

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Coversyl Novum 5 mg, filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Perindoprilarginin

Varje filmdragerad tablett innehåller 3,395 mg perindopril, vilket motsvarar 5 mg perindoprilarginin.

Hjälpämnen med känd effekt: 72,58 mg laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Ljusgrön, stavformig, filmdragerad tablett, präglad med  på den ena sidan och brytskåra på båda sidorna. Tabletten kan delas i två lika stora delar.

### 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 administreringssätt

##### **Dosering**

Dosen bör anpassas individuellt efter patientens tillstånd (se avsnitt 4.4) och blodtryckssvar.

##### Hypertoni

Coversyl Novum kan användas i monoterapi eller i kombination med andra typer av blodtryckssänkande läkemedel (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Den rekommenderade startdosen är 5 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 2,5 mg rekommenderas för dessa patienter och behandlingen bör inledas under medicinsk övervakning.

Efter en månads behandling kan dosen ökas till 10 mg en gång per dag.

Symptomatisk hypotoni kan förekomma efter inledning av behandling med Coversyl Novum; 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 Novum påbörjas (se avsnitt 4.4).

Hos hypertonipatienter för vilka pågående diuretikabehandling inte kan avbrytas bör behandling med Coversyl Novum inledas med en 2,5 mg dos. Njurfunktion och serumkalium bör övervakas. Den påföljande doseringen av Coversyl Novum bör anpassas efter blodtryckssvaret. Behandling med diuretika kan återupptas vid behov.

Hos äldre patienter bör behandlingen inledas med en dos på 2,5 mg vilken gradvis kan ökas till 5 mg efter en månad och sedan vid behov till 10 mg beroende på njurfunktion (se tabell nedan).

#### Symptomatisk hjärtsvikt

Det rekommenderas att behandling med Coversyl Novum, vanligen tillsammans med icke-kaliumsparande diuretika och/eller digoxin och/eller betablockerare, skall inledas under noggrann medicinsk övervakning med en rekommenderad startdos av 2,5 mg, som tas på morgonen. Beroende på patientens tolerans kan dosen ökas till 5 mg efter 2 veckor. 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 kärvidgande medel) bör behandlingen inledas under noggrann övervakning (se avsnitt 4.4).

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 Novum. Blodtryck, njurfunktion och serumkalium bör följas noggrant, både före och under behandling med Coversyl Novum (se avsnitt 4.4).

#### Stabil kranskärslsjukdom

Startdosen för Coversyl Novum är 5 mg en gång dagligen i två veckor, sedan 10 mg en gång dagligen beroende på njurfunktion och förutsatt att 5 mg-dosen tolererats väl.

Äldre patienter skall ges 2,5 mg en gång dagligen i en vecka, sedan 5 mg en gång dagligen veckan efter, innan dosen höjs till 10 mg en gång dagligen beroende på njurfunktion (se tabell 1 "dosanpassning vid nedsatt njurfunktion"). Dosen skall endast höjas om föregående lägre dos tolererats väl.

### **Särskilda patientgrupper**

#### Patienter med 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     |
|-----------------------------|-----------------------|
| $Cl_{CR} \geq 60$           | 5 mg per dag          |
| $30 < Cl_{CR} < 60$         | 2,5 mg per dag        |
| $15 < Cl_{CR} < 30$         | 2,5 mg varannan dag   |
| Hemodialyspatienter *       |                       |
| $Cl_{CR} < 15$              | 2,5 mg på dialysdagen |

\* Dialysclearance av perindoprilat är 70 ml/min.

För patienter i hemodialys skall dosen tas efter dialys.

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

Dosanpassning behövs inte för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.4 och 5.2).

#### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för perindopril för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Därför rekommenderas inte användning till barn och ungdomar.

### **Administreringssätt**

För oral användning.

Det rekommenderas att Coversyl Novum tas en gång per dag, på morgonen före frukost.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot någon annan ACE hämmare
- Angioödem i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare (se avsnitt 4.4)
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Samtidig användning av Coversyl Novum med produkter som innehåller aliskiren hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se avsnitt 4.5 och 5.1)
- Samtidig användning med sakubitril/valsartan-behandling. Coversyl Novum får inte initieras förrän 36 timmar efter den sista dosen sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.4 och 4.5)
- Extrakorporeal behandling som gör att blod kommer i kontakt med negativt laddade ytor (se avsnitt 4.5)
- Betydande bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en ensamt fungerande njure (se avsnitt 4.4).

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Stabil kranskärslssjukdom

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 och 4.8). 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 avsnitten 4.2 och 4.8). 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 intravenös infusion av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). 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 Novum. 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 Novum bli nödvändig.

#### Aorta- och mitralklaffstenos/hypertrof kardiomyopati

Coversyl Novum skall, precis som alla ACE-hämmare, ges med försiktighet till patienter med mitralklaffstenos eller hinder i utflödet från vänster kammare, såsom aortastenos eller hypertrof kardiomyopati.

#### Nedsatt njurfunktion

Vid nedsatt njurfunktion ( $\text{kreatininclearance} < 60 \text{ ml/min}$ ) skall den inledande perindopril-dosen anpassas efter patientens kreatininclearance (se avsnitt 4.2), och därefter justeras dosen beroende på patientens behandlingssvar. Rutinövervakning av kalium och kreatinin utgör en del av normal klinisk praxis för dessa patienter (se avsnitt 4.8).

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 ökningar 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 Novum.

Vissa hypertonipatienter som inte har någon tidigare uppenbar vaskulär njursjukdom har utvecklat förhöjningar i blodurea och serumkreatinin, vanligtvis små och övergående, speciellt när Coversyl Novum 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 Novum kan erfordras.

### Hemodialyspatienter

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats hos patienter som dialyserats med högpermeabla dialysmembran och samtidigt behandlats 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 Novum till patienter med en nyligen genomförd njurtransplantation.

### Renovaskulär hypertension

En ökad risk för hypotension och njurinsufficiens föreligger när en patient med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en ensamt fungerande njure behandlas med ACE-hämmare (se avsnitt 4.3). Behandling med diuretika kan vara en bidragande orsak. Förlust av njurfunktionen kan förekomma med bara små förändringar i serum kreatinin, till och med hos patienter med unilateral njurartärstenos.

### 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 Novum (se avsnitt 4.8). Detta kan inträffa när som helst under behandlingen. I sådana fall skall behandling med Coversyl Novum omedelbart avbrytas och lämplig övervakning initieras och fortgå 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 stå under noggrann medicinsk övervakning tills en fullständig och bestående återgång av symptomen erhållits. Patienter med en anamnes av angioödem utan relation till ACE-hämmarbehandling kan utgöra en riskgrupp för angioödem om de får ACE-hämmare (se avsnitt 4.3).

Intestinalt angioödem har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlas med ACE-hämmare. Dessa patienter uppvisade buksmärtor (med eller utan illamående eller kräkningar); i en del fall förekom inget föregående ansiktsangioödem och C-1-esterasnivåerna var normala. Angioödemet diagnostiserades genom procedurer som datortomografi eller ultraljud av buken eller vid kirurgi, och symptomen gick tillbaka när ACE-hämmarbehandlingen avslutades. Intestinalt angioödem skall inkluderas i differentialdiagnosen på patienter med ACE-hämmare och buksmärtor.

Samtidig användning av perindopril med sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.3). Sakubitril/valsartan får inte initieras förrän 36 timmar efter att den sista dosen perindopril tagits. Om behandling med sakubitril/valsartan avbryts får behandling med perindopril inte initieras förrän 36 timmar efter den sista dosen sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5). Samtidig behandling med ACE-hämmare och NEP-hämmare (t.ex. racekadotril), mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och gliptiner (t.ex. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kan leda till en ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt 4.5). Försiktighet ska iakttas när behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och gliptiner (t.ex. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) påbörjas hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

### 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 avsnitt 4.8).

### 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 (t.ex. ont i halsen, feber).

### 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 hypertoni populationen.

### 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 en tänkbar differentialdiagnos vid hosta.

### Kirurgi/anestesi

Hos patienter som genomgår större kirurgiska ingrepp eller anestesi med medel som orsakar hypotoni kan Coversyl Novum 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 en del patienter behandlade med ACE-hämmare, inklusive perindopril. ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi eftersom de hämmar frisättningen av aldosteron. Denna effekt är vanligen inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Riskfaktorer för att utveckla hyperkalemi inkluderar njurinsufficiens, försämring av njurfunktionen, ålder (> 70 år), diabetes mellitus, tillstötande händelse, särskilt dehydrering, akut hjärtdekomensation, metabolisk acidosis och samtidig användning av kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel; eller intag av andra läkemedel förknippade med förhöjningar av serumkalium (t.ex. heparin, trimetoprim/sulfametoxazol) och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Användningen av kaliumstillskott, kaliumsparande diuretika eller kaliuminnehållande saltsubstitut kan leda till en signifikant ökning av serumkalium särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hyperkalemi kan orsaka allvarliga, ibland fatala arytmier. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare ska användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör övervakas. Om

samtidig användning av ovan nämnda medel bedöms lämplig, skall dessa användas med försiktighet och frekvent uppföljning av serumkalium (se avsnitt 4.5).

#### Diabetespatienter

Hos diabetespatienter som behandlas med orala diabetesmedel eller insulin skall blodglukosnivån övervakas noggrant under den första månadens behandling med en ACE-hämmare (se avsnitt 4.5).

#### Litium

Kombination av litium och perindopril rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

#### Kaliumsparande läkemedel, kaliumtillägg eller kaliuminnehållande saltsubstitut

Kombination av perindopril med kaliumsparande läkemedel, kaliumtillägg eller kaliuminnehållande saltsubstitut rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

#### Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

#### Primär aldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism svarar i allmänhet inte på blodtryckssänkande läkemedel som verkar genom att hämma renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av detta läkemedel.

#### Graviditet

Behandling med ACE-hämmare bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6)

#### Hjälpämne

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

#### Natriummängd

Coversyl Novum innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

#### **Läkemedel som ökar risken för angioödem**

Samtidig användning av ACE-hämmare med sakubitril/valsartan är kontraindicerat på grund av ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4). Sakubitril/valsartan får inte initieras förrän 36 timmar efter den sista dosen perindopril. Perindopril får inte initieras förrän 36 timmar efter den sista dosen sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och gliptiner (t.ex. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kan leda till en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

#### **Läkemedel som inducerar hyperkalemi**

Även om serumkalium vanligen håller sig inom normala värden, kan hyperkalemi uppträda hos vissa patienter som behandlas med Coversyl Novum. Vissa läkemedel eller terapeutiska klasser kan öka förekomsten av hyperkalemi: aliskiren, kaliumsalt, kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorantagonister, NSAID, hepariner, immunsuppressiva läkemedel såsom ciklosporin eller takrolimus, trimetoprim och trimetoprim/sulfametoxazol eftersom det är påvisat att trimetoprim fungerar som ett kaliumsparande diuretikum i likhet med amilorid. Kombination av dessa läkemedel ökar risken för hyperkalemi. Kombinationen av Coversyl Novum med ovan nämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är indicerad ska läkemedlen användas med försiktighet och regelbunden kontroll av serumkalium.

#### **Samtidig användning kontraindicerad (se avsnitt 4.3)**

##### Aliskiren

Hos patienter med diabetes eller nedsatt njurfunktion finns en risk för hyperkalemi, försämrad njurfunktion och ökad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet.

##### Extrakorporeala behandlingar

Extrakorporeala behandlingar som gör att blod kommer i kontakt med negativt laddade ytor, såsom dialys eller hemofiltration med vissa high-flux membran (t.ex. polyakrylnitrilmembran) och LDL aferes med dextransulfat på grund av ökad risk för svår anafylaktisk reaktion (se avsnitt 4.3). Om sådan behandling krävs bör hänsyn tas till om man borde använda en annan typ av dialysmembran eller ett blodtryckssänkande läkemedel ur en annan grupp.

#### **Samtidig användning rekommenderas ej (se avsnitt 4.4)**

##### Aliskiren

Hos patienter som inte lider av diabetes eller nedsatt njurfunktion finns en risk för hyperkalemi, försämrad njurfunktion och ökad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet.

##### Samtidig behandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare

I litteraturen har det rapporterats att samtidig behandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare hos patienter med etablerad aterosklerotisk sjukdom, hjärtsvikt eller diabetes med skador på målorgan är associerad med en högre förekomst av hypotension, synkope, hyperkalemi och försämrad njurfunktion (inklusive akut njursvikt) jämfört med användning av enbart ett läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Dubbel blockad (t.ex. genom att kombinera en ACE-hämmare med en angiotensin II-receptorantagonist) bör begränsas till individuellt definierade fall med noggrann övervakning av njurfunktionen, kaliumnivåer och blodtryck.

##### Estramustin

Risk för flera biverkningar såsom angioneurotiskt ödem (angioödem).

##### Kaliumsparande diuretika (t.ex. triamteren, amilorid...), kalium (salter)

Hyperkalemi (eventuellt med dödlig utgång), särskilt i samband med nedsatt njurfunktion (additiv hyperkalemisk verkan).

Kombination av perindopril med ovan nämnda medel rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Om samtidig användning ändå är indikerad skall de användas med försiktighet och med frekvent kontroll av serumkalium. Användning av spironolakton vid hjärtsvikt, se nedan.

##### Litium

Reversibla ökning av serumlitiumkoncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av perindopril och litium rekommenderas inte, men om kombinationen är nödvändig skall serumlitiumnivåerna övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).

### **Samtidig användning som kräver särskild försiktighet**

#### **Antidiabetika (insulin, orala hypoglykemiska medel)**

Epidemiologiska undersökningar har visat att samtidig administrering 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.

#### **Baklofen**

Ökad blodtryckssänkande effekt. Övervaka blodtrycket och anpassa den blodtryckssänkande dosen vid behov.

#### **Icke-kaliumsparande diuretika**

Patienter som behandlas med diuretika, särskilt de som har volym- och/eller saltbrist, kan uppleva kraftigt blodtrycksfall efter inledning av behandling med en ACE-hämmare. Risken för hypotensiva effekter kan minskas genom att diuretikabehandlingen avbryts eller genom att volymen eller saltintaget ökas innan behandlingen inleds med låga doser av perindopril som gradvis ökas.

Vid arteriell hypertension och när tidigare behandling med diuretika kan ha orsakat salt-/ volymbrist, måste antingen diuretikumet avbrytas innan behandling med ACE-hämmare inleds, i vilket fall ett icke-kaliumsparande diuretikum därefter kan återinföras eller behandling med ACE-hämmaren inledas med en låg dos och ökas gradvis.

Vid diuretikabehandlad kongestiv hjärtsvikt bör behandling med ACE-hämmare inledas med en mycket låg dos, eventuellt efter att doseringen av det associerade icke-kaliumsparande diuretikumet minskats.

I samtliga fall måste njurfunktionen (kreatinivärden) övervakas under de första veckorna av behandlingen med ACE-hämmare.

#### **Kaliumsparande diuretika (eplerenon, spironolakton)**

Vid eplerenon- eller spironolaktondoser mellan 12,5 mg och 50 mg per dag tillsammans med låga doser av ACE-hämmare:

Vid behandling av patienter med klass II–IV hjärtsvikt (NYHA) med en ejektionsfraktion <40 % och som tidigare behandlats med ACE-hämmare och loopdiuretika finns en risk för hyperkalemi (eventuellt med dödlig utgång), särskilt om förskrivningsrekommendationerna för denna kombination inte följs.

Före initiering av kombinationen bör avsaknad av hyperkalemi och njursvikt kontrolleras.

Noggrann övervakning av kalemi och kreatinemi rekommenderas en gång i veckan under den första behandlingsmånaden och därefter en gång per månad.

#### **Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive acetylsalicylsyra $\geq 3$ g/dag**

När ACE-hämmare används samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (t.ex. acetylsalicylsyra vid antiinflammatorisk dosregim, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAIDs), kan den blodtryckssänkande effekten försvagas. Samtidig användning av ACE-hämmare och NSAIDs kan leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med nedsatt existerande njurfunktion. Kombinationen bör ges med försiktighet, speciellt till äldre. Patienterna ska vara tillräckligt hydrerade och övervägande bör göras att övervaka njurfunktionen efter påbörjad samtidig behandling, och periodvis därefter.

### **Samtidig användning som kräver viss försiktighet**

#### **Antihypertensiva medel och kärlvidgande medel**

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

#### **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.



## Guld

Nitritoida reaktioner (med symptom som ansiktsrodnad, illamående, kräkningar och hypotension) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter under behandling med injicerbart guld (natriumaurotiomalat) och samtidig ACE-hämmarbehandling inklusive perindopril.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

ACE-hämmare bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). ACE-hämmare är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas. Det är känt att behandling med ACE-hämmare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3). Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### Amning

Eftersom ingen information angående användning av Coversyl Novum under amning finns, rekommenderas inte Coversyl Novum utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

### Fertilitet

Det fanns ingen effekt på reproduktionsförmåga eller fertilitet.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Coversyl Novum har ingen direkt effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, men individuella reaktioner som beror på lågt blodtryck kan förekomma hos vissa patienter, framför allt vid början av behandlingen eller i kombination med andra antihypertensiva medel. Detta kan resultera i att förmågan att framföra fordon eller att använda maskiner kan försämrats.

## **4.8 Biverkningar**

### a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för perindopril överensstämmer med säkerhetsprofilen för ACE-hämmare:

De vanligaste biverkningarna som rapporterats i kliniska prövningar och som observerats med perindopril är: yrsel, huvudvärk, parestesier, vertigo, synrubbingar, tinnitus, hypotension, hosta, dyspné, buksmärta, förstoppning, diarré, dysgeusi, dyspepsi, illamående, kräkningar, klåda, utslag, muskelkramper och asteni.

### b. Tabell över biverkningar:

Följande biverkningar har observerats under kliniska prövningar och/eller vid användning efter marknadsintroduktion med perindopril och ordnats under följande frekvenser:

Mycket vanliga (>1/10); vanliga (>1/100, <1/10); mindre vanliga (>1/1 000, <1/100); sällsynta (>1/10 000, <1/1000); mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| <b>MedDRA-systemets<br/>organklassificering</b>    | <b>Biverkningar</b>                                                                               | <b>Frekvens</b>  |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Blodet och lymfsystemet:</b>                    | Eosinofili                                                                                        | Mindre vanlig*   |
|                                                    | Agranulocytos eller pancytopeni                                                                   | Mycket sällsynt  |
|                                                    | Nedgång av hemoglobin och hematokrit                                                              | Mycket sällsynta |
|                                                    | Leukopeni/neutropeni                                                                              | Mycket sällsynta |
|                                                    | Hemolytisk anemi hos patienter med en medfödd<br>brist på G-6PDH (se avsnitt 4.4)                 | Mycket sällsynta |
|                                                    | Trombocytopeni                                                                                    | Mycket sällsynta |
| <b>Endokrina systemet</b>                          | Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)                                                                   | Sällsynta        |
| <b>Metabolism och nutrition</b>                    | Hypoglykemi (se avsnitt 4.4 och 4.5)                                                              | Mindre vanliga*  |
|                                                    | Hyperkalemi som är reversibel vid avbrott (se<br>avsnitt 4.4)                                     | Mindre vanliga*  |
|                                                    | Hyponatremi                                                                                       | Mindre vanliga*  |
| <b>Psykiska störningar</b>                         | Depression                                                                                        | Mindre vanliga*  |
|                                                    | Humörstörningar                                                                                   | Mindre vanliga   |
|                                                    | Sömnstörningar                                                                                    | Mindre vanliga   |
| <b>Centrala och perifera<br/>nervsystemet</b>      | Yrsel                                                                                             | Vanliga          |
|                                                    | Huvudvärk                                                                                         | Vanliga          |
|                                                    | Parestesier                                                                                       | Vanliga          |
|                                                    | Vertigo                                                                                           | Vanliga          |
|                                                    | Somnolens                                                                                         | Mindre vanliga*  |
|                                                    | Svimning                                                                                          | Mindre vanliga*  |
|                                                    | Förvirring                                                                                        | Mycket sällsynta |
| <b>Ögon</b>                                        | Synrubbningar                                                                                     | Vanliga          |
| <b>Öron och balansorgan</b>                        | Tinnitus                                                                                          | Vanliga          |
| <b>Hjärtat</b>                                     | Hjärtklappning                                                                                    | Mindre vanliga*  |
|                                                    | Takykardi                                                                                         | Mindre vanliga*  |
|                                                    | Angina pectoris (se avsnitt 4.4)                                                                  | Mycket sällsynta |
|                                                    | Arytmi                                                                                            | Mycket sällsynta |
|                                                    | Myokardinfarkt, möjligen sekundärt till kraftig<br>hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4) | Mycket sällsynta |
| <b>Blodkärl</b>                                    | Hypotension (och effekter relaterade till<br>hypotension)                                         | Vanliga          |
|                                                    | Vaskulit                                                                                          | Mindre vanliga*  |
|                                                    | Rodnad                                                                                            | Sällsynta*       |
|                                                    | Stroke, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni<br>hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)         | Mycket sällsynta |
|                                                    | Raynauds fenomen                                                                                  | Ingen känd       |
| <b>Andningsvägar, bröstorg<br/>och mediastinum</b> | Hosta                                                                                             | Vanliga          |
|                                                    | Dyspné                                                                                            | Vanliga          |
|                                                    | Bronkialspasm                                                                                     | Mindre vanliga   |
|                                                    | Eosinofil pneumoni                                                                                | Mycket sällsynta |
|                                                    | Rinit                                                                                             | Mycket sällsynta |
| <b>Magtarmkanalen</b>                              | Buksmärtor                                                                                        | Vanliga          |
|                                                    | Förstoppning                                                                                      | Vanliga          |
|                                                    | Diarré                                                                                            | Vanliga          |
|                                                    | Dysgeusi                                                                                          | Vanliga          |
|                                                    | Dyspepsi                                                                                          | Vanliga          |
|                                                    | Illamående                                                                                        | Vanliga          |
|                                                    | Kräkning                                                                                          | Vanliga          |
|                                                    | Muntorrhet                                                                                        | Mindre vanliga   |
|                                                    | Pankreatit                                                                                        | Mycket sällsynta |

| MedDRA-systemets<br>organklassificering                            | Biverkningar                                                                                            | Frekvens         |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Lever och gallvägar</b>                                         | Hepatit, antingen cytolytisk eller kolestatisk (se avsnitt 4.4)                                         | Mycket sällsynta |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                                     | Klåda                                                                                                   | Vanliga          |
|                                                                    | Utslag                                                                                                  | Vanliga          |
|                                                                    | Urtikaria (se avsnitt 4.4)                                                                              | Mindre vanliga   |
|                                                                    | Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, slemhinnor, tunga, glottis och/eller larynx (se avsnitt 4.4) | Mindre vanliga   |
|                                                                    | Ljusöverkänslighetsreaktioner                                                                           | Mindre vanliga*  |
|                                                                    | Pemfigoid                                                                                               | Mindre vanliga*  |
|                                                                    | Hyperhidros                                                                                             | Mindre vanliga   |
|                                                                    | Förvärring av psoriasis                                                                                 | Sällsynta*       |
|                                                                    | Erytema multiforme                                                                                      | Mycket sällsynta |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>                       | Muskelkramper                                                                                           | Vanliga          |
|                                                                    | Artralgi                                                                                                | Mindre vanliga*  |
|                                                                    | Myalgi                                                                                                  | Mindre vanliga*  |
| <b>Njurar och urinvägar</b>                                        | Njurinsufficiens                                                                                        | Mindre vanliga   |
|                                                                    | Akut njursvikt                                                                                          | Sällsynta        |
|                                                                    | Anuri/oliguri                                                                                           | Sällsynta*       |
| <b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>                          | Erektionsstörning                                                                                       | Mindre vanliga   |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> | Asteni                                                                                                  | Vanliga          |
|                                                                    | Bröstsmärta                                                                                             | Mindre vanliga*  |
|                                                                    | Sjukdomskänsla                                                                                          | Mindre vanliga*  |
|                                                                    | Perifert ödem                                                                                           | Mindre vanliga*  |
|                                                                    | Feber                                                                                                   | Mindre vanliga*  |
| <b>Undersökningar</b>                                              | Ökningar av blodurea                                                                                    | Mindre vanliga*  |
|                                                                    | Ökningar blodkreatinin                                                                                  | Mindre vanliga*  |
|                                                                    | Förhöjning av blodbilirubin                                                                             | Sällsynta        |
|                                                                    | Förhöjning av leverenzymmer                                                                             | Sällsynta        |
| <b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>      | Fall                                                                                                    | Mindre vanliga*  |

\* Frekvensen är beräknat från spontanrapportering av biverkningar i kliniska prövningar.

#### 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).

#### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala.

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## 4.9 Överdoser

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

Den rekommenderade behandlingen vid överdosering är intravenös infusion av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). 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 avsnitt 4.4). Pacemakerbehandling är indicerad för behandlingsresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer skall övervakas kontinuerligt.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare, ATC-kod: C09AA04

#### Verkningsmekanism

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 vasodilatatorn 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*.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### 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 topp effekten.

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 vänsterkammahypertrofi.

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 additiv synergieffekt. Kombinationen av en ACE-hämmare och en tiazid minskar också risken för hypokalemi inducerad av diuretikabehandlingen.

##### Hjärtsvikt

Perindopril 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 vaskulärmotstånd,
- ökad hjärtminutvolym och förbättrat hjärtindex.

I jämförande studier var den första administreringen av 2,5 mg perindoprilarginin till patienter med mild till måttlig hjärtsvikt inte associerad med någon signifikant reduktion av blodtryck jämfört med placebo.

#### Patienter med stabil kranskärslsjukdom

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 tert-butylamin (motsvarande 10 mg perindoprilarginin) (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 tert-butylamin (motsvarande 10 mg perindoprilarginin) en gång dagligen resulterade i en signifikant absolut riskreduktion av det primära effektmåttet med 1,9 % (relativ riskreduktion på 20 %, 95%CI [9,4; 28,6] – p<0,001).

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

#### Pediatrik population

Säkerhet och effekt för perindopril för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

I en öppen, icke-jämförande klinisk studie på 62 hypertensiva barn i åldern 2 till 15 år med en glomerulär filtrationshastighet på > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> fick patienterna i genomsnitt 0,07 mg/kg perindopril. Dosen anpassades individuellt enligt patientprofil och blodtryckssvar upp till en maximal dos på 0,135 mg/kg/dag. 59 patienter fullföljde perioden på tre månader och 36 patienter fullföljde studiens förlängningsperiod, d.v.s. följdes upp under minst 24 månader (genomsnittlig studielängd: 44 månader).

Det systoliska och diastoliska blodtrycket förblev stabilt från inkludering till sista utvärdering hos patienter som tidigare behandlats med andra antihypertensiva medel och minskade hos tidigare obehandlade patienter. Hos mera än 75 % av barnen var det systoliska och diastoliska blodtrycket under den 95:e percentilen vid den sista utvärderingen.

Säkerheten överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för perindopril.

#### Data från kliniska prövningar gällande dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi.

Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Absorptionen av perindopril efter oral administrering är snabb och maxkoncentrationen uppnås inom 1 timme. Perindopriils plasmahalveringstid är 1 timme.

Perindopril är en prodrug. Tjugosju procent av den administrerade dosen perindopril når blodbanan som den aktiva metaboliten perindoprilat. Perindopril omvandlas till aktivt perindoprilat samt ytterligare fem metaboliter, alla inaktiva. Perindoprilats maximala plasmakoncentration uppnås inom 3 till 4 timmar. Eftersom intagande av föda minskar omvandlingen till perindoprilat och därmed biotillgängligheten skall perindoprilarginin administreras oralt en gång dagligen på morgonen före frukost. Ett linjärt samband mellan dosen och plasmakoncentrationen av perindopril har påvisats.

### Distribution

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

### Eliminering

Perindoprilat elimineras i urinen och halveringstiden för den obundna fraktionen är ungefär 17 timmar, vilket resulterar i steady state inom 4 dagar.

### Särskilda patientgrupper

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

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

Dialysclearance av perindoprilat är 70 ml/min.

Perindopriils 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 avsnitten 4.2 och 4.4).

## 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 teratogenicitet. 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. Fertiliteten försämrades inte hos varken han- eller honrättor.

Ingen karcinogenicitet har observerats i långtidsstudier på råtta och mus.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### *Tablettkärna*

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Maltodextrin

Hydrofob kolloidal kiseldioxid

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

#### *Filmdragering*

Glycerol

Hypromellos

Klorofyllinkopparkomplex

Makrogol 6000  
Magnesiumstearat  
Titandioxid

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Vit tablettburk av polypropen med en öppningsanordning av polyeten som begränsar tablettflödet.

Burklocket är vitt och ogenomskinligt och innehåller torkmedel.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frankrike

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

21945

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2005-07-01 / 2009-11-25

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2021-11-23