

BILAG I

FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER, STYRKER, INDGIVELSESVej, INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I MEDLEMSSTATERNE

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelse	Særnavn	Styrke	Lægemiddel-form	Indgivelsesvej
Østrig	Servier Austria GmbH	COVERSUM	2 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Østrig	Servier Austria GmbH	COVERSUM	4 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Belgien	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Belgien	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Danmark	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Danmark	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Finland	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Finland	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Les Laboratoires Servier	COVERSUM COR	2 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Les Laboratoires Servier	COVERSUM	4 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Island	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Island	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral anvendelse

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelse	Særnavn	Styrke	Lægemiddel-form	Indgivelsesvej
Irland	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Irland	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Italien	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Luxembourg	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Luxembourg	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Nederlandene	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Nederlandene	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Norge	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Norge	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Spanien	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Sverige	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Sverige	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMÉET FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUME AF DEN FAGLIGE VURDERING AF COVERSYL OG TILKNYTTET NAVNE (se bilag I)

Coversyl og tilknyttede navne indeholder perindopril, en velkendt hæmmer af Angiotensin Converting Enzyme (ACE-hæmmer), der markedsføres i hele EU, bl.a. siden 1988 i Frankrig under navnet Coversyl 2 og 4 mg, foruden i flere end 10 andre lande verden over, herunder USA og Japan. Perindopril er på nuværende tidspunkt indiceret til behandling af *hypertension* og *symptomatisk hjerteinsufficiens*.

Baggrundsoplysninger om type II-ændringen via den gensidige anerkendelsesprocedure

I den første dokumentation for ansøgningen om type II-ændringen, der blev indgivet under den gensidige anerkendelsesprocedure (FR/H/246/01-02/001), påberåbte ansøgeren sig følgende indikation:

"Stabil koronararteriesygdom: Reduktion af risiko for kardiovaskulære hændelser hos patienter med stabil koronararteriesygdom."

Denne ordlyd byggede på den signifikante relative risikoreduktion (RRR) på 20 % (95 % SI [9,4; 28,6] $p=0,0003$) som i EUROPA-undersøgelsen blev iagttaget for det primære kombinerede endepunkt kardiovaskulær dødelighed, ikke-dødeligt myokardieinfarkt (MI) og hjertestop med vellykket genoplivning. Der sås en gavnlig virkning af perindopril for hver enkelt delkomponent i det primære kombinerede endepunkt, dog var risikoreduktionen kun signifikant for "ikke-dødelig MI."

I den endelige vurderingsrapport (dateret den 14.2.2005) blev den af referencemedlemsstaten foreslåede indikation begrænset til **"Reduktion af risiko for recidiv af MI hos patienter med tidligere MI"** i betragtning af, at risikoreduktion kun var påvist for komponenten "ikke dødelig MI" i det primære endepunkt, og at virkningen af perindopril kun var klart godtgjort hos patienter med tidligere MI. Efterfølgende indsendte ansøgeren den 23.2.2005 til alle medlemsstater en erklæring om, at den af referencemedlemsstaten foreslåede indikation ikke var acceptabel, og at der burde godkendes en bredere indikation, som afspejlede hele populationen i undersøgelsen, nemlig:

"Stabil koronararteriesygdom: Reduktion af risiko for kardiale hændelser hos patienter med tidligere myokardieinfarkt og/eller revaskularisering."

Denne indikation blev godkendt af flere af de berørte medlemsstater. Ved afslutningen af den gensidige anerkendelsesprocedure havde de berørte medlemsstater anvendt forskellig ordlyd af den indikation, der skulle afspejle oplysningerne fra EUROPA-undersøgelsen. Nederlandene indbragte officielt en sag med henblik på voldgift for CHMP den 17.3.2005. Følgende liste med spørgsmål (LoQ) blev vedtaget af CHMP i april 2005:

- 1.- Ud fra resultaterne af EUROPA-undersøgelsen og relevante publicerede artikler om andre ACE-hæmmere bør ansøgeren begrunde den foreslåede indikation med hensyn til, hvilke patienter der skal indgå, og behandlingens formål. Navnlig bør ansøgeren fokusere på patienter med tidligere revaskularisering, men uden tidligere MI, da denne population er uensartet hvad angår forandringernes sværhed og den anvendte revaskulariseringsteknik og ledsagende behandling. Resultaterne i denne patientgruppe er mindre overbevisende, og yderligere risikodifferentiering kan være nødvendig, før denne patientgruppe kan indgå i ordlyden af indikationen.
- 2.- Det andet punkt vedrører, hvorvidt den gavnlige virkning ud over den blotte reduktion i myokardieinfarkt kan tænkes at strække sig til en reduktion af kardiale hændelser. Det bemærkedes, at der var konsistens mellem de forskellige komponenter i det primære endepunkt, selv om der kun var signifikans for beskyttelse mod MI. Der bemærkedes en signifikant virkning på forekomsten af hjerteinsufficiens. Dette punkt kræver nærmere redegørelse.

Vurdering af klinisk virkning

Den omhandlede indikation bygger på resultaterne af EUROPA-undersøgelsen, hvis formål var at vurdere Perindoprils evne til at mindske risikoen for det kombinerede endepunkt, der bestod af kardiovaskulære dødsfald, ikke-dødeligt akut MI og hjertestop med vellykket genoplivning, hos patienter med stabil koronar hjertesygdom uden tegn på hjerteinsufficiens. Resultaterne viste, at behandling med perindopril én gang dagligt resulterede i en væsentlig absolut risikoreduktion for det primære endepunkt. Denne gavnlige virkning var statistisk signifikant for ikke-dødeligt MI, den ene komponent i det kombinerede endepunkt. For de andre to komponenter sås en ikke-signifikant gunstig tendens.

Patientundergruppen med tidligere revaskularisering, men uden tidligere MI, forventedes at være uensartet med hensyn til forandringerne sværhed, den anvendte revaskulariseringsteknik og den ledsagende behandling. Ansøgeren blev derfor anmodet om at gennemgå dette punkt med henblik på at begrunde medtagelsen af denne særlige gruppe af patienter i den foreslåede indikation.

Firmaet har fremlagt oplysninger, der viser, at denne patientgruppe ikke er så uensartet, men i vidt omfang svarer til hele populationen i EUROPA-undersøgelsen, i hvert fald hvad angår revaskulariseringsteknik og ledsagende behandling. Den højere procentdel af patienter med en forsnævring på mindst 70 % af en eller flere større arterier (82,4 % mod 60,5 %) måtte forventes at afspejle svære koronarforandringer hos gruppen af patienter med tidligere revaskularisering og uden tidligere MI.

Ansøgeren blev desuden anmodet om at begrunde indikationen ud fra resultater fra relevant litteratur vedrørende andre ACE-hæmmere, dels hvad angår de patienter, der skal indgå, dels behandlingens formål. Det er almindelig anerkendt, at det er vanskeligt at sammenligne på tværs af forskellige kliniske undersøgelser, da de omfatter forskellige patientgrupper og har forskelligt endepunkt. Ansøgeren har alligevel forsøgt at behandle resultaterne af to undersøgelser (PEACE og HOPE), hvori der indgik patienter med stabil koronararteriesygdom og normal uddrivningsfraktion. Resultaterne af HOPE- og PEACE-undersøgelserne synes at underbygge den gavnlige virkning af perindopril, der er iagttaget i EUROPA-undersøgelsen for patienter med middelhøj til høj risiko for kardiale hændelser. Patienter med tidligere revaskularisering ville være omfattet af disse patientgrupper.

Ansøgeren blev desuden anmodet om at begrunde Perindoprils gavnlige virkning ud over den blotte reduktion af MI. Der blev ikke påvist statistisk signifikant gavnlig virkning for to af de tre komponenter i det sammensatte endepunkt på grund af det mindre antal forekomster, dog var der en positiv tendens i perindoprils favør. Der iagttoges desuden konsistens for sekundære variabler, og der påvistes tilmed betydelig effekt på forekomsten af hjerteinsufficiens i den samlede population.

CHMP finder ikke, at den manglende signifikante forskel for to af de tre komponenter af det sammensatte endepunkt i EUROPA-undersøgelsen giver grund til at begrænse indikationen til en enkelt komponent, eftersom der ses en positiv og fuldstændig konsistent tendens for disse to komponenter. Da der er vist yderligere konsistens for de sekundære variabler, er det rimeligt at udvide indikationen fra "reduktion af MI" til "reduktion af kardiale hændelser", et begreb, der indbefatter patienter med tidligere MI og/eller tidligere revaskularisering. Denne ordlyd vil være på linje med CHMP's generelle politik for produkter, hvis virkning evalueres ved hjælp af sammensatte endepunkter.

På baggrund af ovenstående konkluderer CHMP, at den ansøgte indikation for Coversyl *"Stabil koronararteriesygdom: Reduktion af risiko for kardiale hændelser hos patienter med tidligere myokardieinfarkt og/eller revaskularisering"* er tilstrækkeligt underbygget af de forelagte oplysninger.

Samlet konklusion vedrørende benefit/risk-forhold

På sit møde den 25.-28. juli 2005 behandlede CHMP de af indehaverne af markedsføringstilladelsen fremlagte oplysninger, og konkluderede, at det var godtgjort, at Coversyl og tilknyttede navne var effektivt til *reduktion af risiko for kardiale hændelser hos patienter med stabil koronararteriesygdom og tidligere myokardieinfarkt og/eller revaskularisering*.

CHMP anbefalede godkendelse af type II-ændringen med den udvidede indikation.

BEGRUNDELSE FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMÉET

Ud fra følgende betragtninger:

- CHMP har behandlet indbringelsen i henhold til artikel 6, stk. 12, i Kommissionens forordning (EF) nr. 1084/2003 vedrørende Coversyl og tilknyttede navne (jf. bilag I).
- Indehaveren af markedsføringstilladelsen har i produktresuméet anvendt den af CHMP foreslåede tekst:
 - foreslås det at tilføje følgende indikation i afsnit 4.1:
"Stabil koronararteriesygdom: Reduktion af risiko for kardiale hændelser hos patienter med tidligere myokardieinfarkt og/eller revaskularisering."
- Doseringsanvisningen i afsnit 4.2 er ajourført således:
Stabil koronararteriesygdom:
Behandling med COVERSYL bør indledes med en dosering på 4 mg én gang dagligt i to uger, der efterfølgende øges til 8 mg én gang dagligt, afhængigt af patientens nyrefunktion og forudsat at doseringen 4 mg tolereres godt.
Til ældre patienter anvendes en dosering på 2 mg én gang dagligt i én uge, stigende til 4 mg én gang dagligt den følgende uge, før doseringen øges til 8 mg én gang dagligt, afhængigt af nyrefunktionen (se tabel 1 "Dosisjustering ved nyrefunktionsnedsættelse"). Doseringen bør kun øges, hvis den forudgående lavere dosis tolereres godt.
- Der er indsat en advarsel i afsnit 4.4:
Stabil koronararteriesygdom:
Hvis der inden for den første måned af perindopril-behandlingen optræder en episode med ustabil angina pectoris (uanset om den er alvorlig), bør benefit/risk-forholdet nøje vurderes, før behandlingen fortsættes.
- Følgende beskrivelse af de iagttagne bivirkninger er tilføjet i afsnit 4.8:
Kliniske undersøgelser:
I den randomiserede periode af EUROPA-undersøgelsen er kun oplysninger om alvorlige bivirkninger blevet indsamlet. Alvorlige bivirkninger optrådte hos få patienter: 16 (0,3 %) af de 6 122 perindopril-patienter og 12 (0,2 %) af de 6 107 placebo-patienter. Hos de perindopril-behandlede patienter iagttoges hypotension hos 6 patienter, angioødem hos 3 patienter og pludseligt hjertestop hos 1 patient. Antallet af patienter, der udgik p.gr.a. hoste, hypotension eller anden intolerance, var større i perindopril-gruppen end i placebo-gruppen, nemlig 6,0 % (n=366) mod 2,1 % (n=129).
- Afsnit 5.1 er blevet ajourført, så resultaterne af EUROPA-undersøgelsen indgår på følgende måde:
Patienter med stabil koronararteriesygdom:
EUROPA-undersøgelsen var en international, randomiseret, dobbeltblind, placebo-kontrolleret multicenterundersøgelse, der strakte sig over 4 år.
12 218 patienter over 18 år blev randomiseret til enten perindopril 8 mg (n=6110) eller placebo (n=6108).
Den population, som undersøgelsens omfattede, viste tegn på koronararteriesygdom uden kliniske tegn på hjerteinsufficiens. Tilsammen havde 90 % af patienterne tidligere haft myokardieinfarkt og/eller tidligere koronar revaskularisering. De fleste af patienterne modtog undersøgelsens medicinering sideløbende med konventionel terapi bestående i trombocytfunktionshæmmende midler, lipidsænkende midler og betablokkere.
Hovedkriteriet for virkning var sammensat af kardiovaskulær dødelighed, ikke dødeligt myokardieinfarkt og/eller hjertestop med vellykket genoplivning. For det primære endepunkt gav perindopril 8 mg én gang dagligt en signifikant absolut risikoneedsættelse på 1,9 % (relativ risikoneedsættelse 20 %, 95 % SI [9,4; 28,6] – p<0,001).

Hos patienter med tidligere myokardieinfarkt og/eller revaskularisering sås en absolut reduktion på 2,2 %, svarende til en relativ risikoreduktion på 22,4 % (95 % SI [12,0; 31,6] – $p < 0,001$) for det primære endepunkt i forhold til placebo.

- Der har ikke været ugunstige fund af sikkerhedsmæssig art i forbindelse med indikationsudvidelsen -
- anså CHMP benefit/risk-forholdet for ovenstående udvidelse af indikationen for gunstigt.

CHMP har anbefalet at godkende ændringen af markedsføringstilladelserne (se bilag I). Produktresuméet for Coversyl og tilknyttede navne fremgår af bilag III.

BILAG III
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

<COVERSYL og øvrige navne (se bilag I)>, <styrke>, tabletter

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

<COVERSYL og øvrige navne> 2 mg:

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

Hver tablet indeholder:

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

<[Udfyldes nationalt]>

Hjælpstoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter.

<[Udfyldes nationalt]>

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Hypertension

Behandling af hypertension

Hjerteinsufficiens

Behandling af symptomatisk hjerteinsufficiens

Stabil koronararteriesygdom:

Reduktion af risikoen for hjertetilfælde hos patienter med myokardieinfarkt og/eller revaskularisering i anamnesen.

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, kardial 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 højriskogruppe (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 korigeret 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").

Stabil koronararteriesygdom:

Behandling med <COVERSYL and associated names> skal indledes med en dosis på 4 mg en gang daglig i to uger, hvorefter dosis øges til 8 mg en gang daglig afhængigt af nyrefunktionen og forudsat, at en dosis på 4 mg er veltolereret.

Ældre patienter skal have 2 mg en gang daglig i en uge og derefter 4 mg en gang daglig i den næste uge, før dosis øges til maksimalt 8 mg en gang daglig afhængigt af nyrefunktionen (se tabel 1 "Dosisjustering ved nedsat nyrefunktion"). Doseringen bør kun øges, hvis den forudgående lave dosis er veltolereret.

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

Stabil koronararteriesygdom:

Hvis der indtræffer en (større eller mindre) episode med ustabil angina pectoris i løbet af den første måneds behandling med perindopril, skal fordele og risici afvejes nøje, før behandlingen fortsættes.

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, hyperkaliæmi) (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); sjældnen (>1/10000, <1/1000); meget sjældnen (<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 urinformforstyrrelser:

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 hyperkaliæmi, 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.

Kliniske forsøg:

Under perioden med randomiseret behandling i EUROPA-forsøget blev der kun indsamlet alvorlige hændelser. Få patienter oplevede alvorlige hændelser: 16 (0,3%) ud af 6122 perindopril-patienter og 12 (0,2%) ud af 6107 placebo-patienter. Hos patienter behandlet med perindopril observeredes hypotension hos 6 patienter, angioødem hos 3 patienter og pludseligt hjertestop hos 1 patient. Der udgik flere patienter, der fik perindopril, på grund af hoste, hypotension eller anden intolerans end patienter, der fik placebo, henholdsvis 6,0% (n=366) og 2,1% (n=129).

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 blodtryksnænkende 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.

Sponering 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.

Patienter med stabil koronararteriesygdom:

EUROPA-forsøget var et internationalt, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret klinisk multicenterforsøg af 4 års varighed.

Tolvtusindtohundredeogatten (12218) patienter over 18 år blev randomiseret til 8 mg perindopril (n=6110) eller placebo (n=6108).

Forsøgspopulationen havde evidens for koronararteriesygdom uden kliniske tegn på hjertesvigt. Generelt havde 90% af patienterne tidligere haft et myokardieinfarkt og/eller gennemgået koronar revaskularisering. De fleste af patienterne fik forsøgsmedicinen i tilgift til konventionel behandling, inklusive trombocytfunctions hæmmende midler, lipidsnænkende midler og betablokkere.

Det væsentligste effektmål omfattede kardiovaskulær mortalitet, non-fatal myokardieinfarkt og/eller hjertestop med vellykket genoplivning. Behandlingen med perindopril 8 mg en gang daglig resulterede i en signifikant absolut reduktion i det primære endepunkt på 1,9% (relativ risikoreduktion på 20% (95% CI [9,4; 28,6] – p<0,001).

Hos patienter med tidligere myokardieinfarkt og/eller revaskularisering, observeredes en absolut reduktion på 2,2% svarende til en RRR på 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] – p <0,001) i det primære endepunkt 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 nationalt]>

6.2 Uforligeligheder

<[Udfyldes nationalt]>

6.3 Opbevaringstid

<[Udfyldes nationalt]>

6.4 Særlige opbevaringsforhold

<[Udfyldes nationalt]>

6.5 Emballage (art og indhold)

<[Udfyldes nationalt]>

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

<[Udfyldes nationalt]>

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<[Udfyldes nationalt]>

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

<COVERSYL og øvrige navne (se bilag I)>, <styrke>, tabletter

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

<COVERSYL og øvrige navne> 4 mg:

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

Hver tablet indeholder:

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

<[Udfyldes nationalt]>

Hjælpstoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tabletter.

<[Udfyldes nationalt]>

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Hypertension

Behandling af hypertension

Hjerteinsufficiens

Behandling af symptomatisk hjerteinsufficiens

Stabil koronararteriesygdom:

Reduktion af risikoen for hjertetilfælde hos patienter med myokardieinfarkt og/eller revaskularisering i anamnesen.

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, kardial 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 højriskgruppe (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 korigeret 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").

Stabil koronararteriesygdom:

Behandling med <COVERSYL and associated names> skal indledes med en dosis på 4 mg en gang daglig i to uger, hvorefter dosis øges til 8 mg en gang daglig afhængigt af nyrefunktionen og forudsat, at en dosis på 4 mg er veltolereret.

Ældre patienter skal have 2 mg en gang daglig i en uge og derefter 4 mg en gang daglig i den næste uge, før dosis øges til maksimalt 8 mg en gang daglig afhængigt af nyrefunktionen (se tabel 1 "Dosisjustering ved nedsat nyrefunktion"). Doseringen bør kun øges, hvis den forudgående lave dosis er veltolereret.

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

Stabil koronararteriesygdom:

Hvis der indtræffer en (større eller mindre) episode med ustabil angina pectoris i løbet af den første måneds behandling med perindopril, skal fordele og risici afvejes nøje, før behandlingen fortsættes.

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 andre former for interaktion" og 4.8 "Bivirkninger"). Der er observeret symptomatisk hypotension hos patienter med symptomatisk hjersteinsufficiens med eller uden hermed forbundet nyreinsufficiens. Sandsynligheden for dette er størst hos de patienter, der har mere alvorlige grader af hjersteinsufficiens, 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 hjersteinsufficiens, 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 hjersteinsufficiens, 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 leverenzymmer, 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, hyperkaliæmi) (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); sjældnen (>1/10000, <1/1000); meget sjældnen (<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 hyperkaliæmi, 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.

Kliniske forsøg:

Under perioden med randomiseret behandling i EUROPA-forsøget blev der kun indsamlet alvorlige hændelser. Få patienter oplevede alvorlige hændelser: 16 (0,3%) ud af 6122 perindopril-patienter og 12 (0,2%) ud af 6107 placebo-patienter. Hos patienter behandlet med perindopril observeredes hypotension hos 6 patienter, angioødem hos 3 patienter og pludseligt hjertestop hos 1 patient. Der udgik flere patienter, der fik perindopril, på grund af hoste, hypotension eller anden intolerans end patienter, der fik placebo, henholdsvis 6,0% (n=366) og 2,1% (n=129).

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 blodtrykssænkende 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 hjertefrekvensen 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.

Patienter med stabil koronararteriesygdom:

EUROPA-forsøget var et internationalt, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret klinisk multicenterforsøg af 4 års varighed.

Tolvtusindtohundredeogatten (12218) patienter over 18 år blev randomiseret til 8 mg perindopril (n=6110) eller placebo (n=6108).

Forsøgspopulationen havde evidens for koronararteriesygdom uden kliniske tegn på hjertesvigt. Generelt havde 90% af patienterne tidligere haft et myokardieinfarkt og/eller gennemgået koronar revaskularisering. De fleste af patienterne fik forsøgsmedicinen i tilgift til konventionel behandling, inklusive trombocytfunktionshæmmende midler, lipidsænkende midler og betablokkere. Det væsentligste effektmål omfattede kardiovaskulær mortalitet, non-fatal myokardieinfarkt og/eller hjertestop med vellykket genoplivning. Behandlingen med perindopril 8 mg en gang daglig resulterede i en signifikant absolut reduktion i det primære endepunkt på 1,9% (relativ risikoreduktion på 20% (95% CI [9,4; 28,6] – $p < 0,001$).

Hos patienter med tidligere myokardieinfarkt og/eller revaskularisering, observeredes en absolut reduktion på 2,2% svarende til en RRR på 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] – $p < 0,001$) i det primære endepunkt 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 plasmakonzentration 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 nationalt]>

6.2 Uforligeligheder

<[Udfyldes nationalt]>

6.3 Opbevaringstid

<[Udfyldes nationalt]>

6.4 Særlige opbevaringsforhold

<[Udfyldes nationalt]>

6.5 Emballage (art og indhold)

<[Udfyldes nationalt]>

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

<[Udfyldes nationalt]>

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

<[Udfyldes nationalt]>

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

<[Udfyldes nationalt]>

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN