

PRODUKTRESUME

BEMÆRK:

DETTE ER DEN SPC, DER VAR BILAG TIL EUROPA-KOMMISSIONENS BESLUTNING VEDRØRENDE DENNE ARBITRERINGSSAG. TEKSTEN VAR GYLDIG PÅ DET TIDSPUNKT.

DEN BLIVER IKKE EFTERFØLGENDE VEDLIGEHOLDT ELLER OPDATERET AF EMEA OG REPRÆSENTERER DERFOR IKKE NØDVENDIGVIS DEN GÆLDENDE TEKST.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

<COVERSYL og øvrige navne (se bilag I)>, <styrke>, tabletter
[udfyldes for det respektive land]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

<COVERSYL og øvrige navne> 2 mg:

2 mg perindopril tertiært butylaminsalt svarende til 1,669 mg perindopril

<COVERSYL og øvrige navne> 4 mg:

4 mg perindopril tertiært butylaminsalt svarende til 3,338 mg perindopril

Hver tablet indeholder:

2 mg perindopril tertiært butylaminsalt svarende til 1,669 mg perindopril

4 mg perindopril tertiært butylaminsalt svarende til 3,338 mg perindopril

[udfyldes for det respektive land]

Der henvises i øvrigt til fortegnelsen over hjælpestoffer i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter.

[udfyldes for det respektive land]

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Hypertension

Behandling af hypertension

Hjerteinsufficiens

Behandling af symptomatisk hjerteinsufficiens

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Det anbefales, at <COVERSYL og øvrige navne> tages én gang dagligt om morgenen før et måltid.

Dosis skal fastlægges efter individuel vurdering af patientprofilen (se 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen") og patientens blodtryksreaktion.

Hypertension

<COVERSYL og øvrige navne> kan bruges som monoterapi eller i kombination med andre former for behandling mod hypertension

Den anbefalede startdosis er 4 mg, der indgives én gang dagligt om morgenen.

Patienter med et stærkt aktiveret renin-angiotensin-aldosteronsystem (især renovaskulær hypertension, salt- og/eller volumendepletering, cardial dekomensation eller alvorligt forhøjet blodtryk) kan opleve et for stort fald i blodtrykket efter den indledende dosis. Til disse patienter anbefales en startdosis på 2 mg, og behandlingen bør indledes under lægeligt opsyn.

Dosis kan øges til 8 mg én gang dagligt efter en måneds behandling.

Symptomatisk hypotension kan forekomme efter indledning af behandlingen med <COVERSYL og øvrige navne>. Sandsynligheden for dette er større hos patienter, der er i samtidig behandling med

diuretika. Det anbefales derfor at udvise forsigtighed, da disse patienter kan blive volumen- og/eller saltdepleterede.

Hvis det er muligt, bør den diuretiske behandling seponeres 2 til 3 dage, før behandlingen med <COVERSYL og øvrige navne> indledes (se afsnit 4.4 ”Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen”).

Hos hypertensive patienter, hvor den diuretiske behandling ikke kan seponeres, bør behandlingen med <COVERSYL og øvrige navne> indledes med en dosis på 2 mg. Nyrefunktion og serumkalium skal overvåges. Efterfølgende dosering af <COVERSYL og øvrige navne> skal justeres efter blodtryksreaktion. Hvis det er påkrævet, kan den diuretiske behandling genoptages.

Ved ældre patienter skal behandlingen indledes med en dosis på 2 mg, som gradvist kan øges til 4 mg efter én måned og derpå til 8 mg, hvis det er nødvendigt, alt afhængigt af nyrefunktionen (se nedenstående tabel).

Symptomatisk hjerteinsufficiens

Det anbefales, at behandlingen med <COVERSYL og øvrige navne>, der normalt sker i forbindelse med et ikke kaliumbesparende diuretikum og/eller digoxin og/eller en betablokker, indledes under tæt lægeligt opsyn med en anbefalet startdosis på 2 mg, der tages om morgenen. Dosis kan øges med 2 mg i intervaller på mindst 2 uger til 4 mg én gang dagligt, hvis patienten kan tåle det. Justering af dosis skal baseres på den enkelte patients kliniske reaktion.

Hos patienter med svær hjerteinsufficiens og andre patienter i en højrisikogruppe (patienter med nedsat nyrefunktion og tendens til elektrolytforstyrrelser, patienter i samtidig behandling med diuretika og/eller behandling med karudvidende midler), skal behandlingen indledes under nøje overvågning (se 4.4 ”Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen”).

Patienter med høj risiko for symptomatisk hypotension, fx patienter, der er saltdepleterede med eller uden hyponatriæmi, patienter med hypovolæmi eller patienter, der har modtaget kraftig diuretikabehandling, skal så vidt muligt have disse tilstande korrigeret før behandling med <COVERSYL og øvrige navne>. Blodtryk, nyrefunktion og serumkalium skal nøje overvåges, både før og under behandling med <COVERSYL og øvrige navne> (se afsnit 4.4 ”Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen”).

Dosisjustering ved nedsat nyrefunktion

Dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion skal baseres på kreatininclearance, som vist i nedenstående tabel 1:

Tabel 1: dosisjustering ved nedsat nyrefunktion

kreatininclearance (ml/min.)	anbefalet dosis
$Cl_{KR} \geq 60$	4 mg pr. dag
$30 < Cl_{KR} < 60$	2 mg pr. dag
$15 < Cl_{KR} < 30$	2 mg hver anden dag
Hæmodialysepatienter *	
$Cl_{KR} < 15$	2 mg på dialysedagen

* Dialyseclearance for perindoprilat er 70 ml/min. Hos patienter i hæmodialyse skal dosis tages efter dialysen.

Dosisjustering ved nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat leverfunktion (se afsnit 4.4 ”Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen” og 5.2 ”Farmakokinetiske egenskaber”).

Anvendelse til børn

Effekt og sikkerhed for anvendelse til børn er ikke fastlagt. Derfor frarådes anvendelse til børn.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for perindopril, et eller flere af hjælpestofferne eller enhver anden ACE-hæmmer;
- Angioødem i anamnesen i forbindelse med tidligere behandling med en ACE-hæmmer;
- Arvet eller idiopatisk angioødem;
- Graviditet i andet og tredje trimester (se 4.6 "Graviditet og amning").

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypotension

ACE-hæmmere kan forårsage fald i blodtrykket. Symptomatisk hypotension ses sjældent hos patienter med ukompliceret hypertension og opstår mere sandsynligt hos patienter, der er volumendepleterede, fx som følge af diuretisk behandling, saltrestriktioner i kosten, dialyse, diarré eller opkastninger, eller patienter med alvorlig reninafhængig hypertension (se afsnit 4.5 "Interaktion med andre lægemidler og og andre former for interaktion" og 4.8 "Bivirkninger"). Der er observeret symptomatisk hypotension hos patienter med symptomatisk hjerterinsufficiens med eller uden hermed forbundet nyreinsufficiens. Sandsynligheden for dette er størst hos de patienter, der har mere alvorlige grader af hjerterinsufficiens, som afspejlet i brugen af høje doser loop-diuretika, hyponatriæmi eller nedsat nyrefunktion. Hos patienter med forhøjet risiko for symptomatisk hypotension, skal initiering af behandlingen og dosisjustering overvåges nøje (se 4.2 "Dosering og indgivelsesmåde" og 4.8 "Bivirkninger"). Lignende overvejelser gør sig gældende for patienter med iskæmisk hjertesygdom eller cerebrovaskulær sygdom, hvor et for stort fald i blodtrykket kan resultere i myokardieinfarkt eller cerebrovaskulære tilfælde.

Hvis der opstår hypotension, bør patienten placeres liggende og, om nødvendigt, gives intravenøs infusion af saltvand. En forbigående hypotensiv respons er ikke kontraindikation for fortsat dosis, der som regel kan gives uden problemer, når blodtrykket er øget efter volumenekspansion.

Hos nogle patienter med kongestiv hjerterinsufficiens, hvis blodtryk er normalt eller lavt, kan der forekomme yderligere nedsættelse af det systemiske blodtryk ved behandling med <COVERSYL og øvrige navne>. Denne virkning er forudset og er normalt ikke grund til at seponere behandlingen. Hvis hypotensionen bliver symptomatisk, kan det være nødvendigt at reducere dosis eller seponere behandlingen med <COVERSYL og øvrige navne>.

Aorta- og mitralklapstenose/hypertrofisk kardiomyopati

Som ved alle andre ACE-hæmmere bør <COVERSYL og øvrige navne> gives med forsigtighed til patienter med mitralklapstenose og obstrueret outflow fra venstre ventrikel, som fx aortastenose eller hypertrofisk kardiomyopati.

Nedsat nyrefunktion

I tilfælde af nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 60 ml/min) skal startdosis af perindopril justeres efter patientens kreatininclearance (se 4.2 "Dosering og indgivelsesmåde") og derpå efter patientens respons på behandlingen. Rutinemæssig kontrol af kalium og kreatinin indgår i den normale medicinske praksis for disse patienter (se 4.8 "Bivirkninger").

Hos patienter med symptomatisk hjerterinsufficiens, kan hypotension efter initiering af behandlingen med ACE-hæmmere medføre yderligere nedsættelse af nyrefunktionen. I denne situation er der rapporteret om akut nyresvigt, som regel reversibelt.

Hos nogle patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til en solitær nyre er der set øgning i mængden af urinstof i blodet og forhøjelse af serumkreatinin ved behandling med ACE-hæmmere. Denne stigning er som regel reversibel ved seponering af behandlingen. Sandsynligheden for dette er især stor hos patienter med nyreinsufficiens. Hvis patienten også har renovaskulær hypertension, er der en forhøjet risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens. Hos disse patienter skal behandlingen indledes under tæt lægeligt opsyn med lave doser og omhyggelig dosistitrering. Eftersom behandling med diuretika kan være en medvirkende faktor ved ovennævnte, skal en sådan

behandling seponeres, og nyrefunktionen skal overvåges under de første ugers behandling med <COVERSYL og øvrige navne>.

Nogle hypertensive patienter uden kendte tidligere nyrekarsygdomme har udviklet øgede mængder urinstof i blodet og forhøjet serumkreatinin, sædvanligvis i mild og forbigående grad, særligt når COVERSYL er givet samtidig med et diuretikum. Sandsynligheden for dette er større hos patienter, som på forhånd havde nedsat nyrefunktion. Dosisreduktion og/eller seponering af den diuretiske behandling og/eller COVERSYL kan være påkrævet.

Hæmodialysepatienter

Der er rapporteret anafylaktiske reaktioner hos patienter dialyseret med high-flux membraner i samtidig behandling med en ACE-hæmmer. Hos disse patienter bør det overvejes, om man skal bruge en anden type dialysemembran eller en anden klasse af antihypertensive midler.

Nyretransplantation

Der er ingen erfaringer med hensyn til behandling med <COVERSYL og øvrige navne> hos patienter, som for nylig har fået foretaget nyretransplantation.

Overfølsomhed/Angioødem

Angioødem i ansigt, ekstremiteter, læber, slimhinder, tunge, glottis og/eller larynx er i sjældne tilfælde rapporteret hos patienter i behandling med ACE-hæmmere, inklusive <COVERSYL og øvrige navne> (se 4.8 Bivirkninger). Dette kan forekomme på ethvert tidspunkt under behandlingen. I sådanne tilfælde skal <COVERSYL og øvrige navne> seponeres omgående, og passende observation skal initieres og fortsættes, indtil symptomerne er svundet fuldstændig. I de tilfælde, hvor hævelserne var begrænset til ansigt og læber, er symptomerne generelt svundet uden behandling, selvom antihistaminer har haft gavnlig effekt på symptomerne.

Angioødem kan sammen med ødem af larynx være fatalt. Hvis tunge, glottis eller larynx er involveret, er der risiko for obstruktion af luftvejene, og nødbehandling skal gives omgående. Denne kan inkludere indgift af adrenalin og/eller forholdsregler med henblik på at sikre patienten tilstrækkelig lufttilførsel. . Patienten skal være under omhyggelig observation, indtil symptomerne er svundet fuldstændigt og permanent.

ACE-hæmmere giver højere incidens af angioødem hos patienter af negroid afstamning end patienter af anden afstamning.

Patienter med angioødem i anamnesen, uden relation til ACE-hæmmerbehandling, kan have forhøjet risiko for angioødem ved ACE-hæmmerbehandling (Se 4.3 Kontraindikationer).

Anafylaktiske reaktioner under low density lipoprotein(LDL)-afærese

I sjældne tilfælde har patienter i ACE-hæmmerbehandling under low density lipoprotein (LDL)-afærese med dextransulfat oplevet livstruende anafylaktiske reaktioner. Disse reaktioner blev undgået ved at pausere ACE-hæmmerbehandlingen før hver afærese.

Anafylaktiske reaktioner under desensibilisering

Patienter i ACE-hæmmerbehandling og samtidig desensibiliseringsbehandling (fx hymenoptera venom) har oplevet anafylaktiske reaktioner. Hos de samme patienter er disse reaktioner undgået, når ACE-hæmmerbehandlingen blev pauseret, men vendte tilbage efter utilsigtede belastninger.

Leverinsufficiens

I sjældne tilfælde er ACE-hæmmere blevet sat i forbindelse med et syndrom, der starter med cholestatisk ikterus og progredierer til fulminant levernekrose og (undertiden) død. Mekanismen bag dette syndrom er ikke afklaret. Patienter, der modtager ACE-hæmmerbehandling, og som udvikler ikterus eller markante forhøjelser af leverenzymen, skal seponere ACE-hæmmerbehandlingen og modtage passende medicinsk opfølgning (4.8 Bivirkninger).

Neutropeni/agranulocytose/trombocytopeni/anæmi

Der er rapporteret neutropeni/agranulocytose, trombocytopeni og anæmi hos patienter i ACE-hæmmerbehandling. Hos patienter med normal nyrefunktion og ingen yderligere komplicerende faktorer forekommer neutropeni sjældent. Perindopril skal anvendes med ekstrem forsigtighed hos patienter med kollagene karsygdomme, immunsuppressiv behandling, behandling med allopurinol eller procainamid eller en kombination af disse komplicerende faktorer, især hvis der er kendt tidligere nedsat nyrefunktion. Nogle af disse patienter har udviklet alvorlige infektioner, som i nogle få tilfælde ikke har responderet på intensiv antibiotikabehandling. Hvis der anvendes perindopril til sådanne patienter, anbefales periodisk kontrol af antallet af hvide blodceller, og patienterne skal instrueres om at rapportere ethvert tegn på infektion.

Race

ACE-hæmmere forårsager højere incidens af angioødem hos patienter af negroid afstamning sammenlignet med patienter af anden afstamning.

Som det er tilfældet med andre ACE-hæmmere, kan perindopril være mindre effektiv til sænkning af blodtrykket hos patienter af negroid afstamning end patienter af anden afstamning, muligvis på grund af en højere prævalens af tilstande med lavt renin hos hypertensive patienter af negroid afstamning.

Hoste

Der er rapporteret hoste ved brug af ACE-hæmmere. Det er karakteristisk for hosten, at den er non-produktiv, vedvarende og ophører ved seponering af behandlingen. ACE-hæmmerinduceret hoste skal overvejes som en del af den differentiale diagnose ved hoste.

Kirurgi/anæstesi

<COVERSYL og øvrige navne> kan blokere angiotensin II-dannelsen sekundært til kompenserende reninafgivelse hos patienter, som får foretaget større operationer eller under anæstesi med midler, som giver hypotension. Behandlingen skal seponeres én dag før operationen. Hypotension, som opstår på grund af denne mekanisme, kan korrigeres ved volumenekspansion.

Hyperkaliæmi

Der er observeret forhøjet serumkalium hos nogle patienter, der er blevet behandlet med ACE-hæmmere, inklusive perindopril. Patienter, som har risiko for at udvikle hyperkaliæmi, omfatter patienter med nyreinsufficiens, ukontrolleret diabetes mellitus eller patienter i samtidig behandling med kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger eller patienter, der tager anden medicin i forbindelse med forhøjet serumkalium (fx heparin). Hvis det anses for passende at anvende samtidig behandling med ovennævnte midler, anbefales regelmæssig kontrol af serumkalium.

Diabetespatienter

Hos diabetespatienter, der behandles med orale antidiabetika eller insulin, skal den glykæmiske kontrol overvåges nøje under den første måneds behandling med en ACE-hæmmer. (Se 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion, Antidiabetika.)

Litium

Samtidig brug af litium og perindopril anbefales generelt ikke (se 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion).

Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger

Samtidig brug af perindopril og kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger anbefales generelt ikke (se 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion).

Graviditet og amning

(Se afsnit 4.3 "Kontraindikationer" og afsnit 4.6 "Graviditet og amning").

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Diuretika

Patienter i diuretisk behandling, og især volumen- og/eller saltdepleterede patienter, kan opleve et for stort fald i blodtrykket efter initiering af behandling med en ACE-hæmmer. Muligheden for hypotensive virkninger kan reduceres ved at seponere den diuretiske behandling og dermed øge volumen- eller saltindtaget før initiering af behandlingen med lave og gradvist større doser af perindopril.

Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger

Selvom serumkalium sædvanligvis forbliver i normalområdet, kan der forekomme hyperkaliæmi hos nogle patienter, der behandles med perindopril. Kaliumbesparende diuretika (fx spironolacton, triamteren eller amilorid), kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger kan bevirke væsentlige forhøjelser i serumkalium. Derfor anbefales samtidig brug af perindopril og de ovennævnte lægemidler ikke (se afsnit 4.4). Hvis samtidig brug er indiceret på grund af påvist hypokaliæmi, skal lægemidlerne anvendes med forsigtighed og hyppig kontrol af serumkalium.

Litium

Reversible forhøjelser i koncentrationer af serumlitium og forgiftning er rapporteret ved samtidig brug af litium og ACE-hæmmere. Samtidig brug af thiazid-diuretika kan forhøje risikoen for litiumforgiftning og øge den allerede eksisterende risiko for litiumforgiftning ved ACE-hæmmere. Samtidig brug af perindopril og litium anbefales ikke, men hvis dette er nødvendigt, skal serumlitiumkoncentrationerne overvåges nøje (se afsnit 4.4).

Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) inklusive aspirin ≥ 3 g/dag

Indgift af nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler kan reducere ACE-hæmmers antihypertensive effekt. Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler og ACE-hæmmere kan desuden medvirke til yderligere at forøge serumkalium, hvilket kan resultere i yderligere nedsættelse af nyrefunktionen. Dette er sædvanligvis reversibelt. I sjældne tilfælde kan der forekomme akut nyresvigt, især hos patienter med nedsat nyrefunktion, som fx ældre eller dehydrerede patienter.

Antihypertensive midler og karudvidende midler

Samtidig brug af disse lægemidler kan forøge den hypotensive effekt af perindopril. Samtidig brug af nitroglycerin og andre nitrater eller andre karudvidende midler kan reducere blodtrykket yderligere.

Antidiabetika

Epidemiologiske studier antyder, at samtidig brug af ACE-hæmmere og antidiabetiske lægemidler (insulin, orale hypoglykæmiske midler) kan forårsage en øget blodsukkersænkende effekt med risiko for hypoglykæmi. Sandsynligheden for forekomst af dette fænomen var tilsyneladende størst i de første ugers kombinationsbehandling og hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Acetylsalicylsyre, trombolytter, betablokkere, nitrater

Perindopril kan anvendes samtidigt med acetylsalicylsyre (når denne bruges som en trombolyt), trombolytter, betablokkere og/eller nitrater.

Tricykliske antidepressive midler/antipsykotiske midler/narkotiske midler

Samtidig brug af visse narkotiske lægemidler, tricykliske antidepressive midler og antipsykotiske midler og ACE-hæmmere kan resultere i yderligere reduktion af blodtrykket (se afsnit 4.4).

Sympathomimetiske midler

Sympathomimetiske midler kan reducere den antihypertensive effekt af ACE-hæmmere.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

<COVERSYL og øvrige navne> må ikke bruges under første trimester af graviditeten. Såfremt der er planlagt eller konstateret graviditet, skal der skiftes til en alternativ behandling så hurtigt som muligt. Kontrollerede studier med ACE-hæmmere er ikke gennemført på mennesker, men i et begrænset antal tilfælde af brug i første trimester synes der ikke at have været nogen misdannelser, der kan forenes med human fosterforgiftning som beskrevet nedenfor.

Perindopril er kontraindiceret under andet og tredje trimester af graviditeten.

Længerevarig brug af ACE-hæmmere under andet og tredje trimester medfører kendt human fosterforgiftning (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinket forbenning af kraniet) og neonatal forgiftning (nyresvigt, hypotension, hyperkaliami) (se 5.3 "Prækliniske sikkerhedsdata").

Såfremt der er sket brug af perindopril fra andet trimester af graviditeten, anbefales ultralydskontrol af nyrefunktionen og kraniet.

Amning

Det vides ikke, om perindopril udskilles i modermælken. Derfor frarådes brugen af <COVERSYL og øvrige navne> til kvinder, der ammer.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ved føring af motorkøretøj eller betjening af maskiner bør man tage højde for, at der kan forekomme lejlighedsvis svimmelhed eller træthed.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er observeret under behandling med perindopril og er inddelt efter hyppighed, som følger:

Meget almindelig ($>1/10$); almindelig ($>1/100$, $<1/10$); ualmindelig ($>1/1000$, $<1/100$); sjælden ($>1/10000$, $<1/1000$); meget sjælden ($<1/10000$), inklusive isolerede tilfælde.

Psykiatriske forstyrrelser:

Ualmindelige: humørsvingninger eller søvnforstyrrelser

Forstyrrelser i nervesystemet:

Almindelige: hovedpine, svimmelhed, vertigo, paræstesier

Meget sjældne: konfusion

Øjenforstyrrelser:

Almindelige: synsforstyrrelser

Øre- og labyrintforstyrrelser:

Almindelige: tinnitus

Kardiovaskulære forstyrrelser:

Almindelige: hypotension og virkninger relateret til hypotension

Meget sjældne: rytmeforstyrrelser, angina pectoris, myokardieinfarkt og slagtilfælde, muligvis sekundært til udtalt hypotension hos højrisikopatienter (se 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

Respiratoriske, torakale og mediastinale forstyrrelser:

Almindelige: hoste, dyspnø

Ualmindelige: bronkospasme

Meget sjældne: eosinofil pneumoni, næsekatar

Gastrointestinale forstyrrelser:

Almindelige: kvalme, opkastninger, mavesmerter, dysgeusi, dyspepsi, diarré, forstoppelse

Ualmindelige: tør mund

Meget sjældne: pancreatitis

Lever-galde-forstyrrelser:

Meget sjældne: hepatitis, enten cytolytisk eller cholestatisk (se afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen)

Hud- og subkutane vævsforstyrrelser:

Almindelige: udslæt, kløe

Ualmindelige: angioødem i ansigt, ekstremiteter, læber, slimhinder, tunge, glottis og/eller larynx, urticaria (se 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

Meget sjældne: erythema multiforme

Muskelskeletale, bindevævs- og knogleforstyrrelser:

Almindelige: muskelkramper

Nyre- og urinforstyrrelser:

Ualmindelige: nyreinsufficiens

Meget sjældne: akut nyresvigt

Reproduktionssystem- og brystforstyrrelser:

Ualmindelige: impotens

Generelle forstyrrelser:

Almindelige: asteni

Ualmindelige: sveden

Forstyrrelser i blod- og lymfekarsystemet:

I meget sjældne tilfælde er der rapporteret reduktioner af hæmoglobin- og hæmatokritvolumen, trombocytopeni, leukopeni/neutropeni og tilfælde af agranulocytose eller pancytopeni. Hos patienter med en medfødt mangel på G-6PDH er der i meget sjældne tilfælde rapporteret hæmolytisk anæmi (se afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

Undersøgelser:

Der kan forekomme forhøjede mængder urinstoffer i blodet, stigning i plasmakreatinin og hyperkaliami, især i tilfælde af nyreinsufficiens, alvorlig hjerteinsufficiens og renovaskulær hypertension. Disse er reversible ved seponering af behandlingen. I sjældne tilfælde er der rapporteret forhøjelse af leverenzymmer og serumbilirubin.

4.9 Overdosering

Der er begrænsede data til rådighed om overdosering hos mennesker. Symptomer i forbindelse med overdosering af ACE-hæmmere kan omfatte hypotension, kredsløbssjok, elektrolytforstyrrelser, nyresvigt, hyperventilation, tachycardia, palpitationer, bradycardia, svimmelhed, angst og hoste.

Den anbefalede behandling af overdosering er intravenøs infusion af saltvandsopløsning Hvis der opstår hypotension, skal patienten anbringes i shockstilling. Behandling med angiotensin II-infusion og/eller intravenøse katekolaminer kan, hvis dette er tilgængeligt, også overvejes. Perindopril kan fjernes fra det systemiske kredsløb ved hæmodialyse. (Se 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen, Hæmodialysepatienter.) Pacemaker-behandling er indiceret ved behandlingsresistent bradycardia. Vitale tegn, serumelektrolytter og kreatininkoncentrationer skal overvåges vedvarende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

ATC-kode: C09A A04

Perindopril er en hæmmer af det enzym, der omdanner angiotensin I til angiotensin II (Angiotensin Converting Enzyme, ACE). Det konverterende enzym, eller kinase, er en exopeptidase, der tillader omdannelse af angiotensin I til det karsammentrækkende angiotensin II samt forårsager nedbrydning af det karudvidende bradykinin til et inaktivt heptapeptid. Hæmning af ACE resulterer i en reduktion af angiotensin II i plasmaet, som bevirker en øget plasmareninaktivitet (ved hæmning af den negative feedback fra reninfrigørelse) og reduceret sekretion af aldosteron. Eftersom ACE inaktiverer bradykinin, resulterer hæmning af ACE også i en forhøjet aktivitet af cirkulerende og lokale kallikrein-kinin-systemer (og dermed også aktivering af prostaglandinsystemet). Det er muligt, at denne mekanisme medvirker til ACE-hæmmernes blodtryksænkende virkning og er delvist ansvarlig for nogle af deres bivirkninger (fx hoste).

Perindopril virker gennem sin aktive metabolit, perindoprilat. De andre metabolitter viser ingen hæmning af ACE-aktivitet *in vitro*.

Hypertension

Perindopril er aktivt ved alle grader af hypertension: mild, moderat og alvorlig. Der er observeret en reduktion af det systoliske og diastoliske blodtryk i både liggende og stående stilling.

Perindopril reducerer den perifere karmodstand, hvilket medfører en reduktion af blodtrykket. Som følge af dette øges den perifere blodgennemstrømning, uden at hjerterefrekvensen påvirkes.

Som regel øges den renale blodgennemstrømning, mens den glomerulære filtrationsrate (GFR) sædvanligvis er uændret.

Den antihypertensive aktivitet er maksimal mellem 4 og 6 timer efter en enkelt dosis og varer i mindst 24 timer. Den gennemsnitlige effekt er ca. 87-100 % af den maksimale effekt.

Nedsættelsen af blodtrykket sker hurtigt. Hos patienter, der reagerer på behandlingen, opnås normalisering inden for en måned og er vedvarende uden forekomst af tachyphylaxis.

Seponering af behandlingen medfører ikke hurtig blodtryksstigning.

Perindopril reducerer hypertrofi af venstre ventrikel.

Det er blevet bekræftet, at perindopril udviser karudvidende egenskaber hos mennesker. Det forbedrer de store arteriers elasticitet og reducerer de små arteriers media:lumen relation.

Supplerende behandling med et thiazid-diuretikum giver en synergisk additiv virkning.

Kombinationen af en ACE-hæmmer og et thiazid mindsker også risikoen for hypokaliæmi som følge af den diuretiske behandling.

Hjerteinsufficiens

<COVERSYL og øvrige navne> reducerer hjertearbejdet gennem reduceret for- og efterbelastning.

Studier af patienter med hjerteinsufficiens har påvist:

- nedsat fyldningstryk i venstre og højre ventrikel,
- reduceret samlet perifer karmodstand,
- øget kardialt output og forbedret kardialt indeks.

I komparative studier er den første dosis af 2 mg <COVERSYL og øvrige navne> hos patienter med mild til moderat hjerteinsufficiens ikke sat i forbindelse med nogen væsentlig nedsættelse af blodtrykket sammenlignet med placebo.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral indgift absorberes perindopril hurtigt, og den maksimale koncentration nås inden for 1 time. Biotilgængeligheden er 65 til 70 %.

Ca. 20 % af den totale mængde absorberet perindopril omdannes til perindoprilat, den aktive metabolit. Ud over det aktive perindoprilat, danner perindopril fem metabolitter, der alle er inaktive. Plasmahalveringstiden for perindopril er lig med 1 time. Den maksimale plasmakoncentration af perindoprilat opnås i løbet af 3 til 4 timer.

Eftersom indtagelse af føde nedsætter omdannelsen af perindoprilat og dermed biotilgængeligheden, skal <COVERSYL og øvrige navne> indgives oralt i en enkelt daglig dosis om morgenen før et måltid.

Distributionsmængden er ca. 0,2 l/kg for ubundet perindoprilat. Proteinbindingen er lille (perindoprilats binding til det angiotensinkonverterende enzym er mindre end 30 %), men er koncentrationsafhængig.

Perindoprilat elimineres i urinen, og halveringstiden for den ubundne fraktion er ca. 3 til 5 timer. Dissociering af perindoprilat bundet til det angiotensinkonverterende enzym bevirker en "effektiv" halveringstid for eliminering på 25 timer, der resulterer i steady-state inden for 4 dage.

Efter gentagne doser er der ikke observeret nogen akkumulering af perindopril.

Eliminering af perindoprilat er nedsat hos ældre patienter samt hos patienter med hjerte- eller nyreinsufficiens. Dosisjustering ved nyreinsufficiens er ønskelig, afhængigt af graden af insufficiens (kreatininclearance).

Dialyseclearance for perindoprilat er lig med 70 ml/min.

Perindopriks kinetik er modificeret hos patienter med cirrhosis: leverclearance for grundmolekylet halveres. Dog reduceres mængden af dannet perindoprilat ikke, og derfor er dosisjustering ikke påkrævet (se også afsnit 4.2 "Dosering og indgivelsesmåde" og 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen").

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I de kroniske orale toksicitetsstudier (rotter og aber) er målorganet nyren med reversibel skade.

Der er ikke observeret nogen mutagenicitet i *in vitro*- eller *in vivo*- studier.

Reproduktionstoksicitetsstudier (rotter, mus, kaniner og aber) viste ingen tegn på embryotoksicitet eller teratogenicitet. Dog er ACE-hæmmere som klasse påvist at have negative virkninger på den sene fosterudvikling, der resulterer i fosterdød og medfødte defekter hos gnavere og kaniner. Der er observeret nyrelæsioner og en øget peri- og postnatal mortalitet.

Der er ikke observeret nogen carcinogenicitet i langtidsstudier af rotter og mus.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

<[udfyldes for det respektive land]>

6.2 Uforligeligheder

<[udfyldes for det respektive land]>

6.3 Opbevaringstid

<[udfyldes for det respektive land]>

6.4 Særlige opbevaringsforhold

<[udfyldes for det respektive land]>

6.5 Emballage (art og indhold)

<[udfyldes for det respektive land]>

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

<[udfyldes for det respektive land]>

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Se bilag 1 - udfyldes for det respektive land]>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<[udfyldes for det respektive land]>

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

<[udfyldes for det respektive land]>

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN