

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Perindopril Krka 8 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 8 mg perindopriilin tertiäristä butyyliamiinisuolaa, mikä vastaa 6,68 mg:aa perindopriilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi
137,33 mg laktoosimonohydraattia/tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pyöreä, hieman kaksoiskupera reunoistaan viistottu tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre.

Tabletti voidaan puolittaa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio
Hypertension hoito.

Vakaassa tilassa oleva 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 potilaan ominaisuudet (ks. kohta 4.4) ja hoidon vaikutus verenpaineeseen.

Kohonnunt verenpaine:
Perindopril Krka -valmistetta voidaan käyttää joko yksinään tai yhdistettynä johonkin toiseen verenpainetta alentavien lääkkeiden ryhmään kuuluvaan valmisteeseen (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Suosittelun aloitusannos on 4 mg kerran vuorokaudessa aamulla.

Verenpaine voi laskea voimakkaasti ensimmäisen annoksen jälkeen henkilöillä, joilla reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on erityisen aktiivinen (renovaskulaarinen hypertensio, suola- tai

nestevajaus, sydämen dekompenzaatio tai vaikea hypertensio). Näiden potilaiden hoito tulee aloittaa 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 varovaisuutta, koska näillä potilailla voi olla suola- ja/tai nestevajasta.

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

Hypertensiopotilailla, joiden diureettilääkitystä ei voida keskeyttää, perindopriilihoito tulee aloittaa 2 mg:n annoksella. Munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumtasoa tulee seurata. Seuraava perindopriiliannos tulee määrittellä verenpaineessa todetun vasteen mukaisesti. Tarvittaessa diureettilääkitys voidaan aloittaa uudelleen.

Iäkkäillä potilailla aloitusannos on 2 mg, annosta nostetaan asteittain 4 mg:aan kuukauden kuluttua ja tarvittaessa 8 mg:aan munuaistoiminnasta riippuen (ks. alla oleva taulukko).

Vakaassa tilassa oleva sepelvaltimotauti:

Suosittelu aloitusannos on 4 mg perindopriilia kerran päivässä kahden viikon ajan, jonka jälkeen annos voidaan nostaa 8 mg:aan kerran päivässä riippuen munuaisten toiminnasta ja jos 4 mg:n annos on hyvin siedetty.

Iäkkäillä potilailla aloitusannos on 2 mg kerran päivässä ensimmäisen viikon ajan, ja 4 mg kerran päivässä toisen hoitoviikon ajan, jonka jälkeen annos voidaan nostaa 8 mg:aan kerran päivässä riippuen munuaisten toiminnasta (ks. taulukko 1: Suositeltu annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastaville). Annosta tulee suurentaa vain, jos edellinen (alhaisempi) annos on ollut hyvin siedetty.

Erityisryhmät:

Annosten sovittaminen munuaisten vajaatoiminnassa

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annos tulee säätää kreatiniinipuhdistuman mukaan, kuten alla olevassa taulukossa 1 on määritelty:

Taulukko 1: Annoksen sovittaminen munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Suosittu annos
$CICR \geq 60$	4 mg/vrk
$30 < CICR < 60$	2 mg/vrk
$15 < CICR < 30$	2 mg joka toinen päivä
Hemodialyysihoitoa saavat potilaat* $CICR < 15^*$	2 mg dialyysipäivinä

* Perindopriiliannoksen dialyysipuhdistuma on 70 ml/min. Hemodialyysihoitoa saavien potilaiden tulisi ottaa 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.

Siksi perindopriilin käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella.

Antotapa:

Suun kautta.

Perindopriili suositellaan otettavaksi kerran päivässä aamuisin ennen aamupalaa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai mille tahansa muulle ACE:n estäjälle
- Aiemmin esiintynyt angioedeema, joka on liittynyt aiempaan hoitoon ACE:n estäjillä (ks. kohta 4.4)
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Perindopril Krka -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Perindopril Krka -hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteannoksen 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

Vakaassa tilassa oleva sepelvaltimotauti

Jos ensimmäisen perindopriilihoitokuukauden kuluessa esiintyy epästabili angina pectoris -episodi (lievä tai vakava), tulee tehdä huolellinen hyöty/riski-analyysi ennen kuin hoitoa jatketaan.

Hypotensio

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa verenpaineen laskua. Oireinen hypotensio on harvinainen komplisoitumatonta hypertensiota sairastavilla. Se ilmenee todennäköisemmin potilailla, joilla on diureettihoidosta, vähäsuolaisesta ruokavaliosta, dialyysistä, ripulista tai oksentelusta aiheutuva hypovolemia sekä potilailla, joilla on vaikea reniini riippuvainen hypertensio (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Oireista verenpaineen laskua on havaittu potilailla, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta, johon voi liittyä munuaisten vajaatoiminta. Tällaista esiintyy todennäköisemmin vaikea-asteista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla, mitä kuvastaa suurten ns. loop-diureettiannosten käyttö, hyponatremia tai toiminnallinen munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, joilla oireisen hypotension riski on suurentunut, hoidon aloittaminen ja annostuksen muutokset suositellaan tehtäväksi lääkärin tarkassa valvonnassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Samanlainen varovaisuus on tarpeen iskeemistä sydäntautia tai aivoverisuonisairautta sairastavien potilaiden hoidossa, jolloin verenpaineen liiallinen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivoverenkiertohäiriöön.

Jos potilaalle ilmaantuu hypotensiota, hänet on asetettava selinmakuulle ja tarvittaessa on aloitettava infuusio laskimoon annettavalla 9 mg/ml (0,9 %) fysiologisella keittosuolaliuoksella. Tilapäinen verenpaineen lasku ei estä hoidon jatkamista seuraavilla annoksilla (joiden antamista voidaan tavallisesti jatkaa ilman ongelmia), kun verenpaine on palautunut normaaliksi nestetilavuuden lisääntytyä.

Joillakin kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla, joiden verenpaine on normaali tai alhainen, perindopriili voi laskea verenpainetta entisestään. Tällainen vaikutus voidaan ennakoida eikä sen

esiintyminen tavallisesti edellyttä hoidon lopettamista. Jos hypotensio muuttuu oireiseksi, voi olla syytä pienentää annostusta tai lopettaa perindopriilihoito.

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.

Aortta- ja hiippaläpän ahtauma, hypertrofinen kardiomyopatia

Perindopriilia, kuten muitakin ACE:n estäjiä, on annettava varoen potilaille, joilla on hiippaläpän ahtauma ja vasemman kammion ulosvirtaus on heikentynyt (esim. aortan ahtauma tai hypertrofinen kardiomyopatia).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/minuutissa) perindopriilihoidon aloitusannos on sovitettava kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. kohta 4.2) ja sen jälkeen saadun hoitovasteen perusteella. Munuaissairauksia sairastavien potilaiden hoidon on syytä käsitellä seerumin kaliumpitoisuuden ja kreatiniinipitoisuuden seuraaminen säännöllisin väliajoin (ks. kohta 4.8).

Oireista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla ACE:n estäjähoidon aloittamiseen liittyvä hypotensio saattaa lisätä jonkin verran munuaisten toiminnan heikkenemistä. Tällaisissa tilanteissa on raportoitu akuuttia, yleensä korjautuvaa, munuaisten vajaatoimintaa.

Osalla ACE:n estäjillä hoitoa saaneista potilaista, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan jäljellä olevan munuaisen valtimon ahtauma, on havaittu veren urea-arvojen ja seerumin kreatiniiniarvojen suurenemista, joka on tavallisesti korjautunut hoidon lopettamisen jälkeen. Tämä on erityisen todennäköistä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Jos potilaalla on munuaissuoniperäinen hypertensio, siihen liittyy vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riskin suureneminen. Tällaisten potilaiden hoito on aloitettava pienellä annostuksella lääkärin tarkassa seurannassa ja heidän annostustaan on titrattava varoen. Koska diureettihoito saattaa edistää edellä mainittuja tiloja, sen käyttö on lopetettava ja munuaisten toimintaa on seurattava perindopriilihoidon ensimmäisten viikkojen aikana.

Osalla verenpainetautipotilaista, joilla ei ollut havaittavissa aiemmin kehittyneitä munuaissuoniperäistä sairautta, on havaittu veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista, useimmiten vähäistä ja ohimenevää – erityisesti samanaikaisen diureettihoitoon yhteydessä. Tämä on kuitenkin todennäköisempää, jos potilaalla on aiemmin ollut munuaisten vajaatoimintaa. Annosta saattaa olla syytä pienentää ja/tai diureettihoito ja/tai perindopriilihoito voi olla syytä lopettaa.

Hemodialyysiiä saavat potilaat

Anafylaktoidisia reaktioita on ilmoitettu potilailla, jotka saavat samanaikaisesti hemodialyysiiä high-flux-kalvoja käyttäen sekä ACE:n estäjähoitoa. Näillä potilailla on harkittava erityyppisen dialyysikalvon käyttöä tai muuhun verenpainelääkkeiden luokkaan kuuluvan lääkityksen käyttämistä.

Munuaisen siirto

Perindopriilin antamisesta munuaisen siirrossa äskettäin olleille potilaille ei ole kokemusta.

Yliherkkyys/angioedeema

Kasvojen, raajojen, huulten, limakalvojen, kielen, äänielinten ja/tai kurkunpään angioedeemaa on raportoitu harvinaisina tapauksina ACE:n estäjähoitoa, myös perindopriiliä, saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Sitä saattaa esiintyä missä tahansa hoidon vaiheessa. Tällaisissa tapauksissa perindopriilihoito on lopetettava välittömästi ja asianmukainen seuranta aloitettava ja sitä on jatkettava siihen saakka, kunnes oireet ovat täysin hävinneet. Kasvojen ja huulten alueelle rajoittunut turvotus häviää tavallisesti ilman hoitoa, vaikka antihistamiinien on todettu lievittävän näitä oireita.

Kurkunpään turvotukseen liittyvä angioedeema voi johtaa kuolemaan. Koska kielen, äänielinten tai kurkunpään turvotukseen liittyy hengitysteiden tukkeutumisen riski, ensiavun antaminen on aloitettava välittömästi. Ensihoitona voidaan antaa adrenaliinia ja/tai varmistaa hengitysteiden pysyminen avoimena. Potilas on pidettävä lääkärin tarkassa seurannassa, kunnes oireet ovat varmasti hävinneet täysin.

Potilailla, joilla on aiemmin ilmennyt ACE:n estäjähoitoon liittymätön angioedeema, voi olla suurentunut angioedeemariski ACE:n estäjähoidon aikana (ks. kohta 4.3).

Suoliston angioedeemaa on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä. Näillä potilailla esiintyi vatsakipua (pahointoiminnan tai oksentelun kanssa tai niitä ilman); joissakin tapauksissa tilaa ei edeltänyt kasvojen angioedeema, ja C1-esteraasipitoisuudet olivat normaaleja. Angioedeema todettiin tutkimusmenetelmillä, kuten vatsa-alueen TT-kuvauksella, ultraäänitutkimuksella tai kirurgisen operaation yhteydessä, ja oireet hävisivät, kun hoito ACE:n estäjällä lopetettiin. Suoliston angioedeema tulisi sisällyttää ACE:n estäjällä hoidetun potilaan vatsakivun erotusdiagnoosiin.

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriliä ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitriliä ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteen kanssa 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.

Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin aikana

Dekstraanisulfaatin kanssa tehdyn LDL-afereesin aikana on harvoin ilmoitettu henkeä uhkaavia anafylaktoidisia reaktioita ACE:n estäjillä hoitoa saaneilla potilailla. Nämä reaktiot voidaan välttää keskeyttämällä hoito ACE:n estäjillä tilapäisesti ennen kutakin LDL-afereesihoitokertaa.

Anafylaktoidiset reaktiot siedätyshoidon aikana

Siedätyshoidon (esim. *Hymenoptera*-myrkyllä) aikana ACE:n estäjillä hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt anafylaktoidisia reaktioita. Nämä reaktiot voitiin välttää keskeyttämällä hoito ACE:n estäjillä tilapäisesti, mutta ne ilmenivät uudelleen tahattoman uudelleenaltistuksen yhteydessä.

Maksan vajaatoiminta

ACE:n estäjähoitoa saaneille potilaille on harvoin liittynyt oireyhtymä, joka alkaa kolestaattisena keltaisuutena ja etenee voimakasoireiseksi maksanekroosiksi ja (toisinaan) johtaa kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismia ei tunneta. Kun keltaisuutta tai maksaentsyymien selkeää nousua ilmenee, hoito ACE:n estäjillä on keskeytettävä ja potilas on pidettävä asianmukaisessa lääkärin valvonnassa (ks. kohta 4.8).

Neutropenia/agranulosytoosi/trombosytopenia/anemia

ACE:n estäjiä saavilla potilailla on raportoitu neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa. Neutropenia on harvinainen potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali ja joilla ei ole muita komplikaatioita aiheuttavia tekijöitä. Perindopriilia on käytettävä erittäin varovasti systeemistä sidekudossairautta sairastavilla tai hoitoa immunosuppressiivisilla lääkkeillä, allopurinolilla tai prokaiiniamidilla saavilla sekä minkä tahansa näiden komplisoivien tekijöiden yhdistelmän ilmetessä erityisesti, jos potilaalla on aiemmin todettu munuaisten vajaatoiminta. Osalle potilaista on kehittynyt vakavia infektioita, joihin tehokas antibioottihoito ei osassa tapauksista tehonnut. Jos perindopriilia annetaan tällaisille potilaille, veren valkosolujen määrää suositellaan seurattavaksi säännöllisin väliajoin ja potilaita on kehoitettava ilmoittamaan infektion merkeistä (esim. kurkkukipu ja kuume).

Rotu

ACE:n estäjien aiheuttamaa angioedeemaa esiintyy enemmän mustaihoisilla potilailla kuin muilla väestöryhmillä. Muiden ACE:n estäjien tavoin myös perindopriilin verenpainetta alentava teho saattaa olla heikompi mustaihoisilla kuin muilla väestöryhmillä mahdollisesti sen vuoksi, että matalan reniinipitoisuuden esiintyvyys on suurempi mustaihoisella verenpainetauti sairastavalla väestöllä.

Yskä

Yskän esiintymistä on ilmoitettu ACE:n estäjähoidon aikana. Yskä on tyypillisesti kuivaa, sitkeää ja häviää lääkityksen lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjien aiheuttama yskä on huomioitava tehtäessä yskän erotusdiagnoosia.

Leikkaus/yleisanestesia

Suurten leikkausten yhteydessä tai verenpainetta alentavan nukutusaineen annon jälkeen perindopriili voi estää kompensoivan reniinin vapautumisen aiheuttamaa angiotensiini II:n muodostumista. Hoito on keskeytettävä vuorokautta ennen leikkausta. Jos matalaa verenpainetta esiintyy ja sen epäillään johtuvan tästä mekanismista, se voidaan korjata volyymilisäyksellä.

Hyperkalemia

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, koska ne estävät aldosteronin vapautumista. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöitä ovat munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan heikkeneminen, ikä (> 70 vuotta), diabetes mellitusta, samanaikaiset tapahtumat, kuten kuivuminen, akuutti sydämen dekompenzaatio, metabolinen asidoosi ja samanaikainen kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolakorvikkeiden käyttö sekä muiden seerumin kaliumpitoisuutta lisäävien lääkkeiden (esim. hepariini, trimetopriimi tai kotrimoksatsoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksatsoli) ja erityisesti aldosteronin estäjien tai angiotensiinireseptorin salpaajien samanaikainen käyttö. Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö voi johtaa huomattavaan seerumin kaliumpitoisuuden kohoamiseen, erityisesti munaisten 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. Jos edellä mainittujen lääkkeiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä, niitä tulee käyttää varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.5).

Diabetespotilaat

Suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä tai insuliinia saavien diabeetikkojen verensokeritasoa on seurattava tarkoin ensimmäisen kuukauden ajan ACE:n estäjähoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Litium

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

Kaliumia säästävät lääkkeet, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet

Perindopriilin ja kaliumia säästävien lääkkeiden, kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttöä yhdistelmänä ei yleisesti ottaen suositella (ks. kohta 4.5).

Primaari aldosteronismi

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

Laktoosi

Perindopril Krka -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Natrium

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

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa 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).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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).

Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkkeet

Eräät lääkeaineet tai terapeuttiset luokat voivat lisätä hyperkalemian ilmaantumista: aliskireeni, kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II-reseptorin salpaajat, ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet, hepariinit, immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi, kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli). Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää hyperkalemian vaaraa.

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

Aliskireeni

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

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 anafylaktisten reaktioiden riski on lisääntynyt (ks. kohta 4.3). Jos tällaisia hoitoja tarvitaan, on harkittava toisentyypisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.

Sakubitrili/valsartaani

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

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 angiotensiini-reseptorin salpaajan käyttö

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

Rasekadotrili

ACE:n estäjien (esim. perindopriilin) tiedetään aiheuttavan angioedeemaa. Tämä riski saattaa olla suurempi, jos samanaikaisesti käytetään rasekadotrilia (akuutin ripulin hoitoon käytettävää lääkettä).

mTOR-kinaasin estäjät (esim. sirolimuusi, everorilomuusi, temsirolimuusi)

mTOR-kinaasin estäjiä samanaikaisesti käyttävillä potilailla saattaa olla lisääntynyt angioedeeman riski (ks. kohta 4.4).

Kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli)

Kotrimoksatsolia (trimetopriimi/sulfametoksatsoli) samanaikaisesti käyttävillä potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi hyperkalemian riski (ks. kohta 4.4).

Kaliumia säästävät diureetit (esim. triamtereeni, amiloridi), kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet

Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin perindopriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa (mahdollisesti kuolemaan johtavaa), erityisesti munuaisten vajaatoiminnan kanssa (hyperkalemia-vaikutuksia lisäävä). Kaliumia säästävistä diureeteista (esim. spironolaktonista, triamtereenista 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 tihein väliajoin.

Spironolaktonin käyttö sydämen vajaatoiminnassa, ks. alla.

Litium

ACE:n estäjien ja litiumin samanaikaisen käytön seurauksena on raportoitu reversiibeliä seerumin

litiumtason nousua ja litiummyrkytystä. Perindopriilin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella, mutta mikäli yhdistelmä katsotaan välttämättömäksi, tulee seerumin litiumtasoa seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö

Diabeteslääkkeet (insuliinit, suun kautta otettavat diabeteslääkkeet)

Epidemisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että ACE:n estäjän ja diabeteslääkkeiden (insuliinin, 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 saavilla potilailla, ja erityisesti niillä, joilla on neste- ja/tai suolavaje, voi esiintyä liiallista verenpaineen laskua ACE:n estäjähoidon aloituksen jälkeen. Verenpaineen laskun riskiä voidaan vähentää lopettamalla diureettilääkitys, lisäämällä nesteen tai suolan saantia ennen perindopriililääkityksen aloittamista pienillä ja asteittain nousevilla annoksilla.

Arteriaalisessa hypertensiossa, jossa aiempi diureettihoito on saattanut aiheuttaa neste -ja/tai suolavajausta, 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 - 50mg 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 riskilisääntynyt, erityisesti poikettaessa näiden lääkkeiden yhteiskäyttöä koskevista suosituksista.

Ennen yhdistelmähoidon aloittamista on varmistettava, ettei potilaalla ole hyperkalemiaa tai munuaisten vajaatoimintaa.

Veren kalium- ja kreatiniinipitoisuutta on seurattava tarkkaan hoidon alkuvaiheissa. Hoidon ensimmäisen kuukauden aikana suositellaan seurantaa viikoittain ja sen jälkeen kuukausittain.

Tulehduskipulääkkeet (NSAID), mukaan lukien aspiriini annoksella ≥ 3 g/vrk

ACE:n estäjien ja tulehduskipulääkkeiden (esim. asetyylisalisyylihappo tulehdusta hillitsevinä annoksina, COX-2:n estäjät ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) samanaikainen käyttö voi heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta. ACE:n estäjien ja tulehduskipulääkkeiden yhteiskäyttö voi suurentaa munuaisten toiminnan heikentymisen, myös äkillisen munuaisten vajaatoiminnan riskiä ja lisätä seerumin kaliumpitoisuutta, erityisesti jos potilaalla on jo aikaisemmin todettu munuaisten vajaatoiminta. Tätä lääkeaineyhdistelmää tulee käyttää varoen erityisesti iäkkäille potilaille. Potilaiden

nesteytyksestä tulee huolehtia ja munuaisten toimintaa tulee seurata harkinnan mukaan yhteiskäytön alussa ja jaksoittain jatkossakin.

Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö

Verenpainetta laskevat ja verisuonia laajentavat lääkkeet

Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä perindopriilin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Samanaikainen käyttö nitroglyseriinin ja muiden nitraattien tai muiden verisuonia laajentavien lääkeaineiden kanssa voi alentaa verenpainetta entisestään.

Gliptiinit (linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini)

Samanaikaista ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla on suurentunut angioedeeman riski, koska gliptiini vähentää dipeptidyylipeptidaasi IV:n (DPP-IV) aktiivisuutta.

Trisykliset masennuslääkkeet / antipsykootit / anestesia-aineet

Tiettyjen anestesia-aineiden, trisyklisten masennuslääkkeiden ja psykoosilääkkeiden samanaikainen käyttö ACE:n estäjien kanssa voi johtaa verenpaineen alenemiseen entisestään (ks. kohta 4.4).

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit voivat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Kulta

Nitritoidisia reaktioita (oireita ovat kasvojen punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja hypotensio) on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, jotka saavat hoitoa kultainjektioilla (natriumaurotiomalaatti) ja samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa, mukaan lukien perindopriilia.

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.

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 tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana 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 ja 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 Krka -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Perindopril Krka -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 Krka -valmiste ei suoraan vaikuta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita, mutta joillakin potilailla voi kuitenkin esiintyä yksittäisiä alhaiseen verenpaineeseen liittyviä oireita, erityisesti hoidon alussa tai jos samanaikaisesti käytetään toista verenpainetta alentavaa lääkettä.

Tämän seurauksena ajokyky tai kyky käyttää koneita voi olla heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Perindopriilin turvallisuusprofiili on yhdenmukainen ACE:n estäjien turvallisuusprofiilin kanssa:

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

b. Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu perindopriililla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja/tai perindopriilin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Haittavaikutukset esitetään seuraavan yleisyysluokituksen mukaisesti:

- hyvin yleiset (> 1/10)
- yleiset ($\geq 1/100$, < 1/10)
- melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, < 1/100)
- harvinaiset ($\geq 1/10000$, < 1/1000)
- hyvin harvinaiset (< 1/10000)
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinluokka	Haittavaikutus	Yleisyys
Veri ja imukudos	Eosinofilia	Melko harvinainen*
	Agranulosytoosi tai pansytopenia	Hyvin harvinainen
	Hemoglobiinipitoisuuden ja hematokriitin pieneneminen	Hyvin harvinainen
	Leukopenia/neutropenia	Hyvin harvinainen

	Hemolyyttinen anemia potilailla, joilla on synnynnäinen G-6PDH-puutos(ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
	Trombosytopenia	Hyvin harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	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
Hermosto	Heitehuimaus	Yleinen
	Päänsärky	Yleinen
	Tuntoharha	Yleinen
	Kiertohuimaus	Yleinen
	Uneliaisuus	Melko harvinainen*
	Pyörtyminen	Melko harvinainen*
	Sekavuus	Hyvin harvinainen
Silmät	Näköhäiriö	Yleinen:
Kuulo ja tasapainoelin	Korvien soiminen (tinnitus)	Yleinen:
Sydän	Sydämentykytys	Melko harvinainen*
	Takykardia	Melko harvinainen*
	Angina pectoris (ks.kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
	Rytmihäiriö	Hyvin harvinainen
	Sydäninfarkti riskiryhmään kuuluvilla potilailla, mahdollisesti erittäin matalan verenpaineen vuoksi (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
Verisuonisto	Liian matala verenpaine (ja siihen liittyvät vaikutukset)	Yleinen
	Vaskuliitti	Melko harvinainen*
	Aivohalvaus riskiryhmään kuuluvilla potilailla, mahdollisesti erittäin matalan verenpaineen vuoksi (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
	Raynaud'n oireyhtymä	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Yleinen
	Hengenahdistus	Yleinen
	Bronkospasmi	Melko harvinainen
	Eosinofiilinen keuhkokuume	Hyvin harvinainen
	Nuha	Hyvin harvinainen
Ruuansulatuselimistö	Vatsakipu	Yleinen
	Ummetus	Yleinen
	Ripuli	Yleinen
	Makuhäiriö	Yleinen
	Ruuansulatushäiriö	Yleinen

	Pahoinvointi	Yleinen
	Oksentelu	Yleinen
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen
	Haimatulehdus	Hyvin harvinainen
Maksa ja sappi	Sytolyttinen ja 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, huulien, limakalvojen, kielen, äänielimen ja/tai kurkunpään turpoaminen (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen
	Valoyliherkkyysreaktiot	Melko harvinainen*
	Pemfigoidi	Melko harvinainen*
	Liikahikoilu	Melko harvinainen
	Psoriaasin paheneminen	Harvinainen
	Erythema multiforme	Hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristukset	Yleinen
	Nivelkipu	Melko harvinainen*
	Lihaskipu	Melko harvinainen*
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	Hyvin harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriö	Melko harvinainen
Yleisoireet 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.*

Muiden ACE:n estäjien käytössä on raportoitu antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriötä (SIADH). Antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriön katsotaan olevan hyvin harvinainen, mutta mahdollinen ACE:n estäjähoitoon, myös perindopriilihoitoon, liittyvä haittavaikutus.

Kliiniset tutkimukset:

EUROPA-tutkimuksen satunnaistetun vaiheen aikana kerättiin tietoa vain vakavista haittavaikutuksista. Muutama potilas koki vakavia haittavaikutuksia: 16 (0,3 %) 6122 perindopriilipotilaasta ja 12 (0,2 %) 6107 lumelääkepotilaasta. Perindopriililla hoidetuista potilaista kuudella ilmeni matalaa verenpainetta,

kolmella angioedeemaa ja yhdellä yhtäkkinen sydämenpysähdys. Yskän, matalan verenpaineen tai valmisteen sopimattomuuden johdosta tutkimuksen keskeytti useammin perindopriilia saanut potilas, 6,0 % (n=366), verrattuna lumelääkeryhmään, 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

Oireet

Yliannostuksesta ihmisillä on vain vähän tietoa. ACE:n estäjillä tapahtuneisiin yliannostustapauksiin mahdollisesti liittyneitä oireita ovat matala verenpaine, verenkiertosokki, elektrolyyttitasapainon häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, takykardia, sydämentykytys, bradykardia, huimaus, ahdistuneisuus ja yskä.

Hoito

Yliannostuksen hoitosuositus: fysiologisen natriumkloridiliuoksen anto infuusiona laskimoon. Mikäli potilaan verenpaine laskee, tulee hänet asettaa selinmakuulle alaraajat ylös nostettuina (sokkiasento). Jos angiotensiini II:ta infuusiona tai suonensisäisesti annettavia katekoliamiinivalmisteita on saatavilla, niiden antoa voidaan harkita. Perindopriili voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä (ks. kohta 4.4). Sydämentahdistinta voidaan käyttää hoitoon reagoimattoman bradykardian hoitoon. Elintoimintoja sekä seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinipitoisuutta on seurattava jatkuvasti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Perindopriili estää entsyymiä (angiotensiiniä konvertoiva entsyymi, ACE), jonka vaikutuksesta angiotensiini I:stä muodostuu angiotensiini II:ta. Konvertoiva entsyymi, tai kinaasi, on eksopeptidaasi, joka mahdollistaa angiotensiini I:n muuntumisen verisuonia supistavaksi angiotensiini II:ksi sekä verisuonia laajentavan bradykiniinin hajoamisen inaktiiviseksi heptapeptidiksi. ACE:n eston vaikutuksesta plasman angiotensiini II -pitoisuus pienenee, 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 kallikreini-kiniinijärjestelmän aktiivisuuden lisääntymiseen (ja siten myös prostaglandiinijärjestelmän aktivoitumiseen). On mahdollista, että ACE:n estäjien verenpainetta alentava vaikutus perustuu osaksi tähän mekanismiin, josta osittain johtuvat myös tietyt ACE:n estäjien haittavaikutukset (esim. yskä).

Perindopriilin vaikutus perustuu sen aktiiviseen metaboliittiin, perindopriilaattiin. Muilla metaboliiteilla ei ole ACE:n estovaikutusta *in vitro*.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Hypertensio

Perindopriili on tehokas lievän, keskivaikean ja vaikean hypertension hoidossa. Se alentaa sekä systolista että diastolista verenpainetta sekä makuuasennossa että seisoma-asennossa. Perindopriili vähentää ääreisverenkierron vastusta ja alentaa näin verenpainetta. Ääreisverenkierrossa veren virtaus lisääntyy vaikuttamatta sydämen syketaajuuteen.

Munuaisten verenkierto tavallisesti lisääntyy ja glomerulusfiltraatio (GFR) pysyy yleensä muuttumattomana.

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

Verenpaine alenee nopeasti ja hoitovasteen saavilla potilailla normaali verenpaine saavutetaan kuukauden kuluessa. Lääkkeen teho säilyy tämänkin jälkeen eikä takyfylaksiaa ilmene.

Lääkehoidon keskeyttämiseen ei liity verenpaineen rebound-ilmiötä.

Perindopriili vähentää sydämen vasemman kammion liikakasvua.

Perindopriiilillä on todettu ihmisellä verisuonia laajentava vaikutus. Se lisää isojen valtimoiden elastisuutta ja pienentää median ja lumenin välistä suhdetta pienissä valtimoissa.

Tiatsididiureetin ja perindopriilin yhdistelmähoidossa on synergistinen vaikutus verenpainetta alentavaan tehoon. ACE:n estäjän ja tiatsididiureetin yhdistelmä vähentää diureettilääkityksen haittavaikutuksena ilmenevän hypokalemian riskiä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Vakaassa tilassa oleva sepelvaltimotauti

EUROPA-tutkimus oli kansainvälinen, satunnaistettu, kaksoissokko, lumelääkekontrolloitu kliininen monikeskustutkimus, joka kesti 4 vuotta.

Tutkimukseen otti osaa 12 218 yli 18-vuotiasta potilasta, jotka satunnaistettiin perindopriili 8 mg valmisteen (n=6 110) ja lumelääkkeen (n=6 108) kesken.

Tutkimuspopulaatiolla oli näyttöä sepelvaltimotaudista, mutta ei kliinisiä merkkejä sydämen vajaatoiminnasta. Kokonaisuudessaan 90 %:lla potilaista oli ollut aikaisemmin sydäninfarkti ja/tai tehty aikaisempi sepelvaltimon revaskularisaatio. Suurin osa potilaista sai tutkimuslääkityksen normaalin verenhytyymistä ehkäisevän, veren rasvoja alentavan ja beetasalpaajalääkityksen lisäksi. Tehon pääkriteerinä oli yhdistetty kardiovaskulaarinen kuolleisuus, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti ja/tai sydämenpysähdys, josta toivuttiin. Hoito perindopriili 8 mg -valmisteella kerran päivässä johti merkittävään ensisijaisen päätetapahtuman absoluuttiseen vähenemiseen 1,9 % (20 % suhteellisen riskisuhteen lasku, 95 % CI [9,4; 28,6] - p < 0,001).

Potilailla, joilla oli aikaisemmin ollut sydäninfarkti ja/tai joille oli tehty revaskularisaatio, saavutettiin 2,2 % absoluuttinen väheneminen ensisijaisessa päätetapahtumassa (22,4 % suhteellisen riskisuhteen lasku, 95 % CI [12,0; 31,6] - p < 0,001) verrattuna lumelääkkeeseen.

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 glomerulusfiltraatio 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 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 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 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.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen perindopriili imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan tunnin kuluessa. Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on 1 tunti

Biotransformaatio

Perindopriili on aihiolääke. Annetusta perindopriiliannoksesta 27 % pääsee verenkiertoon aktiivisena metaboliittina, perindopriilaattina. Vaikuttavan perindopriilaatin lisäksi muodostuu viittä muuta inaktiivista metaboliittia. Perindopriilaatin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3–4 tunnin kuluessa.

Koska ruoka vähentää perindopriilin muuntumista perindopriilaatiksi ja siten hyötyosuutta, perindopriili tulisi ottaa suun kautta kerran vuorokaudessa, ennen aamiaista.

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

Jakautuminen

Vapaan perindopriilaatin jakautumistilavuus on noin 0,2 l/kg. Perindopriilaatista sitoutuu 20 % plasman proteiineihin, pääasiassa angiotensiiniä konvertoivaan entsyymiin. Sitoutuminen riippuu pitoisuudesta.

Eliminaatio

Perindopriilaatti eliminoituu virtsan mukana ja sitoutumattoman osan terminaalinen puoliintumisaika on noin 17 tuntia, jolloin vakaa tila saavutetaan neljän vuorokauden kuluessa.

Läkkäät

Perindopriilaatin eliminaatio on vähentynyt vanhuksilla ja sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä kehoitetaan sovittamaan annostus vajaatoiminnan vaikeusasteen (kreatiniinipuhdistuman) mukaan.

Perindopriilaatti poistuu verenkierrosta dialyysissä, jolloin sen puhdistuma on 70 ml/minuutissa.

Maksan vajaatoiminta

Maksakirroosi vaikuttaa perindopriilin farmakokinetiikkaan: kantamolekyylin maksapuhdistuma on vähentynyt puoleen. Muodostuvan perindopriilaatin määrä ei kuitenkaan muutu ja sen vuoksi annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja apinoilla tehdyissä kroonisissa toksisuustutkimuksissa oraalisella valmisteella haitat kohdistuivat munuaisiin, mutta olivat palautuvia.

Mutageenisuutta ei ole havaittu tutkimuksissa *in vitro* tai *in vivo*.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa (rotilla, hiirillä, kaniineilla ja apinoilla) ei havaittu merkkejä embryotoksisuudesta tai teratogeenisuudesta. ACE:n estäjillä on kuitenkin todettu luokkavaikutuksena haitallisia vaikutuksia sikiöön sen kehityksen loppuvaiheessa. Tällaiset vaikutukset johtivat jyrksijöillä ja kaniineilla sikiön kuolemaan ja synnynnäisiin epämuodostumiin (munuaisvauriot) sekä syntymänaikaisen ja -jälkeisen kuolleisuuden lisääntymiseen.

Rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa ei havaittu karsinogeenisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Natriumvetykarbonaatti
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti (E470b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

7, 14, 28, 30, 50, 60, 90 tai 100 tabletin (PVC/PE/PVDC/Al) läpipainopakkaus kartonkisessa kotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
118 72 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

24176

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.12.2008/9.8.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.2.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Perindopril Krka 8 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 8 mg perindopril tert-butylamin salt, motsvarande 6,68 mg perindopril.

Hjälpämne med känd effekt: laktos
137,33 mg laktos/tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vita, runda, svagt bikonvexa tabletter med fasade kanter och skåra på ena sidan.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni
Behandling av hypertoni.

Stabil kranskärlsjukdom
Reduktion av risken för hjärthändelser hos patienter som tidigare genomgått hjärtinfarkt och/eller revaskulariserande behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen bör anpassas individuellt efter patientens tillstånd (se avsnitt 4.4) och blodtryckssvar.

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).

Den rekommenderade startdosen är 4 mg en gång dagligen på morgonen.

Patienter med ett starkt aktivt renin-angiotensin-aldosteron-system (speciellt vid renovaskulär hypertoni, salt- och/eller vätskebrist, hjärtdekomensation eller svår hypertoni) kan uppleva ett kraftigt blodtrycksfall efter initialdosen. En startdos på 2 mg rekommenderas för dessa patienter och behandlingen bör inledas under medicinsk övervakning.

Efter en månads behandling kan dosen ökas till 8 mg en gång per dag.

Symtomatisk hypotoni kan förekomma efter inledning av behandling med perindopril; detta är mer vanligt hos patienter som samtidigt behandlas med diuretika. Försiktighet bör iaktas eftersom dessa patienter kan ha salt- och/eller vätskebrist.

Om möjligt bör diuretikabehandlingen avbrytas 2 till 3 dagar innan behandling med perindopril påbörjas (se avsnitt 4.4).

Hos hypertoni-patienter för vilka pågående diuretikabehandling inte kan avbrytas bör behandling med perindopril inledas med en 2 mg dos. Njurfunktion och serumkalium bör övervakas. Den påföljande doseringen av perindopril bör anpassas efter blodtryckssvaret. Behandling med diuretika kan återupptas vid behov.

Hos äldre patienter bör behandlingen inledas med en dos på 2 mg vilken gradvis kan ökas till 4 mg efter en månad och sedan vid behov till 8 mg beroende på njurfunktion (se tabell nedan).

Stabil kranskärslsjukdom:

Perindopril bör introduceras med en dos på 4 mg en gång dagligen i två veckor, som sedan kan ökas till 8 mg en gång dagligen, beroende på njurfunktion och förutsatt att 4 mg-dosen tolererats väl.

Äldre patienter ska ges 2 mg en gång dagligen i en vecka, sedan 4 mg en gång dagligen veckan efter, innan dosen ökas till 8 mg en gång dagligen, beroende på njurfunktion (se tabell 1 ”Dosanpassning vid nedsatt njurfunktion”). Dosen ska endast ökas om föregående lägre dos har tolererats väl.

Särskilda populationer:

Patienter med nedsatt njurfunktion

Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion bör baseras på kreatininclearance enligt tabell 1 nedan:

Tabell 1: Dosanpassning vid nedsatt njurfunktion

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

* Dialysclearance av perindoprilat är 70 ml/min. För patienter i hemodialys ska dosen tas efter dialys.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dosanpassning är inte nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

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

Administreringsätt:

Oral användning.

Det rekommenderas att perindopril 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 någon annan ACE-hämmare
- Angioödem i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare (se avsnitt 4.4)
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Samtidig användning av Perindopril Krka med läkemedel 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 sakubitril/valsartan-behandling. Perindopril Krka ska inte initieras tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av sakubitril/valsartan (se 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 ensamt fungerande njure (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Stabil kranskärlssjukdom

Om en episod av instabil angina pectoris (oavsett svårighetsgrad) inträffar under den första månaden av perindoprilbehandling, bör nyttan i förhållande till risken noggrant övervägas innan behandlingen fortsätter.

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 t.ex. diuretikabehandling, saltrestriktioner i dieten, dialys, diarré eller kräkning, eller patienter som har svår reninberoende hypertoni (se avsnitten 4.5 och 4.8). Symtomatisk hypotoni har observerats hos patienter med symtomatisk hjärtsvikt, såväl med eller utan samtidig nedsatt njurfunktion. Detta är mer vanligt förekommande hos patienter med svårare grad av hjärtsvikt, vilket avspeglas i användning av höga doser loopdiuretika, hyponatremi eller funktionellt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med ökad risk för symtomatisk hypotoni bör initiering av behandlingen och dosanpassningen övervakas noggrant (se avsnitten 4.2 och 4.8). Liknande överväganden gäller för patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall kan orsaka hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse.

Om hypotoni inträffar bör patienten placeras i ryggläge och, om nödvändigt, ges intravenös infusion av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). En övergående hypotonireaktion utgör ingen kontraindikation till ytterligare doser, vilka vanligen kan ges utan svårigheter så snart blodtrycket har stigit efter vätsketillförseln.

Hos vissa patienter med kongestiv hjärtsvikt vilka har normalt eller lågt blodtryck, kan en ytterligare nedgång av systemiskt blodtryck inträffa med perindopril. Denna effekt är väntad och vanligen ingen

anledning att avbryta behandlingen. Om hypotoni blir symtomatisk, kan en minskning av dosen eller avbrytande av behandling med perindopril bli nödvändig.

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 under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

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

Aorta- och mitralklaffstenos/hypertrof kardiomyopati

Liksom med andra ACE-hämmare, bör perindopril ges med försiktighet till patienter med mitralklaffstenos och utflödes hinder från vänster kammare (såsom aortastenosen eller hypertrof kardiomyopati).

Nedsatt njurfunktion

I fall av nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 ml/min) ska den initiala perindopril-dosen anpassas efter patientens kreatininclearance (se avsnitt 4.2), och därefter justeras dosen beroende på patientens behandlingssvar. Rutinmässig övervakning av serumkalium och kreatinin utgör en del av normal klinisk praxis för dessa patienter (se avsnitt 4.8).

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

Hos vissa patienter, med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en solitär njure, vilka behandlats med ACE-hämmare, har ökning av blodurea och serumkreatinin observerats. Dessa öningar har vanligtvis varit reversibla vid avbrytande av behandling. Detta är särskilt troligt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Om renovaskulär hypertoni också föreligger innebär det en ökad risk för svår hypotoni och nedsatt njurfunktion. Hos dessa patienter bör behandlingen påbörjas under noggrann medicinsk övervakning, med låga doser och noggrann dositering. Eftersom behandling med diuretika kan vara en bidragande faktor till ovanstående tillstånd, bör sådan behandling avbrytas och njurfunktionen övervakas under de första veckorna av behandling med perindopril.

Vissa hypertoni-patienter som inte har någon tidigare uppenbar vaskulär njursjukdom har utvecklat öningar i blodurea och serumkreatinin, vanligtvis små och övergående, speciellt när perindopril har givits samtidigt med ett diuretikum. Detta inträffar med högre sannolikhet hos patienter med tidigare njurfunktionsnedsättning. Dosreduktion och/eller avbrott i behandling med diuretika och/eller perindopril kan krävas.

Hemodialyspatienter

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats hos patienter som dialyserats med högpermeabla dialysmembran och samtidigt behandlats med en ACE-hämmare. Hos dessa patienter bör användning av en annan typ av dialysmembran eller en annan klass av antihypertensiva medel övervägas.

Njurtransplantation

Det finns ingen erfarenhet av administrering av perindopril till patienter med en nyligen genomförd 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 bör behandling med perindopril omedelbart avbrytas och lämplig övervakning initieras och fortgå tills symtomen helt försvunnit. I de fall där svullnad har varit begränsad till ansiktet och läpparna gick tillståndet i allmänhet tillbaka utan behandling; antihistaminer har dock varit till nytta för lindring av symtomen.

Angioödem associerat med larynxödem kan vara livshotande. När tunga, glottis eller larynx är involverade, vilket kan orsaka luftvägsobstruktion, ska akutbehandling omedelbart sättas in. Detta kan inkludera administrering av adrenalin och/eller upprätthållande av fria luftvägar. Patienten bör stå under noggrann medicinsk övervakning tills symtomen har försvunnit helt och permanent.

Patienter med en anamnes av angioödem utan samband till behandling med ACE-hämmare kan ha en 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 vissa fall förekom inget föregående ansiktsangioödem och C-1-esternasnivåerna var normala. Angioödemet diagnostiserades genom procedurer som datortomografi eller ultraljud av buken eller vid kirurgi, och symtomen gick tillbaka när behandlingen med ACE-hämmare avslutades. Intestinalt angioödem bör inkluderas i differentialdiagnosen på patienter med ACE-hämmare som har buksmärtor.

Samtidig användning av ACE-hämmare med sakubitril/valsartan är kontraindicerat på grund av ökad risk för angioödem. Behandling med sakubitril/valsartan får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av perindopril. Behandling med perindopril får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig användning av ACE-hämmare med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt 4.5). Försiktighet bör iaktas när behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin påbörjas hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

Anafylaktoida reaktioner under lågdensitetslipoproteinaferes (LDL-aferes)

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare under LDL-aferes med dextransulfat råkat ut för livshotande anafylaktiska reaktioner. Dessa reaktioner kan undvikas genom temporärt uppehåll av behandlingen med ACE-hämmare före varje aferes.

Anafylaktiska reaktioner under desensibilisering

Patienter som får ACE-hämmare under desensibiliseringsbehandling (t.ex. med *Hymenoptera*-gift) har fått anafylaktiska reaktioner. Hos samma patienter har dessa reaktioner undvikits vid temporärt uppehåll av behandlingen med ACE-hämmare, men de återkom vid återinsättande.

Nedsatt leverfunktion

I sällsynta fall har ACE-hämmare associerats med ett syndrom som börjar med kolestatisk gulsot och vidareutvecklas till fulminant levernekros och (ibland) leder till döden. Mekanismen för detta syndrom är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som utvecklar gulsot eller en betydande ökning av leverenzymnivåer ska avbryta behandling med ACE-hämmare och få lämplig medicinskt uppföljning (se avsnitt 4.8).

Neutropeni/agranulocytos/trombocytopeni/anemi

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Neutropeni förekommer sällan hos patienter som har normal njurfunktion och inga andra komplicerande faktorer. Perindopril bör användas med yttersta försiktighet till patienter med kollagen kärleksjukdom, immunsuppressiv terapi, behandling med allopurinol eller prokainamid, eller en kombination av dessa komplicerande faktorer, särskilt om det finns tidigare nedsatt njurfunktion. En del av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner, vilka i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om perindopril används till sådana patienter, rekommenderas regelbunden kontroll av antal vita blodkroppar, och patienterna bör instrueras att rapportera alla tecken på infektion (t.ex. ont i halsen, feber).

Ras

ACE-hämmare orsakar en högre frekvens av angioödem hos svarta patienter än hos icke-svarta patienter. Perindopril kan, liksom andra ACE-hämmare, vara mindre effektiv för blodtryckssänkning hos svarta människor än hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låga reninivåer hos den svarta hypertoni populationen.

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Karaktäristiskt för hostan är att den är icke-produktiv, ihållande och upphör efter det att behandlingen avbrutits. ACE-hämmarinducerad hosta bör beaktas som 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-bildning sekundärt till kompensatorisk reninfrisättning. Behandlingen bör avbrytas en dag före det kirurgiska ingreppet. Om hypotoni uppstår och bedöms bero på denna mekanism, kan den korrigeras med volymökning.

Hyperkalemi

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Riskfaktorer för att utveckla hyperkalemi inkluderar nedsatt njurfunktion, försämring av njurfunktionen, ålder (> 70 år), diabetes mellitus, interkurrenta tillstånd, särskilt dehydrering, akut hjärtdekomensation, 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 eller kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol), och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Användning av kaliumtillskott, kaliumsparande diuretika eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel kan leda till en påtaglig ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Hyperkalemi kan orsaka allvarliga, i vissa fall fatala arytmier. Kaliumsparande diuretika och angiotensin-receptorblockerare bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör monitoreras. Om samtidig användning av ovan nämnda substanser bedöms lämplig, ska dessa användas med försiktighet och med 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

Kombinationen av litium och perindopril rekommenderas generellt inte (se avsnitt 4.5).

Kaliumsparande läkemedel, kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltsubstitut

Kombinationen av perindopril och kaliumsparande läkemedel, kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltsubstitut rekommenderas generellt inte (se avsnitt 4.5).

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.

Laktos

Perindopril Krka 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".

Graviditet

Behandling med ACE-hämmare bör inte påbörjas under graviditet. 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 (se avsnitt 4.3 och 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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 inducerar hyperkalemi

Vissa läkemedel eller terapeutiska klasser kan öka förekomsten av hyperkalemi: aliskiren, kaliumsalter, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorantagonister, NSAID, hepariner, immunsuppressiva läkemedel såsom ciklosporin eller takrolimus, trimetoprim, kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol). Kombination av dessa läkemedel ökar risken för hyperkalemi.

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 högpermeabla membran (t.ex. polyakrylnitrilmembran) och lågdensitetslipoprotein aferes med dextransulfat på grund av ökad risk för svår anafylaktisk reaktion (se avsnitt 4.3). Om sådan behandling krävs, bör hänsyn tas till om en annan typ av dialysmembran eller ett blodtryckssänkande läkemedel ur en annan grupp, ska användas.

Sakubitril/valsartan

Samtidig användning av ACE-hämmare med sakubitri/valsartan är kontraindicerad eftersom detta ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

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. Dubbelblockad (t.ex. genom att kombinera en ACE-hämmare med en angiotensin II-receptorantagonist) bör begränsas till individuellt definierade fall med noggrann övervakning av njurfunktionen, kaliumnivåer och blodtryck.

Estramustin

Risken för biverkningar såsom angioneurotiskt ödem (angioödem) är ökad.

Racekadotril

Det är känt att ACE-hämmare (t.ex. perindopril) kan orsaka angioödem. Risken kan vara förhöjd vid samtidig användning av racekadotril (ett läkemedel som används mot akut diarré).

mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Patienter som samtidigt behandlas med mTOR-hämmare kan ha ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

Kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

Patienter som samtidigt tar kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) kan ha en ökad risk för hyperkalemi (se avsnitt 4.4).

Kaliumsparande diuretika (t.ex. triamteren, amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium

Trots att serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi (potentiellt dödlig) inträffa hos vissa patienter som behandlas med perindopril, särskilt i samband med nedsatt njurfunktion (additiva hyperkalemiska effekter). Behandling med kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Försiktighet bör även iaktas när perindopril ges samtidigt med andra läkemedel som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) eftersom trimetoprim är känt för att fungera som ett kaliumsparande diuretikum liksom amilorid. Kombinationen av perindopril med ovan nämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning ändå är indicerad bör de användas med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium.

För användning av spironolakton vid hjärtsvikt, se nedan.

Litium

Reversibla öknings av serumlitiumkoncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och ACE-hämmare. Användning av perindopril med litium rekommenderas inte, men om kombinationen är nödvändig, ska serumlitiumnivåerna 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 (insulin, orala hypoglykemiska medel) kan orsaka en ökad blodsockersänkande effekt med risk för hypoglykemi. Detta visades vara mer vanligt under de första veckorna av kombinerad behandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Baklofen

Ökad blodtryckssänkande effekt. Övervaka blodtrycket och anpassa den blodtryckssänkande dosen vid behov.

Icke-kaliumsparande diuretika

Patienter som behandlas med diuretika, särskilt de som har volym- och/eller saltbrist, kan uppleva kraftig blodtryckssänkning 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 gradvis ökas.

Vid arteriell hypertoni 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 behandling med ACE-hämmaren inledas med en låg dos och ökas gradvis.

Vid diuretikabehandlad kongestiv hjärtsvikt bör 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)

Vid eplerenon- eller spironolaktondoserna 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 loopdiuretika 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 nedsatt njurfunktion 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 läkemedel (NSAID) inklusive aspirin ≥ 3 g/dag

När ACE-hämmare används samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (t.ex. 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 möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med tidigare nedsatt njurfunktion. Kombinationen bör ges med försiktighet, speciellt till äldre. Patienterna ska vara tillräckligt hydrerade och övervägande bör göras att övervaka njurfunktionen efter inledande av samtidig behandling, och periodvis därefter.

Samtidig användning som kräver viss försiktighet

Antihypertensiva medel och käravidgande medel

Samtidig användning av dessa medel kan öka den blodtryckssänkande effekten av perindopril. Samtidig användning av nitroglycerin och andra nitrater, eller andra käravidgande medel, kan ytterligare reducera blodtrycket.

Gliptiner (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin)

Det finns en ökad risk för angioödem hos patienter som samtidigt behandlas med en ACE-hämmare eftersom gliptin orsakar minskad aktivitet för dipeptidylpeptidas IV (DPP-IV).

Tricykliska antidepressiva medel/antipsykotika/anestetika

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

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan reducera den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.

Guld

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

Ciklosporin

Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och ciklosporin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Heparin

Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och heparin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

ACE-hämmare bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). 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, en något ökad risk kan dock 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, hypotension, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3). Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra och tredje trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

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

Fertilitet

Det fanns ingen effekt på reproduktionsförmåga eller fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Detta kan resultera i att förmågan att framföra fordon eller att använda maskiner kan försämrats.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för perindopril överensstämmer med säkerhetsprofilen för ACE-hämmare:

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

b. Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har observerats under kliniska prövningar och/eller vid användning efter marknadsintroduktion med perindopril och ordnats enligt följande frekvenser:

- mycket vanliga (> 1/10)
- vanliga (> 1/100 till < 1/10)
- mindre vanliga (> 1/1 000 till < 1/100)
- sällsynta (> 1/10 000 till < 1/1000)
- mycket sällsynta (< 1/10 000)
- ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningar ordnade efter minskande allvarlighetsgrad.

MedDRA-systemets organklassificering	Biverkningar	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Eosinofili	Mindre vanliga*
	Agranulocytos eller pancytopeni	Mycket sällsynta
	Sänkning av hemoglobin och hematokrit	Mycket sällsynta
	Leukopeni/neutropeni	Mycket sällsynta
	Hemolytisk anemi hos patienter med en medfödd brist på G-6PDH (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta
	Trombocytopeni	Mycket sällsynta
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi (se avsnitt 4.4 och 4.5)	Mindre vanliga*
	Hyperkalemi, som är reversibel vid avbrott i behandlingen (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga*
	Hyponatremi	Mindre vanliga*
Psykiska störningar	Humörstörningar	Mindre vanliga
	Sömnstörningar	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Vanliga
	Huvudvärk	Vanliga

	Parestesier	Vanliga
	Vertigo	Vanliga
	Somnolens	Mindre vanliga*
	Svimning	Mindre vanliga*
	Förvirring	Mycket sällsynta
Ögon	Synrubbningsar	Vanliga
Öron och balansorgan	Tinnitus	Vanliga
Hjärtat	Palpitationer	Mindre vanliga*
	Takykardi	Mindre vanliga*
	Angina pectoris (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta
	Arytmi	Mycket sällsynta
	Myokardinfarkt, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta
Blodkärl	Hypotoni (och effekter relaterade till hypotoni)	Vanliga
	Vaskulit	Mindre vanliga*
	Stroke, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta
	Raynaud's fenomenon	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Vanliga
	Dyspné	Vanliga
	Bronkospasm	Mindre vanliga
	Eosinofil pneumoni	Mycket sällsynta
	Rinit	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Buksmärta	Vanliga
	Förstoppning	Vanliga
	Diarré	Vanliga
	Dysgeusi	Vanliga
	Dyspepsi	Vanliga
	Illamående	Vanliga
	Kräkningar	Vanliga
	Muntorrhet	Mindre vanliga
	Pankreatit	Mycket sällsynta
Lever och gallvägar	Hepatit, antingen cytolytisk eller kolestatisk (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Klåda	Vanliga
	Utslag	Vanliga
	Urtikaria (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga
	Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, slemhinnor, tunga, glottis och/eller larynx (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga
	Ljusöverkänslighetsreaktioner	Mindre vanliga*
	Pemfigoid	Mindre vanliga*
	Hyperhidros	Mindre vanliga

	Förvärring av psoriasis	Sällsynta
	Erythema multiforme	Mycket sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramp	Vanliga
	Artralgi	Mindre vanliga*
	Myalgi	Mindre vanliga*
Njurar och urinvägar	Njurinsufficiens	Mindre vanliga
	Akut njursvikt	Mycket sällsynta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erektill dysfunktion	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Vanliga
	Bröstsmärta	Mindre vanliga*
	Sjukdomskänsla	Mindre vanliga*
	Perifert ödem	Mindre vanliga*
	Feber	Mindre vanliga*
Undersökningar	Ökningar av blodurea	Mindre vanliga*
	Ökningar blodkreatinin	Mindre vanliga*
	Förhöjning av blodbilirubin	Sällsynta
	Förhöjning av leverenzym	Sällsynta
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Fall	Mindre vanliga*

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

Fall av SIADH-syndrom har rapporterats med andra ACE-hämmare. SIADH-syndrom anses vara en mycket sällsynt men möjlig komplikation i samband med behandling med ACE-hämmare, inklusive perindopril.

Kliniska prövningar:

Under EUROPA-studiens randomiserade period registrerades endast allvarliga biverkningar. Få patienter fick allvarliga biverkningar: 16 (0,3 %) av de 6122 perindoprilpatienterna och 12 (0,2 %) av de 6107 placebopatienterna. 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 placebopatienter, 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

Symtom

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

Behandling

Den rekommenderade behandlingen vid överdosering är intravenös infusion av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). Om hypotoni inträffar skall 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

Verkningsmekanism

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

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

Farmakodynamisk effekt

Hypertoni

Perindopril är aktiv i alla grader av hypertoni: mild, måttlig, svår; en reduktion av systoliskt och diastoliskt blodtryck i såväl ryggläge som stående har observerats. Perindopril reducerar perifert vaskulärt motstånd vilket leder till systemisk blodtryckssänkning. En konsekvens av detta är ökat perifert blodflöde utan någon effekt på hjärtfrekvensen.

Renalt blodflöde ökar i allmänhet medan den glomerulära filtreringshastigheten (GFR) normalt är oförändrad.

Den antihypertensiva aktiviteten är maximal mellan 4 och 6 timmar efter en engångsdos och varar åtminstone 24 timmar: daleffekten är ungefär 87–100 % av topeffekten.

Minskningen i blodtryck sker snabbt. I svarande patienter uppnås normalisering inom en månad och består utan förekomst av takyfyaxi.

Avbrytande av behandling leder inte till någon reboundeffekt.

Perindopril reducerar vänsterkammarhypertrofi.

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

En adjuvant behandling med tiaziddiuretika ger additiv synergieffekt. Kombinationen av en ACE-hämmare och en tiazid minskar också risken för hypokalemi inducerad av diuretikan.

Klinisk effekt och säkerhet

Patienter med stabil kranskärslsjukdom

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

Tolv tusen tvåhundraarton (12 218) patienter över 18 år randomiserades till 8 mg perindopril (n=6110) eller placebo (n=6108).

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

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för perindopril för 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 perindopril med en genomsnittlig dos på 0,07 mg/kg. Dosen anpassades individuellt enligt patientprofil och blodtryckssvar upp till en maximal dos på 0,135 mg/kg/dag.

59 patienter fullföljde perioden på tre månader och 36 patienter fullföljde studiens förlängningsperiod, d.v.s. 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 mer 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 på grund av 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 aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering är absorptionen av perindopril snabb och maxkoncentrationen uppnås inom 1 timme. Perindoprils halveringstid i plasma är 1 timme.

Metabolism

Perindopril är en prodrug. Tjugosju procent av den administrerade dosen perindopril når blodbanan som den aktiva metaboliten perindoprilat. Förutom aktivt perindoprilat ger perindopril upphov till fem metaboliter, alla inaktiva. Perindoprilats maximala plasmakoncentration uppnås inom 3 till 4 timmar.

Eftersom intag av föda minskar omvandlingen från perindopril till perindoprilat och därmed biotillgängligheten, skall perindopril administreras oralt en gång dagligen, på morgonen före frukost.

Det har påvisats ett linjärt samband mellan dosen av perindopril och dess plasmaexponering.

Distribution

Distributionsvolymen för obundet perindoprilat är ungefär 0,2 l/kg. Proteinbindningen av perindoprilat till plasmaproteiner är 20 %, huvudsakligen till angiotensinkonverterande enzym, men bindningen är koncentrationsberoende.

Eliminering

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Dosanpassning vid nedsatt njurfunktion är önskvärd, baserat på graden av funktionsnedsättning (kreatininclearance).

Dialysclearance av perindoprilat är motsvarande 70 ml/min.

Nedsatt leverfunktion

Perindoprils kinetik är modifierad hos patienter med levercirros: leverclearance av modermolekylen är reducerad till hälften. Mängden av perindoprilat som bildas är dock oförändrad och därför erfordras ingen dosanpassning (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I de kroniska orala toxicitetsstudierna på rått och apa var målorganet njuren, med reversibel skada. Ingen mutagenicitet har observerats i *in vitro*- eller *in vivo*-studier.

Reproduktionstoxikologiska studier (på rått, mus, kanin och apa) visade inga tecken på embryotoxicitet eller teratogenicitet. Hämmare av angiotensinkonverterande enzym har emellertid, som klass, visats

inducera ogynnsamma effekter på sen fosterutveckling. Dessa effekter resulterande i fosterdöd och medfödda effekter (njurlesioner) hos gnagare och kanin. En ökning av peri- och postnatal mortalitet har också observerats.

Ingen karcinogenicitet har observerats i långtidsstudier på råtta och mus.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Natriumvätekarbonat

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (PVA/PE/PVDC/Alu) med 7, 14, 28, 30, 50, 60, 90 eller 100 tableter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24176

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

18.12.2008/9.8.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.2.2020