timmar och steady-state uppnås inom 4 dygn.

Efter upprepade administrering har ingen ackumulation av perindopril observerats.

Eliminationen av perindoprilat är nedsatt hos äldre och hos patienter med hjärt- eller njursvikt.

Dosanpassning vid njurinsufficiens ska utföras baserat på graden av funktionsnedsättning (kreatininclearance).

Perindoprilat kan avlägsnas ur cirkulationen med hjälp av dialys, varvid clearance är 70 ml/min.

Levercirros inverkar på kinetiken hos perindopril och leverclearancen av modermolekylen reduceras då till hälften.

Mängden av perindoprilat som bildas är dock inte reducerad och därför krävs ingen dosanpassning (se också avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I de kroniska orala toxicitetsstudierna (råtta och apa) har målorganet varit njurarna, med reversibel skada som följd.

Ingen mutagenicitet har observerats i *in vitro*- eller *in vivo*-studier.

Reproduktionstoxikologiska studier (råtta, mus, kanin och apa) har inte visat några tecken på embryotoxicitet eller teratogenicitet. ACE-hämmare har emellertid som klass visats inducera ogynnsamma effekter på sen fosterutveckling, resulterande i fosterdöd och medfödda defekter hos gnagare och kanin (njurlesioner), samt en ökning av peri- och postnatal mortalitet.

Ingen karcinogenicitet har observerats i långtidsstudier på råtta och mus.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat,
mikrokristallin cellulosa (E 460),
natriumvätekarbonat,
vattenfri kolloidal kiseldioxid,
magnesiumstearat (E 572).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVDC/Al-blisters i pappkartonger med 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 eller 100 tabletter per förpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21717

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3.10.2006

Datum för den senaste förnyelsen: 1.8.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.4.2020