

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, sokea, 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).

Suositeltu 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 nestevajaumus, 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).

Hypertensiotilailla, 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

Suositteluaan, 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 viikon kuluttua 4 mg:aan kerran vuorokaudessa, jos siedettävyyden on hyvä.

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.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

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

Taulukko 1: Annoksen sovittaminen munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Suositteltu 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. Hemodialyysipotilaiden on otettava perindopriiliannos dialyysin jälkeen.

Maksan vajaatoimintapotilaat

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. Tämän vuoksi käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella.

Antotapa

Suun kautta.

Perindopril ratiopharm -valmiste 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 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Perindopriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).
- Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa (ks. kohta 4.5)
- Merkittävä ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Stabiili sepelvaltimotauti

Jos ensimmäisen kuukauden aikana perindopriililääkityksen aloittamisesta ilmenee epästabiili angina pectoris kohtaus (vakava tai lievä), hoidon hyödyistä/riskeistä tulisi tehdä huolellinen arvio ennen lääkityksen 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 nestevajaus tai joilla on vaikea reniini-riippuvainen 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. loopidiureetteja 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 natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -liuosta laskimoon. Tilapäinen verenpaineen aleneminen ei ole hoidon jatkamisen este, sillä hoitoa voidaan yleensä jatkaa normaalisti, kun verenpaine on noussut nestetilavuuden lisääntyttyä.

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 aihetta. 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 ja ahtautunut vasemman kammion ulosvirtaus, 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 estäjähoitoon 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 korkeavirtauskalvoilla. Näissä tapauksissa on suositeltavaa käyttää toisenlaista dialyysikalvoa tai toisentyypistä verenpainelääkettä.

Munuaisensiirto

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

Renovaskulaarinen hypertensio

Hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on suurentunut, jos ACE:n estäjillä hoidetaan potilaita, joilla on ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma (ks. kohta 4.3). Diureettilääkitys voi pahentaa tilannetta. Munuaisten vajaatoimintaa, jossa on vain lieviä muutoksia seerumin kreatiinissa, saattaa ilmetä myös potilailla, joilla on yksipuolinen munuaisvaltimon ahtauma.

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.

Potilailla, joka ovat aikaisemmin saaneet angioedeemaa jostain muusta syystä kuin ACE:n estäjähoitosta, on suurentunut riski saada sitä myös ACE:n estäjistä (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 edemaa 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 estäjähoito keskeyttämisen jälkeen. Intestinaalinen angioedeema olisi sisällytettävä erotusdiagnostiikkaan sellaisten ACE:n estäjähoitoa saavien potilaiden tutkimisessa, jotka valittavat vatsakipuja.

Perindopriilin käyttö yhdistelmänä sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista suurentuneen angioedeeman riskin vuoksi (ks. kohta 4.3). Hoidon sakubitriliia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteen saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua perindopriilihoito viimeisen annoksen jälkeen. Jos hoito sakubitriliia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteen lopetetaan, perindopriilihoito saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö NEP:n estäjien (esim. rasekadotriilin), mTOR-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja gliptiinien (esim. linagliptiinin, saksagliptiinin, sitagliptiinin, 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-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja gliptiinien (esim. linagliptiinin, saksagliptiinin, sitagliptiinin, 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.

Anafylaktiset reaktiot siedätysshoidon aikana

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

Maksan vajaatoiminta

ACE:n estäjät on liitetty harvoin oireyhtymään, joka alkaa kolestaattisella keltaisuudella ja etenee äkilliseen, jopa kuolemaan johtavaan, maksanekroosiin. Tämän oireyhtymän mekanisme 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.

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 hypertensiopotilailla.

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. ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, sillä ne estävät aldosteronin vapautumista. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. 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 sekä samanaikainen kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö, tai seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti nostavien lääkeaineiden käyttö (esim. hepariini, kotrimoksatsoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksatsoli) ja etenkin aldosteronin estäjien tai angiotensiinireseptorien salpaajien käyttö. Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö voi johtaa huomattavaan seerumin kaliumpitoisuuden kohoamiseen, erityisesti munuaisten vajaatoimintapotilailla. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus jopa kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. 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).

Mikäli edellä mainittujen valmisteiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä, on käytössä noudatettava erityistä varovaisuutta. Lisäksi seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tihein väliajoin (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).

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.

Primaarinen aldosteronismi

Potilaat, joilla on primaarinen hyperaldosteronismi, eivät yleensä hyödy reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kautta vaikuttavasta verenpainelääkityksestä. Tämän vuoksi tämän lääkkeen käyttöä ei suositella.

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

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, 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).

Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se lisää angioedeeman riskiä. Hoidon sakubitriilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteen saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua perindopriilihoidon viimeisen annoksen jälkeen. Perindopriilihoidon saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)

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

Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkkeet

Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin perindopriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa. Eräät lääkeaineet tai tiettyihin terapeuttisiin luokkiin kuuluvat lääkeaineet voivat lisätä hyperkalemian ilmaantumista: aliskireeni, kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit (esim. spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi), ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet, hepariinit, immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi ja kotrimoksatsoli (trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmä), sillä trimetopriimin tiedetään vaikuttavan amiloridin tavoin kaliumia säästävänä diureettina. Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää hyperkalemian vaaraa. 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.

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)

Aliskireeni

Potilailla, joilla on *diabetes mellitus* tai munuaisten vajaatoiminta, on lisääntynyt hyperkalemian, munuaistoiminnan heikkenemisen sekä kardiovaskulaarisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden riski.

Kehonulkoiset hoidot

Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa, kuten dialyysi tai hemofiltratio tiettyjen high-flux -kalvojen kanssa (esim. polyakrylonitriilikalvot) ja LDL-afereesi dekstraanisulfaatin kanssa, koska vaikeiden anafylaktoidisten reaktioiden riski on lisääntynyt (ks. kohta 4.3). Jos tällaisia hoitoja tarvitaan, on harkittava toisentyypisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.

Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4)

Aliskireeni

Muilla kuin potilailla, joilla on *diabetes mellitus* tai munuaisten vajaatoiminta, on hyperkalemian, munuaistoiminnan heikkenemisen sekä kardiovaskulaarisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden riski lisääntynyt.

Samanaikainen ACE:n estäjän ja angiotensiinireseptorin salpaajan käyttö

Kirjallisuusraporttien mukaan potilailla, joilla on todettu ateroskleroottinen sairaus, sydämen vajaatoiminta tai diabetes, johon liittyy pääte-elinten vaurioita, ACE:n estäjän ja angiotensiinireseptorin salpaajan samanaikaiseen käyttöön liittyy suurempi liian matalan verenpaineen, pyörtymisen, hyperkalemian ja munuaistoiminnan heikkenemisen (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien) riski yhden reniiniangiotensiini-

aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkkeen käyttöön verrattuna. Kaksoissalpaus (esimerkiksi yhdistämällä ACE:n estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaaja) on rajattava yksilöllisesti määritettyihin tapauksiin, ja munuaistoimintaa, kaliumpitoisuuksia ja verenpainetta on seurattava tarkkaan

Estramustiini

Lisääntyneiden haittavaikutusten, kuten angioneuroottisen edeeman, riski.

Kaliumia säästävät diureetit (esim. triamtereeni, amiloridi), kaliumsuolat

Hyperkalemia (mahdollisesti kuolemaan johtava), erityisesti munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (additiiviset hyperkaleemiset vaikutukset).

Näiden em. käyttöä samanaikaisesti perindopriilin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos näitä kuitenkin käytetään samanaikaisesti, tulee varovaisuutta noudattaa ja seerumin kaliumpitoisuutta seurata tiheästi. Spironolaktonin käyttö sydämen vajaatoiminnassa, ks. edempänä.

Litium

ACE:n estäjien ja litiumin samanaikaisen käytön seurauksena on raportoitu palautuvaa seerumin litiumtason nousua ja litiummyrkytystä. Perindopriilin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella, mutta mikäli yhdistelmä katsotaan välttämättömäksi, on seerumin litiumtasoa seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö

Diabeteslääkkeet (insuliinit, suun kautta otettavat diabeteslääkkeet)

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että ACE:n estäjän ja diabeteslääkkeiden (insuliinien, suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden) samanaikainen käyttö voi lisätä verensokeria alentavaa vaikutusta, johon liittyy hypoglykemian riski. Tämä ilmiö vaikuttaa olevan todennäköisempi yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana sekä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Baklofeeni

Verenpainetta alentavan vaikutuksen lisääntyminen. Verenpainetta on tarkkailtava ja verenpainelääkkeen annostusta muutettava tarvittaessa.

Kaliumia säästämättömät diureetit

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

Arteriaalisessa hypertensiossa, jossa aiempi diureettihoito on saattanut aiheuttaa neste- ja/tai suolavajasta, diureettihoito on lopetettava ennen ACE:n estäjän aloitusta, minkä jälkeen kaliumia säästämättömän diureetin käyttö voidaan aloittaa uudelleen. Vaihtoehtoisesti ACE:n estäjähoito on aloitettava pienillä ja hitaasti suurenevilla annoksilla.

Kongestiivisessa sydämen vajaatoiminnassa, jota hoidetaan diureeteilla, ACE:n estäjä on aloitettava erittäin pienellä annoksella, mahdollisesti kaliumia säästämättömän diureetin annostuksen pienentämisen jälkeen. Munuaistoimintaa (kreatiniinitasoja) on aina seurattava ACE:n estäjähoidon ensimmäisten viikkojen aikana.

Kaliumia säästävät diureetit (eplerenoni, spironolaktoni)

Kun eplerenonin tai spironolaktonin vuorokausiannos on 12,5–50 mg ja samanaikaisesti käytetään pieniannoksista ACE:n estäjää: NYHA II–IV -luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden ejektiofraktio on < 40 % ja jotka ovat aiemmin saaneet ACE:n estäjiä ja loop-diureetteja, on mahdollisesti kuolemaan johtavan hyperkalemian riski lisääntynyt, erityisesti poikettaessa näiden lääkkeiden yhteiskäyttöä koskevista suosituksista. Ennen yhdistelmähoidon aloittamista on varmistettava, ettei potilaalla ole

hyperkalemiaa tai munuaisten vajaatoimintaa. Veren kalium- ja kreatiniinipitoisuutta suositellaan seurattavan tarkkaan: hoidon ensimmäisen kuukauden aikana viikoittain ja sen jälkeen kuukausittain.

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. Tätä lääkeaineyhdistelmää tulee käyttää varoen erityisesti iäkkäille potilaille. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava, ja munuaisten toiminnan seuranta on harkittava yhdistelmähoidon alkuvaiheessa sekä säännöllisin välein tämän jälkeenkin.

Tiettyä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö

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.

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 kultaa (natriumaurotiomalaattia) ja samanaikaista ACE:n estäjähoitoa (perindopriili mukaan lukien) saavilla potilailla.

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 ihmissikiön 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.

Hedelmällisyys

Vaikutusta lisääntymiseen tai hedelmällisyyteen ei ollut.

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 lääkitykseen. Tällaiset yksilölliset reaktiot saattavat heikentää ajo- tai koneiden käyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Perindopriilin turvallisuusprofiili on yhdenmukainen ACE:n estäjien turvallisuusprofiilin kanssa:

Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa raportoidut ja perindopriilin käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset ovat heitehuimaus, päänsärky, tuntoharhat, kiertoahuimaus, näköhäiriöt, korvien soiminen, liian matala verenpaine, yskä, hengenahdistus, vatsakipu, ummetus, ripuli, makuhäiriöt, ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi, oksentelu, kutina, ihottuma, lihaskouristukset ja voimattomuus.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Seuraavanlaisia haittavaikutuksia on havaittu perindopriililla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja/tai markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. 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)

MedDRA:n mukainen elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Veri ja imukudos	Eosinofilia	Melko harvinainen*
	Agranulosytoosi tai pansytopenia	Hyvin harvinainen
	Hemoglobiinin ja hematokriitin lasku	Hyvin harvinainen
	Leukopenia/neutropenia	Hyvin harvinainen
	Hemolyyttinen anemia potilailla, joilla on synnynnäinen G-6PDH-puutos (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
	Trombosytopenia	Hyvin harvinainen
Umpieritys	Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen	Harvinainen

	oireyhtymä (SIADH)	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	Melko harvinainen*
	Hyperkalemia, joka korjaantuu, kun lääke lopetetaan (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen*
	Hyponatremia	Melko harvinainen*
Psyykkiset häiriöt	Mielialahäiriöt	Melko harvinainen
	Unihäiriöt	Melko harvinainen
	Masennus	Melko harvinainen
Hermosto	Heitehuimaus	Yleinen
	Päänsärky	Yleinen
	Tuntoharhat	Yleinen
	Kiertohuimaus	Yleinen
	Uneliaisuus	Melko harvinainen*
	Pyörtyminen	Melko harvinainen*
	Sekavuus	Hyvin harvinainen
Silmät	Näköhäiriöt	Yleinen
Kuulo ja tasapainoelin	Korvien soiminen (tinnitus)	Yleinen
Sydän	Sydämentykytyt	Melko harvinainen*
	Takykardia	Melko harvinainen*
	<i>Angina pectoris</i> (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
	Rytmihäiriöt	Hyvin harvinainen
	Sydäninfarkti riskiryhmään kuuluvilla potilailla, mahdollisesti erittäin matalan verenpaineen seurauksena (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
Verisuonisto	Liian matala verenpaine (ja siihen liittyvät vaikutukset)	Yleinen
	Vaskuliitti	Melko harvinainen*
	Punastuminen	Harvinainen
	Aivohalvaus riskiryhmään kuuluvilla potilailla mahdollisesti erittäin matalan verenpaineen seurauksena (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
	Raynaud'n oireyhtymä	Tunteeton
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Yleinen
	Hengenahdistus	Yleinen
	Bronkospasmi	Melko harvinainen
	Eosinofiilinen keuhkokuume	Hyvin harvinainen
	Nuha	Hyvin harvinainen
Ruoansulatus elimistö	Vatsakipu	Yleinen
	Ummetus	Yleinen
	Ripuli	Yleinen
	Makuhäiriöt	Yleinen
	Ruoansulatushäiriöt	Yleinen
	Pahoinvointi	Yleinen
	Oksentelu	Yleinen
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen
	Haimatulehdus	Hyvin harvinainen

Maksa ja sappi	Sytolyttinen tai kolestaattinen maksatulehdus (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Kutina	Yleinen
	Ihottuma	Yleinen
	Nokkosihottuma (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen
	Kasvojen, raajojen, huulten, limakalvojen, kielen, ääniraon ja/tai kurkunpään turpoaminen (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen
	Valoyliherkkyysreaktiot	Melko harvinainen*
	Pemfigoidi	Melko harvinainen*
	Liikahikoilu	Melko harvinainen
	Psoriaasin pahleneminen	Harvinainen*
	<i>Erythema multiforme</i>	Hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristukset	Yleinen
	Nivelkipu	Melko harvinainen*
	Lihaskipu	Melko harvinainen*
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen
	Anuria/oliguria	Harvinainen
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	Harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriö	Melko harvinainen
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus	Yleinen
	Rintakipu	Melko harvinainen*
	Huonovointisuus	Melko harvinainen*
	Perifeerinen turvotus	Melko harvinainen*
	Kuume	Melko harvinainen*
Tutkimukset	Veren ureapitoisuuden nousu	Melko harvinainen*
	Veren kreatiniinipitoisuuden nousu	Melko harvinainen*
	Veren bilirubiinipitoisuuden nousu	Harvinainen
	Maksaentsyymipitoisuuksien nousu	Harvinainen
Vammat ja myrkytykset	Kaatuminen	Melko harvinainen*

* Yleisyys on laskettu kliinisissä tutkimuksissa havaittujen spontaanisti raportoitujen haittavaikutusten perusteella

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, elektrolyytitasapainon häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, sydämen tiheälyöntisyys, palpitaatio, sydämen harvalyöntisyys, huimaus, levottomuus ja yskä.

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -liuoksen 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

Vaikutusmekanismi

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 kallikreiniininsysteemin aktiivisuuden lisääntymiseen (ja siten myös prostaglandiininsysteemin 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*.

Kliininen teho ja turvallisuus

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-ilmioon.

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 ensimmäinen 2 mg:n perindopriiliannos 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 kliinisistä 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.

Pediatriiset 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 verenpaineen 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 mittauskerralla.

Turvallisuus oli perindopriilin tunnetun turvallisuusprofiilin mukainen.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesta koskevat, kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot

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.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen perindopriili imeytyy nopeasti ja maksimipitoisuus saavutetaan tunnin kuluttua annoksesta. Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on 1 tunti.

Perindopriili on aihiolääke. Noin 27 % imeytyneestä perindopriiliannoksesta siirtyy verenkiertoon aktiivisen metaboliitin, perindopriilaatin, muodossa. Perindopriilaatin lisäksi perindopriililla on 5 inaktiivista metaboliittia. Perindopriilaatin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3 - 4 tunnin kuluessa.

Koska ruoka vähentää perindopriilaatin muodostumista ja siten biologista hyväksikäytettävyyttä, perindopriilitabletit tulisi ottaa kerran vuorokaudessa aamulla ennen aamupalaa.

Perindopriiliannoksen ja plasmassa saavutettavan pitoisuuden välillä on havaittu olevan lineaarinen suhde.

Jakautuminen

Vapaan perindopriilaatin jakautumistilavuus on noin 0,2 l/kg. Perindopriilista sitoutuu 20 % plasman proteiineihin, pääasiassa angiotensiinikonvertaasientsyymiin. Sitoutuminen riippuu kuitenkin pitoisuudesta.

Eliminaatio

Perindopriilaatti poistuu elimistöstä virtsan mukana ja sitoutumattoman osan terminaalinen puoliintumisaika on noin 17 tuntia, jolloin steady-state-tila saavutetaan 4 vuorokauden kuluessa.

Erityisryhmät

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

Perindopriilaatin puhdistuma dialyysissä on 70 ml/min.

Kirroosi 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, joissa lääkettä annettiin suun kautta rotille ja apinoille, 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 sikiön kehitykseen tiineyden loppuvaiheessa. Jyrsijöillä ja kaneilla nämä vaikutukset aiheuttavat sikiökuolemia ja synnynnäisiä poikkeamia (munuaisvaurioita) sekä lisäävät peri- ja postnataalikuolleisuutta. Uros- ja naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt.

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

28.9.2022

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 hjälpämnena, 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 kranskärslsjukdom

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 hypertoni-patienter 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. Beroende på patientens tolerans kan dosen ökas till 4 mg efter 2 veckor.

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.

Särskilda patientgrupper

Patienter med 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.

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik 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.

Användning till barn och ungdomar rekommenderas därför inte.

Administreringsätt

För oral användning.

Perindopril ratiopharm rekommenderas för administrering 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-hämmande läkemedel.
- 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 ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (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).
- Extrakorporeal behandling som gör att blod kommer i kontakt med negativt laddade ytor (se avsnitt 4.5)
- Betydande bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en ensam fungerande njure (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Stabil kranskärslsjukdom

Om en episod av instabil *angina pectoris* (svår eller lindrig) inträffar under den första månaden med perindoprilbehandling bör nyttan i förhållande till risken noggrant 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 rygggläge och, vid behov, ges intravenös infusion av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). 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 och 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 terapisvar. 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 öknings av blodurea och serumkreatinin observerats. Dessa öknings 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 högpermeabla 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.

Renovaskulär hypertension

En ökad risk för hypotoni och njurinsufficiens föreligger när en patient med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en ensam fungerande njure behandlas med ACE-hämmare (se avsnitt 4.3). Behandling med diuretika kan vara en bidragande orsak. Förlust av njurfunktionen kan förekomma med bara små förändringar i serumkreatinin, och till och med hos patienter med unilaterala njurartärstenos.

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.

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

En samtidig användning av ACE-hämmare och NEP-hämmare (t.ex. racekadotril), mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och gliptiner (t.ex. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, 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 gliptiner (t.ex. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) inleds 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.

Anafylaktiska reaktioner 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).

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 reninnivåer 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-hämmande behandlingen avbryts. ACE-hämmande inducerad 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. ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi eftersom de hämmar frisättningen av aldosteron. Denna effekt är vanligen inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. 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 och samtidig användning av kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel; eller intag av andra läkemedel förknippade med förhöjningar av serumkalium (t.ex. heparin, trimetoprim/sulfametoxazol) och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Användningen av kaliumtillskott, kaliumsparande diuretika eller kaliuminnehållande saltsubstitut kan leda till en signifikant ökning av serumkalium särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hyperkalemi kan orsaka allvarliga, ibland fatala arytmier. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptor-blockerande medel ska användas med försiktighet hos patienter som tar ACE-hämmare och serumkalium samt njurfunktion ska följas upp (se avsnitt 4.5).

Om samtidig användning av ovan nämnda medel bedöms nödvändig, ska dessa användas med särskild försiktighet och 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).

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.

Primär aldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism svarar i allmänhet inte på blodtryckssänkande läkemedel som verkar genom att hämma renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av detta läkemedel.

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

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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).

Läkemedel som ökar risken för angioödem

Samtidig användning av ACE-hämmare med sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av ökad risk för angioödem. Sakubitril/valsartan får inte initieras förrän 36 timmar efter den sista dosen perindopril. Perindopril får inte initieras förrän 36 timmar efter den sista dosen sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och gliptiner (t.ex. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kan leda till en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som inducerar hyperkalemi

Trots att serumkalium i allmänhet bibehålls inom normala gränser kan hyperkalemi förekomma hos en del patienter som behandlas med perindopril. Vissa läkemedel eller terapeutiska klasser kan öka förekomsten av hyperkalemi: aliskiren, kaliumsalter, kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorantagonister, NSAID, hepariner, immunsuppressiva läkemedel såsom ciklosporin eller takrolimus, trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) eftersom det är påvisat att trimetoprim fungerar som ett kaliumsparande diuretikum i likhet med amilorid. En kombination av dessa läkemedel ökar risken för hyperkalemi. 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.

Samtidig användning kontraindicerad (se avsnitt 4.3)

Aliskiren

Hos patienter med diabetes eller nedsatt njurfunktion finns en risk för hyperkalemi, försämrad njurfunktion och ökad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet.

Extrakorporeala behandlingar

Extrakorporeala behandlingar som gör att blod kommer i kontakt med negativt laddade ytor, såsom dialys eller hemofiltration med vissa high-flux membran (t.ex. polyakrylnitrimembran) och LDL-aferes med dextransulfat på grund av ökad risk för svåra anafylaktoida reaktioner (se avsnitt 4.3). Om sådan behandling krävs bör hänsyn tas till om man borde använda en annan typ av dialysmembran eller ett blodtryckssänkande läkemedel ur en annan grupp.

Samtidig användning rekommenderas ej (se avsnitt 4.4)

Aliskiren

Hos patienter som inte lider av diabetes eller nedsatt njurfunktion finns en risk för hyperkalemi, försämrad njurfunktion och ökad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet.

Samtidig behandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare

I litteraturen har det rapporterats att samtidig behandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare hos patienter med etablerad aterosklerotisk sjukdom, hjärtsvikt eller diabetes med skador på målorgan är associerad med en högre förekomst av hypotoni, synkope, hyperkalemi och försämrad njurfunktion (inklusive akut njursvikt) jämfört med användning av enbart ett läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Dubbel blockad (t.ex. genom att kombinera en ACE-hämmare med en angiotensin II-receptorantagonist) bör begränsas till individuellt definierade fall med noggrann övervakning av njurfunktion, kaliumnivåer och blodtryck.

Estramustin

Risk för flera biverkningar såsom angioneurotiskt ödem (angioödem).

Kaliumsparande diuretika (t.ex. triamteren, amilorid), kaliumsalter

Hyperkalemi (eventuellt med dödlig utgång), särskilt i samband med nedsatt njurfunktion (additiv hyperkalemisk effekt).

Kombination av perindopril med ovan nämnda medel rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Om samtidig användning ändå är indikerad skall de användas med försiktighet och med frekvent kontroll av serumkalium. Användning av spironolakton vid hjärtsvikt, se nedan.

Litium

Reversibla ökning av litiumhalten i serum samt litiumtoxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och 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).

Samtidig användning som kräver särskild försiktighet

Antidiabetika (insulin, orala hypoglykemiska medel)

Epidemiologiska undersökningar har visat att samtidig administrering av ACE-hämmare och diabetesmedel (insuliner, 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.

Baklofen

Ökad blodtryckssänkande effekt. Patientens blodtryck ska övervakas och den blodtryckssänkande dosen anpassas vid behov.

Icke-kaliumsparande diuretika

Patienter som behandlas med diuretika, särskilt de som har volym- och/eller saltbrist, kan uppleva kraftigt blodtrycksfall efter inledning av behandling med en ACE-hämmare. Risken för hypotensiva effekter kan minskas genom att diuretikabehandlingen avbryts eller genom att volymen eller saltintaget ökas innan behandlingen inleds med låga doser av perindopril som sedan gradvis ökas.

Vid *arteriell hypertension* och när tidigare behandling med diuretika kan ha orsakat salt-/volymbrist, måste antingen diuretikumet avbrytas innan behandling med ACE-hämmare inleds, i vilket fall ett icke-kaliumsparande diuretikum därefter kan återinföras, eller behandlingen med ACE-hämmare inledas med en låg dos som ökas gradvis.

Vid *diuretikabehandlad kongestiv hjärtsvikt* bör en behandling med ACE-hämmare inledas med en mycket låg dos, eventuellt efter att doseringen av det associerade icke-kaliumsparande diuretikumet minskats.

I samtliga fall måste njurfunktionen (kreatinivärden) övervakas under de första veckorna av behandlingen med ACE-hämmare.

Kaliumsparande diuretika (eplerenon, spironolakton)

Eplerenon- eller spironolaktondoser på mellan 12,5 mg och 50 mg per dag tillsammans med låga doser av ACE-hämmare: Vid behandling av patienter med klass II–IV hjärtsvikt (NYHA) med en ejektionsfraktion < 40 % och som tidigare behandlats med ACE-hämmare och loop-diuretika finns en risk för hyperkalemi (eventuellt med dödlig utgång), särskilt om förskrivningsrekommendationerna för denna kombination inte följs. Före initiering av kombinationen bör avsaknad av hyperkalemi och njursvikt kontrolleras. Noggrann övervakning av kalemi och kreatinemi rekommenderas en gång i veckan under den första behandlingsmånaden, och därefter en gång per månad.

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. Kombinationen bör ges med försiktighet, speciellt till äldre. Patienterna ska vara tillräckligt hydrerade och övervägande bör göras att övervaka njurfunktionen efter påbörjad samtidig behandling, samt periodvis därefter.

Samtidig användning som kräver viss försiktighet

Antihypertensiva medel och kärilvidgande medel:

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

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 (natriumaurotiomat) och samtidig ACE-hämmarbehandling (inklusive perindopril).

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.

Fertilitet

Ingen effekt på reproduktionsförmåga eller fertilitet har konstaterats.

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

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för perindopril överensstämmer med säkerhetsprofilen för ACE-hämmare:

De vanligaste biverkningarna som rapporterats i kliniska prövningar och som observerats med perindopril är: yrsel, huvudvärk, parestesier, svindel, synrubbingar, tinnitus, hypotoni, hosta, dyspné, buksmärtor, förstoppning, diarré, dysgeusi, dyspepsi, illamående, kräkningar, klåda, hudutslag, muskeltkramp och asteni.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har observerats i samband med kliniska prövningar med perindopril och/eller vid användning av läkemedlet efter marknadsintroduktion. 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)

Organklassificering enligt MedDRA	Biverkning	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Eosinofili	Mindre vanlig*
	Agranulocytos eller pancytopeni	Mycket sällsynt
	Sänkt hemoglobin eller hematokrit	Mycket sällsynt
	Leukopeni/neutropeni	Mycket sällsynt
	Hemolytisk anemi hos patienter med medfödd brist på G-6PDH (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynt
	Trombocytopeni	Mycket sällsynt
Endokrina systemet	Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)	Sällsynt
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi (se avsnitt 4.4 och 4.5)	Mindre vanlig*
	Hyperkalemi som är reversibel då medicineringen avbryts (se avsnitt 4.4)	Mindre vanlig*
	Hyponatremi	Mindre vanlig*
Psykiska störningar	Humörsvägningar	Mindre vanlig
	Sömnstörningar	Mindre vanlig
	Depression	Mindre vanlig
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Vanlig
	Huvudvärk	Vanlig
	Parestesier	Vanlig
	Svindlar	Vanlig
	Somnolens	Mindre vanlig*
	Svimning	Mindre vanlig*
	Förvirring	Mycket sällsynt
Ögon	Synrubbingar	Vanlig
Öron och balansorgan	Tinnitus	Vanlig

Hjärtat	Hjärtklappning	Mindre vanlig*
	Takykardi	Mindre vanlig*
	<i>Angina pectoris</i> (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynt
	Arytmier	Mycket sällsynt
	Myokardinfarkt, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynt
Blodkärl	Hypotoni (och effekter relaterade till hypotoni)	Vanlig
	Vaskulit	Mindre vanlig*
	Hudrodnad (flush)	Sällsynt
	Stroke, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynt
	Raynauds fenomen	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Vanlig
	Dyspné	Vanlig
	Bronkospasmer	Mindre vanlig
	Eosinofil pneumoni	Mycket sällsynt
	Rinit	Mycket sällsynt
Magtarmkanalen	Buksmärtor	Vanlig
	Förstoppning	Vanlig
	Diarré	Vanlig
	Dysgeusi	Vanlig
	Dyspepsi	Vanlig
	Illamående	Vanlig
	Kräkningar	Vanlig
	Muntorrhet	Mindre vanlig
	Pankreatit	Mycket sällsynt
Lever och gallvägar	Hepatit, antingen cytolytisk eller kolestatisk (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynt
Hud och subkutan vävnad	Klåda	Vanlig
	Hudutslag	Vanlig
	Urtikaria (se avsnitt 4.4)	Mindre vanlig
	Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, slemhinnor, tunga, glottis och/eller larynx (se avsnitt 4.4)	Mindre vanlig
	Ljusöverkänslighetsreaktioner	Mindre vanlig*
	Pemfigoid	Mindre vanlig*
	Hyperhidros	Mindre vanlig
	Förvärrad psoriasis	Sällsynt*
	<i>Erythema multiforme</i>	Mycket sällsynt
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramper	Vanlig
	Artralgi	Mindre vanlig*
	Myalgi	Mindre vanlig*
Njurar och urinvägar	Njurinsufficiens	Mindre vanlig
	Anuri/oliguri	Sällsynt
	Akut njursvikt	Sällsynt
Reproduktionsorgan och	Erektionsstörning	Mindre vanliga

bröstkörtel		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Vanlig
	Bröstmärtor	Mindre vanlig*
	Sjukdomskänsla	Mindre vanlig*
	Perifert ödem	Mindre vanlig*
	Feber	Mindre vanlig*
Undersökningar	Ökning av blodurea	Mindre vanlig*
	Ökning av blodkreatinin	Mindre vanlig*
	Förhöjt bilirubinvärde i blodet	Sällsynt
	Förhöjda leverenzymvärden	Sällsynt
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Fall	Mindre vanlig*

* Frekvensen är beräknat från spontanrapportering av biverkningar i kliniska prövningar.

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. Hälsa- 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 natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). 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

Verkingsmekanism

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*.

Klinisk effekt och säkerhet

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 vänsterkammarrhypertrofi.

Det har bekräftats att perindopril visar kärlvidgande 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 diuretika behandlingen.

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 vaskulärmotstånd
- 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 fastställt kranskärslsjukdom, 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 hjärtstillstånd 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.

Pediatriisk 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.

Data från kliniska prövningar gällande dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av perindopril efter oral administrering är snabb och maximal koncentration uppnås inom 1 timme. Halveringstiden i plasma uppgår till 1 timme.

Perindopril är en prodrug. 27 % av den administrerade dosen perindopril når blodbanan i form av den aktiva metaboliten perindoprilat. Perindopril har, förutom aktivt perindoprilat, ytterligare fem metaboliter, vilka alla är inaktiva. Den maximala koncentrationen av perindoprilat i plasma uppnås inom 3 till 4 timmar.

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

Ett linjärt samband mellan dosen och plasmakoncentrationen av perindopril har påvisats.

Distribution

Distributionsvolymen för obundet perindoprilat är ungefär 0,2 l/kg. Proteinbindningen i plasma är 20 % (huvudsakligen till angiotensinkonverterande enzym), men koncentrationsberoende.

Eliminering

Perindoprilat elimineras i urinen och den terminala halveringstiden för den obundna fraktionen är ungefär 17 timmar, vilket resulterar i steady-state inom 4 dygn.

Särskilda patientgrupper

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

Dosanpassning vid njursufficiens är önskvärd och ska utföras baserat på graden av funktionsnedsättning (kreatininclearance).

Dialysclearance av perindoprilat är 70 ml/min.

Perindopriils kinetik är modifierad i patienter med cirros: leverclearancen av modermolekylen är reducerad till hälften.

Mängden av perindoprilat som bildas är dock inte reducerad och därför krävs ingen dosanpassning (se 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 har observerats. Fertiliteten försämrades inte, varken hos han- eller honråttor.

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-blistert 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

28.9.2022