

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLENS NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT, INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I
MEDLEMSSTATERNA**

Medlemsstat	Innehavare av godkännande för försäljning	Fantasinamn	Styrka	Läkemedelsform	Administrerings sätt
Österrike	Servier Austria GmbH	COVERSUM	2 mg	Tabletter	Oral användelse
Österrike	Servier Austria GmbH	COVERSUM	4 mg	Tabletter	Oral användelse
Belgien	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral användelse
Belgien	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral användelse
Danmark	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral användelse
Danmark	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral användelse
Finland	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral användelse
Finland	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral användelse
Frankrike	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral användelse
Frankrike	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral användelse
Tyskland	Les Laboratoires Servier	COVERSUM COR	2 mg	Tabletter	Oral användelse
Tyskland	Les Laboratoires Servier	COVERSUM	4 mg	Tabletter	Oral användelse
Grekland	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral användelse
Grekland	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral användelse
Island	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral användelse
Island	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral användelse

Medlemsstat	Innehavare av godkännande för försäljning	Fantasinamn	Styrka	Läkemedelsform	Administrerings sätt
Irland	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral användelse
Irland	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral användelse
Italien	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral användelse
Luxemburg	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral användelse
Luxemburg	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral användelse
Nederländerna	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral användelse
Nederländerna	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral användelse
Norge	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral användelse
Norge	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral användelse
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral användelse
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral användelse
Spanien	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral användelse
Sverige	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral användelse
Sverige	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral användelse
Förenade Kungariket	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletter	Oral användelse
Förenade Kungariket	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletter	Oral användelse

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV COVERSYL MED SYNONYMER (se bilaga I)

Coversyl med synonymer innehåller perindopril, en välkänd, potent hämmare av det enzym som konverterar angiotensin I till angiotensin II (ACE-I). Det marknadsförs i Frankrike som Coversyl 2 och 4 mg och sedan 1988 i hela Europeiska unionen och i mer än 10 länder över hela världen inklusive Förenta staterna och Japan. Perindopril är för närvarande indikerat för behandling av *hypertoni* och *symptomatisk hjärtsvikt*.

Bakgrundsinformation om typ II-ändringar genom MRP (förfarande för ömsesidigt godkännande)

I den ursprungliga ansökan om typ II-ändringar som lämnades in genom MRP (FR/H/246/01-02/001) krävde sökanden följande indikation:

”Stabil kranskärslsjukdom: minskad risk för kardiovaskulära händelser hos patienter med stabil kranskärslsjukdom.”

Denna formulering byggde på en signifikant relativ riskreduktion (RRR) på 20 procent (95 procent CI [9.4; 28.6] $p = 0,0003$) i primär kombinerad endpoint för kardiovaskulär mortalitet, icke-dödlig myokardinfarkt (MI) eller hjärtstillestånd med framgångsrik återupplivning som iakttagits i EUROPA-studien. En gynnsam effekt av perindopril iaktogs för alla enskilda beståndsdelar av primär kombinerad endpoint, även om endast riskreduktionen för icke-dödlig myokardinfarkt (MI) var statistiskt signifikant.

I den slutliga utvärderingsrapporten (daterad 14 februari 2005) var den indikation som föreslogs av referensmedlemsstaten (RMS), i beaktande av att riskreduktionen endast hade visats för komponenten ”icke-dödlig MI” av primär kombinerad endpoint och att effekten av perindopril endast hade fastställts för patienter med tidigare MI, begränsad till **”Minskad risk för rekurrent MI hos patienter med en anamnes av MI”**. Sökanden skickade därefter den 23 februari 2005 ett ståndpunktsdokument till samtliga medlemsstater där det sades att den indikation som föreslagits av RMS inte kan godtas och att en bredare indikation som återspeglar studiepopulationen borde godkännas, det vill säga:

”Stabil kranskärslsjukdom: minskad risk för hjärthändelser hos patienter med anamnes av myokardinfarkt och/eller revaskularisering”.

Denna indikation stöddes av flera berörda medlemsstater (CMS). I slutet av förfarandet för ömsesidigt godkännande (MRP) fanns en skillnad mellan berörda medlemsstater när det gäller hur indikationen skall formuleras för att på ett korrekt sätt spegla data i EUROPA-studien. Ett officiellt hänskjutande för skiljedomsförfarande anmälades av Nederländerna till kommittén för humanläkemedel (CHMP) den 17 mars 2005. CHMP antog följande frågelista (LoQ) i april 2005:

- 1.- Sökanden bör motivera den föreslagna indikationen på grundval av resultaten från EUROPA-studien och relevant publicerad litteratur om andra ACE-hämmare (ACE-I) när det gäller patienter som bör ingå och mål för behandlingen. Sökanden bör särskilt fokusera på patienter med anamnes med revaskularisering men utan anamnes med MI, eftersom det finns stora skillnader inom denna population med avseende på skadornas svårighetsgrad, revaskulariseringsteknik och samtidiga behandlingar. Resultaten inom denna population är mindre övertygande, och det kan behövas ytterligare riskdifferentiering innan denna patientgrupp kan inkluderas i indikationen.
- 2.- Det andra problemet rör frågan om den gynnsamma effekten kan sträcka sig längre än till blott och bart en minskning av MI till en minskning av hjärthändelser. Överensstämmelse konstaterades mellan de olika komponenterna i primär endpoint, även om signifikans endast nåddes för prevention av MI. En signifikant effekt konstaterades för förekomsten av hjärtsvikt. Detta måste diskuteras ytterligare.

Utvärdering av klinisk effekt

Den granskade indikationen bygger på resultaten från EUROPA-studien, en prövning utformad för att utvärdera perindopriils förmåga att reducera risken för kombinerad endpoint av kardiovaskulär död, icke-dödlig akut MI och hjärtstillestånd med framgångsrik återupplivning hos patienter med stabil kranskärlssjukdom, utan tecken på hjärtsvikt. Resultaten visade att behandling med perindopril en gång dagligen resulterade i en signifikant minskning av primär endpoint. Denna effekt var statistiskt signifikant för icke-dödlig MI, en av komponenterna i kombinerad endpoint. En gynnsam tendens utan statistisk signifikans observerades i de två andra komponenterna.

Då det förväntades att subgruppen patienter med en anamnes av revaskularisering men utan anamnes med MI skulle vara heterogen med avseende på skadornas svårighetsgrad, revaskulariseringsteknik och samtidiga behandlingar, uppmanades sökanden att undersöka denna fråga för att motivera att just denna grupp patienter tas med i den föreslagna indikationen.

Företaget har lämnat in data som visar att denna population inte är så heterogen utan mycket lik hela populationen som ingår i EUROPA-studien, åtminstone med avseende på revaskulariseringstekniker och samtidiga behandlingar. Den högre procentsatsen av patienter som hade åtminstone 70 procent förträngning av en eller flera stora artärer (82,4 procent mot 60,5 procent) skulle avspegla allvarliga hjärtskador i gruppen av patienter med anamnes med revaskularisering men utan anamnes med MI.

Sökanden uppmanades även att motivera indikationen på grundval av resultaten i relevant publicerad litteratur om andra ACE-hämmare (ACE-I) när det gäller patienter som bör ingå och mål för behandlingen. Svårigheter att jämföra de olika prövningarna erkänns då de inkluderar en annan population och använder andra endpoint. Sökanden har icke desto mindre försökt att undersöka resultaten av två studier (PEACE och HOPE) där patienter med stabil CAD och normal ejektionsfraktion ingick. Resultaten av PEACE och HOPE förefaller att stödja den gynnsamma effekt av perindopril som observerades i EUROPA-studien för patienter med medelhög till hög risk för hjärthändelser. Patienter med anamnes av revaskularisering torde inkluderas i dessa patientgrupper.

Sökanden uppmanades även att motivera den gynnsamma effekten av perindopril utöver blott och bart en minskning av MI. Även om det på grund av det mindre antalet förekomster inte var möjligt att visa på någon statistiskt signifikant fördel för två av de tre komponenterna i sammansatt endpoint kunde man observera en positiv tendens till fördel för perindopril. Det var även möjligt att observera överensstämmelse för sekundära variabler och till och med en signifikant effekt på förekomsten av hjärtsvikt i totalpopulationen.

CHMP anser att avsaknaden av en statistiskt signifikant skillnad för två av de tre komponenterna i sammansatt endpoint i EUROPA-studien inte är skäl att begränsa indikationen till en enda komponent, med tanke på att en positiv och helt oföränderlig tendens för de här två komponenterna kan observeras. Eftersom ytterligare överensstämmelse visas för de sekundära variablerna är det rimligt att vidga indikationen från ”minskning av MI” till ”minskning av hjärthändelser”, en term som inkluderar patienter med en anamnes av MI och/eller en anamnes av revaskularisering. Denna formulering skulle stå i överensstämmelse med CHMP:s generella policy för produkter där man använder sammansatt endpoint för utvärdering av effekt.

Mot bakgrund av ovanstående har CHMP kommit fram till att det finns tillfredsställande stöd för den föreslagna indikationen för Coversyl, *”Stabil kranskärlssjukdom: minskad risk för hjärthändelser hos patienter med anamnes av myokardinfarkt och/eller revaskularisering”*, i de inlämnade uppgifterna.

Sammanfattande slutsats om förhållandet mellan nytta och risk

CHMP behandlade de uppgifter om effekt som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning vid sitt möte den 25–28 juli 2005 och kom fram till att det har visats att Coversyl med synonymer är effektivt vid *minskning av risken för hjärthändelser i patienter med anamnes av myokardinfarkt och/eller revaskularisering*.

CHMP rekommenderade att typ –II-ändring för att vidga indikationen skulle medges.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN

Med beaktande av följande:

- CHMP behandlade hänskjutandet för Coversyl med synonymer (se bilaga I) som gjorts i enlighet med artikel 6.12 i kommissionens förordning (EG) nr 1084/2003.
- Innehavaren av godkännandet för försäljning har infört den av CHMP föreslagna texten i produktresumén.
 - Det föreslås att följande indikation skall läggas till i avdelning 4.1:
”Stabil kranskärslssjukdom: minskad risk för hjärthändelser hos patienter med anamnes av myokardinfarkt och/eller revaskularisering.”
- Doseringen i avdelning 4.2 har uppdaterats enligt följande:
Stabil kranskärslssjukdom:
Coversyl bör introduceras vid en dos på 4 mg en gång dagligen i två veckor och därefter ökas till 8 mg en gång dagligen, beroende på njurfunktion och förutsatt att 4 mg dosen tolereras väl. Äldre patienter bör få 2 mg en gång dagligen i en vecka och därefter 4 mg en gång dagligen under den följande veckan innan dosen ökas till 8 mg en gång dagligen beroende på njurfunktion (se Tabell 1 ”Dosjustering vid nedsatt njurfunktion”). Dosen bör endast ökas om föregående lägre dos tolereras väl.
- En varning har införts i avdelning 4.4:
Stabil kranskärslssjukdom:
Om en episod av instabil angina pectoris (allvarlig eller inte) inträffar under den första månaden av behandling med perindopril bör en noggrann bedömning av förhållandet mellan nytta och risk göras innan behandlingen fortsätter.
- Följande beskrivning av observerade biverkningar har lagts till i avdelning 4.8:
Kliniska prövningar:
Under den randomiserade perioden i EUROPA-studien samlades endast uppgifter om allvarliga biverkningar in. Få patienter råkade ut för allvarliga biverkningar: 16 (0,3 procent) av de 6 122 perindoprilpatienterna och 12 (0,2 procent) av de 6 107 placebopatienterna. Hos patienter som behandlades med perindopril observerades hypotoni hos 6 patienter, angioödem hos 3 patienter och plötsligt hjärtstillestånd hos 1 patient. Fler patienter drog sig ur på grund av hosta, hypotoni eller annan intolerans på perindopril än på placebo, 6,0 procent (n = 366) respektive 2,1 procent (n = 129).
- Avdelning 5.1 har uppdaterats så att resultaten från EUROPA-studien inkluderas enligt följande:
Patienter med stabil kranskärslssjukdom:
EUROPA-studien var en multicenter, internationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning som pågick i 4 år. Tolv tusentvåhundraarton (12 218) patienter över 18 år randomiserades till perindopril 8 mg (n = 6 110) eller placebo (n = 6 108). Försökspopulationen uppvisade tecken på kranskärslssjukdom men inga kliniska tecken på hjärtsvikt. Totalt hade 90 procent av patienterna haft en tidigare myokardinfarkt och/eller en tidigare koronar revaskularisering. De flesta patienterna fick det studerade läkemedlet på toppen av konventionell behandling inklusive trombocythämmare, lipidsänkande medel och betablockerare.
Det viktigaste effektkriteriet var blandningen av kardiovaskulär mortalitet, icke-dödlig myokardinfarkt och/eller hjärtstillestånd med framgångsrik återupplivning. Behandling med 8 mg perindopril en gång dagligen gav en signifikant absolut minskning av primär endpoint på 1,9 procent (relativ riskreduktion på 20 procent, 95 procent CI [9.4; 28.6] – p < 0,001).
I patienter med anamnes av myokardinfarkt och/eller revaskularisering observerades en absolut minskning på 2,2 procent motsvarande en relativ riskreduktion på 22,4 procent (95 procent CI [12.0; 31.6] – p < 0,001) av primär endpoint genom jämförelse med placebo.

- Inga ogynnsamma slutsatser med avseende på en vidgning av indikationen har identifierats.
- CHMP fann därför att förhållandet mellan risk och nytta för ovannämnda vidgning av indikationen var gynnsamt.

CHMP har rekommenderat att den ändring av godkännandet för försäljning för vilket produktresumén anges i bilaga III för Coversyl och synonymer (se bilaga I) skall beviljas.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<COVERSYL och associerade namn (se Annex I)>, <styrka>, tabletter

<[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]>

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

<COVERSYL och associerade namn> 2 mg:

2 mg perindopril tert-butylamin salt, motsvarande 1,669 mg perindopril

Varje tablett innehåller:

2 mg perindopril tert-butylamin salt, motsvarande 1,669 mg perindopril

<[Kompletteras nationellt]>

Beträffande hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

<[Kompletteras nationellt]>

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni:

Behandling av hypertoni

Hjärtsvikt:

Behandling av symptomatisk hjärtsvikt

Stabil kranskärslsjukdom:

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Det rekommenderas att <COVERSYL och associerade namn> tas en gång per dag, på morgonen före frukost.

Dosen bör anpassas individuellt efter patientens tillstånd (se 4.4 ”Varningar och försiktighetsmått”) och blodtryckssvar.

Hypertoni:

<COVERSYL och associerade namn> kan användas i monoterapi eller i kombination med andra typer av blodtryckssänkande läkemedel.

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

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

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

Symptomatisk hypotoni kan förekomma efter inledning av behandling med <COVERSYL och associerade namn>; detta är mer vanligt hos patienter som samtidigt behandlas med diuretika.

Försiktighet bör iakttas eftersom dessa patienter kan ha salt och/eller vätskebrist.

Om möjligt bör diuretikabehandlingen avbrytas 2 till 3 dagar innan behandling med <COVERSYL och associerade namn> påbörjas (se avsnitt 4.4 ”Varningar och försiktighetsmått”). Hos hypertonipatienter för vilka pågående diuretikabehandling inte kan avbrytas bör behandling med <COVERSYL och associerade namn> inledas med en 2 mg dos. Njurfunktion och serumkalium bör övervakas. Den påföljande doseringen av <COVERSYL och associerade namn> bör anpassas efter blodtryckssvaret. Behandling med diuretika kan återupptas vid behov. Hos äldre patienter bör behandlingen inledas med en dos på 2 mg vilken gradvis kan ökas till 4 mg efter en månad och sedan vid behov till 8 mg beroende på njurfunktion (se tabell nedan).

Symptomatisk hjärtsvikt:

Det rekommenderas att behandling med <COVERSYL och associerade namn>, vanligen tillsammans med icke-kaliumsparande diuretika och/eller digoxin och/eller betablockerare, skall inledas under noggrann medicinsk övervakning med en rekommenderad startdos av 2 mg, som tas på morgonen. Om denna dos tolereras kan den ökas med 2 mg, efter minst 2 veckors intervall, till 4 mg en gång per dag. Dosanpassningen skall baseras på den individuella patientens kliniska svar.

Hos patienter med svår hjärtsvikt och andra som bedöms vara högriskpatienter (patienter med nedsatt njurfunktion och tendens till elektrolytstörningar, patienter som får samtidig behandling med diuretika och/eller behandling med kärlvidgande medel) bör behandlingen inledas under noggrann övervakning (se 4.4 ”Varningar och försiktighetsmått”).

Patienter med hög risk för symptomatisk hypotoni t.ex. patienter med saltbrist med eller utan hyponatremi, patienter med hypovolemi eller patienter som har fått intensiv diuretisk behandling bör om möjligt få dessa tillstånd åtgärdade före behandling med <COVERSYL och associerade namn>. Blodtryck, njurfunktion och serumkalium bör följas noggrant, både före och under behandling med <COVERSYL och associerade namn> (se avsnitt 4.4 ”Varningar och försiktighetsmått”).

Stabil kranskärslsjukdom:

Startdosen för <COVERSYL och associerade namn> är 4 mg en gång dagligen i två veckor, sedan 8 mg en gång dagligen beroende på njurfunktion och förutsatt att 4 mg-dosen tolererats väl. Äldre patienter skall ges 2 mg en gång dagligen i en vecka, sedan 4 mg en gång dagligen veckan efter, innan dosen höjs till 8 mg en gång dagligen beroende på njurfunktion (se tabell 1 ”dosanpassning vid nedsatt njurfunktion”). Dosen skall endast höjas om föregående lägre dos tolererats väl.

Dosanpassning vid nedsatt njurfunktion:

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

Tabell 1: dosanpassning vid nedsatt njurfunktion

kreatininclearance (ml/min)	rekommenderad dos
$Cl_{CR} \geq 60$ 4 mg per dag	
$30 < Cl_{CR} < 60$ 2 mg per dag	
$15 < Cl_{CR} < 30$ 1 mg varannan dag	
Hemodialyspatienter *	
$Cl_{CR} < 15$ 1 mg på dialysdagen	

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

Dosanpassning vid nedsatt leverfunktion:

Dosanpassning behövs inte för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.4 ”Varningar och försiktighetsmått” och 5.2 ”Farmakokinetiska uppgifter”).

Pediatrik användning:

Effekt och säkerhet vid behandling av barn har inte fastställts. Därför rekommenderas inte användning till barn.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot perindopril, mot något hjälpämne eller mot någon annan ACE-hämmare
- Angioödem i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem
- Andra eller tredje trimestern av graviditet (se 4.6 "Graviditet och amning").

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Stabil kranskärslsjukdom:

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

Hypotoni:

ACE-hämmare kan orsaka blodtrycksfall. Symptomatisk hypotoni ses sällan hos okomplicerade hypertoni-patienter utan är mer vanligt förekommande hos patienter med vätskebrist orsakad av t.ex. diuretikabehandling, saltrestriktioner i dieten, dialys, diarré eller kräkning, eller patienter som har svår reninberoende hypertoni (se avsnitten 4.5 "Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner" och 4.8 "Biverkningar"). Symptomatisk hypotoni har observerats hos patienter med symptomatisk hjärtsvikt, såväl med samtidig njurinsufficiens som utan. Detta är mer vanligt förekommande hos patienter med högre grad av hjärtsvikt, vilket avspeglas i användning av höga doser loopdiuretika, hyponatremi eller funktionell njursvikt. Hos patienter med ökad risk för symptomatisk hypotoni bör inledningen av behandlingen och dosanpassningen övervakas noggrant (se 4.2 "Dosering och administreringssätt" och 4.8 "Biverkningar"). Liknande överväganden gäller för patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall kan orsaka hjärtinfarkt eller slaganfall.

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

Hos vissa patienter med kronisk hjärtinsufficiens som har normalt eller lågt blodtryck kan en ytterligare nedgång av systemblodtrycket inträffa med <COVERSYL och associerade namn>. Denna effekt är väntad och vanligen ingen anledning att avbryta behandlingen. Om hypotoni blir symptomatisk kan en reduktion av dosen eller avbrytande av behandling med <COVERSYL och associerade namn> bli nödvändig.

Aorta- och mitralklaffstenos/hypertrofisk kardiomyopati:

<COVERSYL och associerade namn> skall, precis som alla ACE-hämmare, ges med försiktighet till patienter med mitralklaffstenos eller hinder i utflödet från vänster kammare, såsom aortastenos eller hypertrofisk kardiomyopati.

Nedsatt njurfunktion:

Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 ml/min) skall den inledande perindopril-dosen anpassas efter patientens kreatininclearance (se 4.2 "Dosering och administreringssätt"), och därefter justeras dosen beroende på patientens behandlingssvar.

Rutinövervakning av kalium och kreatinin utgör en del av normal klinisk praxis för dessa patienter (se 4.8 "Biverkningar").

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

Hos vissa patienter, med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en solitär njure, vilka behandlats med ACE-hämmare, har ökning av blodurea och serumkreatinin observerats. Dessa

ökningar har vanligtvis varit reversibla vid avbrytande av behandling. Detta är särskilt vanligt hos patienter med njurinsufficiens. Om renovaskulär hypertoni också föreligger innebär det en ökad risk för svår hypotoni och njurinsufficiens. Hos dessa patienter bör behandling inledas under noggrann medicinsk övervakning, med låga doser och noggrann dositering. Eftersom behandling med diuretika kan utgöra en bidragande faktor till ovanstående tillstånd bör sådan behandling avbrytas och njurfunktionen övervakas under de första veckorna av behandling med <COVERSYL och associerade namn>.

Vissa hypertonipatienter som inte har någon tidigare uppenbar vaskulär njursjukdom har utvecklat förhöjningar i blodurea och serumkreatinin, vanligtvis små och övergående, speciellt när <COVERSYL och associerade namn> har getts samtidigt med ett diuretikum. Detta inträffar med högre sannolikhet hos patienter med tidigare njurfunktionsnedsättning. Dosreduktion och/eller avbrott i behandling med diuretika och/eller <COVERSYL och associerade namn> kan erfordras.

Hemodialyspatienter:

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats hos patienter dialyserade med högfluxmembran och samtidigt behandlade med en ACE-hämmare. För dessa patienter bör man överväga att använda ett annat dialysmembran eller en annan klass av antihypertensiva medel.

Njurtransplantation:

Det finns ingen erfarenhet av administrering av <COVERSYL och associerade namn> till patienter med en nyligen genomförd njurtransplantation.

Överkänslighet/angioödem:

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

Angioödem sammankopplade med larynxödem kan vara livshotande. När tunga, glottis eller larynx är involverade och medför risk för luftvägsobstruktion skall akutbehandling omedelbart sättas in. Detta kan inkludera administrering av adrenalin och/eller upprätthållande av öppen luftväg. Patienten bör vara under noggrann medicinsk övervakning tills en fullständig och bestående återgång av symptomen erhållits.

ACE-hämmare orsakar en högre frekvens av angioödem hos svarta patienter än hos icke-svarta patienter.

Patienter med en anamnes av angioödem utan relation till ACE-hämmarbehandling kan utgöra en riskgrupp för angioödem om de får ACE-hämmare (se 4.3 "Kontraindikationer").

Anafylaktoida reaktioner under lågdensitetslipoproteinaferes (LDL-aferes):

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

Anafylaktiska reaktioner under desensibilisering:

Patienter som får ACE-hämmare under desensibiliseringsbehandling (t.ex. bi- eller getinggift) har fått anafylaktiska reaktioner. Hos dessa patienter har reaktionen undvikits vid temporärt uppehåll av ACE-hämmarbehandling, men de återkom vid återinsättande.

Leversvikt:

I sällsynta fall har ACE-hämmare förknippats med ett syndrom som börjar med kolestatisk gulsot och vidareutvecklas till fulminant levernekros och som (ibland) leder till döden. Syndromets mekanism är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som utvecklar gulsot eller en betydande ökning av leverenzymnivåer skall avbryta ACE-hämmarbehandling och följas upp medicinskt (se 4.8 "Biverkningar").

Neutropeni/agranulocytos/trombocytopeni/anemi:

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Neutropeni förekommer sällan hos patienter som har normal njurfunktion och inga andra komplicerande faktorer. Perindopril bör användas med yttersta försiktighet till patienter med kollagen kärlsjukdom, immunsuppressiv terapi, behandlade med allopurinol eller prokainamid, eller en kombination av dessa faktorer, särskilt vid tidigare nedsatt njurfunktion. En del av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner, vilka i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om perindopril används till sådana patienter rekommenderas regelbunden kontroll av antal vita blodkroppar, och patienten skall instrueras att rapportera varje tecken på infektion.

Ras:

ACE-hämmare orsakar en högre frekvens av angioödem hos svarta patienter än hos icke-svarta patienter.

Perindopril kan, som andra ACE-hämmare, vara mindre effektiv för blodtryckssänkning hos svarta människor än hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låga reninnivåer hos den svarta hypertonipopulationen.

Hosta:

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Kännetecknande är en icke-produktiv, ihållande hosta, som upphör när ACE-hämmarbehandlingen avbryts. ACE-hämmarinducerad hosta bör beaktas som del av differentialdiagnosen vid hosta.

Kirurgi/anestesi:

Hos patienter som genomgår större kirurgiska ingrepp eller anestesi med medel som orsakar hypotoni kan <COVERSYL och associerade namn> blockera angiotensin II-bildning sekundärt till kompensatorisk reninfrisättning. Behandlingen skall avbrytas en dag före det kirurgiska ingreppet. Om hypotoni uppstår och bedöms bero på denna mekanism kan den korrigeras med volymökning.

Hyperkalemi:

Förhöjningar av serumkalium har observerats hos vissa patienter behandlade med ACE-hämmare, inklusive perindopril. Patienter med risk att utveckla hyperkalemi inkluderar de med njurinsufficiens, okontrollerad diabetes mellitus, eller de som samtidigt använder kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg eller kaliuminnehållande saltsubstitut; eller patienter som tar andra läkemedel förknippade med ökning av serumkalium (t.ex. heparin). Om samtidig användning av ovan nämnda medel bedöms lämplig rekommenderas regelbunden kontroll av serumkalium.

Diabetespatienter:

Hos diabetespatienter som behandlas med orala diabetesmedel eller insulin skall blodglukosnivån övervakas noggrant under den första månadens behandling med en ACE-hämmare (se 4.5 ”Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner”).

Litium:

Kombination av litium och perindopril rekommenderas inte (se 4.5 ”Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner”).

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg eller kaliuminnehållande saltsubstitut:

Kombination av perindopril med kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg eller kaliuminnehållande saltsubstitut rekommenderas inte (se ”Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner”).

Graviditet och amning:

(Se 4.3 ”Kontraindikationer” och avsnitt 4.6 ”Graviditet och amning”).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Diuretika:

Patienter behandlade med diuretika, särskilt de som har vätske- och/eller saltbrist, kan uppleva kraftigt blodtrycksfall efter inledning av behandling med en ACE-hämmare. Risken för hypotona effekter kan reduceras genom att avbryta diuretikabehandlingen eller genom att öka vätske- eller saltintag före behandling med låga och gradvis ökande doser av perindopril.

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg eller kaliuminnehållande saltsubstitut:

Även om serumkalium vanligtvis ligger kvar inom normala gränser kan hyperkalemi förekomma hos vissa patienter behandlade med perindopril. Kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillägg eller kaliuminnehållande saltsubstitut kan leda till avsevärda öknings av serumkalium. Därför rekommenderas inte kombination av perindopril med ovannämnda medel (se avsnitt 4.4). Om samtidig användning är indikerad på grund av påvisad hypokalemi skall de användas med försiktighet och med frekvent kontroll av serumkalium.

Litium:

Reversibla öknings av serumlitiumkoncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av tiaziddiuretika kan öka risken för litiumtoxicitet och förstärka den redan befintliga risken för litiumtoxicitet med ACE-hämmare. Samtidig användning av perindopril och litium rekommenderas inte, men om kombinationen är nödvändig skall serumlitiumnivåerna övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive aspirin ≥ 3 g/dag:

Administrering av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel kan reducera ACE-hämmares blodtryckssänkande effekt. Dessutom utövar NSAID och ACE-hämmare en additiv effekt på ökningen av serumkalium och kan resultera i en försämring av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis reversibla. I sällsynta fall kan akut njursvikt förekomma, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion såsom hos äldre eller dehydrerade patienter.

Antihypertensiva medel och kärlvidgande medel:

Samtidig användning av dessa medel kan öka perindopriels blodtryckssänkande effekt. Samtidig användning av nitroglycerin och andra nitrater, eller andra kärlvidgande medel kan ytterligare reducera blodtrycket.

Antidiabetiska läkemedel:

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

Acetylsalicylsyra, trombolytiska medel, betablockerare, nitrater:

Perindopril kan användas samtidigt som acetylsalicylsyra (när den används som trombolytiskt medel), trombolytiska medel, betablockerare och/eller nitrater.

Tricykliska antidepressiva medel/antipsykotika/anestetika:

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

Sympatomimetika:

Sympatomimetika kan reducera ACE-hämmares antihypertensiva effekt.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet:

<COVERSYL och associerade namn> skall inte användas under den första trimestern av graviditet. När graviditet planeras eller är bekräftad skall övergång till alternativ behandling ske snarast möjligt. Kontrollerade studier med ACE-hämmare har inte gjorts på människa, men i ett begränsat antal fall av exponering under första trimestern förefaller det inte ha varit några missbildningar förenliga med human fetotoxicitet enligt beskrivning nedan.

Perindopril är kontraindicerad under den andra och tredje trimestern av graviditet.

Det är känt att långvarig exponering av ACE-hämmare under den andra och tredje trimestern inducerar human fetotoxicitet (sänkt njurfunktion, oligohydramnios, fördröjd förbening av skallen) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se 5.3 "Prekliniska säkerhetsuppgifter").

Om exponering av perindopril förekommit från den andra trimestern av graviditeten rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Amning:

Det är inte känt om perindopril utsöndras i human bröstmjölk. Därför rekommenderas inte användning av <COVERSYL och associerade namn> till ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid bilkörning och användande av maskiner bör det tas hänsyn till att yrsel eller trötthet ibland kan förekomma.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har observerats vid behandling med perindopril och ordnats under följande frekvenser:

Mycket vanliga (>1/10); vanliga (>1/100, <1/10); mindre vanliga (>1/1000, <1/100); sällsynta (>1/10000, <1/1000); mycket sällsynta (<1/10000), inklusive enstaka rapporter.

Psykiska störningar:

Mindre vanliga: humör- eller sömnstörningar

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: huvudvärk, yrsel, vertigo, parestesier

Mycket sällsynt: förvirring

Ögon:

Vanliga: synrubbningar

Öron och balansorgan:

Vanliga: tinnitus

Hjärta och blodkärl:

Vanliga: hypotoni och effekter relaterade till hypotoni

Mycket sällsynta: arytm, angina pectoris, myocardinfarkt och slaganfall, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se 4.4 "Varningar och försiktighetsmått").

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Vanliga: hosta, dyspné

Mindre vanliga: bronkialspasm

Mycket sällsynta: eosinofil pneumoni, rinit

Magtarmkanalen:

Vanliga: illamående, kräkning, buksmärta, dysgeusi, dyspepsi, diarré, förstoppning

Mindre vanliga: torr mun

Mycket sällsynta: pankreatit

Lever och gallvägar:

Mycket sällsynta: hepatit, antingen cytolytisk eller kolestatisk (se 4.4 ”Varningar och försiktighetsmått”).

Hud och subkutan vävnad:

Vanliga: utslag, klåda

Mindre vanliga: angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, slemhinnor, tunga, glottis och/eller larynx, urticaria (se 4.4 ”Varningar och försiktighetsmått”).

Mycket sällsynt: erytema multiforme

Muskuloskeletala systemet, bindväv och benvävnad:

Vanliga: muskelkramper

Njurar och urinvägar:

Mindre vanliga: njurinsufficiens

Mycket sällsynta: Akut njursvikt

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Mindre vanliga: impotens

Allmänna symptom:

Vanliga: asteni

Mindre vanliga: svettning

Blodet och lymfsystemet:

Mycket sällsynta rapporter om nedgång av hemoglobin och hematokrit, trombocytopeni, leukopeni/neutropeni och fall av agranulocytos eller pancytopeni. Hos patienter med en medfödd brist på G-6PDH har mycket sällsynta fall av hemolytisk anemi rapporterats (se 4.4 ”Varningar och försiktighetsmått”).

Undersökningar:

Ökningar av blodurea och plasmakreatinin, hyperkalemi som är reversibel vid avbrott kan förekomma, särskilt vid njurinsufficiens, allvarlig hjärtsvikt och renovaskulär hypertoni. Förhöjning av leverenzymerna och serumbilirubin har rapporterats i sällsynta fall.

Kliniska prövningar:

Under Europastudiens randomiserade period registrerades endast allvarliga biverkningar. Få patienter fick allvarliga biverkningar: 16 (0,3%) av de 6122 perindoprilpatienterna och 12 (0,2%) av de 6107 placebopatienterna. Hos perindoprilbehandlade patienter observerades hypotension hos 6 patienter, angioödem hos 3 patienter och plötsligt hjärtstillestånd hos 1 patient. Fler patienter som fick perindopril avbröt studien på grund av hosta, hypotension eller annan intolerans jämfört med placebopatienter, 6,0% (n=366) respektive 2,1% (n=129).

4.9 Överdoser

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

Den rekommenderade behandlingen vid överdosering är intravenös infusion av fysiologisk koksaltlösning. Om hypotoni inträffar skall patienten placeras i chockläge. Om tillgängligt, kan behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer också övervägas.

Perindopril kan avlägsnas från cirkulationen genom hemodialys (se 4.4 ”Varningar och

försiktighetsmått, Hemodialyspatienter”). Pacemakerbehandling är indicerad för behandlingsresistent bradykardi. Vitaltecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer skall övervakas kontinuerligt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC kod: C09A A04

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

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

Hypertoni:

Perindopril är aktiv i alla grader av hypertoni: mild, måttlig, allvarlig; en reduktion av systoliskt och diastoliskt blodtryck i såväl ryggläge som stående har observerats.

Perindopril reducerar perifert vaskulärt motstånd vilket leder till blodtryckssänkning. En följd därav är ökat perifert blodflöde utan någon effekt på hjärtfrekvensen.

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

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

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

Avbrytande av behandling leder inte till någon reboundeffekt.

Perindopril reducerar vänsterkammarhypertrofi.

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

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

Hjärtsvikt:

<COVERSYL och associerade namn> reducerar hjärtarbetet genom en sänkning av pre-load och after-load.

Undersökningar av patienter med hjärtsvikt har visat:

- sänkt vänster och höger ventrikulärt fyllnadstryck,
- reducerat totalt perifert vaskuläromotstånd,
- ökad hjärtminutvolym och förbättrat hjärtindex.

I jämförande studier var den första administreringen av 2 mg <COVERSYL och associerade namn> till patienter med mild till måttlig hjärtsvikt inte associerad med någon signifikant reduktion av blodtryck jämfört med placebo.

Patienter med stabil kranskärlssjukdom:

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

Tolvtusentvåhundraarton (12218) patienter över 18 år randomiserades till 8 mg perindopril (n=6110) eller placebo (n=6108).

De deltagande patienterna hade fastställd hjärtsjukdom men utan kliniska tecken på hjärtsvikt. Sammantaget hade 90 % av patienterna genomgått en hjärtinfarkt och/eller revaskulariserande behandling. De flesta patienterna fick studiemedicineringen som tillägg till konventionell behandling med trombocythämmare, lipidsänkare och betablockerare. Det primära effektmåttet var kombinationen av kardiovaskulär mortalitet, icke dödlig hjärtinfarkt och/eller hjärtstillestånd med framgångsrik återupplivning. Behandling med 8 mg perindopril en gång dagligen resulterade i en signifikant absolut riskreduktion av det primära effektmåttet med 1,9 % (relativ riskreduktion på 20 %, 95%CI [9,4; 28,6] – $p < 0,001$). Hos patienter med tidigare hjärtinfarkt och/eller revaskularisering observerades en absolut riskreduktion på 2,2 % motsvarande en RRR på 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] – $p < 0,001$) för det primära effektmåttet, vid jämförelse med placebo.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorptionen av perindopril efter oral administrering är snabb och toppkoncentrationen uppnås inom 1 timme. Biotillgängligheten är 65 till 70 %.

Omkring 20 % av den totala mängden perindopril som absorberas omvandlas till perindoprilat, den aktiva metaboliten. Perindopril ger, förutom aktivt perindoprilat, ytterligare fem metaboliter, alla inaktiva. Perindoprils plasmahalveringstid är 1 timme. Perindoprilats maximala plasmakoncentration uppnås inom 3 till 4 timmar.

Eftersom intagande av föda minskar omvandlingen till perindoprilat och därmed biotillgängligheten skall <COVERSYL och associerade namn> administreras oralt i en engångsdos dagligen på morgonen före frukost.

Distributionsvolymen är ungefär 0,2 l/kg för obundet perindoprilat. Proteinbindningen är låg (bindning av perindoprilat till angiotensinkonverterande enzym är lägre än 30 %), men koncentrationsberoende. Perindoprilat elimineras i urinen och halveringstiden för den obundna fraktionen är ungefär 3 till 5 timmar. Disassociering av perindoprilat bundet till angiotensinkonverterande enzym leder till en ”effektiv” eliminationshalveringstid på 25 timmar, vilket resulterar i steady state inom 4 dagar.

Efter upprepad administrering observeras ingen ackumulation av perindopril.

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

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

Dialysclearance av perindoprilat är 70 ml/min.

Perindoprils kinetik är modifierad i patienter med cirros: leverclearance av modernmolekylen är reducerad till hälften. Mängden av perindoprilat som bildas är dock inte reducerad och därför erfordras ingen dosanpassning (se också avsnitten 4.2 ”Dosering och administrationsmetod” och 4.4 ”Varningar och försiktighetsmått”).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I de kroniska orala toxicitetsstudierna (råtta och apa) är målorganet njuren, med reversibel skada.

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

Reproduktionstoxikologiska studier (råtta, mus, kanin och apa) visade inga tecken på embryotoxicitet eller teratogenisitet. Hämmare av angiotensinkonverterande enzym har emellertid, som klass, visats inducera ogynnsamma effekter på sen fosterutveckling, resulterande i fosterdöd och medfödda effekter hos gnagare och kanin: njurlesioner och en ökning av peri- och postnatal mortalitet har observerats. Ingen carcinogenicitet har observerats i långtidsstudier på råtta och mus.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

<[/Kompletteras nationellt]>

6.2 Inkompatibiliteter

<[Kompletteras nationellt]>

6.3 Hållbarhet

<[Kompletteras nationellt]>

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

<[Kompletteras nationellt]>

6.5 Förpackningstyp och innehåll

<[Kompletteras nationellt]>

6.6 Anvisningar för användning och hantering <samt destruktion>

<[Kompletteras nationellt]>

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

<[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]>

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

<[Kompletteras nationellt]>

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

<[Kompletteras nationellt]>

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<COVERSYL och associerade namn (se Annex I)>, <styrka>, tabletter

<[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]>

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

<COVERSYL och associerade namn> 4 mg:

4 mg perindopril tert-butylamin salt, motsvarande 3,338 mg perindopril

Varje tablett innehåller:

4 mg perindopril tert-butylamin salt, motsvarande 3,338 mg perindopril

<[Kompletteras nationellt]>

Beträffande hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

<[Kompletteras nationellt]>

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni:

Behandling av hypertoni

Hjärtsvikt:

Behandling av symptomatisk hjärtsvikt

Stabil kranskärslsjukdom:

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Det rekommenderas att <COVERSYL och associerade namn> tas en gång per dag, på morgonen före frukost.

Dosen bör anpassas individuellt efter patientens tillstånd (se 4.4 ”Varningar och försiktighetsmått”) och blodtryckssvar.

Hypertoni:

<COVERSYL och associerade namn> kan användas i monoterapi eller i kombination med andra typer av blodtryckssänkande läkemedel.

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

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

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

Symptomatisk hypotoni kan förekomma efter inledning av behandling med <COVERSYL och associerade namn>; detta är mer vanligt hos patienter som samtidigt behandlas med diuretika.

Försiktighet bör iaktas eftersom dessa patienter kan ha salt och/eller vätskebrist.

Om möjligt bör diuretikabehandlingen avbrytas 2 till 3 dagar innan behandling med <COVERSYL och associerade namn> påbörjas (se avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighetsmått"). Hos hypertonipatienter för vilka pågående diuretikabehandling inte kan avbrytas bör behandling med <COVERSYL och associerade namn> inledas med en 2 mg dos. Njurfunktion och serumkalium bör övervakas. Den påföljande doseringen av <COVERSYL och associerade namn> bör anpassas efter blodtryckssvaret. Behandling med diuretika kan återupptas vid behov. Hos äldre patienter bör behandlingen inledas med en dos på 2 mg vilken gradvis kan ökas till 4 mg efter en månad och sedan vid behov till 8 mg beroende på njurfunktion (se tabell nedan).

Symptomatisk hjärtsvikt:

Det rekommenderas att behandling med <COVERSYL och associerade namn>, vanligen tillsammans med icke-kaliumsparande diuretika och/eller digoxin och/eller betablockerare, skall inledas under noggrann medicinsk övervakning med en rekommenderad startdos av 2 mg, som tas på morgonen. Om denna dos tolereras kan den ökas med 2 mg, efter minst 2 veckors intervall, till 4 mg en gång per dag. Dosanpassningen skall baseras på den individuella patientens kliniska svar.

Hos patienter med svår hjärtsvikt och andra som bedöms vara högriskpatienter (patienter med nedsatt njurfunktion och tendens till elektrolytstörningar, patienter som får samtidig behandling med diuretika och/eller behandling med kärlvidgande medel) bör behandlingen inledas under noggrann övervakning (se 4.4 "Varningar och försiktighetsmått").

Patienter med hög risk för symptomatisk hypotoni t.ex. patienter med saltbrist med eller utan hyponatremi, patienter med hypovolemi eller patienter som har fått intensiv diuretisk behandling bör om möjligt få dessa tillstånd åtgärdade före behandling med <COVERSYL och associerade namn>. Blodtryck, njurfunktion och serumkalium bör följas noggrant, både före och under behandling med <COVERSYL och associerade namn> (se avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighetsmått").

Stabil kranskärslsjukdom:

Startdosen för <COVERSYL och associerade namn> är 4 mg en gång dagligen i två veckor, sedan 8 mg en gång dagligen beroende på njurfunktion och förutsatt att 4 mg-dosen tolererats väl. Äldre patienter skall ges 2 mg en gång dagligen i en vecka, sedan 4 mg en gång dagligen veckan efter, innan dosen höjs till 8 mg en gång dagligen beroende på njurfunktion (se tabell 1 "dosanpassning vid nedsatt njurfunktion"). Dosen skall endast höjas om föregående lägre dos tolererats väl.

Dosanpassning vid nedsatt njurfunktion:

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

Tabell 1: dosanpassning vid nedsatt njurfunktion

kreatininclearance (ml/min)	rekommenderad dos
$Cl_{CR} \geq 60$ mg per dag	
$30 < Cl_{CR} < 60$ mg per dag	
$15 < Cl_{CR} < 30$ mg varannan dag	
Hemodialyspatienter *	
$Cl_{CR} < 15$ mg på dialysdagen	

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

Dosanpassning vid nedsatt leverfunktion:

Dosanpassning behövs inte för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.4 "Varningar och försiktighetsmått" och 5.2 "Farmakokinetiska uppgifter").

Pediatrisk användning:

Effekt och säkerhet vid behandling av barn har inte fastställts. Därför rekommenderas inte användning till barn.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot perindopril, mot något hjälpämne eller mot någon annan ACE-hämmare
- Angioödem i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem
- Andra eller tredje trimestern av graviditet (se 4.6 "Graviditet och amning").

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Stabil kranskärslsjukdom:

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

Hypotoni:

ACE-hämmare kan orsaka blodtrycksfall. Symptomatisk hypotoni ses sällan hos okomplicerade hypertoni-patienter utan är mer vanligt förekommande hos patienter med vätskebrist orsakad av t.ex. diuretikabehandling, saltrestriktioner i dieten, dialys, diarré eller kräkning, eller patienter som har svår reninberoende hypertoni (se avsnitten 4.5 "Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner" och 4.8 "Biverkningar"). Symptomatisk hypotoni har observerats hos patienter med symptomatisk hjärtsvikt, såväl med samtidig njurinsufficiens som utan. Detta är mer vanligt förekommande hos patienter med högre grad av hjärtsvikt, vilket avspeglas i användning av höga doser loopdiuretika, hyponatremi eller funktionell njursvikt. Hos patienter med ökad risk för symptomatisk hypotoni bör inledningen av behandlingen och dosanpassningen övervakas noggrant (se 4.2 "Dosering och administreringssätt" och 4.8 "Biverkningar"). Liknande överväganden gäller för patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall kan orsaka hjärtinfarkt eller slaganfall.

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

Hos vissa patienter med kronisk hjärtinsufficiens som har normalt eller lågt blodtryck kan en ytterligare nedgång av systemblodtrycket inträffa med <COVERSYL och associerade namn>. Denna effekt är väntad och vanligen ingen anledning att avbryta behandlingen. Om hypotoni blir symptomatisk kan en reduktion av dosen eller avbrytande av behandling med <COVERSYL och associerade namn> bli nödvändig.

Aorta- och mitralklaffstenos/hypertrofisk kardiomyopati:

<COVERSYL och associerade namn> skall, precis som alla ACE-hämmare, ges med försiktighet till patienter med mitralklaffstenos eller hinder i utflödet från vänster kammare, såsom aortastenos eller hypertrofisk kardiomyopati.

Nedsatt njurfunktion:

Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 ml/min) skall den inledande perindopril-dosen anpassas efter patientens kreatininclearance (se 4.2 "Dosering och administreringssätt"), och därefter justeras dosen beroende på patientens behandlingssvar.

Rutinövervakning av kalium och kreatinin utgör en del av normal klinisk praxis för dessa patienter (se 4.8 "Biverkningar").

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

Hos vissa patienter, med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en solitär njure, vilka behandlats med ACE-hämmare, har ökning av blodurea och serumkreatinin observerats. Dessa öningar har vanligtvis varit reversibla vid avbrytande av behandling. Detta är särskilt vanligt hos patienter med njurinsufficiens. Om renovaskulär hypertoni också föreligger innebär det en ökad risk för svår hypotoni och njurinsufficiens. Hos dessa patienter bör behandling inledas under noggrann medicinsk övervakning, med låga doser och noggrann dositering. Eftersom behandling med diuretika

kan utgöra en bidragande faktor till ovanstående tillstånd bör sådan behandling avbrytas och njurfunktionen övervakas under de första veckorna av behandling med <COVERSYL och associerade namn>.

Vissa hypertoni-patienter som inte har någon tidigare uppenbar vaskulär njursjukdom har utvecklat förhöjningar i blodurea och serumkreatinin, vanligtvis små och övergående, speciellt när <COVERSYL och associerade namn> har getts samtidigt med ett diuretikum. Detta inträffar med högre sannolikhet hos patienter med tidigare njurfunktionsnedsättning. Dosreduktion och/eller avbrott i behandling med diuretika och/eller <COVERSYL och associerade namn> kan erfordras.

Hemodialyspatienter:

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats hos patienter dialyserade med högfluxmembran och samtidigt behandlade med en ACE-hämmare. För dessa patienter bör man överväga att använda ett annat dialysmembran eller en annan klass av antihypertensiva medel.

Njurtransplantation:

Det finns ingen erfarenhet av administrering av <COVERSYL och associerade namn> till patienter med en nyligen genomförd njurtransplantation.

Överkänslighet/angioödem:

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

Angioödem sammankopplade med larynxödem kan vara livshotande. När tunga, glottis eller larynx är involverade och medför risk för luftvägsobstruktion skall akutbehandling omedelbart sättas in. Detta kan inkludera administrering av adrenalin och/eller upprätthållande av öppen luftväg. Patienten bör vara under noggrann medicinsk övervakning tills en fullständig och bestående återgång av symptomen erhållits.

ACE-hämmare orsakar en högre frekvens av angioödem hos svarta patienter än hos icke-svarta patienter.

Patienter med en anamnes av angioödem utan relation till ACE-hämmarbehandling kan utgöra en riskgrupp för angioödem om de får ACE-hämmare (se 4.3 ”Kontraindikationer”).

Anafylaktoida reaktioner under lågdensitetslipoproteinaferes (LDL-aferes):

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

Anafylaktiska reaktioner under desensibilisering:

Patienter som får ACE-hämmare under desensibiliseringsbehandling (t.ex. bi- eller getinggift) har fått anafylaktiska reaktioner. Hos dessa patienter har reaktionen undvikits vid temporärt uppehåll av ACE-hämmarbehandling, men de återkom vid återinsättande.

Leversvikt:

I sällsynta fall har ACE-hämmare förknippats med ett syndrom som börjar med kolestatisk gulsot och vidareutvecklas till fulminant levernekros och som (ibland) leder till döden. Syndromets mekanism är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som utvecklar gulsot eller en betydande ökning av leverenzymnivåer skall avbryta ACE-hämmarbehandling och följas upp medicinskt (se 4.8 ”Biverkningar”).

Neutropeni/agranulocytos/trombocytopeni/anemi:

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Neutropeni förekommer sällan hos patienter som har normal njurfunktion och inga andra komplicerande faktorer. Perindopril bör användas med yttersta försiktighet till patienter med kollagen

kärlsjukdom, immunsuppressiv terapi, behandlade med allopurinol eller prokainamid, eller en kombination av dessa faktorer, särskilt vid tidigare nedsatt njurfunktion. En del av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner, vilka i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om perindopril används till sådana patienter rekommenderas regelbunden kontroll av antal vita blodkroppar, och patienten skall instrueras att rapportera varje tecken på infektion.

Ras:

ACE-hämmare orsakar en högre frekvens av angioödem hos svarta patienter än hos icke-svarta patienter.

Perindopril kan, som andra ACE-hämmare, vara mindre effektiv för blodtryckssänkning hos svarta människor än hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låga reninnivåer hos den svarta hypertonipopulationen.

Hosta:

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

Kirurgi/anestesi:

Hos patienter som genomgår större kirurgiska ingrepp eller anestesi med medel som orsakar hypotoni kan <COVERSYL och associerade namn> blockera angiotensin II-bildning sekundärt till kompensatorisk reninfrisättning. Behandlingen skall avbrytas en dag före det kirurgiska ingreppet. Om hypotoni uppstår och bedöms bero på denna mekanism kan den korrigeras med volymökning.

Hyperkalemi:

Förhöjningar av serumkalium har observerats hos vissa patienter behandlade med ACE-hämmare, inklusive perindopril. Patienter med risk att utveckla hyperkalemi inkluderar de med njurinsufficiens, okontrollerad diabetes mellitus, eller de som samtidigt använder kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg eller kaliuminnehållande saltsubstitut; eller patienter som tar andra läkemedel förknippade med ökning av serumkalium (t.ex. heparin). Om samtidig användning av ovan nämnda medel bedöms lämplig rekommenderas regelbunden kontroll av serumkalium.

Diabetespatienter:

Hos diabetespatienter som behandlas med orala diabetesmedel eller insulin skall blodglukosnivån övervakas noggrant under den första månadens behandling med en ACE-hämmare (se 4.5 ”Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner”).

Litium:

Kombination av litium och perindopril rekommenderas inte (se 4.5 ”Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner”).

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg eller kaliuminnehållande saltsubstitut:

Kombination av perindopril med kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg eller kaliuminnehållande saltsubstitut rekommenderas inte (se ”Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner”).

Graviditet och amning:

(Se 4.3 ”Kontraindikationer” och avsnitt 4.6 ”Graviditet och amning”).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Diuretika:

Patienter behandlade med diuretika, särskilt de som har vätske- och/eller saltbrist, kan uppleva kraftigt blodtrycksfall efter inledning av behandling med en ACE-hämmare. Risken för hypotona effekter kan reduceras genom att avbryta diuretikabehandlingen eller genom att öka vätske- eller saltintag före behandling med låga och gradvis ökande doser av perindopril.

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg eller kaliuminnehållande saltsubstitut:

Även om serumkalium vanligtvis ligger kvar inom normala gränser kan hyperkalemi förekomma hos vissa patienter behandlade med perindopril. Kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillägg eller kaliuminnehållande saltsubstitut kan leda till avsevärda ökningsar av serumkalium. Därför rekommenderas inte kombination av perindopril med ovannämnda medel (se avsnitt 4.4). Om samtidig användning är indikerad på grund av påvisad hypokalemi skall de användas med försiktighet och med frekvent kontroll av serumkalium.

Litium:

Reversibla ökningsar av serumlitiumkoncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av tiaziddiuretika kan öka risken för litiumtoxicitet och förstärka den redan befintliga risken för litiumtoxicitet med ACE-hämmare. Samtidig användning av perindopril och litium rekommenderas inte, men om kombinationen är nödvändig skall serumlitiumnivåerna övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive aspirin ≥ 3 g/dag:

Administrering av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel kan reducera ACE-hämmares blodtryckssänkande effekt. Dessutom utövar NSAID och ACE-hämmare en additiv effekt på ökningen av serumkalium och kan resultera i en försämring av njurfunktionen. Dessa effekter är vanligtvis reversibla. I sällsynta fall kan akut njursvikt förekomma, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion såsom hos äldre eller dehydrerade patienter.

Antihypertensiva medel och kärlvidgande medel:

Samtidig användning av dessa medel kan öka perindopriils blodtryckssänkande effekt. Samtidig användning av nitroglycerin och andra nitrater, eller andra kärlvidgande medel kan ytterligare reducera blodtrycket.

Antidiabetiska läkemedel:

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

Acetylsalicylsyra, trombolytiska medel, betablockerare, nitrater:

Perindopril kan användas samtidigt som acetylsalicylsyra (när den används som trombolytiskt medel), trombolytiska medel, betablockerare och/eller nitrater.

Tricykliska antidepressiva medel/antipsykotika/anestetika:

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

Sympatomimetika:

Sympatomimetika kan reducera ACE-hämmares antihypertensiva effekt.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet:

<COVERSYL och associerade namn> skall inte användas under den första trimestern av graviditet. När graviditet planeras eller är bekräftad skall övergång till alternativ behandling ske snarast möjligt. Kontrollerade studier med ACE-hämmare har inte gjorts på människa, men i ett begränsat antal fall av exponering under första trimestern förefaller det inte ha varit några missbildningar förenliga med human fetotoxicitet enligt beskrivning nedan.

Perindopril är kontraindicerad under den andra och tredje trimestern av graviditet.

Det är känt att långvarig exponering av ACE-hämmare under den andra och tredje trimestern inducerar human fetotoxicitet (sänkt njurfunktion, oligohydramnios, fördröjd förbening av skallen) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se 5.3 "Prekliniska säkerhetsuppgifter").

Om exponering av perindopril förekommit från den andra trimestern av graviditeten rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Amning:

Det är inte känt om perindopril utsöndras i human bröstmjolk. Därför rekommenderas inte användning av <COVERSYL och associerade namn> till ammande kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid bilkörning och användande av maskiner bör det tas hänsyn till att yrsel eller trötthet ibland kan förekomma.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har observerats vid behandling med perindopril och ordnats under följande frekvenser:

Mycket vanliga (>1/10); vanliga (>1/100, <1/10); mindre vanliga (>1/1000, <1/100); sällsynta (>1/10000, <1/1000); mycket sällsynta (<1/10000), inklusive enstaka rapporter.

Psykiska störningar:

Mindre vanliga: humör- eller sömnstörningar

Centrala och perifera nervsystemet:

Vanliga: huvudvärk, yrsel, vertigo, parestesier

Mycket sällsynt: förvirring

Ögon:

Vanliga: synrubbningar

Öron och balansorgan:

Vanliga: tinnitus

Hjärta och blodkärl:

Vanliga: hypotoni och effekter relaterade till hypotoni

Mycket sällsynta: arytm, angina pectoris, myocardinfall och slaganfall, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se 4.4 "Varningar och försiktighetsmått").

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Vanliga: hosta, dyspné

Mindre vanliga: bronkialspasm

Mycket sällsynta: eosinofil pneumoni, rinit

Magtarmkanalen:

Vanliga: illamående, kräkning, buksmärta, dysgeusi, dyspepsi, diarré, förstoppning

Mindre vanliga: torr mun

Mycket sällsynta: pankreatit

Lever och gallvägar:

Mycket sällsynta: hepatit, antingen cytolytisk eller kolestatisk (se 4.4 "Varningar och försiktighetsmått").

Hud och subkutan vävnad:

Vanliga: utslag, klåda

Mindre vanliga: angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, slemhinnor, tunga, glottis och/eller larynx, urticaria (se 4.4 "Varningar och försiktighetsmått").

Mycket sällsynt: erytema multiforme

Muskuloskeletala systemet, bindväv och benvävnad:

Vanliga: muskelkramper

Njurar och urinvägar:

Mindre vanliga: njurinsufficiens

Mycket sällsynta: Akut njursvikt

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Mindre vanliga: impotens

Allmänna symptom:

Vanliga: asteni

Mindre vanliga: svettning

Blodet och lymfsystemet:

Mycket sällsynta rapporter om nedgång av hemoglobin och hematokrit, trombocytopeni, leukopeni/neutropeni och fall av agranulocytos eller pancytopeni. Hos patienter med en medfödd brist på G-6PDH har mycket sällsynta fall av hemolytisk anemi rapporterats (se 4.4 ”Varningar och försiktighetsmått”).

Undersökningar:

Ökningar av blodurea och plasmakreatinin, hyperkalemi som är reversibel vid avbrott kan förekomma, särskilt vid njurinsufficiens, allvarlig hjärtsvikt och renovaskulär hypertoni. Förhöjning av leverenzymerna och serum bilirubin har rapporterats i sällsynta fall.

Kliniska prövningar:

Under Europastudiens randomiserade period registrerades endast allvarliga biverkningar. Få patienter fick allvarliga biverkningar: 16 (0,3%) av de 6122 perindoprilpatienterna och 12 (0,2%) av de 6107 placebopatienterna. Hos perindoprilbehandlade patienter observerades hypotension hos 6 patienter, angioödem hos 3 patienter och plötsligt hjärtstillestånd hos 1 patient. Fler patienter som fick perindopril avbröt studien på grund av hosta, hypotension eller annan intolerans jämfört med placebopatienter, 6,0% (n=366) respektive 2,1% (n=129).

4.9 Överdoser

Begränsade data är tillgängliga från överdosering hos människor. Symptom förknippade med överdosering av ACE-hämmare kan inkludera hypotoni, cirkulatorisk chock, elektrolytstörningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, hjärtklappning, bradykardi, yrsel, oro och hosta. Den rekommenderade behandlingen vid överdosering är intravenös infusion av fysiologisk koksaltlösning. Om hypotoni inträffar skall patienten placeras i chockläge. Om tillgängligt, kan behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer också övervägas. Perindopril kan avlägsnas från cirkulationen genom hemodialys (se 4.4 ”Varningar och försiktighetsmått, Hemodialyspatienter”). Pacemakerbehandling är indicerad för behandlingsresistent bradykardi. Vitaltecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer skall övervakas kontinuerligt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC kod: C09A A04

Perindopril är en hämmare av det enzym som konverterar angiotensin I till angiotensin II (Angiotensin Converting Enzyme, ACE). Konverterande enzym, eller kinas, är ett exopeptidas som tillåter konvertering av angiotensin I till vasokonstriktorn angiotensin II såväl som nedbrytning av vasodilatorn bradykinin till en inaktiv heptapeptid. Inhibering av ACE resulterar i en reduktion av angiotensin II i plasma, vilket leder till ökad plasmareninaktivitet (genom inhibering av den negativa

återkopplingen från reninfrisättningen) och reducerad utsöndring av aldosteron. Eftersom ACE inaktiverar bradykinin resulterar inhibition av ACE också i en ökad aktivitet av cirkulerande och lokala kallikrein-kininsystem (och således också aktivering av prostaglandinsystemet). Det är möjligt att denna mekanism bidrar till den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare och är delvis ansvarig för vissa av dess biverkningar (t.ex. hosta). Perindopril verkar genom sin aktiva metabolit, perindoprilat. De andra metaboliterna visar ingen hämning av ACE-aktivitet *in vitro*.

Hypertoni:

Perindopril är aktiv i alla grader av hypertoni: mild, måttlig, allvarlig; en reduktion av systoliskt och diastoliskt blodtryck i såväl ryggläge som stående har observerats.

Perindopril reducerar perifert vaskulärt motstånd vilket leder till blodtryckssänkning. En följd därav är ökat perifert blodflöde utan någon effekt på hjärtfrekvensen.

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

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

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

Avbrytande av behandling leder inte till någon reboundeffekt.

Perindopril reducerar vänsterkammarmhypertrofi.

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

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

Hjärtsvikt:

<COVERSYL och associerade namn> reducerar hjärtarbetet genom en sänkning av pre-load och after-load.

Undersökningar av patienter med hjärtsvikt har visat:

- sänkt vänster och höger ventrikulärt fyllnadstryck,
- reducerat totalt perifert vaskuläromotstånd,
- ökad hjärtminutvolym och förbättrat hjärtindex.

I jämförande studier var den första administreringen av 2 mg <COVERSYL och associerade namn> till patienter med mild till måttlig hjärtsvikt inte associerad med någon signifikant reduktion av blodtryck jämfört med placebo.

Patienter med stabil kranskärlssjukdom:

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

Tolvtusentvåhundraarton (12218) patienter över 18 år randomiserades till 8 mg perindopril (n=6110) eller placebo (n=6108).

De deltagande patienterna hade fastställd hjärtsjukdom men utan kliniska tecken på hjärtsvikt. Sammantaget hade 90% av patienterna genomgått en hjärtinfarkt och/eller revaskulariserande behandling.

De flesta patienterna fick studiemedicineringen som tillägg till konventionell behandling med trombocythämmare, lipidsänkare och betablockerare.

Det primära effektmåttet var kombinationen av kardiovaskulär mortalitet, icke dödlig hjärtinfarkt och/eller hjärtstillestånd med framgångsrik återupplivning. Behandling med 8 mg perindopril en gång dagligen resulterade i en signifikant absolut riskreduktion av det primära effektmåttet med 1,9% (relativ riskreduktion på 20%, 95%CI [9,4; 28,6] – p<0,001).

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

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorptionen av perindopril efter oral administrering är snabb och toppkoncentrationen uppnås inom 1 timme. Biotillgängligheten är 65 till 70 %.

Omkring 20 % av den totala mängden perindopril som absorberas omvandlas till perindoprilat, den aktiva metaboliten. Perindopril ger, förutom aktivt perindoprilat, ytterligare fem metaboliter, alla inaktiva. Perindoprils plasmahalveringstid är 1 timme. Perindoprilats maximala plasmakoncentration uppnås inom 3 till 4 timmar.

Eftersom intagande av föda minskar omvandlingen till perindoprilat och därmed biotillgängligheten skall <COVERSYL och associerade namn> administreras oralt i en engångsdos dagligen på morgonen före frukost.

Distributionsvolymen är ungefär 0,2 l/kg för obundet perindoprilat. Proteinbindningen är låg (bindning av perindoprilat till angiotensinkonverterande enzym är lägre än 30 %), men koncentrationsberoende. Perindoprilat elimineras i urinen och halveringstiden för den obundna fraktionen är ungefär 3 till 5 timmar. Disassociering av perindoprilat bundet till angiotensinkonverterande enzym leder till en ”effektiv” eliminationshalveringstid på 25 timmar, vilket resulterar i steady state inom 4 dagar.

Efter upprepad administrering observeras ingen ackumulation av perindopril.

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

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

Dialysclearance av perindoprilat är 70 ml/min.

Perindoprils kinetik är modifierad i patienter med cirros: leverclearance av modermolekylen är reducerad till hälften. Mängden av perindoprilat som bildas är dock inte reducerad och därför erfordras ingen dosanpassning (se också avsnitten 4.2 ”Dosering och administrationsmetod” och 4.4 ”Varningar och försiktighetsmått”).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I de kroniska orala toxicitetsstudierna (råtta och apa) är målorganet njuren, med reversibel skada.

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

Reproduktionstoxikologiska studier (råtta, mus, kanin och apa) visade inga tecken på embryotoxicitet eller teratogenisitet. Hämmare av angiotensinkonverterande enzym har emellertid, som klass, visats inducera ogynnsamma effekter på sen fosterutveckling, resulterande i fosterdöd och medfödda effekter hos gnagare och kanin: njurlesioner och en ökning av peri- och postnatal mortalitet har observerats. Ingen carcinogenicitet har observerats i långtidsstudier på råtta och mus.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

<[Kompletteras nationellt]>

6.2 Inkompatibiliteter

<[Kompletteras nationellt]>

6.3 Hållbarhet

<[Kompletteras nationellt]>

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

<[Kompletteras nationellt]>

6.5 Förpackningstyp och innehåll

<[Kompletteras nationellt]>

6.6 Anvisningar för användning och hantering <samt destruktion>

<[Kompletteras nationellt]>

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

<[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]>

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

<[Kompletteras nationellt]>

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

<[Kompletteras nationellt]>

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN