

1. LEGEMIDLETS NAVN

Perindoprilarginin Servier 5 mg tablett, filmdrasjert.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Perindoprilarginin.

Hver filmdrasjerte tablett inneholder: Perindopril 3,395 mg tilsvarende perindoprilarginin 5 mg.

Hjelpestoff med kjent effekt: 72,58 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Lysegrønn, stavformet tablett, filmdrasjert gravert med  på en side og med delestrek på begge sider. Tabletten kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon

Behandling av hypertensjon.

Hjertesvikt

Behandling av symptomatisk hjertesvikt.

Stabil koronarsykdom

Reduksjon av risiko for kardiale hendelser hos pasienter med hjerteinfarkt og/eller revaskularisering i anamnesen.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen bør individualiseres etter pasientprofilen (se pkt. 4.4) og blodtrykksrespons.

Hypertensjon

Perindoprilarginin Servier kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med andre typer antihypertensiva (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Anbefalt startdose er 5 mg en gang daglig, om morgenen.

Pasienter med et kraftig aktivert renin-angiotensin-aldosteronsystem (spesielt renovaskulær hypertensjon, salt- og/eller volummangel, hjertedekompensasjon eller alvorlig hypertensjon) kan få et uttalt blodtrykksfall etter første dose. En startdose på 2,5 mg anbefales hos slike pasienter, og behandlingen bør innledes under medisinsk tilsyn.

Dosen kan økes til 10 mg en gang daglig etter en måneds behandling.

Symptomatisk hypotensjon kan oppstå etter behandlingsstart med Perindoprilarginin Servier. Dette er mer sannsynlig hos pasienter som samtidig behandles med diuretika. Det anbefales derfor forsiktighet da disse pasientene kan ha volum- og/eller saltmangel.

Hvis mulig bør diuretikumet seponeres 2 til 3 dager før behandlingsstart med Perindoprilarginin Servier (se pkt. 4.4).

Hos hypertensive pasienter hvor diuretikumet ikke kan seponeres, bør behandling med Perindoprilarginin Servier innledes med 2,5 mg dose. Nyrefunksjon og serumkalium bør kontrolleres.

Påfølgende dosering av Perindoprilarginin Servier bør justeres etter blodtrykksrespons. Ved behov kan diuretikabehandling gjenopptas.

Hos eldre pasienter bør behandling innledes med en dose på 2,5 mg som kan økes progressivt til 5 mg etter en måned og deretter til 10 mg ved behov, avhengig av nyrefunksjon (se tabell under).

Symptomatisk hjertesvikt

Det anbefales at Perindoprilarginin Servier vanligvis sammen med et ikke-kaliumsparende diuretikum og/eller digoksin og/eller en betablokker, introduseres under tett medisinsk tilsyn med en anbefalt startdose på 2,5 mg om morgenen. Denne dosen kan økes etter 2 uker til 5 mg en gang daglig hvis det tolereres. Dosejusteringen bør baseres på den enkelte pasients kliniske respons.

Ved alvorlig hjertesvikt og hos andre pasienter som anses å ha høy risiko (pasienter med nedsatt nyrefunksjon og tendens til elektrolyttforstyrrelser, pasienter som får samtidig behandling med diuretika og/eller behandling med vasodilatorer), bør behandling innledes under nøye oppfølging (se pkt. 4.4).

Pasienter med høy risiko for symptomatisk hypotensjon, f.eks. pasienter med saltmangel med eller uten hyponatremi, pasienter med hypovolemi eller pasienter som har fått kraftig diuretikabehandling, bør få disse tilstandene korrigert, hvis mulig, før behandling med Perindoprilarginin Servier.

Blodtrykk, nyrefunksjon og serumkalium bør kontrolleres nøye, både før og under behandling med Perindoprilarginin Servier (se pkt. 4.4).

Stabil koronarsykdom

Perindoprilarginin Servier bør introduseres med en dose på 5 mg en gang daglig i to uker, deretter økes til 10 mg en gang daglig, avhengig av nyrefunksjon og forutsatt at 5 mg dosen tolereres godt. Eldre pasienter bør få 2,5 mg en gang daglig i en uke, deretter 5 mg en gang daglig uken etter, før dosen økes til maksimalt 10 mg en gang daglig avhengig av nyrefunksjon (se Tabell 1 "Dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon"). Dosen bør kun økes hvis forutgående lavere dose tolereres godt.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Dosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør baseres på kreatininclearance som beskrevet i tabell 1 under:

Tabell 1: Dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon

Kreatininclearance (ml/min)	Anbefalt dose
$Cl_{CR} \geq 60$	5 mg daglig
$30 < Cl_{CR} < 60$	2,5 mg daglig
$15 < Cl_{CR} < 30$	2,5 mg hver annen dag
Hemodialyserte pasienter *	
$Cl_{CR} < 15$	2,5 mg på dialysedagen

* Dialyseclearance av perindoprilat er 70 ml/min.

Hos pasienter i hemodialyse bør dosen tas etter dialyse.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av perindopril hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått.

For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Bruk hos barn og ungdom anbefales derfor ikke.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Perindoprilarginin Servier er anbefalt og tas én gang daglig om morgenen før et måltid.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor andre ACE-hemmere
- Tidligere angioødem i forbindelse med ACE-hemmerbehandling (se pkt. 4.4)
- Arvet eller idiopatisk angioødem
- Svangerskapets andre og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Samtidig bruk av Perindoprilarginin Servier og legemidler som inneholder aliskiren hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1)
- Samtidig bruk av sakubitril/valsartanbehandling. Behandling med Perindoprilarginin Servier skal ikke startes tidligere enn 36 timer etter siste dose av sakubitril/valsartan (se pkt. 4.4 og 4.5)
- Ekstrakorporeal behandling som medfører kontakt mellom blod og negativt ladede overflater (se pkt. 4.5)
- Signifikant bilateral nyrearteriestenose eller stenose i arterien til en enkelt fungerende nyre (se pkt. 4.4)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Stabil koronarsykdom

Dersom det oppstår en episode med ustabil angina pectoris (alvorlig eller ikke) den første måneden med perindoprilbehandling, bør nytte/risikoforholdet vurderes nøye før behandling fortsettes.

Hypotensjon

ACE-hemmere kan gi blodtrykksfall. Symptomatisk hypotensjon ses sjelden hos ukompliserte hypertensive pasienter, og det oppstår mer sannsynlig hos pasienter som har fått volummangel, f.eks. ved diuretikabehandling, diett med saltrestriksjon, dialyse, diaré eller oppkast, eller som har alvorlig reninavhengig hypertensjon (se pkt. 4.5 og 4.8). Hos pasienter med symptomatisk hjertesvikt, med eller uten assosiert nyreinsuffisiens, er symptomatisk hypotensjon observert. Det oppstår mest sannsynlig hos pasienter med mer alvorlig grad av hjertesvikt, som gjenspeiles ved bruk av høye doser av loop-diuretika, hyponatremi eller funksjonell nyresvikt. Hos pasienter med økt risiko for symptomatisk hypotensjon, bør behandlingsstart og dosejustering overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 4.8). Tilsvarende vurderinger gjelder for pasienter med iskemisk hjertesykdom eller cerebrovaskulær sykdom hvor kraftig blodtrykksfall kan medføre hjerteinfarkt eller cerebrovaskulær hendelse. Hvis det oppstår hypotensjon bør pasienten legges ned, og ved behov, gis en intravenøs infusjon av natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %). En forbigående hypotensiv respons er ikke en kontraindikasjon for flere doser, som vanligvis kan gis uten problemer straks blodtrykket har økt etter volumekspansjon.

Hos noen pasienter med kongestiv hjertesvikt som har normalt eller lavt blodtrykk, kan ytterligere reduksjon av systemisk blodtrykk finne sted med Perindoprilarginin Servier. Denne effekten er forventet og er vanligvis ikke en grunn til å seponere behandlingen. Hvis hypotensjonen blir symptomatisk, kan dosereduksjon eller seponering av Perindoprilarginin Servier være nødvendig.

Aorta- og mitralklaffstenose / hypertrofisk kardiomyopati

Som andre ACE-hemmere bør Perindoprilarginin Servier gis med forsiktighet til pasienter med mitralklaffstenose og obstruksjon i utgangen fra venstre ventrikel som aortastenose eller hypertrofisk kardiomyopati.

Nedsatt nyrefunksjon

Ved nedsatt nyrefunksjon ($\text{kreatininclearance} < 60 \text{ ml/min}$) bør startdoseringen av perindopril tilpasses pasientens kreatininclearance (se pkt. 4.2), og deretter som en funksjon av pasientens behandlingsrespons. Rutinekontroll av kalium og kreatinin er en del av vanlig medisinsk praksis for disse pasientene (se pkt. 4.8).

Hos pasienter med symptomatisk hjertesvikt kan hypotensjon etter behandlingsstart med ACE-hemmere medføre noe mer reduksjon av nyrefunksjonen. Akutt nyresvikt, vanligvis reversibel, er rapportert i denne situasjonen.

Hos noen pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose i arterien til en enkelt nyre, som har vært behandlet med ACE-hemmere, er det sett økninger i blodurinstoff og serumkreatinin, vanligvis

reversible ved seponering av behandling. Dette er spesielt sannsynlig hos pasienter med nyreinsuffisiens. Ved samtidig renovaskulær hypertensjon er det økt risiko for alvorlig hypotensjon og nyreinsuffisiens. Hos disse pasientene bør behandling startes under tett medisinsk overvåking med lave doser og forsiktig dosetitrering. Da behandling med diuretika kan være en medvirkende årsak til ovennevnte, bør den seponeres og nyrefunksjon kontrolleres de første behandlingsukene med Perindoprilarginin Servier.

Noen hypertensive pasienter uten åpenbar pre-eksisterende renovaskulær sykdom har utviklet økninger i blodurinstoff og serumkreatinin, vanligvis små og forbigående, spesielt når Perindoprilarginin Servier er gitt samtidig med et diuretikum. Det forekommer mer sannsynlig hos pasienter med pre-eksisterende nedsatt nyrefunksjon. Dosereduksjon og/eller seponering av diuretikumet og/eller Perindoprilarginin Servier kan være nødvendig.

Hemodialysepasienter

Anafylaktoide reaksjoner er rapportert hos pasienter dialysert med "high flux"-membraner, og samtidig behandlet med en ACE-hemmer. Hos disse pasientene bør det vurderes å bruke en annen type dialysemembran eller en annen type antihypertensiva.

Nyretransplantasjon

Det finnes ingen erfaring med administrasjon av Perindoprilarginin Servier til pasienter etter nylig nyretransplantasjon.

Renovaskulær hypertensjon

Det foreligger økt risiko for hypotensjon og nyreinsuffisiens når pasienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose i arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med ACE-hemmere (se pkt. 4.3). Behandling med diuretika kan være en medvirkende årsak. Tap av nyrefunksjon kan oppstå med kun små endringer i serumkreatinin selv hos pasienter med unilateral nyrearteriestenose.

Overfølsomhet/angioødem

Angioødem i ansikt, ekstremiteter, lepper, slimhinner, tunge, glottis og/eller larynx er rapportert i sjeldne tilfeller hos pasienter behandlet med ACE-hemmere, inkludert Perindoprilarginin Servier (se pkt. 4.8). Dette kan oppstå når som helst under behandling. I slike tilfeller skal Perindoprilarginin Servier straks seponeres, og egnet overvåking bør innledes og fortsettes til symptomene har gått helt tilbake. I tilfeller hvor hevelse var begrenset til ansikt og lepper, gikk tilstanden vanligvis over uten behandling, selv om antihistaminer har vært nyttige for symptomlindring.

Angioødem forbundet med larynxødem kan være fatalt. Når tunge, glottis eller larynx er involvert, noe som sannsynlig kan gi luftveisobstruksjon, bør akuttbehandling gis straks. Dette kan inkludere administrasjon av adrenalin og/eller opprettholdelse av frie luftveier. Pasienten bør være under tett medisinsk overvåking inntil symptomene har gått fullstendig og vedvarende tilbake.

Pasienter med tidligere angioødem uavhengig av ACE-hemmerbehandling kan ha økt risiko for angioødem når de får en ACE-hemmer (se pkt. 4.3).

Intestinalt angioødem er rapportert i sjeldne tilfeller hos pasienter behandlet med ACE-hemmere. Disse pasientene hadde abdominalsmerter (med eller uten kvalme eller oppkast), og i enkelte tilfeller var det ingen tidligere ansiktsangioødem og C-1-esterasenivået var normalt. Angioødem ble diagnostisert med prosedyrer som abdominal CT eller ultralyd eller ved kirurgi, og symptomene gikk tilbake etter seponering av ACE-hemmeren. Intestinalt angioødem bør tas med i differensialdiagnosen hos pasienter som behandles med ACE-hemmere og får abdominalsmerter.

Kombinasjonen av perindopril og sakubitril/valsartan er kontraindisert på grunn av økt risiko for angioødem (se pkt. 4.3). Behandling med sakubitril/valsartan skal ikke startes før 36 timer etter inntak av siste dose av perindoprilbehandling. Dersom behandling med sakubitril/valsartan seponeres, skal perindoprilbehandling ikke startes før 36 timer etter siste dose av sakubitril/valsartan (se pkt. 4.3 og 4.5). Samtidig bruk av ACE-hemmere og NEP-hemmere (f. eks. racekadotril), mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) eller gliptiner (f.eks. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kan gi økt risiko for angioødem (f.eks. hevelser i luftveier eller tunge, med eller uten respirasjonshemming) (se pkt. 4.5). Det skal utvises forsiktighet ved oppstart av behandling med racekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og gliptiner (f.eks. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) hos pasienter som allerede tar en ACE-hemmer.

Anafylaktoide reaksjoner ved lav-density lipoprotein (LDL)-aferease

I sjeldne tilfeller har pasienter som får ACE-hemmere ved LDL-aferease med dekstransulfat fått livstruende anafylaktoide reaksjoner. Disse reaksjonene ble unngått ved midlertidig opphold i ACE-hemmerbehandlingen før hver aferese.

Anafylaktoide reaksjoner ved desensibilisering

Pasienter som fikk ACE-hemmere ved desensibiliseringsbehandling (f.eks. insektgift) har fått anafylaktoide reaksjoner. Hos de samme pasientene er disse reaksjonene unngått når ACE-hemmeren ble stoppet midlertidig, men de kom tilbake ved utilsiktet ny provosering.

Leversvikt

I sjeldne tilfeller har ACE-hemmere vært forbundet med et syndrom som starter med kolestatisk gulsott og utvikles til fulminant levernekrose og (av og til) død. Dette syndromets mekanisme er ikke kjent. Pasienter som får ACE-hemmere og utvikler gulsott eller uttalte økninger i leverenzymmer skal seponere ACE-hemmeren og få egnet medisinsk oppfølging (se pkt. 4.8).

Nøytropeni/agranulocytose/trombocytopeni/anemi

Nøytropeni/agranulocytose, trombocytopeni og anemi er rapportert hos pasienter som får ACE-hemmere. Hos pasienter med normal nyrefunksjon og ingen andre kompliserende faktorer forekommer nøytropeni sjelden. Perindopril bør brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter med vaskulær kollagenose, immunsuppressiv behandling, behandling med allopurinol eller prokainamid eller en kombinasjon av disse kompliserende faktorene, spesielt ved pre-eksisterende nedsatt nyrefunksjon. Noen av disse pasientene utviklet alvorlige infeksjoner, som i noen få tilfeller ikke responderte på intensiv antibiotikabehandling. Hvis perindopril brukes hos slike pasienter, tilrådes regelmessig telling av hvite blodceller, og pasientene bør instrueres om å rapportere et hvert tegn på infeksjon (f.eks. sår hals, feber).

Rase

ACE-hemmere gir høyere forekomst av angioødem hos svarte pasienter enn hos ikke-svarte pasienter. Som andre ACE-hemmere kan perindopril redusere blodtrykk mindre effektivt hos svarte individer enn hos ikke-svarte, muligens på grunn av høyere prevalens av lav reninnivå hos den svarte hypertensive populasjonen.

Hoste

Hoste er rapportert ved bruk av ACE-hemmere. Typisk er hosten ikke-produktiv, vedvarende og går over etter seponering av behandlingen. ACE-hemmerindusert hoste bør vurderes som en del av differensialdiagnosen ved hoste.

Kirurgi/anestesi

Hos pasienter som gjennomgår større kirurgiske inngrep eller under anestesi med midler som kan gi hypotensjon, kan Perindoprilarginin Servier blokkere angiotensin II-dannelse sekundært til kompensatorisk reninfrisetting. Behandlingen bør seponeres en dag før det kirurgiske inngrepet. Hvis det oppstår hypotensjon som antas å skyldes denne mekanismen, kan det korrigeres ved volumekspansjon.

Hyperkalemi

Det er blitt observert stigninger i serumkalium hos enkelte pasienter behandlet med ACE-hemmere, inkludert perindopril. ACE-hemmere kan forårsake hyperkalemi grunnet hemming av aldosteronfrisetting. Effekten er vanligvis ikke signifikant hos pasienter med normal nyrefunksjon. Pasienter som er i risikogruppen for å utvikle hyperkalemi omfatter de med nyreinsuffisiens, forverring av nyrefunksjon, høy alder (> 70 år), diabetes mellitus, tilstøtende komplikasjoner, spesielt dehydrering, akutt hjertedekompensering, metabolsk acidose, eller de som samtidig bruker kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton, eplerenon, triamteren og amilorid), kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger, eller de pasientene som tar andre legemidler forbundet med stigninger i serumkalium (f.eks. heparin, kotrimoksazol, også kjent som trimetoprim/sulfametoksazol) og spesielt aldosteronantagonister og angiotensinreseptorblokkere. Bruk av kaliumtilskudd,

kaliumsparende diuretika eller kaliumholdige salterstatninger kan, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, medføre signifikant økning i serumkalium. Hyperkalemi kan forårsake alvorlige, av og til fatale, arytmier. Kaliumsparende diuretika og angiotensinreseptorblokkere skal brukes med forsiktighet hos pasienter som får ACE-hemmere, og serumkalium og nyrefunksjon skal monitoreres. Hvis samtidig bruk av de ovennevnte midlene anses riktig, bør de brukes med forsiktighet og regelmessig monitorering av serumkalium (se pkt. 4.5).

Diabetespasienter

Hos diabetespasienter behandlet med orale antidiabetika eller insulin bør glykemisk kontroll følges tett den første behandlingsmåneden med en ACE-hemmer (se pkt. 4.5).

Litium

Kombinasjon av litium og perindopril anbefales vanligvis ikke (se pkt. 4.5).

Kaliumsparende legemidler, kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger

Kombinasjon av perindopril og kaliumsparende legemidler, kaliumtilskudd eller kaliumholdige salterstatninger anbefales vanligvis ikke (se pkt. 4.5).

Dobbel-blokade av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt).

Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk.

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Primær aldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme vil vanligvis ikke respondere på antihypertensiva som virker ved hemming av renin-angiotensinsystemet. Bruk av dette legemidlet er derfor ikke anbefalt.

Graviditet

ACE-hemmere bør ikke innledes under graviditet. Med mindre fortsatt terapi med ACE-hemmere ansees som nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide settes over på behandling med alternative antihypertensiva med en fastslått sikkerhetsprofil ved bruk under graviditet. Når graviditet er diagnostisert, bør behandling med ACE-hemmere stoppes øyeblikkelig og alternativ terapi startes hvis dette er hensiktsmessig (se pkt. 4.3 og 4.6).

Hjelpestoffer

På grunn av tilstedeværelse av laktose bør pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon ikke ta dette legemidlet.

Natriumnivå

Perindoprilarginin Servier inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Legemidler som øker risikoen for angioødem

Samtidig bruk av ACE-hemmere og sakubitril/valsartan er kontraindisert da dette øker risikoen for angioødem (se pkt. 4.3 og 4.4). Behandling med sakubitril/valsartan skal ikke startes før 36 timer etter inntak av siste dose av perindoprilbehandling. Perindoprilbehandling ikke startes før 36 timer etter siste dose av sakubitril/valsartan (se pkt. 4.3 og 4.4).

Samtidig bruk av ACE-hemmere og racekadotril, mTOR-hemmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) eller gliptiner (f.eks. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kan gi økt risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

Legemiddelindusert hyperkalemi

Selv om serumkalium vanligvis forblir innenfor normalområdet, kan hyperkalemi oppstå hos enkelte pasienter som behandles med Perindoprilarginin Servier. Enkelte legemidler eller terapeutiske klasser kan øke forekomsten av hyperkalemi: aliskiren, kalium salt, kaliumsparende diuretika (f.eks. spironolakton, triamteren og amilorid), ACE-hemmere, angiotensin-II-reseptor antagonister, NSAIDs, heparin, immunsuppressive midler som ciklosporin eller tacrolimus, trimetoprim og kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), da trimetoprim fungerer som et kaliumsparende diuretikum tilsvarende amilorid. Kombinasjonen av disse legemidlene øker risikoen for hyperkalemi. Kombinasjonen av Perindoprilarginin Servier og de ovennevnte legemidlene er derfor ikke anbefalt. Dersom samtidig bruk er indisert, bør de brukes med forsiktighet og med hyppig kontroll av serumkalium.

Samtidig bruk kontraindisert (se pkt. 4.3)

Aliskiren

Diabetikere eller pasienter med nedsatt nyrefunksjon, har økt risiko for hyperkalemi, forverring av nyrefunksjonen, kardiovaskulær sykелighet og dødelighet.

Ekstrakorporeal behandling

Ekstrakorporeal behandling som medfører kontakt mellom blod og negativt ladede overflater, som dialyse eller hemofiltrasjon med visse "high-flux"-membraner (f.eks. polyakrylnitrilmembraner) og lavtetthetslipoprotein-aferease med dekstransulfat, som følge av økt risiko for alvorlige anafylaktoide reaksjoner (se pkt. 4.3). Dersom slik behandling er nødvendig, bør det vurderes å bruke en annen type dialysemembran eller en annen type antihypertensiva.

Samtidig bruk ikke anbefalt (se pkt. 4.4)

Aliskiren

Pasienter med annet enn diabetes eller nedsatt nyrefunksjon, har økt risiko for hyperkalemi, forverring av nyrefunksjonen, kardiovaskulær sykелighet og dødelighet.

Samtidig behandling med ACE-hemmer og angiotensinreseptorblokker

Det har blitt rapportert i litteraturen at for pasienter med etablert aterosklerotisk sykdom, hjertesvikt, eller diabetes med endelig organskade, er samtidig behandling med ACE-hemmer og angiotensin-reseptorblokker assosiert med en høyere frekvens av hypotensjon, synkope, hyperkalemi, og forverret nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt) sammenlignet med bruk av én enkelt renin-angiotensin-aldosteronsystems substans. Dobbel-blokade (f.eks. ved å kombinere en ACE-hemmer med en angiotensin II-reseptor antagonist) bør begrenses til spesielle tilfeller med nøye overvåking av nyrefunksjon, kaliumnivå og blodtrykk.

Estramustin

Risiko for økte bivirkninger som angionevrotisk ødem (angioødem).

Kaliumsparende diuretika (f.eks. triamteren, amilorid), kalium (salter)

Hyperkalemi (potensielt dødelig), spesielt i forbindelse med nedsatt nyrefunksjon (additiv hyperkalemisk effekt).

Kombinasjonen av perindopril med de ovennevnte legemidlene er ikke anbefalt (se pkt. 4.4). Hvis samtidig bruk likevel er indisert, bør de brukes med forsiktighet og med hyppig kontroll av serumkalium. Bruk av spironolakton ved hjertesvikt, se nedenfor.

Litium

Reversible økninger i litium-serumkonsentrasjoner og -toksisitet er rapportert ved samtidig administrasjon av litium og ACE-hemmere. Bruk av perindopril sammen med litium anbefales ikke, men hvis kombinasjonen viser seg nødvendig skal det foretas grundig kontroll av serumlitiumnivåer (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk som krever spesiell varsomhet

Antidiabetika (insulin, orale hypoglykemiske midler)

Epidemiologiske studier har antydnet at samtidig bruk av ACE-hemmere og antidiabetika (insulin, orale hypoglykemiske midler) kan gi reduksjon av blodglukose med risiko for hypoglykemi. Dette fenomenet oppstår mest sannsynlig i løpet av de første ukene med kombinert behandling og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Baklofen

Økt antihypertensiv effekt. Overvåk blodtrykk og tilpass antihypertensiv dose om nødvendig.

Ikke-kaliumsparende diuretika

Pasienter på diuretika, og spesielt de med volum- og/eller saltmangel, kan oppleve stor reduksjon i blodtrykket etter behandlingsstart med ACE-hemmer. Sannsynligheten for hypotensiv effekt kan reduseres ved seponering av diuretika, ved å øke volumet eller saltinntaket før behandlingsstart med lave og progressive doser av perindopril.

I arteriell hypertensjon, når tidligere diuretikabehandling kan ha forårsaket salt/volummangel:

Diuretikabehandlingen må enten avbrytes før behandlingen med ACE-hemmer startes, for deretter å bli gjeninnført, eller behandlingen med ACE-hemmer må startes med en lav dose og øke gradvis.

Ved diuretikabehandlet hjertesvikt, bør ACE-hemmeren initieres ved en meget lav dose, eventuelt etter dosereduksjon av det tilhørende ikke-kaliumsparende diuretikumet.

I alle tilfeller må nyrefunksjonen (kreatinin) overvåkes i løpet av de første ukene av behandlingen med ACE-hemmer.

Kaliumsparende diuretika (eplerenon, spironolakton)

Med eplerenon eller spironolakton i doser mellom 12,5 mg og 50 mg per dag og med lave doser av ACE-hemmere:

I behandlingen av klasse II-IV hjertesvikt (NYHA) med ejeksjonsfraksjon <40 %, og som tidligere er behandlet med ACE-hemmere og loop-diuretika, er det risiko for hyperkalemi, som er potensielt dødelig, spesielt i tilfelle av manglende overholdelse av forskrevet anbefalinger for denne kombinasjonen.

Sjekk for hyperkalemi og nyresvikt før oppstart av kombinasjonen.

Tett oppfølging av kalium- og kreatininnivået er anbefalt en gang ukentlig i den første måneden av behandlingen, deretter månedlig.

Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) inkludert acetylsalisylsyre ≥ 3 g/dag

Når ACE-hemmere gis samtidig med ikke-steroid antiinflammatoriske midler (dvs. acetylsalisylsyre i antiinflammatorisk dosering, COX-2-hemmere og ikke-selektive NSAIDs), kan den antihypertensive effekten reduseres. Samtidig bruk av ACE-hemmere og NSAIDs kan medføre økt fare for forverring av nyrefunksjonen, inkludert mulig akutt nyresvikt, og økning i serumkalium, spesielt hos pasienter med underliggende dårlig nyrefunksjon. Kombinasjonen bør gis med forsiktighet, spesielt til eldre. Pasienter bør være tilstrekkelig hydrert og kontroll av nyrefunksjon bør vurderes etter oppstart av samtidig behandling og deretter regelmessig.

Samtidig bruk som krever noe varsomhet

Antihypertensiva og vasodilatorer

Samtidig bruk av disse midlene kan øke perindoprils hypotensive effekter. Samtidig bruk av nitroglyserin og andre nitrater, eller andre vasodilatorer, kan redusere blodtrykket ytterligere.

Trisykliske antidepressiva/antipsykotika/anestetika

Samtidig bruk av visse anestesimidler, trisykliske antidepressiva og antipsykotika med ACE-hemmere kan gi ytterligere blodtrykksreduksjon (se pkt. 4.4).

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan redusere ACE-hemmeres antihypertensive effekter.

Gull

Nitritoide reaksjoner (symptomer som ansiktsrødme, kvalme, oppkast og hypotensjon) er rapportert i sjeldne tilfeller hos pasienter som samtidig behandles med gullinjeksjoner (natriumaurotiomalat) og ACE-hemmere, inkludert perindopril.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bruk av ACE-hemmere anbefales ikke i svangerskapets første trimester (se pkt. 4.4). Bruk av ACE-hemmere er kontraindisert i svangerskapets andre og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det foreligger ikke noen avgjørende epidemiologiske bevis angående risikoen for teratogen virkning etter eksponering for ACE-hemmere i svangerskapets første trimester; en noe høyere risiko kan imidlertid ikke utelukkes. Med mindre fortsatt behandling med ACE-hemmer ansees som nødvendig, bør pasienter som planlegger å bli gravide gå over til behandling med alternative antihypertensiva med en fastslått sikkerhetsprofil til bruk ved graviditet. Når graviditet er diagnostisert, skal behandling med ACE-hemmere stoppes øyeblikkelig og alternativ terapi startes hvis dette er hensiktsmessig. Det er kjent at eksponering for behandling med ACE-hemmer i løpet av andre og tredje trimester kan indusere human føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnios, forsinket kranieossifikasjon) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon, hyperkalemi) (se pkt. 5.3). Skulle eksponering for ACE-hemmer ha skjedd fra svangerskapets andre trimester, anbefales det å ta ultralydundersøkelse av nyrefunksjon og kranium. Spedbarn hvis mødre har tatt ACE-hemmere skal kontrolleres nøye for hypotensjon (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Det foreligger ingen opplysninger angående bruk av Perindoprilarginin Servier ved amming. Perindoprilarginin Servier anbefales derfor ikke, og alternative behandlinger med bedre fastslått sikkerhetsprofil ved amming er å foretrekke, spesielt når det gjelder amming av nyfødte eller premature.

Fertilitet

Ingen effekt på reproduksjonsprestasjon eller fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Perindoprilarginin Servier har ingen direkte påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, men individuelle reaksjoner relatert til lavt blodtrykk kan oppstå hos enkelte pasienter, spesielt ved behandlingsstart og i kombinasjon med andre antihypertensiva.

Som følge av dette kan evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner nedsettes.

4.8 Bivirkninger

a. Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen til perindopril er i samsvar med sikkerhetsprofilen til ACE-hemmere:

De hyppigste bivirkningene rapportert i kliniske studier og observert med perindopril er: svimmelhet, hodepine, parestesi, vertigo, synsforstyrrelser, tinnitus, hypotensjon, hoste, dyspné, magesmerter, forstoppelse, diaré, smaksforstyrrelser, dyspepsi, kvalme, oppkast, pruritus, utslett, muskelkramper og asteni.

b. Tabell over bivirkninger

Følgende bivirkninger har blitt observert i kliniske studier og/eller etter markedsføringen av perindopril og er rangert under følgende frekvenser:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

MedDRA Organklasser	Bivirkninger	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Eosinofili	Mindre vanlig*
	Agranulocytose eller pancytopeni	Svært sjelden
	Redusert hemoglobin- og hematokritnivå	Svært sjelden
	Leukopeni/nøytropeni	Svært sjelden
	Hemolytisk anemi hos pasienter med medfødt mangel på G-6PDH (se pkt. 4.4)	Svært sjelden
	Trombocytopeni	Svært sjelden
Endokrine sykdommer	Syndrom med uhensiktsmessig sekresjon av antidiuretisk hormon (SIADH)	Sjelden
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypoglykemi (se pkt. 4.4 og 4.5)	Mindre vanlig*
	Hyperkalemi, reversibel ved seponering (se pkt. 4.4)	Mindre vanlig*
	Hyponatremi	Mindre vanlig*
Psykiatriske lidelser	Depresjon	Mindre vanlig*
	Humørforstyrrelser	Mindre vanlig
	Søvnforstyrrelser	Mindre vanlig
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	Vanlig
	Hodepine	Vanlig
	Parestesi	Vanlig
	Vertigo	Vanlig
	Somnolens	Mindre vanlig*
	Synkope	Mindre vanlig*
	Forvirring	Svært sjelden
Øyesykdommer	Synsforstyrrelser	Vanlig
Sykdommer i øre og labyrint	Tinnitus	Vanlig
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	Mindre vanlig*
	Takykardi	Mindre vanlig*
	Angina pectoris (se pkt. 4.4)	Svært sjelden
	Arytmi	Svært sjelden
	Myokardinfarkt, muligens sekundært til uttalt hypotensjon hos høyrisikopasienter (se pkt. 4.4)	Svært sjelden
Karsykdommer	Hypotensjon (og effekter relatert til hypotensjon)	Vanlig
	Vaskulitt	Mindre vanlig*
	Flushing	Sjelden*
	Hjerneslag, muligens sekundært til uttalt hypotensjon hos høyrisikopasienter (se pkt. 4.4)	Svært sjelden
	Raynauds fenomen	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Vanlig
	Dyspné	Vanlig
	Bronkospasme	Mindre vanlig
	Eosinofil pneumoni	Svært sjelden
	Rhinitt	Svært sjelden
Gastrointestinale sykdommer	Magesmerter	Vanlig
	Forstoppelse	Vanlig
	Diaré	Vanlig

MedDRA Organklasser	Bivirkninger	Frekvens
	Smaksforstyrrelser	Vanlig
	Dyspepsi	Vanlig
	Kvalme	Vanlig
	Oppkast	Vanlig
	Tørr munn	Mindre vanlig
	Pankreatitt	Svært sjelden
Sykdommer i lever og galleveier	Hepatitt, enten cytolytisk eller kolestatisk (se pkt. 4.4)	Svært sjelden
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus	Vanlig
	Utslett	Vanlig
	Urtikaria (se pkt. 4.4)	Mindre vanlig
	Angioødem i ansikt, ekstremiteter, lepper, slimhinner, tunge, glottis og/eller larynx (se pkt. 4.4)	Mindre vanlig
	Lysømfintlighetsreaksjoner	Mindre vanlig*
	Pemfigoid	Mindre vanlig*
	Hyperhidrose	Mindre vanlig
	Forverring av psoriasis	Sjelden*
	Erythema multiforme	Svært sjelden
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelkramper	Vanlig
	Artralgi	Mindre vanlig*
	Myalgi	Mindre vanlig*
Sykdommer i nyre- og urinveier	Nyreinsuffisiens	Mindre vanlig
	Akutt nyresvikt	Sjelden
	Anuri/Oliguri	Sjelden*
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Erektile dysfunksjoner	Mindre vanlig
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni	Vanlig
	Brystsmerter	Mindre vanlig*
	Uvelhet	Mindre vanlig*
	Perifert ødem	Mindre vanlig*
	Pyreksi	Mindre vanlig*
Undersøkelser	Øket blodurinstoff	Mindre vanlig*
	Øket blodkreatinin	Mindre vanlig*
	Øket blodbilirubin	Sjelden
	Økede leverenzymmer	Sjelden
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Fall	Mindre vanlig*

* Frekvens kalkulert fra kliniske studier av bivirkninger oppdaget fra spontanrapporter

Kliniske studier

I den randomiserte perioden av EUROPA-studien ble kun alvorlige bivirkninger registrert. Få pasienter fikk alvorlige bivirkninger: 16 (0,3 %) av de 6122 perindoprilpasientene og 12 (0,2 %) av de 6107 placebopasientene. Blant de perindoprilbehandlede pasientene ble hypotensjon observert hos 6 pasienter, angioødem hos 3 pasienter og akutt hjertestans hos 1 pasient. Flere pasienter som fikk perindopril trakk seg på grunn av hoste, hypotensjon eller annen intoleranse enn de som fikk placebo, henholdsvis 6,0 % (n=366) mot 2,1 % (n=129).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Begrensede data er tilgjengelige for overdosering hos mennesker. Symptomer forbundet med overdosering av ACE-hemmere kan være hypotensjon, sirkulatorisk sjokk, elektrolyttforstyrrelser, nyresvikt, hyperventilering, takykardi, palpitasjoner, bradykardi, svimmelhet, angst og hoste. Anbefalt behandling av overdosering er intravenøs infusjon av natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 %). Ved hypotensjon bør pasienten plasseres i sjokkstilling. Behandling med angiotensin II-infusjon og/eller intravenøse katekolaminer kan også vurderes hvis tilgjengelig. Perindopril kan fjernes fra systemisk sirkulasjon ved hemodialyse (se pkt. 4.4). Pacemakerbehandling er indisert ved behandlingsresistent bradykardi. Vitale tegn, serumelektrolytter og kreatininkonsentrasjoner bør kontrolleres kontinuerlig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: ACE-hemmere, usammensatte, ATC-kode: C09A A04

Virkningsmekanisme

Perindopril er en hemmer av enzymet som omdanner angiotensin I til angiotensin II (angiotensinkonvertase - ACE). Konvertasen, eller kinasen, er en eksopeptidase som muliggjør omdannelse av angiotensin I til vasokonstriktoren angiotensin II, samt forårsaker nedbrytning av vasodilatoren bradykinin til et inaktivt heptapeptid. Hemming av ACE gir reduksjon av angiotensin II i plasma, som medfører økt plasmareninaktivitet (ved hemming av negativ "feedback" fra reninfrisetting) og redusert sekresjon av aldosteron. Da ACE inaktiverer bradykinin gir hemming av ACE også økt aktivitet i sirkulerende og lokale kallikrein-kininsystemer (og dermed også aktivisering av prostaglandinsystemet). Det er mulig at denne mekanismen bidrar til den blodtrykkssenkende effekten til ACE-hemmere og er delvis ansvarlig for noen av deres bivirkninger (f.eks. hoste). Perindopril virker gjennom sin aktive metabolitt, perindoprilat. De andre metabolittene viser ingen hemming av ACE-aktivitet *in vitro*.

Klinisk effekt og sikkerhet

Hypertensjon

Perindopril er aktivt ved alle grader av hypertensjon: mild, moderate, alvorlig, og reduksjon i systolisk og diastolisk blodtrykk i både liggende og stående stilling er observert.

Perindopril reduserer perifer karmotstand, noe som gir blodtrykksreduksjon. Som en følge øker perifer blodgjennomstrømning uten påvirkning av hjertefrekvensen.

Blodgjennomstrømning i nyrene øker som regel, mens glomerulusfiltrasjonen (GFR) vanligvis ikke endres.

Den antihypertensive effekten er maksimal mellom 4 og 6 timer etter en enkeltdose og varer i minst 24 timer. Laveste effekt er ca 87-100 % av maksimal effekt.

Blodtrykksfallet oppstår raskt. Hos responderende pasienter oppnås normalisering innen en måned og vedvarer uten forekomst av takyfylaksi.

Sponering av behandling medfører ikke "rebound"-effekt.

Perindopril reduserer venstre ventrikelhypertrofi.

Hos mennesker er det bekreftet at perindopril har vasodilatoriske egenskaper. Det forbedrer store arteriers elastisitet og reduserer media:lumenforholdet i små arterier.

Tilleggsbehandling med et tiaziddiuretikum gir en additiv synergi. Kombinasjon av en ACE-hemmer og et tiazid reduserer også faren for hypokalemi induisert av diuretikabehandlingen.

Hjertesvikt

Perindopril reduserer hjertets arbeid ved reduksjon av "preload" og "afterload".

Studies hos pasienter med hjertesvikt har vist:

- redusert fyllingstrykk i venstre og høyre ventrikkel,
- redusert total perifer karmotstand,
- økning i hjertets minuttvolum og forbedret "cardiac index".

Ved sammenlignende studier var første administrasjon av 2,5 mg perindoprilarginin til pasienter med mild til moderat hjertesvikt ikke forbundet med noen signifikant blodtryksreduksjon sammenlignet med placebo.

Pasienter med stabil koronarsykdom

EUROPA-studien var en multisenter, internasjonal, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert klinisk studie som varte i 4 år.

Tolvtusen-tohundre-og-atten (12218) pasienter over 18 år ble randomisert til 8 mg perindopril tert-butylamine tilsvarende perindoprilarginin 10 mg (n=6110) eller placebo (n=6108).

Studiepopulasjonen hadde holdepunkter for koronarsykdom, men ikke kliniske tegn på hjertesvikt.

Totalt hadde 90 % av pasientene tidligere gjennomgått hjerteinfarkt og/eller koronar revaskularisering.

De fleste pasientene fikk studiemedisinen i tillegg til konvensjonell behandling, inkludert platehemmere, lipidsenkende midler og betablokkere.

Hovedkriteriet for effekt var kardiovaskulær mortalitet, ikke-fatal hjerteinfarkt og/eller hjertestans med vellykket gjenoppliving. Behandling med 8 mg perindopril tert-butylamine tilsvarende perindoprilarginin 10 mg en gang daglig ga en signifikant absolutt reduksjon av det primære endepunktet på 1,9 % (relativ risikoreduksjon på 20 %, 95 % CI [9,4; 28,6] – $p < 0,001$).

Hos pasienter som tidligere hadde gjennomgått hjerteinfarkt og/eller revaskularisering ble det observert en absolutt reduksjon på 2,2 % tilsvarende en RRR på 22,4 % (95 % CI [12,0; 31,6] – $p < 0,001$) for det primære endepunktet sammenlignet med placebo.

Pediatrisk bruk

Sikkerhet og effekt av perindopril hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått.

I en åpen, ikke-komparativ klinisk studie med 62 hypertensive barn i alderen 2 til 15 år, med en glomerulusfiltrasjon $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, fikk pasientene perindopril i en gjennomsnittlig dose på 0,07 mg/kg. Dosen ble tilpasset individuelt etter pasientprofil og blodtryksrespons opp til en maksimaldose på 0,135 mg/kg/døgn.

59 pasienter fullførte perioden på tre måneder, og 36 pasienter fullførte studiens forlengelsesperiode, dvs. ble fulgt opp i minst 24 måneder (gjennomsnittlig studievarighet: 44 måneder).

Systolisk og diastolisk blodtrykk var stabilt fra inklusjon til siste måling hos pasienter som tidligere var behandlet med andre antihypertensiva, og falt hos behandlingsnaive pasienter.

Mer enn 75 % av barna hadde systolisk og diastolisk blodtrykk under 95-persentilen ved siste måling. Sikkerheten var i samsvar med perindopriks kjente sikkerhetsprofil.

Data fra kliniske studier vedrørende dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi.

Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper.

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med

en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon er absorpsjonen av perindopril rask, og maksimal konsentrasjon nås innen 1 time. Perindoprils plasmahalveringstid er 1 time.

Perindopril er et prodrug. Tjuesju prosent av administrert perindoprildose når sirkulasjonen som den aktive metabolitten perindoprilat. I tillegg til aktivt perindoprilat, danner perindopril fem metabolitter, alle inaktive. Maksimal plasmakonsentrasjon av perindoprilat nås innen 3 til 4 timer.

Da inntak av mat reduserer omdannelsen til perindoprilat, og dermed biotilgjengeligheten, bør perindoprilarginin gis oralt som en daglig enkeltdose, om morgenen før et måltid.

Det er vist et lineært forhold mellom perindoprildose og dens eksponering i plasma.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet er ca 0,2 l/kg for ubundet perindoprilat. Proteinbindingen av perindoprilat til plasmaproteiner er 20 %, hovedsakelig til angiotensinkonvertase, men konsentrasjonsavhengig.

Eliminasjon

Perindoprilat elimineres i urin, og terminal halveringstid for ubundet fraksjon er ca 17 timer, noe som gir "steady state" innen 4 dager.

Spesielle populasjoner

Eliminasjon av perindoprilat er redusert hos eldre, samt hos pasienter med hjerte- eller nyresvikt.

Dosejustering ved nyreinsuffisiens er ønskelig, avhengig av graden av reduksjon (kreatininclearance). Dialyseclearance av perindoprilat er 70 ml/min.

Perindoprils kinetikk er endret hos pasienter med cirrhose: leverclearance av modermolekylet er redusert til halvparten. Mengden av perindoprilat som dannes reduseres imidlertid ikke, og dosejustering er derfor ikke nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I studiene av kronisk oral toksisitet (rotter og aper) er målorganet nyrene, med reversible skader.

Mutagenitet er ikke observert ved *in vitro*- eller *in vivo*-studier.

Studier av reproduksjonstoksisitet (rotter, mus, kaniner og aper) viste ingen tegn på embryotoksisitet eller teratogenitet. ACE-hemmere som klasse, er imidlertid vist å indusere bivirkninger på fosterutvikling i sent stadium, og medføre fosterdød og medfødte effekter hos gnagere og kaniner: nyreskader og økning i peri- og postnatal dødelighet er observert. Fertilitet ble ikke nedsatt verken hos hann- eller hunnrotter.

Karsinogenitet er ikke observert i langtidsstudier med rotter og mus.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kjerne

Laktosemonohydrat

Magnesiumstearat

Maltodekstrin

Silika, hydrofob kolloidal

Natriumstivelseglykolat (type A)

Filmdrasjering
Glyserol
Hypromellose
Kobberklorofyllin
Makrogol 6000
Magnesiumstearat
Titandioksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit polypropylen tablettbeholder utstyrt med en polyetylenanordning som begrenser tablettstrømmen og et hvit, opakt lokk inneholdende en tørregel.

Boks med 5, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 (60 eller 2 beholdere med 30), 84 (84 eller 3 beholdere med 28), 90 (90 eller 3 beholdere med 30), 100 (100 eller 2 beholdere med 50), 120 (120 eller 4 beholdere med 30) eller 500 (500 eller 10 beholdere med 50) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

04-3126

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

04.07.2005/25.11.2009

10. OPPDATERINGSDATO

04.10.2021