

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Perindopril ratiopharm 8 mg, tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 8 mg perindopriilin tertiääristä butyyliamiinisuoloa, mikä vastaa 6,68 mg:aa perindopriilia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 137,33 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pyöreä, hieman kaksoiskupera ja viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio
Hypertension hoito.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos on määrättävä yksilöllisesti potilasprofiilin (katso kohta 4.4.) ja hoidon aikaansaaman verenpaineen muutoksen perusteella.

Hypertensio

Perindopriilia voidaan käyttää joko yksinään tai yhdistettynä toiseen ryhmään kuuluviin verenpainelääkkeisiin (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1). Suositeltu aloitusannos on 4 mg kerran vuorokaudessa aamuisin.

Verenpaine voi laskea voimakkaasti ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen potilailla, joiden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuus on voimakas (etenkin renovaskulaarisen hypertension, suola- ja/tai nestevajauksen, sydämen vajaatoiminnan tai vaikean hypertension yhteydessä). Näiden potilaiden suositeltu aloitusannos on 2 mg, ja hoito on aloitettava lääkärin valvonnassa. Kuukauden hoidon jälkeen annos voidaan suurentaa 8 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Oireista hypotensiota voi esiintyä perindopriilihoidon alussa erityisesti potilailla, jotka saavat samanaikaisesti diureettilääkitystä. Tällaisissa tapauksissa varovaisuus on suositeltavaa, koska näillä potilailla voi olla neste- ja/tai suolavajaus. Diureettihoito on lopetettava mahdollisuuksien mukaan 2–3 vuorokautta ennen perindopriilihoidon aloittamista (katso kohta 4.4).

Jos hypertensiopotilaan diureettihoitoa ei voida keskeyttää, perindopriilin aloitusannoksen pitää olla 2 mg. Munuaistoimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava. Myöhemmin perindopriilin annostusta on muutettava yksilöllisesti potilaan verenpainevasteen mukaan. Diureettihoitoa voidaan jatkaa tarvittaessa.

Iäkkäiden potilaiden aloitusannos on 2 mg, ja annosta voidaan suurentaa asteittain 4 mg:aan kuukauden kuluttua ja tarvittaessa edelleen 8 mg:aan munuaistoiminnan mukaan (ks. taulukko 1).

Stabiili sepelvaltimotauti

Perindopriilihoito on aloitettava annoksella 4 mg kerran vuorokaudessa kahden viikon ajan. Tämän jälkeen annos voidaan suurentaa 8 mg:aan kerran vuorokaudessa munuaistoiminnan perusteella ja edellyttäen, että potilas sietää 4 mg:n annoksen hyvin.

Iäkkäiden potilaiden aloitusannos on 2 mg kerran vuorokaudessa viikon ajan. Seuraavan viikon ajan annos on 4 mg kerran vuorokaudessa, minkä jälkeen annos voidaan suurentaa munuaistoiminnan mukaan 8 mg:aan kerran vuorokaudessa (ks. taulukko 1 ”Annoksen sovittaminen munuaisten vajaatoiminnassa”). Annosta saa suurentaa vain, jos potilas on sietänyt hyvin edellisen (pienemmän) annoksen.

Annoksen sovittaminen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa annostuksen pitää perustua kreatiniinipuhdistumaan, kuten alla olevassa taulukossa 1 on esitetty.

Taulukko 1. Annoksen sovittaminen munuaisten vajaatoiminnassa.

| Kreatiniinipuhdistuma (ml/min) | Suositusannos |
|--|-----------------------------|
| $Cl_{Cr} \geq 60$ | 4 mg/vrk |
| $30 < Cl_{Cr} < 60$ | 2 mg/vrk |
| $15 < Cl_{Cr} < 30$ | 2 mg joka toinen vuorokausi |
| hemodialyysipotilaat, $Cl_{Cr} < 15^*$ | 2 mg dialyysipäivänä |

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

Annoksen muuttaminen maksan vajaatoiminnan yhteydessä

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen maksan vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

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

Saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Perindopriili on suositeltavaa ottaa kerran vuorokaudessa aamuisin ennen aamiaista.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai jollekin muulle ACE:n estäjälle.
- 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 sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Perindopriilia ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteanneksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

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

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

Stabiili sepelvaltimotauti

Jos perindopriilihoidon ensimmäisen kuukauden aikana ilmenee epästabiili angina pectoris -kohtaus (vaikeusasteesta riippumatta), hoidon hyödyt ja riskit on arvioitava huolellisesti ennen hoidon jatkamista.

Hypotensio

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa verenpaineen laskua. Oireista hypotensiota havaitaan harvoin potilailla, joilla on komplisoitumaton hypertensio. Tämä on todennäköisempää potilailla, joilla on esimerkiksi diureettilääkityksestä, ruokavalion suolarajoituksesta, dialyysistä, ripulista tai oksentelusta johtuva nestevajaus tai joilla on vaikea reniini-riippuvainen hypertensio (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Oireista hypotensiota on havaittu potilailla, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta riippumatta siitä, liittyykö siihen munuaisten vajaatoimintaa. Tämä on todennäköisintä sellaisilla potilailla, joilla on vaikeahko sydämen vajaatoiminta ja jotka käyttävät sen hoitoon suuria annoksia loop-diureetteja tai joilla on hyponatremia tai joiden munuaistoiminta on heikentynyt. Potilasta on seurattava tarkoin hoidon alussa ja annosta suurennettaessa, jos oireisen hypotension riski on suurentunut (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Vastaavaa varovaisuutta on noudatettava myös hoidettaessa iskeemistä sydän- tai aivoverisuonisairautta sairastavia potilaita, joilla voimakas verenpaineen lasku voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivoverenkiertohäiriön.

Jos hypotensiota ilmenee, potilas on asetettava selinmakuulle ja hänelle pitää tarvittaessa antaa tavallista keittosuolaliuosta laskimoon. Ohimenevä hypotensiivinen reaktio ei ole hoidon jatkamisen este, sillä hoitoa voidaan yleensä jatkaa vaikeuksista, kun verenpaine on noussut nestetilavuuden suurennuttua.

Systeeminen verenpaine voi laskea entisestään perindopriilihoidon aikana joillakin kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla on normaali tai matala verenpaine. Tämä vaikutus on odotettu, eikä se yleensä vaadi hoidon lopettamista. Jos hypotensio muuttuu oireiseksi, annoksen pienentäminen tai perindopriilihoidon lopettaminen voi olla tarpeen.

Aortta- tai hiippaläpän ahtauma, hypertrofinen kardiomyopatia

Kuten muitakin ACE:n estäjiä, myös perindopriilia on annettava varoen, jos potilaalla on hiippaläpän ahtauma tai sydämen vasemman kammion ulosvirtaus on estynyt (esimerkiksi aortta-ahtauman tai hypertrofisen kardiomyopatian vuoksi).

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilas sairastaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min), perindopriilin aloitusannos on määrättävä kreatiniinipuhdistuman perusteella (ks. kohta 4.2). Myöhemmin annos määrätään hoitovasteen perusteella. Seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuuden seuranta kuuluu näiden potilaiden tavanomaiseen hoitoon (ks. kohta 4.8).

Jos oireista sydämen vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla esiintyy hypotensiota ACE:n estäjähoidon aloittamisen jälkeen, munuaistoiminta voi heikentyä entisestään. Tällaisessa tilanteessa on ilmoitettu esiintyneen akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, joka on yleensä korjautunut.

Veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista on ilmennyt joillakin ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla, joilla on molempien munuaisvaltimoiden ahtauma tai ahtauma ainoan munuaisen valtimossa. Nämä muutokset ovat yleensä korjautuneet, kun hoito on lopetettu. Tällaisia laboratorioarvojen muutoksia esiintyy todennäköisemmin potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Vaikean hypotension ja vaikean munuaisten vajaatoiminnan riski on suurempi, jos potilaalla on lisäksi renovaskulaarinen hypertensio. Näiden potilaiden hoito on aloitettava lääkärin tarkassa valvonnassa pienin annoksin ja annoksen suurentamisessa on noudatettava varovaisuutta. Koska diureettihoito saattaa voimistaa edellä kuvattuja vaikutuksia, niiden käyttö pitää keskeyttää ja munuaistoimintaa seurata perindopriilihoiton ensimmäisten viikkojen ajan.

Veren ureapitoisuus ja seerumin kreatiniinipitoisuus ovat suurentuneet joillakin hypertensiopotilailla (yleensä vain hieman ja palautuvasti), vaikka heillä ei ole todettu munuaisverisuonisairautta – etenkin, jos perindopriilia on annettu samanaikaisesti diureetin kanssa. Tällaisten reaktioiden todennäköisyys on tavallista suurempi potilailla, joilla on olemassa oleva munuaisten vajaatoiminta. Annoksen pienentäminen ja/tai diureetti- ja/tai perindopriilihoiton keskeyttäminen voi tällöin olla tarpeen.

Hemodialyysipotilaat

Potilailla, joiden dialyysihoidossa käytetään ns. ”high-flux”-kalvoja, on ilmoitettu esiintyneen anafylaksian kaltaisia reaktioita samanaikaisen ACE:n estäjähoidon yhteydessä. Tällaisessa tapauksessa on harkittava erityyppisen dialyysikalvon käyttöä tai toiseen ryhmään kuuluvan verenpainelääkkeen käyttöä.

Munuaissiirre

Perindopriilin käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joille on hiljattain tehty munuaisensiirto.

Yliherkkyys/angioedeema

ACE:n estäjiä, kuten perindopriilia, saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen harvoin kasvojen, raajojen, huulien, limakalvojen, kielen, äänielimen ja/tai kurkunpään angioedeemaa (ks. kohta 4.8). Angioedeemaa voi esiintyä missä tahansa hoidon vaiheessa. Tällöin perindopriilin käyttö on lopetettava pikaisesti ja aloitettava asianmukainen seuranta, jota on jatkettava, kunnes oireet ovat kokonaan kadonneet. Niissä tapauksissa, joissa turvotus on rajoittunut kasvoihin ja huuliin, hoitoa ei yleensä ole tarvittu, mutta antihistamiinien on havaittu lievittävän näitä oireita.

Angioedeemaan liittyvä kurkunpään turpoaminen voi johtaa kuolemaan. Ensiaputoimenpiteisiin on ryhdyttävä välittömästi, jos kieli, äänielin tai kurkunpää turpoaa, sillä hengitystiet voivat umpeutua. Ensiaputoimenpiteisiin voi kuulua adrenaliinin antaminen ja/tai hengitysteiden pitäminen avoimina. Potilasta on seurattava tarkoin, kunnes oireet ovat hävinneet kokonaan ja pysyvästi.

Angiotensiinikonvertaasin estäjät aiheuttavat angioedeemaa keskimääräistä useammin mustaihoisilla potilailla kuin muilla potilailla. Angioedeeman riski voi olla suurentunut ACE:n estäjähoidon aikana

niillä potilailla, jotka ovat saaneet angioedeeman jostakin muusta syystä kuin ACE:n estäjähoidon seurauksena (ks. kohta 4.3).

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

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

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

Anafylaksian kaltaiset reaktiot LDL-afereesin yhteydessä

Hengenvaarallisia anafylaksian kaltaisia reaktioita on esiintynyt ACE:n estäjähoidon aikana harvinaisissa tapauksissa samanaikaisen LDL-afereesin yhteydessä, kun afereesissa on käytetty dekstraanisulfaattia. Nämä reaktiot on voitu välttää keskeyttämällä ACE:n estäjähoitoa ennen kutakin afereesia.

Anafylaksian kaltaiset reaktiot siedätyshoidon yhteydessä

Anafylaksian kaltaisia reaktioita on esiintynyt ACE:n estäjähoidon yhteydessä potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti siedätyshoitoa (jossa on käytetty esim. pistiäisten myrkyä). Nämä reaktiot on voitu välttää samoilla potilailla keskeyttämällä ACE:n estäjähoito väliaikaisesti, mutta niitä ilmeni uudelleen, jos potilas altistui vahingossa uudelleen pistiäisen myrkyille.

Maksan vajaatoiminta

ACE:n estäjähoitoon on harvinaisissa tapauksissa liittynyt oireyhtymä, joka alkaa kolestaattisesta ikteruksesta ja etenee nopeasti fulminantiksi maksanekroosiksi aiheuttaen (joskus) kuoleman. Tämän oireyhtymän mekanismia ei tunneta. Jos potilaalla ilmenee ACE:n estäjähoidon aikana ikterusta tai maksaentsyymipitoisuuksien huomattavaa suurenemista, ACE:n estäjähoito on lopetettava ja asianmukainen lääketieteellinen seuranta on aloitettava (ks. kohta 4.8).

Neutropenia/agranulosytoosi/trombosytopenia/anemia

Neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa on ilmoitettu esiintyneen ACE:n estäjähoidon aikana. Neutropeniaa esiintyy harvoin potilailla, joiden munuaistoiminta on normaalia ja joilla ei ole muita komplisoivia tekijöitä. Perindopriilin käytössä on noudatettava erittäin suurta varovaisuutta, jos potilaalla on verisuonten kollageenitauti tai jos hän käyttää immunosuppressantteja, allopurinolia tai prokaiiniamidia tai jos näitä komplisoivia tekijöitä on useita, etenkin, jos potilaan munuaistoiminta on ennestään heikentynyt. Joillekin tällaisista potilaista on kehittynyt vakava infektio, johon intensiivinen antibioottihoito ei aina ole auttanut. Valkosolumäärän säännöllinen seuranta on tarpeen, jos perindopriilia annetaan tällaisille potilaille, ja potilaita on kehoitettava ilmoittamaan kaikista infektioiden oireista (esim. kurkkukipu, kuume). Hemolyyttistä anemiaa on ilmoitettu esiintyneen satunnaisesti potilailla, joilla on synnynnäinen G-6PDH-entsyymin puutos.

Etninen tausta

ACE:n estäjät aiheuttavat angioedeemaa keskimääräistä useammin mustaihoisilla potilailla kuin muilla potilailla. Muiden ACE:n estäjien tavoin perindopriili ei välttämättä laske verenpainetta yhtä tehokkaasti mustaihoisilla potilailla kuin muilla potilailla, mikä voi johtua siitä, että reniinin vähäisen määrän prevalenssi on tässä verenpainepotilasryhmässä muita ryhmiä suurempi.

Yskä

Yskää on ilmoitettu esiintyneen ACE:n estäjien käytön yhteydessä. Tällöin yskä on yleensä kuivaa ja sitkeää ja häviää, kun hoito on lopetettu. ACE:n estäjien aiheuttama yskä on otettava huomioon yskän erotusdiagnoosin yhteydessä.

Leikkaus ja anestesia

Suurten leikkausten yhteydessä tai verenpainetta laskevan anestesia-aineen annon jälkeen perindopriili voi estää kompensoivan reniinin vapautumisen aiheuttamaa angiotensiini II:n muodostumista. Perindopriilihoito on keskeytettävä vuorokautta ennen leikkausta. Jos potilaalla esiintyy hypotensiota tämän mekanismin aiheuttamana, se voidaan korjata nestetilavuutta lisäämällä.

Seerumin kaliumpitoisuus

Seerumin kaliumpitoisuuden on havaittu suurentuneen joillakin ACE:n estäjiä, kuten perindopriilia, saaneilla potilailla. Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöihin kuuluvat munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan heikkeneminen, potilaan ikä (> 70-vuotiaat), *diabetes mellitus*, hypoaldosteronismi; muut samanaikaiset tilat, etenkin dehydraatio; akuutti sydämen dekompenzaatio, metabolinen asidoosi.

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, koska ne estävät aldosteronin vapautumista. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkalemia on kuitenkin mahdollinen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa ja/tai potilas käyttää kaliumlisää (mukaan lukien suolankorvikkeita), kaliumia säästäviä diureetteja, trimetopriimia tai kotrimoksatsolia (eli trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävää yhdistelmävalmistetta), ja etenkin jos potilas käyttää aldosteronin estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia. Jos potilas käyttää ACE:n estäjiä, kaliumia säästävien diureettien ja angiotensiinireseptorin salpaajien käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa pitää seurata (ks. kohta 4.5). Hyperkalemia voi puolestaan johtaa vakaviin, joskus kuolemaan johtaviin rytmihäiriöihin. Jos edellä mainittujen valmisteiden samanaikainen käyttö on tarpeen, on käytössä noudatettava erityistä varovaisuutta. Lisäksi seerumin kaliumpitoisuuden riittävän tiheä seuraaminen on suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Diabetespotilaat

Verensokeritasapainoa on seurattava tarkoin ACE:n estäjähoidon ensimmäisen kuukauden aikana, jos potilas on diabeetikko ja käyttää suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä tai insuliinia (ks. kohta 4.5).

Litium

Litiumin ja perindopriilin samanaikaista käyttöä ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin 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

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Diureetit

Verenpaine voi laskea voimakkaasti ACE:n estäjähoidon aloittamisen jälkeen, jos potilas käyttää diureetteja ja etenkin jos potilaalla on neste- ja/tai suolavajaus. Hypotensiivisten vaikutusten mahdollisuutta voidaan pienentää keskeyttämällä diureettihoidon, lisäämällä nesteiden ja suolan saantia ennen perindopriilihoitoa aloittamista ja aloittamalla perindopriilihoito pienellä annoksella, jota suurennetaan asteittain.

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet

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

Siklosporiini

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

Hepariini

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

Litium

Korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden ja -toksisuuden suurenemista on havaittu, kun ACE:n estäjiä on annettu samanaikaisesti litiumin kanssa. Samanaikainen tiatsididiureettien käyttö voi suurentaa litiumtoksisuuden riskiä ja voi myös voimistaa ACE:n estäjien käyttöön liittyvää suurentunutta litiumtoksisuuden riskiä entisestään. Perindopriilin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella, mutta jos yhdistelmähoito osoittautuu tarpeelliseksi, seerumin litiumpitoisuutta on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4).

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), myös asetyylisalisyylihappo > 3 g/vrk

ACE:n estäjien verenpainetta alentava vaikutus voi heikentyä, jos niitä käytetään samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien 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 ja jopa munuaisten vajaatoiminnalle, sekä saattaa suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta. Nämä vaikutukset ovat mahdollisia etenkin potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt jo ennestään. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava, ja munuaisten toiminnan seuranta on harkittava yhdistelmähoidon alkuvaiheessa sekä säännöllisin välein tämän jälkeenkin.

Verenpainelääkkeet ja vasodilataattorit

Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö perindopriilin kanssa voi tehostaa perindopriilin

verenpainetta laskevaa vaikutusta. Samanaikainen glyseryyliitrintraatin, muiden nitraattien tai muiden vasodilataattoreiden käyttö voi laskea verenpainetta entisestään.

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).

Diabeteslääkkeet

Epidemiologisten tutkimusten perusteella ACE:n estäjien ja diabeteslääkkeiden (insuliinin ja suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden) samanaikainen käyttö voi voimistaa verensokeripitoisuutta pienentävää vaikutusta ja suurentaa siten hypoglykemian riskiä. Tämä vaikutus oli todennäköisin yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Asetyyylisalisyylihappo, trombolyytit, beetasalpaajat ja nitraatit

Perindopriilia voidaan käyttää samanaikaisesti (trombolyyttinä käytetyn) asetyyylisalisyylihapon, trombolyyttien, beetasalpaajien ja/tai nitraattien kanssa.

Trisykliset masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet, anesteetit

Tiettyjen anestesia-aineiden, trisyklisten masennuslääkkeiden tai psykoosilääkkeiden ja ACE:n estäjien samanaikainen käyttö voi laskea verenpainetta entisestään (ks. kohta 4.4).

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit voivat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Kulta

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

Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

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

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

Kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli)

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

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

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

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3).

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

Imetys:

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Perindopriilihoidon aikana on havaittu seuraavia haittavaikutuksia, jotka on luokiteltu esiintymistiheyden perusteella seuraavasti:

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

Veri ja imukudos

Hemoglobiinin ja hematokriitin lasku, verihiutaleiden niukkuus, leukopenia/neutropenia ja agranulosytoosi- tai pansytopeniatapauksia on raportoitu hyvin harvoin. Potilailla, joilla on synnynnäinen G-6PDH:n puutos, on hyvin harvinaisina tapauksina raportoitu hemolyyttistä anemiamia (ks. kohta 4.4).

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

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

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: mieliala- tai unihäiriöt

Hermosto

Yleinen: päänsärky, heitehuimaus, kiertoahuimaus ja parestesiat.

Hyvin harvinainen: sekavuus.

Silmät

Yleinen: näköhäiriöt.

Kuulo ja tasapainoelin

Yleinen: tinnitus.

Sydän

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

Verisuonisto

Yleinen: hypotensio ja siihen liittyvät muut vaikutukset.

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

Tuntematon: vaskuliitti, Raynaud'n oireyhtymä.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: yskä, hengenahdistus.

Melko harvinainen: bronkospasmi.

Hyvin harvinaiset: eosinofiilinen keuhkokuume, nuha.

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, dysgeusia, ruoansulatusvaivat, ripuli ja ummetus.

Melko harvinainen: suun kuivuminen.

Hyvin harvinainen: haimatulehdus, intestinaalinen angioedeema.

Maksa ja sappi

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

Iho ja ihonalainen kudος

Yleiset: ihottuma, kutina.

Melko harvinainen: kasvojen, raajojen, huulien, limakalvojen, kielen, ääninelimen ja/tai kurkunpään angioedeema; urtikaria (ks. kohta 4.4).

Harvinainen: psoriaasin paheneminen

Hyvin harvinainen: erythema multiforme.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: lihaskouristukset.

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: munuaisten vajaatoiminta.

Hyvin harvinainen: akuutti munuaisten vajaatoiminta.

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen: impotenssi.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: astenia.

Melko harvinainen: hikoilu.

Tutkimukset

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

Kliiniset tutkimukset

EUROPA-tutkimuksen satunnaistetun jakson aikana kirjattiin vain vakavat haittatapahtumat. Vakavia haittatapahtumia ilmeni potilailla harvoin: 16:lla (0,3 %) 6 122:sta perindopriilia saaneesta potilaasta ja 12:lla (0,2 %) 6 107:stä lumelääkettä saaneesta potilaasta. Perindopriiliryhmässä hypotensiota havaittiin 6 potilaalla, angioedeemaa 3 potilaalla ja äkillinen sydämenpysähdys yhdellä potilaalla. Perindopriiliryhmässä useampi potilas lopetti hoidon yskän, hypotension tai muun intoleranssin takia kuin lumelääkeryhmässä (6,0 % vs. 2,1 %, n = 366 vs. n = 129).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

Yliannostusta koskevaa tietoa on ihmisten osalta saatavilla vain vähän. ACE:n estäjien yliannostukseen liittyviä oireita voivat olla hypotensio, verenkiertosokki, elektrolyytihäiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, takykardia, palpitaatio, bradykardia, heitehuimaus, ahdistuneisuus ja yskä.

Yliannostustapauksissa suositellaan fysiologisen keittosuolaliuoksen antoa laskimoon. Jos hypotensiota ilmenee, potilas on asetettava ns. sokkiasentoon. Angiotensiini II -infuusiota ja/tai katekoliamiinin antamista laskimoon voidaan myös harkita, jos niitä on saatavilla. Perindopriili voidaan poistaa systeemisestä verenkierrosta hemodialyysin avulla (ks. kohta 4.4). Tahdistinhoitoa voidaan käyttää, jos potilaalla on hoitoon vastaamaton bradykardia. Vitaalitoimintoja sekä seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinipitoisuutta on seurattava jatkuvasti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ACE:n estäjät, ATC-koodi: C09A A04.

Perindopriili estää angiotensiinikonvertaasientsyymiä (ACE), jonka vaikutuksesta angiotensiini I muuttuu angiotensiini II:ksi. Konvertaasientsyymi eli kinaasi on eksopeptidaasi, joka mahdollistaa angiotensiini I:n muuttumisen verisuonia supistavaksi angiotensiini II:ksi sekä aikaansaa verisuonia laajentavan bradykiniinin hajoamisen inaktiiviseksi heptapeptidiksi. ACE:n eston vaikutuksesta angiotensiini II:n pitoisuus plasmassa pienenee, minkä seurauksena plasman reniiniaktiivisuus lisääntyy (negatiivinen vaikutus reniinin vapautumiseen estyy) ja aldosteronin eritysvähenee. Koska ACE inaktivoi bradykiniiniä, ACE:n esto johtaa myös verenkierrossa olevan ja paikallisen kallikreiniiniinijärjestelmän aktiivisuuden lisääntymiseen (ja aktivoi siten myös prostaglandiiniinijärjestelmän). On mahdollista, että ACE:n estäjien verenpainetta laskeva vaikutus perustuu osaksi tähän mekanismiin, joka voi myös osittain olla syynä ACE:n estäjien tiettyihin haittavaikutuksiin (esim. yskään).

Perindopriilin farmakologiset vaikutukset perustuvat sen aktiiviseen metaboliittiin, perindopriilaattiin. Muilla metaboliiteilla ei ole ACE:n estovaikutusta *in vitro*.

Hypertensio

Perindopriili on tehokas niin lievän, keskivaikean kuin vaikeankin hypertension hoidossa. Se laskee sekä systolista että diastolista verenpainetta niin makuu- kuin seisoma-asennossakin. Perindopriili heikentää ääreisvastusta ja alentaa näin systeemistä verenpainetta. Tämän vaikutuksen myötä perifeerinen verenvirtaus lisääntyy vaikuttamatta sydämen syketiheyteen. Munuaisverenkierto lisääntyy ja glomerulusten suodatusnopeus (GFR) pysyy yleensä muuttumattomana.

Verenpainetta laskeva vaikutus on voimakkaimmillaan 4–6 tunnin kuluttua kerta-annoksen ottamisesta ja kestää vähintään 24 tuntia. Jäännösvaikutus ennen seuraavaa vuorokausiannosta on noin 87–100 % enimmäisvaikutuksesta.

Verenpaine laskee nopeasti. Jos potilas saa vasteen perindopriilihoitoon, verenpaine normalisoituu kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta, ja lääkkeen verenpainetta laskeva vaikutus ei heikkene jatkuvan käytön seurauksena.

Lääkehoidon keskeyttäminen ei aiheuta rebound-hypertensiota.

Perindopriili vähentää sydämen vasemman kammion liikakasvua.

Perindopriilillä on todettu verisuonia laajentava vaikutus ihmisillä. Se lisää isojen valtimoiden elastisuutta ja pienentää pienten valtimoiden media/luumen-suhdetta.

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

Stabiili sepelvaltimotauti

EUROPA-tutkimus oli kansainvälinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu kliininen monikeskustutkimus, joka kesti 4 vuotta. 12 218 yli 18-vuotiasta potilasta satunnaistettiin saamaan joko 8 mg perindopriilia (n = 6 110) tai lumelääkettä (n = 6 108).

Tutkimuspotilailla oli näyttöä sepelvaltimotaudista, mutta ei kuitenkaan näyttöä sydämen vajaatoiminnan kliinisistä merkeistä. Kaikkiaan 90 % potilaista oli aiemmin sairastanut sydäninfarktin ja/tai heille oli tehty sepelvaltimon revaskularisaatio. Suurin osa potilaista sai tutkimuslääkitystä tavanomaisen hoidon lisänä. Tavanomaiseen hoitoon sisältyi trombosyyttiaggregaation estäjiä, lipidilääkkeitä ja beetasalpaajia.

Tehokkuuden pääkriteeri koostui seuraavista tekijöistä: kardiiovaskulaarikuolleisuus, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti ja/tai sydämenpysähdys, jonka jälkeen potilas onnistuttiin elvyttämään. Perindopriilihoito annoksella 8 mg kerran vuorokaudessa pienensi ensisijaisen päätetapahtuman esiintyvyyttä merkittävästi ja absoluuttisesti 1,9 % (suhteellisen riskin pienentyminen 20 %, luottamusväli [CI] 95 % [9,4; 28,6], p < 0,001). Potilailla, jotka olivat sairastaneet sydäninfarktin ja/tai joille oli tehty revaskularisaatio, ensisijaisen päätetapahtuman esiintyvyys pieneni absoluuttisesti 2,2 % lumelääkeryhmään verrattuna, mikä vastaa suhteellisen riskin pienemistä 22,4 %:lla (luottamusväli [CI] 95 % [12,0; 31,6], p < 0,001).

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 kardiiovaskulaarisia 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 kardiiovaskulaarisiiin 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 estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Pediatriset potilaat

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

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

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

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

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

Turvallisuus oli perindopriilin tunnetun turvallisuusprofiilin mukainen.

5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen perindopriili imeytyy nopeasti ja maksimipitoisuus saavutetaan tunnin kuluttua annoksesta. Biologinen hyötyosuus on 65–70 %. Noin 20 % imeytyneestä perindopriiliannoksesta muuttuu aktiiviseksi metaboliitiksi, perindopriilaatiksi. Lisäksi perindopriililla on 5 inaktiivista metaboliittia. Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on yksi tunti. Perindopriilaatin enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan 3–4 tunnin kuluessa.

Koska ruokailu vähentää perindopriilin muuttumista perindopriilaatiksi ja siten myös lääkkeen biologista hyötyosuutta, perindopriilin vuorokausiannos olisi otettava kerta-annoksena ennen aamiaista. Vapaan perindopriilaatin jakautumistilavuus on noin 0,2 l/kg. Proteiineihin sitoutuminen on vähäistä (alle 30 % perindopriilaatista sitoutuu angiotensiinikonvertaasientsyymiin), mutta se riippuu pitoisuudesta. Perindopriilaatti poistuu elimistöstä virtsan mukana, ja verenkierrossa vapaana olevan fraktion puoliintumisaika on noin 3–5 tuntia. Angiotensiinikonvertaasiin sitoutuneen perindopriilaatin dissosiaation seurauksena tehokas eliminaation puoliintumisaika on 25 tuntia. Toistuvassa käytössä vakaan tilan farmakokineettiset ominaisuudet saavutetaan neljän vuorokauden kuluessa. Toistuvan käytön jälkeen ei ole havaittu perindopriilin kumuloitumista.

Perindopriilaatin eliminaatio on hidastunut vanhuksilla ja sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä annostusta on syytä muuttaa vajaatoiminnan vaikeusasteen mukaan (kreatiniinipuhdistuman perusteella).

Perindopriilaatti voidaan poistaa verenkierrosta dialyysin avulla, jolloin puhdistuma on 70 ml/min. Maksakirroosi vaikuttaa perindopriilin farmakokineetiikkaan siten, että kantamolekyylin maksapuhdistuma vähenee puoleen. Muodostuvan perindopriilaatin määrä ei kuitenkaan muutu, joten annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaisissa oraalista toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa rotilla ja apinoilla haitat kohdistuivat munuaisiin, mutta vauriot olivat palautuvia. Mutageenisuutta ei ole havaittu *in vitro*- eikä *in vivo*-tutkimuksissa.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa (rotta, hiiri, kaniini ja apina) ei havaittu alkiotoksisia eikä teratogeenisiä vaikutuksia. ACE:n estäjien ryhmään kuuluvien lääkkeiden on kuitenkin havaittu vaikuttavan haitallisesti sikiön myöhäisvaiheen kehitykseen. Kanineilla ja muilla jysijöillä nämä vaikutukset aiheuttavat sikiökuolemia ja synnyttäisiä poikkeavuuksia (munuaisvaurioita) sekä lisäävät peri- ja postnataali kuolleisuutta.

Karsinogeenisuutta ei ole havaittu rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaisissa tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E 460)
Natriumvetykarbonaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti (E 572)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pahvipakkaukseen pakattu läpipainopakkaus (PVC/PE/PVDC/Al), jossa on 7, 14, 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

24177

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.11.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.8.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.4.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Perindopril ratiopharm 8 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 8 mg tertiärt butylaminsalt av perindopril, vilket motsvarar 6,68 mg perindopril.

Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 137,33 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit, rund, lätt 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.

Stabil kranskärlssjukdom

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 (särskilt vid 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, särskilt 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. Senare doser av perindopril ska justeras 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 1).

Stabil kranskärlssjukdom

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

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

Dosanpassning vid nedsatt njurfunktion

Dosen till patienter med nedsatt njurfunktion ska baseras på kreatininclearance enligt vad som anges i nedanstående tabell 1.

Tabell 1: Dosanpassning vid nedsatt njurfunktion

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

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

Dosanpassning vid nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot övriga ACE-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).

4.4 Varningar och försiktighet

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

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

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

Stabil kranskärlsjukdom

Om en episod av instabil *angina pectoris* (oberoende av svårighetsgrad) inträffar under den första månaden med perindoprilbehandling bör nyttan i förhållande till risken noga 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 nedsatt njurfunktion. 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 kan orsaka hos dessa patienter hjärtinfarkt eller störningar i den cerebrovaskulära cirkulationen.

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

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

Aorta- och mitralklaffstenos/hypertrof kardiomyopati

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

Nedsatt njurfunktion

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

Hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt kan hypotoni som resulterat 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 ökning av blodurea och serumkreatinin observerats. Dessa öningar har vanligtvis varit reversibla vid avbrytande av behandlingen. Detta 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 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 en 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 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.

Överkänslighet/angioödem

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

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

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

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

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

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

Anafylaktoida reaktioner under LDL-aferes

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

Anafylaktoida 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-hämmandebehandlingen, men 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 i vissa fall. Syndromets mekanism är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som utvecklar gulsot eller en betydande ökning av leverenzymnivåerna ska avbryta sin ACE-hämmandebehandling 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 kollagen kärlsjukdom, immunsuppressiv terapi eller en behandling med allopurinol eller prokainamid, eller om flera komplicerande faktorer förekommer samtidigt – särskilt om patientens njurfunktion är nedsatt. 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 rapportera alla eventuella tecken på infektion (t.ex. ont i halsen, feber) till sina läkare. Sporadiska fall av hemolytisk anemi har rapporterats hos patienter med medfödd G6PDH-brist.

Etnisk bakgrund

Frekvensen av angioödem orsakat av ACE-hämmare är högre hos svarta än hos icke-svarta patienter. Perindopril kan, i likhet med andra ACE-hämmare, vara mindre effektiv för blodtryckssänkning hos svarta personer än hos icke-svarta. Detta kan möjligen bero på en högre prevalens av låga reninivåer hos den svarta hypertoni populationen.

Hosta

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

Kirurgi och 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 ska avbrytas ett dygn före det kirurgiska ingreppet. Om hypotoni uppstår och bedöms bero på ovan nämnda mekanism, kan den korrigeras med volymökning.

Serumkalium

Förhöjningar av serumkalium har observerats hos en del patienter behandlade med ACE-hämmare, inklusive perindopril. Riskfaktorer för att utveckla hyperkalemi inkluderar njurinsufficiens, försämring av njurfunktionen, ålder (> 70 år), *diabetes mellitus*, hypoaldosteronism, övriga samtidiga tillstånd (särskilt dehydrering), akut hjärtdekomensation och metabolisk acidosis.

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi, eftersom de blockerar frisättningen av aldosteron. Hos patienter med normal njurfunktion är denna effekt vanligen inte av betydelse. Hyperkalemi är dock möjligt hos patienter med nedsatt njurfunktion och/eller hos patienter som tar kaliumtillskott (inklusive saltersättningsmedel med kalium), kaliumsparande diuretika, trimetoprim eller kotrimoxazol (d.v.s. något kombinationspreparat med trimetoprim och sulfametoxazol), och särskilt hos patienter som tar aldosteronhämmande medel eller angiotensinreceptorblockerare (ARB). Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptor-blockerande medel ska användas med försiktighet hos patienter som tar ACE-hämmare och serumkalium samt njurfunktion ska följas upp (se avsnitt 4.5).

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

Diabetespatienter

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

Litium

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

Graviditet

Behandling med ACE-hämmare bör inte påbörjas under en graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses absolut nödvändig, bör patienter som planerar en graviditet byta till någon alternativ hypertonibehandling 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

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

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Diuretika

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

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättningsmedel med kalium

Trots att serumkalium i allmänhet bibehålls inom normala gränser kan hyperkalemi förekomma hos en

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

Ciklosporin

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

Heparin

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

Litium

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

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

När ACE-hämmare används samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (d.v.s. acetylsalicylsyra vid antiinflammatorisk dosregim, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAIDs), kan den blodtryckssänkande effekten försvagas. Samtidig användning av ACE-hämmare och NSAIDs kan leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion (inklusive akut njursvikt) och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter vars njurfunktion är nedsatt redan innan. Patienterna ska vara tillräckligt hydrerade och övervägande bör göras att övervaka njurfunktionen efter påbörjad samtidig behandling, samt periodvis därefter.

Antihypertensiva medel och käravidgande medel

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

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

Antidiabetika

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

Acetylsalicylsyra, trombolytika, betablockerare, nitrater

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

Tricykliska antidepressiva medel, antipsykotika, anestetika

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

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan reducera den antihypertensiva effekten hos ACE-hämmare.

Guld

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

Läkemedel som ökar risken för angioödem

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

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

Kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

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

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

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

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

Amning:

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

| |
|--|
| mycket vanliga ($\geq 1/10$) |
| vanliga ($\geq 1/100 - < 1/10$) |
| mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$) |
| sällsynta ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$) |
| mycket vanliga ($< 1/10\ 000$) |
| ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data) |

Blodet och lymfsystemet

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

Metabolism och nutrition

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

Psykiska störningar

Mindre vanliga: humör- eller sömnstörningar

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk, yrsel, svindel, parestesier

Mycket sällsynta: förvirring

Ögon

Vanliga: synstörningar

Öron och balansorgan

Vanliga: tinnitus

Hjärtat

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

Blodkärl

Vanliga: hypotoni och effekter relaterade till hypotoni

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

Ingen känd frekvens: vaskulit, Raynauds fenomen

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: hosta, andnöd

Mindre vanliga: bronkospasmer

Mycket sällsynta: eosinofil pneumoni, snuva

Magtarmkanalen

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

Mindre vanliga: muntorrhet

Mycket sällsynta: pankreatit, intestinalt angioödem

Lever och gallvägar

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

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: hudutslag, klåda

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

Sällsynta: förvärrad psoriasis

Mycket sällsynta: *erythema multiforme*

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: muskelkramper

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: nedsatt njurfunktion

Mycket sällsynta: akut njursvikt

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: impotens

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: asteni

Mindre vanliga: svettning

Undersökningar

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

Kliniska prövningar

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Endast begränsade data är tillgängliga från överdosering hos människor. Symtom förknippade med en överdosering av ACE-hämmare kan inkludera hypotoni, cirkulatorisk chock, elektrolytstörningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, hjärtklappning, bradykardi, yrsel, ångest och hosta.

Den rekommenderade behandlingen vid fall av överdosering är intravenös infusion av fysiologisk

natriumkloridlösning. Om hypotoni inträffar ska patienten placeras i chockläge. Om tillgängligt, kan behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer också övervägas. Perindopril kan avlägsnas från cirkulationen genom hemodialys (se avsnitt 4.4). Pacemakerbehandling är indicerad för behandlingsresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer ska övervakas kontinuerligt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

Hypertoni

Perindopril är effektivt vid behandling av både mild, måttlig och svår hypotoni. Läkemedlet åstadkommer en reduktion av både det systoliska och det diastoliska blodtrycket i såväl ryggläge som stående. Perindopril reducerar det perifera vaskulära motståndet, vilket leder till blodtryckssänkning. En följd därav är ökat perifert blodflöde utan någon effekt på hjärtfrekvensen. Det renala blodflödet ökar i allmänhet medan den glomerulära filtreringshastigheten (GFR) normalt förblir oförändrad.

Den antihypertensiva aktiviteten är som störst mellan 4 och 6 timmar efter en engångsdos och varar i åtminstone 24 timmar. Daleffekten inför följande dos är ungefär 87–100 % av toppeffekten.

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

Ett avbrytande av behandlingen leder inte till någon reboundeffekt.

Perindopril reducerar vänsterkammarhypertrofi.

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 diuretikan.

Stabil kranskärlssjukdom

EUROPA-studien var en internationell, randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad klinisk multicenterstudie som pågick i 4 år. 12 218 patienter över 18 år randomiserades till 8 mg perindopril (n = 6 110) eller placebo (n = 6 108).

De deltagande patienterna hade fastställd kranskärlssjukdom, men inga kliniska tecken på hjärtsvikt.

Sammantaget hade 90 % av patienterna genomgått en hjärtinfarkt och/eller revaskulariserande behandling. De flesta patienterna fick studiemedicineringen som tillägg till en konventionell behandling med trombocythämmare, lipidsänkare och betablockerare.

Det primära effektmåttet var kombinationen av kardiovaskulär mortalitet, icke-fatal hjärtinfarkt och/eller 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.

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

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

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

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och biverkningar och allvarliga biverkningar av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebo-gruppen.”

Pediatrisk population

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

I en öppen, icke-jämförande klinisk studie på 62 hypertensiva barn i åldern 2 till 15 år med en glomerulär filtrationshastighet på > 30 ml/min/1,73 m² fick patienterna i genomsnitt 0,07 mg/kg perindopril. Dosen anpassades individuellt enligt patientprofil och blodtryckssvar upp till en maximal dos på 0,135 mg/kg/dag.

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

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

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

Säkerheten överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för perindopril.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorptionen av perindopril efter oral administrering är snabb och maximal koncentration uppnås inom 1 timme. Biotillgängligheten ligger på 65–70 %. Omkring 20 % av den totala mängden

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

Eftersom föda minskar omvandlingen till perindoprilat och därmed biotillgängligheten, ska Perindopril ratiopharm tas en gång dagligen på morgonen före frukost. Distributionsvolymen för obundet perindoprilat är ungefär 0,2 l/kg. Proteinbindningen är låg (bindning av perindoprilat till angiotensinkonverterande enzym är lägre än 30 %) och koncentrationsberoende. Perindoprilat elimineras i urinen och halveringstiden för den obundna fraktionen är ungefär 3 till 5 timmar. Eliminationsfasens halveringstid för perindoprilat bundet till angiotensinkonvertasenzym är 25 timmar och steady-state uppnås inom 4 dygn. Efter upprepad administrering har ingen ackumulation av perindopril observerats.

Eliminationen av perindoprilat är nedsatt hos äldre och hos patienter med hjärt- eller njursvikt. Dosanpassning vid njurinsufficiens ska utföras baserat på graden av funktionsnedsättning (kreatininclearance).

Perindoprilat kan avlägsnas ur cirkulationen med hjälp av dialys, varvid clearance är 70 ml/min. Levercirros inverkar på kinetiken hos perindopril och leverclearancen reduceras då till hälften. Mängden av perindoprilat som bildas är dock inte reducerad och därför krävs ingen dosanpassning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I de kroniska orala toxicitetsstudierna (råtta och apa) har målorganet varit njurarna, med reversibel skada som följd. Ingen mutagenicitet har observerats i *in vitro*- eller *in vivo*-studier.

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

Ingen karcinogenicitet har observerats i långtidsstudier på råtta och mus.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterskivor (PVC/PE/PVDC/Al) i pappkartonger med 7, 14, 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

24177

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.11.2008
Datum för den senaste förnyelsen: 1.8.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.4.2020