

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Perindopril Orion 4 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 62,78 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pitkänomainen tabletti, jonka kummallakin puolella on jakouurre. Tabletin toisella puolella on merkintä ”PP” ja toisella puolella merkintä ”4”. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin. Tabletin koko: 8,00 ± 0,10 mm x 4,00 ± 0,10 mm

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohonnut verenpaine:

Kohonneen verenpaineen hoito.

Sydämen vajaatoiminta:

Oireisen sydämen vajaatoiminnan hoito.

Stabiili sepelvaltimotauti:

Sydämen toimintahäiriöiden riskin vähentäminen potilailta, joilla on aiemmin esiintynyt sydäninfarkti ja/tai revaskularisaatiota.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos määritellään jokaiselle potilaalle yksilöllisesti ottaen huomioon potilaan tilanne (ks. kohta 4.4) ja verenpainevaste.

Kohonnut verenpaine

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

Suosittelun aloitusannos on 4 mg kerran vuorokaudessa aamulla.

Verenpaine voi laskea voimakkaasti ensimmäisen annoksen jälkeen potilailta, joilla reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on erityisen aktiivinen (etenkin kun kyseessä on renovaskulaarinen hypertensio, suola- ja/tai nestevajaus, sydämen vajaatoiminta 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 hypotensiota voi ilmetä perindopriilihoidon aloituksen jälkeen. Tämä on todennäköisempää potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti diureeteilla. Tällöin on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta, sillä näillä potilailla voi olla neste- ja/tai suolavajaus. Jos mahdollista, diureettihoito on lopetettava 2–3 vuorokautta ennen perindopriilihoidon aloittamista (ks. kohta 4.4). Ellei verenpainepotilaan diureettihoitoa voi lopettaa, perindopriilihoito on aloitettava 2 mg:n annoksella. Munuaistoimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava. Myöhempi perindopriiliannos on säädettävä verenpainevasteen mukaan. Diureettihoitoa voidaan jatkaa tarvittaessa.

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

Oireinen sydämen vajaatoiminta

On suositeltavaa, että perindopriilihoito aloitetaan lääkärin seurannassa, yleensä yhdistelmähoitona kaliumia säästämättömän diureetin ja/tai digoksiinin ja/tai beetasalpaajan kanssa. Suositeltu aloitusannos on 2 mg aamulla otettuna. Annos voidaan nostaa kahden viikon kuluttua 4 mg:aan kerran vuorokaudessa, jos potilas sietää annoksen nostamisen. Annoksen säätämisen on perustuttava yksittäisen potilaan kliiniseen vasteeseen.

Hoito tulee aloittaa huolellisessa seurannassa potilailla, joilla on vakava sydämen vajaatoiminta tai jotka kuuluvat riskiryhmään (potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja taipumus elektrolyytitasapainon häiriöihin, tai potilaat, jotka saavat samanaikaisesti diureettilääkitystä ja/tai verisuonia laajentavaa lääkitystä) (ks. kohta 4.4).

Oireisen hypotension riskipotilaiden kuten suolavajauksesta (johon liittyy tai ei liity hyponatremiaa) kärsivien potilaiden, hypovolemiapotilaiden tai vahvaa diureettihoitoa saavien potilaiden kohdalla tulee nämä tilat korjata mahdollisuuksien mukaan ennen perindopriilihoidon aloittamista. Verenpainetta, munuaistoimintaa ja seerumin kaliumia tulee seurata tiiviisti sekä ennen perindopriilihoitoa että sen aikana (ks. kohta 4.4).

Stabiili sepelvaltimotauti

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

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

Erityisryhmät:

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

Munuaistautipotilaiden annoksen on perustuttava kreatiniinipuhdistumaan alla olevan taulukon 1 ohjeen mukaan:

Taulukko 1: Annoksen säätäminen munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	suositeltu annos
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg/vrk
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg/vrk
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg joka toinen vrk
Hemodialyysipotilaat*	
$Cl_{CR} < 15$	2 mg dialyysipäivänä

* Perindopriilaatin dialyysipuhdistuma on 70 ml/min. Hemodialyysipotilaiden tulee ottaa lääkeannos dialyysin jälkeen.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat:

Perindopriilin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta. Tämän vuoksi käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella.

Antotapa

Suun kautta.

Perindopril Orion -tabletti suositellaan otettavaksi kerran päivässä aamuisin ennen aamupalaa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille ACE:n estäjille (angiotensiinikonvertaasientsyymien estäjille).
- Aiempaan ACE:n estäjähoitoon liittynyt angioedeema (ks. kohta 4.4).
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.4 ja 4.6).
- Perindopril Orion -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1)
- Samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Perindopriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteanneksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).
- Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa (ks. kohta 4.5).
- Merkittävä ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Stabiili sepelvaltimotauti

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

Hypotensio

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa verenpaineen laskua. Potilailla, joilla on komplisoitumaton hypertensio, havaitaan oireista verenpaineen laskua harvoin. Tämä on todennäköisempää potilailla, joilla on

diureettilääkityksestä, suolarajoituksesta, dialyysistä, ripulista tai oksentelusta johtuva nestevajausta, tai joilla on vakava reniini-riippuvainen hypertensio (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Oireista hypotensiota on todettu potilailla, jotka sairastavat sydämen vajaatoimintaa ilman munuaisten vajaatoimintaa tai yhdessä sen kanssa. Sitä esiintyy todennäköisemmin vaikea-asteista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, eli potilailla, jotka käyttävät suuria annoksia loop-diureetteja, tai joilla on hyponatremia tai munuaisten toiminnanvajausta. Hoidon aloittamista ja annoksen muuttamista tulee seurata tarkoin, jos potilaalla on alttius oireiseen alhaiseen verenpaineeseen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Samankaltainen menettely saattaa olla tarpeen myös, jos potilaalla on iskeeminen sydän- tai aivoverisuonisairaus. Näillä potilailla voimakas verenpaineen lasku voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

Jos potilaalle kehittyy hypotensio, hänet pitää asettaa selälleen makaamaan. Tarvittaessa tulee antaa natriumkloridiliuosta 9 mg/ml (0,9 %) laskimoon. Ohimenevä hypotensiivinen reaktio ei ole lääkityksen jatkamisen kontraindikaatio, ja lääkkeen antoa voidaan yleensä jatkaa vaikeuksista verenpaineen kohottua volyymin lisääntymisen jälkeen.

Joillakin potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta ja normaali tai alhainen verenpaine, perindopriili voi laskea systeemistä verenpainetta entisestään. Tämä on odotettu vaikutus, eikä hoidon keskeyttämiseen ole yleensä syytä. Jos hypotensio muuttuu oireiseksi, perindopriiliannoksen alentaminen tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla tarpeen.

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma / hypertrofinen kardiomyopatia

Perindopriilia, kuten muitakin ACE:n estäjiä, tulee antaa varoen potilaille, joilla on mitraaliläpän ahtauma ja heikentynyt vasemman kammion ulosvirtaus, esimerkiksi aortan ahtauma tai hypertrofinen kardiomyopatia.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min) perindopriilin aloitusannos tulee säätää potilaan kreatiniinipuhdistuman (ks. kohta 4.2) ja sitten saavutetun hoitovasteen mukaan. Kalium- ja kreatiniinitasojen seuraaminen ovat osa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden normaalia hoitoa (ks. kohta 4.8).

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

Joillakin ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla, joilla on ahtauma molemmissa munuaisvaltimoissa tai joilla on vain toinen munuainen jäljellä ja ahtauma sen munuaisvaltimossa, on tavattu veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua. Tilanne palautuu yleensä normaalisti hoidon lopettamisen jälkeen. Tämä on erittäin todennäköistä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on lisäksi renovaskulaarinen hypertensio, on olemassa kohonnut riski vakavaan hypotensioon ja munuaisten vajaatoimintaan. Näissä potilaiden kohdalla hoito tulee aloittaa tiukassa seurannassa, pienillä annoksilla ja annoksen huolellisella titrauksella. Koska diureettilääkitys voi näissä tapauksissa pahentaa tilannetta, se tulee keskeyttää ja munuaisten toimintaa seurata ensimmäisten viikkojen ajan perindopriilihoidon aloittamisen jälkeen.

Joillain korkeasta verenpaineesta kärsivillä potilailla, joilla ei ole aiempaa munuaisvaltimotautia, voi perindopriilihoidon vaikutuksesta veren ureapitoisuus ja seerumin kreatiniinipitoisuus nousta palautuvasti hieman, varsinkin jos potilaalla on lisäksi diureettilääkitys. Tämä on kuitenkin todennäköisempää, jos potilaalla on ennestään munuaisten vajaatoimintaa. Näissä tilanteissa perindopriiliannosta ja/tai diureettilääkityksestä tulee alentaa tai hoito keskeyttää.

Hemodialyysipotilaat

Anafylaktoidisia reaktioita on raportoitu ACE:n estäjähoitoa samanaikaisesti saaneilla potilailla, joita on dialysoitu korkeavirtauskalvoilla. Näissä tapauksissa on suositeltavaa käyttää toisenlaista dialyysikalvoa tai toisentyyppistä verenpaineläkettä.

Munuaisensiirto

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

Renovaskulaarinen hypertensio

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

Yliherkkyys/angioedeema

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

Angioedeema, johon liittyy kurkunpään turpoaminen, voi johtaa kuolemaan. Mikäli kieli, äänihuulet tai kurkunpää turpoavat, ensiaputoimenpiteisiin on ryhdyttävä välittömästi, sillä hengitystiet voivat tukkeutua. Ensiaputoimenpiteisiin voi kuulua adrenaliinin anto ja/tai hengitysteiden avoinna pito. Potilaan tulee olla tarkassa lääketieteellisessä seurannassa, kunnes oireet ovat täydellisesti ja pysyvästi hävinneet.

Potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet angioedeemaa jostakin muusta syystä kuin ACE:n estäjähoitosta, on suurentunut riski saada angioedeema ACE:n estohoidon yhteydessä (ks. kohta 4.3).

Intestinaalisen angioedeeman on kerrottu ilmenevän harvoin potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä. Näillä potilailla ilmeni vatsakipua (pahoinvoinnin ja oksennuksen kanssa tai ilman); joissakin tapauksissa ei ollut aiempaa kasvoissa ilmenevää angioedeemaa, ja C-1 -esteraasitasot olivat normaaleja. Angioedeema diagnosoitiin toimenpiteillä, joihin sisältyi vatsan CT-kuvaus, tai ultraäänellä tai leikkauksessa, ja oireet päättyivät ACE:n estäjän lopettamisen jälkeen. Intestinaalinen angioedeema tulee sisällyttää niiden ACE:n estäjiä käyttävien potilaiden differentiaalidiagnoosiin, joilla ilmenee vatsakipua.

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

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

Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin yhteydessä

Dekstraanisulfaatin kanssa tehdyn LDL-afereesin aikana on harvoin raportoitu henkeä uhkaavista anafylaktoidisista reaktioista ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla. Nämä reaktiot on voitu välttää keskeyttämällä ACE:n estäjähoito tilapäisesti ennen jokaista afereesia.

Anafylaktoidiset reaktiot siedätysshoidon aikana

ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla on raportoitu anafylaktoidisia reaktioita siedätysshoidon aikana (esim. pistäisen myrkky). Näillä potilailla reaktioilta vältyttiin, kun ACE:n estäjähoito keskeytettiin väliaikaisesti. Reaktiot ilmenivät uudelleen tapauksissa, joissa ACE:n estäjähoito aloitettiin vahingossa uudelleen.

Maksan vajaatoiminta

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

Neutropenia, agranulosytoosi, trombosytopenia, anemia

ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla on raportoitu neutropeniaa, agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa. Neutropeniaa esiintyy kuitenkin harvoin potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta eikä muita riskitekijöitä ole. Perindopriilia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on yksi tai useampi seuraavista riskitekijöistä, varsinkin jos potilaalla on ollut aiemmin munuaisten vajaatoimintaa: kollageeninen verisuonisairaus, immuunivastetta heikentävä hoito tai allopurinoli- tai prokaiiniamidihoito. Joillekin näistä potilaista kehittyi vakava infektio, johon eräissä tapauksissa voimakaskaan antibioottihoito ei tehonnut. Jos perindopriilia käytetään näille potilaille, tulee veren valkosolujen määrää seurata säännöllisesti ja potilaita tulee neuvota ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos merkkejä tulehduksesta ilmenee.

Rotu

ACE:n estäjät aiheuttavat angioedeemaa muita useammin mustaihoisille potilaille. Kuten muidenkin ACE:n estäjien, perindopriilin verenpainetta alentava vaikutus voi olla heikompi mustaihoisilla potilailla kuin ei-mustaihoisilla. Tämä saattaa johtua matalan reniinipitoisuuden yleisyydestä mustaihoisilla hypertensiopotilailla.

Yskä

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

Leikkaus/anestesia

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

Seerumin kaliumpitoisuus

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, koska ne estävät aldosteronin vapautumista. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkalemia on kuitenkin mahdollinen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa ja/tai potilas käyttää kaliumlisä (mukaan lukien suolankorvikkeita), kaliumia säästäviä diureetteja, trimetopriimia tai kotrimoksatsolia (eli trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävää yhdistelmävalmistetta), ja etenkin jos potilas käyttää aldosteronin estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia. Jos potilas käyttää ACE:n estäjiä, kaliumia säästävien diureettien ja angiotensiinireseptorin salpaajien käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa pitää seurata (ks. kohta 4.5).

Diabetespotilaat

Oraalisia diabeteslääkkeitä tai insuliinia saavien potilaiden verensokeripitoisuutta tulee seurata tarkoin kuukauden ajan ACE:n estäjähoidon aloittamisen jälkeen. (Ks. kohta 4.5).

Litium

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

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

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

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

Primaari aldosteronismi

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

Raskaus

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

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

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

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

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoissalpaus

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 lääkkeineet

Jotkin lääkkeineet tai terapeuttiset luokat voivat lisätä hyperkalemiaa: aliskireeni, kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, tulehduskipulääkkeet, hepariinit, immuunivastetta heikentävät lääkkeineet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi. Näiden lääkkeineiden yhdistelmä lisää hyperkalemian riskiä.

Samanaikainen käyttö vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)

Aliskireeni:

Hyperkalemian, munuaistoiminnan heikkenemisen ja sydän-verisuonisairauksien sekä kuoleman riski suurenee diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

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, ovat vasta-aiheisia, koska vaikeiden anafylaktisten reaktioiden riski on lisääntynyt (ks. kohta 4.3). Jos tällaisia hoitoja tarvitaan, on harkittava toisentyyppisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.

Sakubitrili/valsartaani

Perindopriilin samanaikainen käyttö sakubitriliä ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska neprilysiinin ja ACE:n samanaikainen estyminen voi lisätä angioedeeman riskiä. Hoitoa sakubitriliä ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteen kanssa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen perindopriilannoksen 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 4.4).

Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4)

Aliskireeni:

Hyperkalemian, munuaistoiminnan heikkenemisen ja sydän-verisuonisairauksien sekä kuoleman riski suurenee muulla kuin diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Samanaikainen ACE:n estäjän ja angiotensiinireseptorin salpaajan käyttö

Kirjallisuudessa on raportoitu, että ACE:n estäjän ja angiotensiinireseptorin salpaajan samanaikaiseen hoitoon liittyy suurempi hypotension, pyörtymisen, hyperkalemian ja munuaistoiminnan heikkenemisen (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien) esiintyvyys verrattuna yhden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön hoidettaessa potilaita, joilla on todettu ateroskleroottinen sairaus tai sydämen vajaatoiminta, tai diabetespotilaita, joilla on pääte-elimen vaurio. Kaksoisesta (esim. ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan yhdistelmä) saa käyttää vain yksilöllisesti määritellyissä tapauksissa, kun munuaistoimintaa, kaliumpitoisuuksia ja verenpainetta seurataan tarkkaan.

Estramustiini

Lisääntynyt haittavaikutusten, kuten angioneuroottisen edeeman (angioedeema), riski.

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet

Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin perindopriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa. Kaliumia säästävistä diureeteista (esim. spironolaktonista, triamterenista tai amiloridista), kaliumlisistä tai kaliumia sisältävistä suolankorvikkeista voi aiheutua huomattavasti suurentunut seerumin kaliumpitoisuus. Hoidossa on oltava varovainen myös, jos perindopriilin kanssa samanaikaisesti käytetään muita lääkkeineitä, 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.

Litium

ACE:n estäjien ja litiumin samanaikaisen käytön seurauksena on raportoitu palautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja litiumtoksisuutta. Perindopriilin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos lääkeyhdistelmää pidetään välttämättömänä, tulee seerumin litiumpitoisuutta seurata huolella (katso kohta 4.4).

Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö

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.

Diabeteslääkkeet (insuliinit, oraaliset diabeteslääkkeet)

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että ACE:n estäjien ja diabeteslääkkeiden (insuliini, oraaliset diabeteslääkkeet) samanaikainen käyttö voi voimistaa verensokeritasoa laskevaa vaikutusta ja lisätä siten hypoglykemian vaaraa. Tätä ilmiötä on havaittu etenkin tämän yhdistelmän ensimmäisten käyttöviikkojen aikana ja potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Baklofeeni

Verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistuminen. Verenpainetta on seurattava ja verenpainelääkkeen annostusta muutettava tarvittaessa.

Kaliumia säästämättömät diureetit

Diureettilääkitystä saavien potilaiden verenpaine voi laskea liikaa ACE:n estäjähoidon aloittamisen jälkeen, erityisesti jos potilaalla on neste- ja/tai suolavajaus. Liiallisen verenpaineen laskun todennäköisyyttä voidaan vähentää keskeyttämällä diureettilääkitys ja lisäämällä nesteen tai suolan saantia, ennen kuin perindopriilihoito aloitetaan pienellä ja asteittain suurennettavalla annoksella.

Kohonneessa valtimoverenpaineessa diureettihoito voidaan lopettaa joko ennen ACE:n estäjän aloittamista, jos aiempi diureettihoito on aiheuttanut suola-/neste-vajasta, tai ACE:n estäjä on aloitettava hyvin pienellä annoksella. Jos diureettihoito on lopetettu, kaliumia säästämättömän diureettihoito voidaan aloittaa myöhemmin uudelleen.

Diureetilla hoidetussa sydämen vajaatoiminnassa ACE:n estäjä on aloitettava hyvin pienellä annoksella, mahdollisesti sen jälkeen kun kaliumia säästämättömän diureetin annosta on pienennetty.

Munuaistoimintaa (kreatiniinipitoisuuksia) on aina seurattava ACE:n estäjähoidon ensimmäisten viikkojen ajan.

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

ACE:n estäjien antaminen samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden (asetyyლისისყილი) kanssa voi heikentää verenpainetta alentavaa vaikutusta. ACE:n estäjien ja tulehduslääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä munuaistoiminnan heikkenemisen riskin suurenemista, mahdollinen akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien, ja suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta, erityisesti sellaisilla potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Tällaista hoitoyhdistelmää on käytettävä varoen, erityisesti iäkkäillä. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava. Munuaistoiminnan seuranta on harkittava samanaikaisen hoidon alussa ja säännöllisin väliajoin sen jälkeen.

Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö

Verenpainetta laskevat ja verisuonia laajentavat lääkkeet

Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa voimistaa perindopriilin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Samanaikainen nitroglyseriinin ja muiden nitraattien tai vasodilaattorien käyttö saattaa alentaa verenpainetta edelleen.

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 / psykoosilääkkeet / anesteetit

Samanaikainen ACE:n estäjien ja tiettyjen anesteettien, trisyklisten masennuslääkkeiden tai psykoosilääkkeiden käyttö saattaa voimistaa verenpaineen laskua (ks. kohta 4.4).

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit saattavat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Kulta

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois.

Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle 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. myös kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Koska ei ole olemassa tietoa Perindopril Orion -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Perindopril Orion -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 Orion -valmisteella ei ole suoraa vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, mutta joillakin potilailla voi ilmetä yksilöllisiä matalaan verenpaineeseen liittyviä reaktioita, erityisesti hoidon alussa tai jonkin toisen antihypertensiivisen lääkkeen yhdistelmän kanssa. 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

Seuraavanlaisia haittavaikutuksia on havaittu perindopriililla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja/tai markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaisesti seuraavasti:

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

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
Umpieritys	Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	Melko harvinainen*
	Hyperkalemia, joka korjaantuu, kun lääke lopetetaan (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen*
	Hyponatremia	Melko harvinainen*
Psyykkiset häiriöt	Mielialahäiriöt	Melko harvinainen
	Unihäiriöt	Melko harvinainen
	Masennus	Melko harvinainen
Hermosto	Heitehuimaus	Yleinen

	Päänsärky	Yleinen
	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*
	Punastelu	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
Ruansulatuselimistö	Vatsakipu	Yleinen
	Ummetus	Yleinen
	Ripuli	Yleinen
	Makuhäiriö	Yleinen
	Ruansulatushäiriö	Yleinen
	Pahoinvointi	Yleinen
	Oksentelu	Yleinen
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen
	Haimatulehdus	Hyvin harvinainen
Maksa ja sappi	Sytolyyttinen tai kolestaattinen maksatulehdus (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen

Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	Yleinen
	Ihottuma	Yleinen
	Nokkosihottuma (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen
	Kasvojen, raajojen, huulien, limakalvojen, kielen, ääninelimen 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
	Anuria/Oliguria	Harvinainen
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	Harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriö	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit	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, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Kaatuminen	Melko harvinainen*

* Yleisyys on laskettu kliinisissä tutkimuksissa havaittujen spontaanisti raportoitujen häiritävien vaikutusten perusteella

Kliiniset tutkimukset

EUROPA-tutkimuksen satunnaistetun jakson aikana kerättiin tiedot vain vakavista häiritävistä vaikutuksista. Vakavia häiritävien vaikutuksia ilmeni potilailla harvoin: 16 (0,3 %) potilaalla 6122 perindopriilihoitoa saaneesta potilaasta ja 12 (0,2 %) potilaalla 6107 lumelääkettä saaneesta potilaasta. Perindopriililla hoidetuista potilaista kuudella havaittiin alhaista verenpainetta, kolmella angioedeemaa ja yhdellä äkillinen sydämenpysähdys. Tutkimuksen keskeytti yskän, alhaisen verenpaineen tai muun

perindopriiliyliherkkyyden takia suurempi osa perindopriilihoitoon satunnaistetuista potilaista (6,0 %, n = 366) verrattuna lumehoitoon satunnaistettuihin potilaisiin (2,1 %, n = 129).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen vaikutuksista ihmisiin on vain vähän tietoja. ACE:n estäjien yliannostukseen liittyviä oireita voivat olla matala verenpaine, verenkiertosokki, elektrolyyttitasapainon häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, sydämen tiheälyöntisyys, sydämentykytys, sydämen harvalyöntisyys, heitehuimaus, levottomuus ja yskä.

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan natriumkloridiliuoksen 9 mg/ml (0,9 %) antoa laskimoon. Jos hypotensiota ilmenee, potilas tulee asettaa sokkiasentoon. Angiotensiini II -infuusiosta ja/tai laskimoon annetusta katekoliamiineista voi olla hyötyä, jos sellaisia on saatavilla. Perindopriili voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysin avulla. (Ks. kohta 4.4). Sydämentahdistusta voidaan käyttää hoitoon reagoimattoman sydämen harvalyöntisyyden hoitoon. Tärkeitä elintoimintoja sekä seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinipitoisuuksia tulee seurata jatkuvasti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: perindopriili ja diureetit. ATC-koodi: C09AA04

Vaikutusmekanismi

Perindopriili estää angiotensiinikonvertaasientsyymiä (ACE), jonka vaikutuksesta angiotensiini I:stä muodostuu angiotensiini II:a. Konvertaasientsyymi 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 laskee, mistä seuraa plasman lisääntynyt reniiniaktiivisuus (negatiivinen vaikutus reniinin vapautumiseen estyy) ja aldosteronin erityksen väheneminen. Koska ACE inaktivoi bradykiniiniä, ACE:n esto johtaa myös verenkierrassa 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 ja siitä johtuu myös osittain ACE:n estäjien tietyt haittavaikutukset (esim. yskä).

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Kohonnut verenpaine

Perindopriili on tehokas lievän, kohtalaisen ja vaikean hypertension hoidossa. Sekä systolinen että diastolinen verenpaine alenee sekä makuuasennossa että seisoma-asennossa.

Perindopriili alentaa ääreisverenkierron vastusta ja alentaa näin verenpainetta. Siksi perifeerinen veren virtaus lisääntyy vaikuttamatta sydämen syketaajuuteen.

Munuaisten verenkierto lisääntyy ja glomerulusfiltraatio (GFR) pysyy yleensä muuttumattomana. Verenpainetta alentava vaikutus on voimakkaimmillaan 4–6 tuntia yksittäisen annoksen jälkeen ja kestää vähintään 24 tuntia. Jäännösvaikutukset ovat noin 87–100 % enimmäisvaikutuksesta. Verenpaine laskee nopeasti. Hoitoon reagoivilla potilailla normaali verenpaine saavutetaan kuukauden hoidon jälkeen, eikä lääkkeen teho heikkene jatkuvan käytön seurauksena.

Lääkehoidon keskeyttäminen ei johda ns. rebound-ilmioon.

Perindopriili vähentää sydämen vasemman kammion liikakasvua.

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

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

Sydämen vajaatoiminta

Perindopriili vähentää sydämen työmäärää pienentämällä esi- ja jälkikuormitusta. Tutkimukset sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ovat osoittaneet, että

- vasemman ja oikean kammion täyttöpaine pienenee
- ääreisverenkierron vastus alenee
- sydämen minuuttitilavuus ja sydänindeksi kasvavat.

Vertailevissa tutkimuksissa on havaittu, että ensimmäinen 2 mg:n perindopriiliannos ei alentanut verenpainetta sen enempää kuin lumelääke, kun potilaalla oli lievä tai kohtalainen verenpaine.

Stabiilia sepelvaltimotautia sairastavat potilaat

EUROPA-tutkimus oli neljän vuoden mittainen, kansainvälinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumelääkekontrolloitu kliininen monikeskustutkimus. Tutkimuksessa satunnaistettiin 12 218 iältään yli 18-vuotiasta potilasta siten, että he saivat joko 8 mg perindopriilia (joka vastaa 10 mg perindopriiliarginiinia) (n = 6 110) tai lumelääkettä (n = 6 108). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli näyttöä sepelvaltimotaudista, mutta ei kuitenkaan näyttöä sydämen vajaatoiminnan klinisistä merkeistä. Potilaista kaikkiaan 90 %:lla oli aiemmin ollut sydäninfarkti ja/tai esiintynyt aiemmin sepelvaltimon revaskularisaatiota. Suurin osa potilaista sai tutkimuslääkkeen lisäksi tavanomaista hoitoa, kuten trombosyyttejä estävää lääkitystä, lipidejä alentavia lääkkeitä ja beetasalpaajia.

Tehoa osoittava pääkriteeri oli seuraavien tekijöiden yhteenlaskettu esiintyvyys: kuolleisuus sydän- ja verisuonitauteihin, ei-fataali sydäninfarkti ja/tai sydämenpysähdys, jonka jälkeen potilas pystyttiin elvyttämään. Hoito annoksella 8 mg perindopriilia (joka vastaa 10 mg perindopriiliarginiinia) kerran vuorokaudessa sai aikaan merkitsevän primaarivasteen absoluuttisen pienenemisen 1,9 %:lla (suhteellisen riskin pieneneminen 20 %:lla) (95 % luottamusväli [9,4; 28,6] – p<0,001). Potilailla, joilla oli aiemmin ollut sydäninfarkti ja/tai revaskularisaatiota, absoluuttinen riski pieneni 2,2 %:lla, joka vastaa suhteellisen

riskin pienenemistä 22,4 %:lla (95 % luottamusväli [12,0; 31,6] – $p < 0,001$), ensisijaisessa päätetapahtumassa verrattuna lumelääkeryhmään.

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 $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, potilaille annettu keskimääräinen perindopriiliannos oli 0,07 mg/kg. Annos sovitettiin yksilöllisesti potilastietojen ja verenpainevasteen mukaan siten, että enimmäisannos oli 0,135 mg/kg/vrk. 59 potilasta oli mukana tutkimuksessa kolmen kuukauden mittaisen tutkimusjakson loppuun saakka, ja 36 potilasta oli mukana tutkimuksen jatko-osan loppuun saakka eli heitä seurattiin vähintään 24 kuukauden ajan (keskimääräinen tutkimuksen kesto: 44 kuukautta).

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

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

Turvallisuus oli perindopriilin tunnetun turvallisuusprofiilin mukainen.

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen perindopriili imeytyy nopeasti ja enimmäispitoisuus saavutetaan tunnin kuluttua annoksesta.

Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on 1 tunti.

Perindopriili on aihiolääke. 27 % imeytyneestä perindopriiliannoksesta siirtyy verenkiertoon muuntuneena aktiiviseksi metaboliitiksi, perindopriilaatiksi. Perindopriilaatin lisäksi perindopriililla on viisi inaktiivista metaboliittia. Perindopriilaatin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3–4 tunnin kuluessa.

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

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

Jakautuminen

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

Eliminaatio

Perindopriilaatti poistuu elimistöstä virtsan mukana ja sitoutumattoman osan puoliintumisaika on noin 17 tuntia. Vakaa tila saavutetaan 4 vuorokauden kuluessa.

Erityisryhmät

Perindopriilaatin eliminaatio on hidastunut iäkkäillä potilailla ja henkilöillä, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annos tulee säätää vajaatoiminnan asteen mukaan (kreatiniinipuhdistuma).

Perindopriilaatin dialyysipuhdistuma on 70 ml/min.

Maksakirroosi vaikuttaa perindopriilin kinetiikkaan: kantamolekyylin maksapuhdistuma on vähentynyt puoleen. Perindopriilaatin muodostuminen ei kuitenkaan vähene ja sen vuoksi annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa (rotta, hiiri, kani ja apina) ei havaittu alkioon kohdistuvia tai epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia. ACE:n estäjillä lääkeryhmänä on kuitenkin havaittu olevan haitallisia vaikutuksia sikiöön raskauden loppuvaiheessa johtaen sikiökuolemaan ja synnynnäisiin vikoihin jyrsijöillä ja kaneilla: munuaisvaurioita ja syntymänaikaista ja -jälkeistä kuolleisuutta on havaittu. Uros- ja naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt.

Karsinogeenisuutta ei ole havaittu pitkäaikaisissa tutkimuksissa rotilla ja hiirillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hydrofobinen kolloidinen piidioksidi
Mikrokiteinen selluloosa

Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Alumiini/alumiini -lämpipainopakkaukset: 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

24937

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 4.7.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.12.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Perindopril Orion 4 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 62,78 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit, avlång tablett med brytskåra på båda sidorna. På ena sidan av tabletten finns märkningen ”PP” och på andra sidan märkningen ”4”. Tabletten kan delas i två lika stora doser. Tabletten storlek: 8,00 ± 0,10 mm x 4,00 ± 0,10 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Förhöjt blodtryck:

Behandling av förhöjt blodtryck.

Hjärtsvikt:

Behandling av symptomatisk hjärtsvikt.

Stabil kranskärslsjukdom:

Minskning av risken för funktionsstörningar i hjärtat hos patienter som tidigare haft hjärtinfarkt och/eller revaskularisering.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen bestäms individuellt för varje patient beaktande patientens tillstånd (se avsnitt 4.4) och blodtryckssvar.

Förhöjt blodtryck

Perindopril kan användas ensamt eller i kombination med något annat blodtryckssänkande preparat (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Den rekommenderade startdosen är 4 mg en gång per dygn på morgonen.

Blodtrycket kan sjunka kraftigt efter den första dosen hos patienter som har ett särskilt aktivt renin-angiotensin-aldosteronsystem (speciellt då det är frågan om renovaskulär hypertension, salt- och/eller vätskebrist, hjärtsvikt eller svår hypertension). Behandlingen för dessa patienter ska påbörjas under uppsyn av läkare och den rekommenderade startdosen är 2 mg.

Dosen kan efter en månads behandling höjas till 8 mg en gång per dygn.

Symptomatisk hypotension kan förekomma efter inledning av behandlingen med perindopril. Detta är mera sannolikt hos patienter som samtidigt behandlas med diuretika. För dem rekommenderas försiktighet eftersom dessa patienter kan ha vätske- och/eller saltbrist. Diuretikabehandlingen ska, om möjligt, avslutas 2–3 dygn innan påbörjande av behandlingen med perindopril (se avsnitt 4.4). Ifall blodtryckspatientens diuretikabehandling inte kan avslutas ska behandlingen med perindopril påbörjas med dosen 2 mg. Njurfunktionen och kaliumkoncentrationen i serum ska uppföljas. Den senare perindoprildosen ska justeras enligt blodtryckssvaret. Diuretikabehandlingen kan vid behov fortsättas.

För äldre patienter är startdosen 2 mg. Dosen kan gradvis höjas till 4 mg efter en månad och vid behov till 8 mg beroende på njurfunktionen (se tabellen nedan).

Symptomatisk hjärtsvikt

Det rekommenderas att behandling med perindopril påbörjas under uppsyn av läkare, vanligen som kombinationsbehandling med icke-kaliumsparande diuretika och/eller digoxin och/eller betablockerare. Den rekommenderade startdosen är 2 mg på morgonen. Dosen kan efter två veckor höjas till 4 mg en gång per dygn, ifall patienten tål doshöjningen. Dosjusteringen ska basera sig på den enskilda patientens kliniska svar.

Behandlingen ska påbörjas under noggrann uppsyn hos patienter med allvarlig hjärtsvikt eller som hör till någon riskgrupp (patienter med njursvikt och en benägenhet för störningar i elektrolytbalansen, eller patienter som samtidigt får diuretikamedicinering och/eller blodkärlutvidgande medicinering) (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med risk för symptomatisk hypotension, t.ex. patienter med saltbrist (med eller utan hyponatremi), hypovolemi eller patienter som får stark diuretikabehandling, ska dessa tillstånd enligt möjlighet korrigeras innan påbörjande av behandling med perindopril. Blodtrycket, njurfunktionen och kalium i serum ska uppföljas tätt både före behandlingen med perindopril och under den (se avsnitt 4.4).

Stabil kranskärslsjukdom

Perindopril bör påbörjas med dosen 4 mg en gång per dygn under två veckor. Därefter kan dosen höjas till 8 mg en gång per dygn beroende på njurfunktionen och förutsatt att 4 mg:s dosen är vältolererad.

För äldre patienter ska behandlingen påbörjas med dosen 2 mg en gång per dygn under en vecka, varefter 4 mg en gång per dygn under nästa vecka, innan dosen höjs till 8 mg en gång per dygn beroende på njurfunktionen (se tabell 1: Dosjustering vid njursvikt). Dosen bör höjas endast om den föregående dosen är vältolererad.

Särskilda patientgrupper:

Patienter med njursvikt:

Dosen för njursviktpatienter ska baseras på kreatininclearance enligt instruktioner i tabell 1 nedan:

Tabell 1: Dosjustering vid njursvikt

Kreatininclearance (ml/min)	Rekommenderad dos
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg/dygn
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg/dygn
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg vartannat dygn

Hemodialyspatienter*

$Cl_{CR} < 15$

2 mg på dialysdagen

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

Patienter med leversvikt:

Dosjustering är inte nödvändigt för patienter med leversvikt (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population:

Säkerhet och effekt för behandling med perindopril för barn och unga under 18 år har inte ännu fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 men ingen dosrekommendation kan fastställas. Användning hos barn och unga rekommenderas därför inte.

Administreringsätt

Oralt.

Det rekommenderas att Perindopril Orion-tabletter tas en gång per dag på morgonen före frukost.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra ACE-hämmare (hämmare av angiotensinkonverterande enzym).
- Angioödem associerad med tidigare behandling med ACE-hämmare (se avsnitt 4.4).
- Hereditärt eller idiopatiskt angioödem.
- Andra och tredje graviditetstrimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Samtidig användning av Perindopril Orion med preparat som innehåller aliskiren är kontraindicerat, ifall patienten har diabetes mellitus eller njursvikt (glomerulär filtrationshastighet < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Samtidig användning med ett kombinationspreparat som innehåller sakubitril och valsartan. Perindoprilbehandlingen får inte påbörjas förrän det har gått minst 36 timmar efter den sista dosen av kombinationspreparatet som innehåller sakubitril och valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5).
- Extrakorporeal behandling som gör att blodet kommer i kontakt med negativt laddade ytor (se avsnitt 4.5).
- Signifikant bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos vid en enda kvarvarande njure (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Stabil kranskärslsjukdom

Ifall det under den första månaden efter påbörjande av perindoprilmedicinering förekommer ett instabilt *angina pectoris*-anfall (allvarligt eller lindrigt), bör en noggrann utvärdering över behandlingens nytta/risker göras innan fortsatt behandling.

Hypotension

ACE-hämmare kan orsaka sänkning av blodtrycket. Hos patienter som har okomplicerad hypertension förekommer sällan symptomatisk sänkning av blodtrycket. Detta är mer sannolikt hos patienter som har vätskebrist orsakad av diuretikabehandling, saltbegränsning, dialys, diarré eller kräkningar, eller som har allvarlig reninberoende hypertension (se avsnitt 4.5 och 4.8). Symptomatisk hypotension har konstaterats hos patienter som lider av hjärtsvikt med eller utan njursvikt. Det förekommer mer sannolikt hos patienter med svår hjärtsvikt, alltså patienter som använder stora doser loop-diuretika eller som har hyponatremi eller njursvikt. Ifall patienten är utsatt för symptomatisk hypotension ska inledandet av behandlingen och dosändring följas noggrant (se avsnitt 4.2 och 4.8). Ett liknande tillvägagångssätt kan behövas även om

patienten har en ischemisk hjärt- eller hjärncirkulationssjukdom. Hos dessa patienter kan en kraftig blodtryckssänkning orsaka en hjärtinfarkt eller stroke.

Ifall patienten utvecklar hypotension ska patienten placeras i liggande ställning på rygg. Vid behov ska natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) ges intravenöst. En förbigående hypotensiv reaktion är inte en kontraindikation för fortsatt behandling och administreringen av läkemedlet kan vanligen fortsättas utan svårigheter efter att blodtrycket stigit tack vare volymökning.

Hos en del patienter som har hjärtsvikt och normalt eller lågt blodtryck kan perindopril ytterligare sänka det systemiska blodtrycket. Detta är en förväntad effekt och det finns i allmänhet ingen orsak att avbryta behandlingen. Ifall hypotensionen blir symptomatisk kan sänkning av perindoprildosen eller avbrytande av behandlingen vara nödvändigt.

Aorta- och mitralisklaffstenos / hypertrofisk kardiomyopati

Liksom andra ACE-hämmare, ska perindopril ges med försiktighet till patienter som har mitralisklaffstenos och försvagat vänsterkammarutflöde, t.ex. aortastenosen eller hypertrofisk kardiomyopati.

Njursvikt

För patienter med njursvikt (kreatininclearance < 60 ml/min) ska startdosen av perindopril justeras enligt patientens kreatininclearance (se avsnitt 4.2) och därefter enligt det uppnådda svaret. Uppföljning av kalium- och kreatininnivåerna är en normal del av behandlingen för njursviktpatienter (se avsnitt 4.8).

Det låga blodtrycket som orsakas av påbörjande av behandling med ACE-hämmare kan ytterligare försämra njurfunktionen hos patienter som har symptomatisk hjärtsvikt. Akut njursvikt, i allmänhet reversibel, har rapporterats i sådana situationer.

Hos en del patienter som fått behandling med ACE-hämmare som har bilateral njurartärstenos eller som har endast en njure kvar och stenosis i dess njurartär, har det påträffats höjning av ureakoncentrationen i blodet och kreatininkoncentrationen i serum. Läget återgår i allmänhet till det normala efter avslutande av behandlingen. Detta är mycket sannolikt för patienter med njursvikt. Ifall patienten dessutom har renovaskulär hypertension finns en förhöjd risk för allvarlig hypotension och njursvikt. För dessa patienter ska behandlingen inledas under noggrann övervakning, med små doser och noggrann titrering av dosen. Eftersom diuretikabehandling i dessa fall kan förvärra situationen ska den avbrytas, och njurfunktionen ska övervakas under de första veckorna efter påbörjande av perindoprilbehandlingen.

Hos en del patienter som lider av förhöjt blodtryck som inte har tidigare njurartärsjukdom kan blodets ureakoncentration och serumets kreatininkoncentration reversibelt öka något, särskilt ifall patienten dessutom har diuretikamedicinering. Detta är dock mer sannolikt ifall patienten från förut har njursvikt. I dessa fall ska perindoprildosen och/eller diuretikadosen minskas eller behandlingen avbrytas.

Hemodialyspatienter

Anafylaktoida reaktioner har rapporterats hos patienter som dialyserats med högerpermeabla dialysmembran och samtidigt behandlats med en ACE-hämmare. I dessa fall rekommenderas användning av annat dialysmembran eller annan typ av antihypertensivt läkemedel.

Njurtransplantation

Erfarenhet saknas om användning av perindoprilpreparat hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation.

Renovaskulär hypertension

Risken för hypotension och njursvikt är större om ACE-hämmare används i behandlingen av patienter som har bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos i den enda kvarvarande njuren (se avsnitt 4.3).

Behandling med diuretika kan förvärra situationen. Njursvikt med endast små förändringar i serumets kreatinin kan förekomma även hos patienter som har unilateral njurartärstenos.

Överkänslighet/angioödem

Hos patienter som fått behandling med ACE-hämmare (inklusive perindopril) har det i sällsynta fall rapporterats om angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, slemhinnor, tungan, stämband och/eller struphuvudet (se avsnitt 4.8). Detta kan uppkomma i vilket skede av behandlingen som helst. I dessa fall ska perindoprilbehandlingen avbrytas omedelbart och patienten ska följas upp tills symptomen har försvunnit helt. I de fall där svullnaden har förekommit endast i ansiktet och läpparna har situationen vanligtvis återställt sig till det normala utan behandling. Även i dessa fall lindrar dock antihistamin symptomen.

Angioödem med associerad svullnad av struphuvudet kan leda till döden. Om tungan, stämband eller struphuvudet sväller upp ska första hjälp ges omedelbart eftersom andningsvägarna kan blockeras. Administrering av adrenalin och/eller upprätthållande av fria luftvägar kan ingå i första hjälpen. Patienten ska vara under noggrann medicinsk övervakning tills symptomen har försvunnit fullständigt och bestående.

Patienter som tidigare har fått angioödem av någon annan orsak än behandling med ACE-hämmare har förstörd risk för att få angioödem i samband med behandling med ACE-hämmare (se avsnitt 4.3).

Hos patienter som behandlats med ACE-hämmare har det i sällsynta fall rapporterats intestinalt angioödem. Hos dessa patienter förekom buksmärta (med eller utan illamående och kräkningar); i en del fall förekom inget tidigare angioödem i ansiktet och C-1-esterasnivåerna var normala. Angioödemet diagnosticerades med undersökningar inkluderande CT-undersökning av buken eller ultraljud eller operation, och symptomen tog slut efter avslutande av ACE-hämmaren. Intestinalt angioödem ska inkluderas i differentialdiagnosen för de patienter som använder ACE-hämmare och får buksmärta.

Samtidig användning av ACE-hämmare och kombinationspreparat som innehåller sakubitril och valsartan är kontraindicerat på grund av en förhöjd risk för angioödem. Behandling med ett kombinationspreparat som innehåller sakubitril och valsartan får inte påbörjas förrän det har gått minst 36 timmar från den sista dosen av perindopril. Behandling med perindopril får inte påbörjas förrän det har gått minst 36 timmar från den sista dosen av kombinationspreparat som innehåller sakubitril och 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 större risk än vanligt att få angioödem (t.ex. svullnad i andningsvägar och tunga, vilket kan vara associerat med försvagad andning) (se avsnitt 4.5). Ifall patienten redan från förut använder någon ACE-hämmare ska man vara försiktig vid påbörjande av användning av racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin.

Anafylaktoida reaktioner i samband med LDL-aferes

I samband med LDL-aferes gjort med dextransulfat har det i sällsynta fall rapporterats om livshotande anafylaktoida reaktioner hos patienter som fått behandling med ACE-hämmare. Dessa reaktioner har kunnat undvikas genom ett temporärt uppehåll i behandlingen med ACE-hämmare inför varje aferes.

Anafylaktoida reaktioner under hyposensibilisering

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som fått ACE-hämmare under hyposensibiliseringsbehandling (t.ex. mot bi- eller getinggift). Hos dessa patienter har överkänslighetsreaktioner undvikits med temporärt uppehåll av ACE-hämmarbehandlingen, men reaktionerna återkom om behandlingen med ACE-hämmare i misstag påbörjades igen.

Leversvikt

I sällsynta fall har ACE-hämmare förknippats med ett syndrom som börjar med kolestatisk gulsot och vidareutvecklas till fulminant levernekros, som t.o.m. kan leda till döden i vissa fall. Syndromets mekanism är inte känd. Ifall en patient som får ACE-hämmare utvecklar gulsot eller en betydande ökning av leverenzymnivåerna ska ACE-hämmarbehandlingen avbrytas och patientens tillstånd följas upp (se avsnitt 4.8).

Neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni, anemi

Neutropeni, agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som fått ACE-hämmare. Neutropeni förekommer dock sällan hos patienter med normal njurfunktion och inga andra riskfaktorer. Perindopril ska användas med försiktighet till patienter med en eller flera av följande riskfaktorer, särskilt ifall patienten tidigare har haft njursvikt: kollagen kärlsjukdom, immunsuppressiv terapi eller en behandling med allopurinol eller prokainamid. En del av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner vilka i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om perindopril används till sådana patienter ska antalet vita blodkroppar kontrolleras regelbundet och patienterna ska instrueras att ta kontakt med läkare ifall tecken på infektion uppträder.

Etnisk bakgrund

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

Hosta

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

Kirurgi/anestesi

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

Kaliumkoncentrationen i serum

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi eftersom de inhiberar frisättningen av aldosteron. Ifall patienten har normal njurfunktion är denna effekt antagligen inte signifikant. Hyperkalemi är dock möjligt ifall patienten har njursvikt och/eller patienten tar kaliumtillskott (medräknat saltersättningsmedel), kaliumsparande diuretika, trimetoprim eller kotrimoxazol (dvs. kombinationspreparat med trimetoprim och sulfametoxazol), och särskilt om patienten tar aldosteronhämmande medel eller angiotensinreceptorblockerare. Om patienten använder ACE-hämmare ska försiktighet iakttas vid användning av kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare och kaliumkoncentrationen i serum och njurfunktionen ska övervakas (se avsnitt 4.5).

Diabetespatienter

Hos patienter som får orala antidiabetika eller insulin ska blodsockerhalten följas noggrant under en månad efter inledningen av behandlingen med ACE-hämmare (se avsnitt 4.5).

Litium

Samtidig användning av perindopril och litium rekommenderas i allmänhet inte (se avsnitt 4.5).

Kaliumsparande läkemedel, kaliumtillskott eller saltersättningsmedel som innehåller kalium
Samtidig användning av perindopril med kaliumsparande läkemedel, kaliumtillskott eller saltersättningsmedel som innehåller kalium rekommenderas i allmänhet inte (se avsnitt 4.5).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAA-systemet)

Det finns data som tyder på att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotension, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (medräknat akut njursvikt). På grund av detta rekommenderas inte dubbel blockad av RAA-systemet med samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Ifall dubbel blockad anses vara absolut nödvändigt ska det ges endast under uppsyn av specialistläkare och njurfunktionen, elektrolyter och blodtrycket ska övervakas frekvent och noggrant.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare ska inte användas samtidigt hos patienter som har diabetisk nefropati.

Primär aldosteronism

Patienter som har primär hyperaldosteronism gynnas i allmänhet inte av blodtrycksmedicinering som verkar via renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användningen av detta läkemedel.

Graviditet

Användning av ACE-hämmare ska inte påbörjas under graviditet. Ifall en kvinna som använder ACE-hämmare planerar att bli gravid ska hon få en annan blodtryckssänkande medicinering som är trygg även under graviditeten, om inte användningen av ACE-hämmare anses vara absolut nödvändigt. Då en graviditet konstateras ska användningen av ACE-hämmare avslutas omedelbart och vid behov ska en annan medicinering påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som ökar risken för angioödem

Samtidig användning av ACE-hämmare med kombinationspreparat som innehåller sakubitril och valsartan är kontraindicerat eftersom det ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Samtidig användning av ACE-hämmare med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan orsaka en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAA-systemet)

I kliniska studier har det kommit fram att dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet med samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren är associerat med en högre prevalens av biverkningar, såsom hypotension, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (medräknat akut njursvikt) jämfört med användning av bara ett medel som påverkar RAA-systemet (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Läkemedel som orsakar hyperkalemi

En del läkemedel eller terapeutiska klasser kan förstärka hyperkalemi: aliskiren, kaliumsalter, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare, NSAID-läkemedel, hepariner, immunsuppressiva läkemedel såsom ciklosporin eller takrolimus, trimetoprim. En kombination av dessa läkemedel ökar risken för hyperkalemi.

Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)

Aliskiren:

Förhöjd risk för hyperkalemi, nedsatt njurfunktion och hjärt- och kärlsjukdomar samt dödsfall hos diabetiker och patienter som lider av njursvikt.

Extrakorporeal behandling

Extrakorporeal behandling som gör att blodet kommer i kontakt med negativt laddade ytor, såsom dialys eller hemofiltration med vissa high-flux-membran (t.ex. polyakrylnitrilmembran) och LDL-afäres med dextransulfat är kontraindicerade eftersom risken för svåra anafylaktiska reaktioner är förhöjd (se avsnitt 4.3). Ifall sådana behandlingar är nödvändiga ska användning av ett annat dialysmembran eller annan typ av antihypertensivt läkemedel övervägas.

Sakubitril/valsartan

Samtidig användning av perindopril med ett kombinationspreparat med sakubitril och valsartan är kontraindicerat på grund av att samtidig hämning av neprilysin och ACE kan öka risken för angioödem. Behandling med ett kombinationspreparat med sakubitril och valsartan får inte påbörjas förrän det har gått minst 36 timmar efter den sista dosen av perindopril. Behandling med perindopril får inte påbörjas förrän det har gått minst 36 timmar efter den sista dosen av kombinationspreparat med sakubitril och valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Samtidig användning rekommenderas ej (se avsnitt 4.4)

Aliskiren:

Förhöjd risk för hyperkalemi, nedsatt njurfunktion och hjärt- och kärlsjukdomar samt dödsfall hos andra patienter än diabetiker och patienter som lider av njursvikt.

Samtidig användning av ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare

I litteraturkällor rapporteras det att behandling med samtidig användning av ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare associeras med större prevalens av hypotension, svimning, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (medräknat akut njursvikt) jämfört med användningen av bara ett medel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet vid behandling av patienter som har konstaterad aterosklerotisk sjukdom eller hjärtsvikt, eller diabetespacienter som har ändorganskada. Dubbel blockad (t.ex. kombination av ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare) får användas endast i individuellt definierade fall om njurfunktion, kaliumkoncentrationer och blodtryck följs noggrant.

Estramustin

Ökad risk för biverkningar, såsom angioneurotiskt ödem (angioödem).

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättningsmedel som innehåller kalium

Även om serumets kaliumkoncentration vanligen hålls inom normala intervall kan hyperkalemi förekomma hos en del patienter som får perindoprilbehandling. Kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättningsmedel som innehåller kalium kan orsaka en märkbart förhöjd koncentration av kalium i serum. Försiktighet ska iaktas även ifall perindopril används tillsammans med andra läkemedel som förhöjer kaliumkoncentrationen i serum, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (kombinationspreparat med trimetoprim och sulfametoxazol), eftersom trimetoprim har en kaliumsparande effekt likt amilorid. Därför rekommenderas inte samtidig användning av perindopril och ovannämnda läkemedel. Ifall samtidig användning är motiverat ska man vidta försiktighet i behandlingen och kaliumkoncentrationen i serum ska uppföljas frekvent.

Litium

Det har rapporterats om en reversibel ökning av litiumhalten i serum och litiumtoxicitet som följd av samtidig användning av ACE-hämmare och litium. Samtidig användning av perindopril och litium rekommenderas inte. Ifall samtidig användning anses vara absolut nödvändigt ska litiumkoncentrationen i serum övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning förutsätter särskild försiktighet

Ciklosporin

Vid samtidig användning av ACE-hämmare och ciklosporin kan hyperkalemi förekomma. Övervakning av kaliumkoncentrationen i serum rekommenderas.

Heparin

Vid samtidig användning av ACE-hämmare och heparin kan hyperkalemi förekomma. Övervakning av kaliumkoncentrationen i serum rekommenderas.

Antidiabetika (insuliner, orala antidiabetika)

Epidemiologiska studier har visat att samtidig användning av ACE-hämmare och antidiabetika (insulin, orala antidiabetika) kan förstärka den blodsockersänkande effekten och således öka risken för hypoglykemi. Detta fenomen har observerats särskilt under de första veckorna av samtidig användning och hos patienter som har njursvikt.

Baklofen

Förstärkning av den blodtryckssänkande effekten. Blodtrycket ska följas och vid behov ska dosen justeras för det blodtryckssänkande läkemedlet.

Icke-kaliumsparande diuretika

Hos patienter som får diuretika kan blodtrycket sjunka för mycket efter påbörjande av behandling med ACE-hämmare, särskilt ifall patienten lider av vätske- eller saltbrist. Risken för överdriven blodtryckssänkning kan minskas genom att avbryta diuretikabehandlingen och öka intaget av vätska och salt innan man inleder perindoprilbehandlingen med en låg och gradvis stigande dos.

Vid *förhöjt artärblodtryck* kan diuretikabehandlingen avslutas antingen innan påbörjandet av behandlingen med ACE-hämmare ifall tidigare diuretikabehandling har orsakat salt-/vätskebrist, eller så ska ACE-hämmaren påbörjas med en mycket låg dos. Ifall diuretikabehandlingen har avslutats kan den icke-kaliumsparande diuretikabehandlingen inledas på nytt senare.

Vid *hjärtsvikt som behandlats med diuretika* ska ACE-hämmare påbörjas med en mycket låg dos, möjligen efter en dosminskning av icke-kaliumsparande diuretika.

Njurfunktionen (kreatininkoncentrationer) ska alltid följas under de första veckorna av behandling med ACE-hämmare.

NSAID-läkemedel, medräknat aspirin (acetylsalicylsyra) med dosen ≥ 3 g/dygn

Samtidig administrering av ACE-hämmare med NSAID-läkemedel (acetylsalicylsyra i inflammationssänkande doser, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAID-läkemedel) kan försvaga den blodtryckssänkande effekten. Samtidig användning av ACE-hämmare med NSAID-läkemedel kan höja den ökade risken för nedsatt njurfunktion, medräknat akut njursvikt, och höja kaliumkoncentrationen i serum, särskilt hos sådana patienter som har försvagad njurfunktion. En behandlingskombination av detta slag ska användas med försiktighet, särskilt hos äldre patienter. Tillräcklig hydrering ska säkerställas hos patienterna. Övervakning av njurfunktionen ska övervägas vid början av kombinationsbehandlingen och med jämna mellanrum därefter.

Samtidig användning förutsätter försiktighet

Läkemedel som sänker blodtrycket och utvidgar blodkärl

Samtidig användning med dessa läkemedel kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av perindopril. Samtidig användning av nitroglycerin och andra nitrater eller vasodilatorer kan sänka blodtrycket ytterligare.

Gliptiner (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin)

Patienter som samtidigt får behandling med ACE-hämmare har förhöjd risk för angioödem eftersom gliptin minskar aktiviteten av dipeptidylpeptidas IV (DPP-IV).

Tricykliska antidepressanter / psykosläkemedel / anestetika

Samtidig användning av ACE-hämmare med vissa anestetika, tricykliska antidepressanter eller psykosläkemedel kan förstärka blodtryckssänkningen (se avsnitt 4.4).

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan försvaga den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare.

Guld

Nitritoida reaktioner (symptom är ansiktsrodnad, illamående, kräkningar, hypotoni) har i sällsynta fall rapporterats uppträda hos patienter som får behandling med guldinjektioner (natriumaurotiomalat) och samtidigt behandlas med ACE-hämmare, medräknat perindopril.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av ACE-hämmare rekommenderas inte under den första graviditetstrimestern (se avsnitt 4.4). Användning av ACE-hämmare under den andra och tredje graviditetstrimestern är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Resultat från epidemiologiska studier tyder på att exponering för ACE-hämmare under den första graviditetstrimestern ökar risken för missbildningar hos fostret. Resultaten är dock inte övertygande, men en liten höjning av risken kan inte uteslutas.

Ifall en kvinna som använder ACE-hämmare planerar att bli gravid ska hon få en annan blodtryckssänkande medicinering som är trygg även under graviditeten, om inte användningen av ACE-hämmare anses vara absolut nödvändigt. Då en graviditet konstateras ska användningen av ACE-hämmare avslutas omedelbart och vid behov ska en annan medicinering påbörjas.

Det är känt att exponering för ACE-hämmare under den andra och tredje graviditetstrimestern är skadligt för fostrets utveckling (njurfunktionen försvagas, mängden fostervatten minskar, skallens förbening fördröjs) och för den nyföddas utveckling (njurarnas funktion kan svika och hypotoni och hyperkalemi kan förekomma) (se avsnitt 5.3). Ifall fostret har exponerats för ACE-hämmare under den andra och tredje graviditetstrimestern rekommenderas det att man utför en ultraljudsundersökning av njurfunktionen och skallen. Spädbarn vars moder har använt ACE-hämmare bör följas noggrant för hypotoni (se även avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Information saknas om användning av Perindopril Orion-preparatet under amning. Därför rekommenderas inte användning av Perindopril Orion-preparatet, och en behandling vars säkerhet är mer välkänd ska väljas för användning under amningen. Detta berör speciellt amning av nyfödda eller prematurer.

Fertilitet

Ingen effekt på förökning eller fertilitet har konstaterats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Perindopril Orion-preparatet har ingen direkt påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, men hos en del patienter kan det förekomma individuella reaktioner associerade till lågt blodtryck, särskilt i början av behandlingen eller i kombination med något annat antihypertensivt läkemedel. Till följd av detta kan förmågan att framföra fordon eller använda maskiner vara försvagad.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Perindoprils säkerhetsprofil är konsekvent med säkerhetsprofilen för ACE-hämmare:

De vanligaste biverkningarna rapporterade från kliniska undersökningar och iakttagna vid användning av perindopril är yrsel, huvudvärk, parestesier, vertigo, synrubbningar, tinnitus, hypotension, 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 av perindopril efter marknadsintroduktion. Biverkningarna har klassificerats enligt frekvensen enligt följande:

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

Organklass	Biverkning	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Eosinofili	Mindre vanliga*
	Agranulocytos eller pancytopeni	Mycket sällsynta
	Nedgång 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
Endokrina systemet	Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)	Sällsynta
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi (se avsnitt 4.4 och 4.5)	Mindre vanliga*
	Hyperkalemi som är reversibel vid avbruten behandling (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga*
	Hyponatremi	Mindre vanliga*
Psykiska störningar	Humörstörningar	Mindre vanliga
	Sömnstörningar	Mindre vanliga
	Depression	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Vanliga
	Huvudvärk	Vanliga

	Parestesier	Vanliga
	Vertigo	Vanliga
	Somnolens	Mindre vanliga*
	Svimning	Mindre vanliga*
	Förvirring	Mycket sällsynta
Ögon	Synrubbingar	Vanliga
Öron och balansorgan	Tinnitus	Vanliga
Hjärtat	Hjärtklappning	Mindre vanliga*
	Takykardi	Mindre vanliga*
	Angina pectoris (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta
	Arytmi	Mycket sällsynta
	Hjärtinfarkt, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta
Blodkärl	Hypotension (och effekter relaterade till hypotension)	Vanliga
	Vaskulit	Mindre vanliga*
	Rodnad	Sällsynta
	Stroke, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta
	Raynauds fenomen	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediasfinum	Hosta	Vanliga
	Dyspné	Vanliga
	Bronkialspasm	Mindre vanliga
	Eosinofil pneumoni	Mycket sällsynta
	Rinit	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Buksmärta	Vanliga
	Förstoppning	Vanliga
	Diarré	Vanliga
	Dysgeusi	Vanliga
	Dyspepsi	Vanliga
	Illamående	Vanliga
	Kräkning	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
	Ödem 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	Muskelkramper	Vanliga
	Ledsmärta	Mindre vanliga*
	Muskelsmärta	Mindre vanliga*
Njurar och urinvägar	Njurinsufficiens	Mindre vanliga
	Anuri/oliguri	Sällsynta
	Akut njursvikt	Sällsynta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erektionsstörning	Mindre vanliga
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Asteni	Vanliga
	Bröstsmärta	Mindre vanliga*
	Sjukdomskänsla	Mindre vanliga*
	Perifert ödem	Mindre vanliga*
	Feber	Mindre vanliga*
Undersökningar	Förhöjning av urea i blodet	Mindre vanliga*
	Förhöjning av kreatinin i blodet	Mindre vanliga*
	Förhöjning av bilirubin i blodet	Sällsynta
	Förhöjning av leverenzymmer	Sällsynta
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Fall	Mindre vanliga*

* Frekvensen är beräknad från spontanrapportering av biverkningar i kliniska prövningar

Kliniska prövningar

Under EUROPA-studiens randomiserade period registrerades endast allvarliga biverkningar. Allvarliga biverkningar förekom sällan: 16 (0,3 %) av de 6122 perindoprilpatienterna och 12 (0,2 %) av de 6107 placebopatienterna. Hos perindoprilbehandlade patienter observerades hypotension hos sex patienter, angioödem hos tre patienter och plötsligt hjärtstillestånd hos en patient. Fler patienter som fick perindopril avbröt studien på grund av hosta, hypotension 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

Det finns endast begränsat med data om effekterna av överdosering hos människor. Symptom förknippade med överdosering av ACE-hämmare kan inkludera hypotoni, cirkulatorisk chock, elektrolytstörningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, hjärtklappning, bradykardi, yrsel, oro och hosta.

Den rekommenderade behandlingen vid överdosering är intravenös administrering av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). Om hypotension inträffar ska patienten placeras i chockläge. Om de finns tillgängliga, kan behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer vara till nytta. Perindopril kan avlägsnas från blodcirkulationen genom hemodialys (se avsnitt 4.4). Pacemakerbehandling kan användas för behandlingsresistent bradykardi. Vitala livsfunktioner samt koncentrationen av elektrolyter och kreatinin i serum ska övervakas kontinuerligt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: perindopril och diuretika. ATC-kod: C09AA04

Verkningsmekanism

Perindopril hämmar det enzymet som konverterar angiotensin I till angiotensin II (angiotensinkonverterande enzym, ACE). Det konverterande enzymet, eller kinaset, är ett exopeptidas som möjliggör konvertering av angiotensin I till vasokonstriktorn angiotensin II och nedbrytning av vasodilatorn bradykinin till en inaktiv heptapeptid.

Inhibering av ACE resulterar i en reduktion av angiotensin II i plasma, vilket leder till ökad plasmareninaktivitet (genom inhibering av den negativa återkopplingen i reninfrisättningen) och reducerad utsöndring av aldosteron. Eftersom ACE inaktiverar bradykinin resulterar inhibition 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 är delvis ansvarig för vissa av dess biverkningar (t.ex. hosta).

Perindopril verkar genom sin aktiva metabolit, perindoprilat. De andra metaboliterna visar ingen hämmande effekt mot ACE *in vitro*.

Klinisk effekt och säkerhet

Förhöjt blodtryck

Perindopril är effektiv i behandling av alla grader av hypertension: mild, måttlig och svår. En reduktion av både systoliskt och diastoliskt blodtryck i såväl ryggläge som stående har observerats.

Perindopril reducerar perifert vasculärt motstånd vilket leder till blodtryckssänkning. Därför ökar det perifera blodflödet utan någon effekt på hjärtfrekvensen.

Det renala blodflödet ökar medan den glomerulära filtreringshastigheten (GFR) i allmänhet hålls oförändrad. Den antihypertensiva effekten är maximal mellan 4 och 6 timmar efter en engångsdos och varar i åtminstone 24 timmar. Daleffekten är ungefär 87–100 % av den maximala effekten. Minskningen i blodtrycket sker snabbt. I svarande patienter uppnås normalisering av blodtrycket efter en månad och läkemedlets effekt minskar inte av kontinuerlig användning.

Avbrytande av läkemedelsbehandlingen leder inte till någon reboundeffekt.

Perindopril reducerar vänsterkammarhypertrofi.

Det har bekräftats att perindopril har käravidgande egenskaper hos människa. Större artärers elasticitet förbättras och media/lumen-kvoten minskar i små artärer.

Koppling av tiaziddiuretika till behandlingen med ACE-hämmare ger en synergistisk effekt. Denna kombination minskar också risken för hypokalemi orsakad av diuretikabehandlingen.

Hjärtsvikt

Perindopril reducerar hjärtarbetet genom en sänkning av preload och afterload. Undersökningar av patienter med hjärtsvikt har visat:

- sänkt vänster och höger ventrikulärt fyllnadstryck
- reducerat perifert vasculärmotstånd
- ökad hjärtminutvolym och förbättrat hjärtindex

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

Patienter med stabil kranskärlsjukdom

EUROPA-studien var en internationell randomiserad dubbelblind placebokontrollerad klinisk multicenterstudie som pågick i 4 år. 12 218 patienter över 18 år randomiserades till 8 mg perindopril (motsvarande 10 mg perindoprilarginin) (n=6 110) eller placebo (n=6 108). De deltagande patienterna hade tecken på kranskärlsjukdom men inga kliniska tecken på hjärtsvikt. Sammantaget hade 90 % av patienterna genomgått en hjärtinfarkt och/eller revaskulariserande behandling. De flesta patienterna fick utöver studiemedicineringen även konventionell behandling med trombocythämmare, lipidsänkande medel och betablockerare.

Det primära effektmåttet var den sammanlagda prevalensen av kardiovaskulär mortalitet, icke dödlig hjärtinfarkt och/eller hjärtstillestånd med framgångsrik återupplivning. Behandling med 8 mg perindopril (motsvarande 10 mg perindoprilarginin) en gång dagligen resulterade i en signifikant absolut riskreduktion av det primära effektmåttet med 1,9 % (relativ riskreduktion på 20 %) (95 % CI [9,4; 28,6] – p<0,001). Hos patienter med tidigare hjärtinfarkt och/eller revaskularisering observerades en absolut riskreduktion på 2,2 % motsvarande en RRR på 22,4 % (95 % CI [12,0; 31,6] – p<0,001) för det primära effektmåttet, vid jämförelse med placebo.

Pediatrik population:

Säkerhet och effekt av 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 ml/min/1,73 m² fick patienterna i genomsnitt 0,07 mg/kg perindopril. Dosen anpassades individuellt enligt patientprofil och blodtryckssvar upp till en maximal dos på

0,135 mg/kg/dygn. 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 mera än 75 % av barnen var det systoliska och diastoliska blodtrycket under den 95:e percentilen vid den sista utvärderingen.

Säkerheten överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för perindopril.

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

Två stora randomiserade, kontrollerade studier (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 och tecken på slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes och diabetesnefropati.

Dessa studier visade inte någon signifikant nytta på renala eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, men en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotension observerades jämfört med monoterapi.

Med tanke på deras liknande farmakodynamiska egenskaper är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare ska 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 syftet 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 och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var antalsmässigt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och biverkningar och allvarliga biverkningar (hyperkalemi, hypotension och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av perindopril efter oral administrering är snabb och den maximala koncentrationen uppnås efter 1 timme.

Perindopriils plasmahalveringstid är 1 timme.

Perindopril är en prodrug. 27 % av den absorberade perindopriildosen når blodbanan som den aktiva metaboliten perindoprilat. Utöver perindoprilat har perindopril fem inaktiva metaboliter. Perindoprilatets maximala plasmakoncentration uppnås inom 3 till 4 timmar.

Eftersom intag av föda minskar omvandlingen till perindoprilat och därmed biotillgängligheten bör perindopril administreras oralt en gång per dygn på morgonen före frukost.

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

Distribution

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

Eliminering

Perindoprilat elimineras med urinen och halveringstiden för den obundna fraktionen är ungefär 17 timmar. Steady state uppnås inom 4 dagar.

Särskilda patientgrupper

Eliminationen av perindoprilat är fördröjd hos äldre och också hos patienter med hjärt- eller njursvikt. För patienter som har njursvikt ska dosen anpassas enligt graden av njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance).

Dialysclearance av perindoprilat är 70 ml/min.

Kinetiken av perindopril är modifierad i patienter med levercirros: leverclearance av modermolekylen är reducerad till hälften. Mängden perindoprilat som bildas är dock inte reducerad och därför behövs ingen dosanpassning (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier angående toxicitet vid upprepade doser (råtta och apa) var skadorna riktade mot njurarna, men skadorna var reversibla.

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

Reproduktionstoxikologiska studier (råtta, mus, kanin och apa) visade inga tecken på embryotoxicitet eller teratogenicitet. ACE-hämmare har ändå som klass visats inducera ogynnsamma effekter på fostret i sen fosterutveckling, resulterande i fosterdöd och medfödda defekter hos gnagare och kaniner: njurskador och en ökning av peri- och postnatal mortalitet har observerats. Fertiliteten försämrades inte hos varken han- eller honråttor.

Ingen karcinogenicitet har observerats i långtidsstudier på råttor och möss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydrofob kolloidal kiseldioxid
Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium-/aluminium-blisterförpackningar: 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24937

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 4.7.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.12.2022