

 11. november 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Perindoprilarginin "Krka", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32235

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Perindoprilarginin "Krka"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Perindoprilarginin "Krka" 5 mg tabletter

Hver tablet indeholder 5 mg perindoprilarginin svarende til 3,395 mg perindopril.

Perindoprilarginin "Krka" 10 mg tabletter

Hver tablet indeholder 10 mg perindoprilarginin svarende til 6,790 mg perindopril.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Perindoprilarginin "Krka" 5 mg tabletter

Hvide til næsten hvide, kapselformede tabletter med delekærv på begge sider. Den ene side af tabletten er præget med "V1" – "V" på den ene side af delekærven og "1" på den anden side af delekærven. Tabletdimensioner: cirka 8 mm × 5 mm. Tabletten kan deles i to lige store doser.

Perindoprilarginin "Krka" 10 mg tabletter

Hvide til næsten hvide, runde, bikonvekse tabletter præget med "V2" på den ene side af tabletten. Diameter: cirka 8 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Perindoprilarginin "Krka" 5 mg tabletter

Hypertension:

Behandling af hypertension hos voksne.

Hjerteinsufficiens:

Behandling af symptomatisk hjerteinsufficiens hos voksne.

Stabil koronararteriesygdom:

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

Perindoprilarginin "Krka" 10 mg tabletter

Hypertension:

Behandling af hypertension hos voksne.

Stabil koronararteriesygdom:

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

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Dosis skal fastlægges efter individuel vurdering af patientprofilen (se pkt. 4.4) og patientens blodtryksreaktion.

Hypertension:

Perindopril kan bruges som monoterapi eller i kombination med andre former for behandling mod hypertension (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Den anbefalede startdosis er 5 mg, der indgives en gang daglig om morgenen.

Patienter med et stærkt aktiveret renin-angiotensin-aldosteronsystem (især renovaskulær hypertension, salt- og/eller volumendepletering, kardial dekompensation eller alvorligt forhøjet blodtryk) kan opleve et for stort fald i blodtrykket efter den indledende dosis. Til disse patienter anbefales en startdosis på 2,5 mg, og behandlingen bør indledes under lægeligt opsyn.

Dosis kan øges til 10 mg en gang daglig efter en måneds behandling.

Symptomatisk hypotension kan forekomme efter indledning af behandlingen med perindopril; sandsynligheden for dette er større hos patienter, der er i samtidig behandling med diuretika.

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

Hvis det er muligt, bør den diuretiske behandling seponeres 2 til 3 dage, før behandlingen med perindopril indledes (se pkt. 4.4).

Hos hypertensive patienter, hvor den diuretiske behandling ikke kan seponeres, bør behandlingen med perindopril indledes med en dosis på 2,5 mg. Nyrefunktion og serumkalium skal overvåges. Efterfølgende dosering af perindopril skal justeres efter blodtryksreaktion. Hvis det er påkrævet, kan den diuretiske behandling genoptages.

Ved ældre patienter skal behandlingen indledes med en dosis på 2,5 mg, som gradvist kan øges til 5 mg efter en måned og derpå til 10 mg, hvis det er nødvendigt, alt afhængigt af nyrefunktionen (se nedenstående tabel).

Symptomatisk hjerteinsufficiens:

Det anbefales, at behandlingen med perindopril, der normalt sker i forbindelse med et ikke kaliumbesparende diuretikum og/eller digoxin og/eller en betablokker, indledes under tæt lægeligt opsyn med en anbefalet startdosis på 2,5 mg, der tages om morgenen. Dosis kan øges efter 2 uger til 5 mg en gang daglig, hvis patienten kan tåle det.

Justering af dosis skal baseres på den enkelte patients kliniske reaktion.

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

Patienter med høj risiko for symptomatisk hypotension, f.eks. patienter, der er saltdepleterede med eller uden hyponatriæmi, patienter med hypovolæmi eller patienter, der har modtaget kraftig diuretikabehandling, skal så vidt muligt have disse tilstande korrigeret før behandling med perindopril. Blodtryk, nyrefunktion og serumkalium skal nøje overvåges, både før og under behandling med perindopril (se pkt. 4.4).

Stabil koronararteriesygdom

Behandling med perindopril skal indledes med en dosis på 5 mg en gang daglig i to uger, hvorefter dosis øges til 10 mg en gang daglig afhængigt af nyrefunktionen og forudsat, at en dosis på 5 mg er veltolereret.

Ældre patienter skal have 2,5 mg en gang daglig i en uge og derefter 5 mg en gang daglig i den næste uge, før dosis øges til maksimalt 10 mg en gang daglig afhængigt af nyrefunktionen (se tabel 1 "Dosisjustering ved nedsat nyrefunktion"). Doseringen bør kun øges, hvis den forudgående lave dosis er veltolereret.

Særlige populationer

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

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

**Tabel 1:** Dosisjustering ved nedsat nyrefunktion

|  |  |
| --- | --- |
| **Kreatininclearance** (ml/min) | **Anbefalet dosis** |
| ClKR ≥ 60 | 5 mg pr. dag |
| 30 < ClKR < 60 | 2,5 mg pr. dag |
| 15 < ClKR < 30 | 2,5 mg hver anden dag |
| Hæmodialysepatienter\*, ClKR < 15 | 2,5 mg på dialysedagen |

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

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Pædiatrisk population*

Perindoprils sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt.

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Perindopril bør derfor ikke anvendes til børn og unge.

Administration

Oral anvendelse.

Det anbefales, at perindopril tages en gang daglig om morgenen før et måltid.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof, enhver anden ACE-hæmmer eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Angioødem i anamnesen i forbindelse med tidligere behandling med en ACE-hæmmer (se pkt. 4.4).
* Hereditært eller idiopatisk angioødem.
* Graviditet i andet og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).
* Samtidig anvendelse af Perindoprilarginin "Krka" med lægemidler indeholdende aliskiren hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (se pkt. 4.5 og 5.1).
* Samtidig anvendelse med sacubitril/valsartan-behandling. Perindoprilarginin "Krka" må ikke indledes før mindst 36 timer efter den sidste dosis af sacubitril/valsartan (se pkt. 4.4 og 4.5).
* Ekstrakorporale behandlinger, der fører til blodkontakt med negativt ladede overflader (se pkt. 4.5).
* Betydelig bilateral nyrearteriestenose eller nyrearteriestenose i en enkelt fungerende nyre (se pkt. 4.4).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Stabil koronararteriesygdom:

Hvis der inden for den første måned af perindopril-behandlingen optræder en episode med ustabil angina pectoris (uanset om den er alvorlig), bør benefit/risk-forholdet nøje vurderes, før behandlingen fortsættes.

Hypotension:

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

Hvis der opstår hypotension, bør patienten placeres liggende og, om nødvendigt, gives 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning som intravenøs infusion. En forbigående hypotensiv respons er ikke kontraindikation for fortsat dosis, der som regel kan gives uden problemer, når blodtrykket er øget efter volumenekspansion.

Hos nogle patienter med kongestiv hjerteinsufficiens, hvis blodtryk er normalt eller lavt, kan der forekomme yderligere nedsættelse af det systemiske blodtryk ved behandling med perindopril.

Denne virkning er forudset og er normalt ikke grund til at seponere behandlingen. Hvis hypotensionen bliver symptomatisk, kan det være nødvendigt at reducere dosis eller seponere behandlingen med perindopril.

Aorta- og mitralklapstenose/hypertrofisk kardiomyopati:

Som ved alle andre ACE-hæmmere bør perindopril gives med forsigtighed til patienter med mitralklapstenose og obstrueret udløb fra venstre ventrikel (som f.eks. aortastenose eller hypertrofisk kardiomyopati).

Nedsat nyrefunktion:

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

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

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

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

Hæmodialysepatienter:

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

Nyretransplantation:

Der er ingen erfaringer med hensyn til behandling med perindopril hos patienter, som for nylig har fået foretaget nyretransplantation.

Renovaskulær hypertension:

Der er øget risiko for hypotension og nyreinsufficiens, når patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med ACE-hæmmere (se pkt. 4.3). Behandling med diuretika kan være en medvirkende faktor. Forringelse af nyrefunktionen kan forekomme ved selv mindre ændringer i serumkreatinin, endda hos patienter med unilateral nyrearteriestenose.

Overfølsomhed/angioødem:

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

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

Patienter med angioødem i anamnesen, uden relation til ACE-hæmmer-behandling, kan have forhøjet risiko for angioødem ved ACE-hæmmer-behandling (se pkt. 4.3).

Der er rapporteret sjældne tilfælde af angioneurotisk ødem i tarmsystemet hos patienter, der fik ACE-hæmmere. Disse patienter debuterede med abdominalsmerter (med eller uden kvalme eller opkastning). I nogle tilfælde sås intet forudgående ansigtsødem, og C1-esteraseværdier var normale. Det angioneurotiske ødem blev diagnosticeret ved hjælp af procedurer, der omfattede CT-skanning af abdomen eller ultralyd, eller ved operation, og symptomerne forsvandt efter seponering af ACE-hæmmeren. Intestinalt angioødem bør medtages i differentialdiagnosen hos patienter, der får ACE-hæmmere og oplever abdominalsmerter.

Kombinationen af perindopril med sacubitril/valsartan er kontraindiceret på grund af den forhøjede risiko for angioødem (se pkt. 4.3). Behandling med sacubitril/valsartan må ikke indledes før mindst 36 timer efter den sidste dosis af perindopril-behandlingen er indtaget. Hvis behandling med sacubitril/valsartan stoppes, må behandling med perindopril ikke indledes før mindst 36 timer efter den sidste dosis af sacubitril/ valsartan (se pkt. 4.3 og 4.5). Samtidig brug af andre ACE-hæmmere med NEP-hæmmere (f.eks. racecadotril), mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og gliptiner (f.eks. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kan medføre en forøget risiko for angioødem (f.eks. hævelse af luftvejene eller tungen, med eller uden nedsat vejrtrækning) (se pkt. 4.5). Der skal udvises forsigtighed ved indledning af behandling med racecadotril, mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og gliptiner (f.eks. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) hos patienter, der allerede tager ACE-hæmmere.

Anafylaktiske reaktioner under low density lipo-protein (LDL)-aferese:

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

Anafylaktiske reaktioner under desensibilisering:

Patienter i ACE-hæmmer-behandling og samtidig desensibiliseringsbehandling (f.eks. *hymenoptera* gift) har haft anafylaktiske reaktioner. Reaktionerne kunne hos disse patienter undgås, hvis ACE-hæmmer-behandlingen blev pauseret, men de vendte tilbage efter utilsigtet rechallenge.

Leverinsufficiens:

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

Neutropeni/agranulocytose/trombocytopeni/anæmi:

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

Race:

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

Hoste:

Der er rapporteret hoste ved brug af ACE-hæmmere. Det er karakteristisk for hosten, at den er nonproduktiv, vedvarende og ophører ved seponering af behandlingen. ACE-hæmmer-induceret hoste skal overvejes som en del af differential diagnosen ved hoste.

Kirurgi/anæstesi:

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

Hyperkaliæmi:

Der er observeret forhøjet serum-kalium hos nogle patienter, der er blevet behandlet med ACE-hæmmere, inklusive perindopril. ACE-hæmmere kan forårsage hyperkaliæmi, fordi de hæmmer frigivelsen af aldosteron. Virkningen er normalt ikke signifikant hos patienter med normal nyrefunktion. Risikofaktorerne for udvikling af hyperkaliæmi omfatter patienter med nyreinsufficiens, forværring af nyrefunktionen, alder (> 70 år), diabetes mellitus, tilstødende hændelser, herunder især dehydrering, akut kardiel dekompensation, metabolisk acidose og samtidig brug af kaliumbesparende diuretika (f.eks. spironolacton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger eller patienter, der tager andre lægemidler, som kan bevirke forhøjet serum-kalium (f.eks. heparin, co-trimoxazol, også kendt som trimethoprim/sulfamethoxazol) og især aldosteron-antagonister eller angiotensin-receptorblokkere.

Brug af kaliumtilskud, kaliumbesparende diuretika eller kaliumholdige salterstatninger kan medføre signifikant stigning i serum-kalium, især hos patienter med nedsat nyrefunktion. Hyperkaliæmi kan give alvorlig og sommetider fatal arytmi. Kaliumbesparende diuretika og angiotensin-receptorblokkere bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der behandles med ACE-hæmmere, og serum-kalium og nyrefunktion bør monitoreres. Hvis samtidig behandling med disse midler anses for passende, bør de anvendes med forsigtighed og med regelmæssig kontrol af serum-kalium (se pkt. 4.5).

Diabetespatienter:

Hos diabetespatienter, der behandles med perorale antidiabetika eller insulin, skal den glykæmiske kontrol overvåges nøje under den første måneds behandling med en ACE-hæmmer (se pkt. 4.5).

Litium:

Samtidig brug af litium og perindopril bør generelt ikke anvendes (se pkt. 4.5).

Kaliumbesparende lægemidler, kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger:

Samtidig brug af perindopril og kaliumbesparende lægemidler, kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger bør generelt ikke anvendes (se pkt. 4.5).

Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS):

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Primær aldosteronisme:

Patienter med primær hyperaldosteronisme vil generelt ikke respondere på antihypertensiva, som virker ved at hæmme renin-angiotensinsystemet. Derfor bør dette lægemiddel ikke anvendes.

Graviditet:

ACE-hæmmere bør ikke indledes under graviditet. Medmindre det anses for yderst vigtigt at fortsætte ACE-hæmmer-behandlingen, skal patienter, der planlægger at blive gravide, skifte til behandling med andre antihypertensiva med en sikkerhedsprofil, der gør dem egnet til brug under graviditet. Ved påvisning af graviditet bør ACE-hæmmer-behandlingen omgående stoppes, og om nødvendigt skal der indledes anden behandling (se pkt. 4.3 og 4.6).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteron­systemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

***Lægemidler, der forøger risikoen for angioødem***

Samtidig brug af ACE-hæmmere med sacubitril/valsartan er kontraindiceret, da det forøger risikoen for angioødem (se pkt. 4.3 og 4.4). Behandling med sacubitril/valsartan må ikke indledes før mindst 36 timer efter den sidste dosis i perindopril-behandlingen er indtaget. Behandling med perindopril må ikke indledes før mindst 36 timer efter den sidste dosis af sacubitril/valsartan (se pkt. 4.3 og 4.4).

Samtidig brug af andre ACE-hæmmere med racecadotril, mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) og gliptiner (f.eks. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kan medføre en forøget risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

***Lægemidler, der inducerer hyperkaliæmi***

Selvom serum-kalium normalt forbliver inden for normalområdet, så kan der forekomme hyperkaliæmi hos nogle patienter, der får behandling med Perindoprilarginin "Krka". Visse lægemidler eller terapeutiske klasser kan øge forekomsten af hyperkaliæmi: aliskiren, kaliumsalt, kaliumbesparende diuretika (f.eks. spironolacton. triamteren eller amilorid), ACE-hæmmere, angiotensin-II receptor-antagonister, NSAID, hepariner, immunsuppressiva såsom ciclosporin eller tacrolimus, trimethoprim og co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), da trimethoprim virker som et kaliumbesparende diuretikum ligesom amilorid. Kombinationen af disse lægemidler øger risikoen for hyperkaliæmi. Derfor frarådes kombinationen af Perindoprilarginin "Krka" med de ovennævnte lægemidler. Hvis samtidig brug er indiceret, bør de anvendes med forsigtighed og med hyppig monitorering af serum-kalium.

***Samtidig anvendelse er kontraindiceret (se pkt. 4.3)***

Aliskiren:

Hos diabetespatienter eller patienter med nedsat nyrefunktion øges risikoen for hyperkaliæmi, forværring af nyrefunktionen samt øget kardiovaskulær morbiditet og mortalitet.

Ekstrakorporal behandling:

Ekstrakorporal behandling, der medfører blodkontakt med negativt ladede overflader, såsom dialyse eller hæmofiltrering med bestemte high-flux membraner (f.eks. polyakrylnitrilmembraner) og lavdensitetslipoprotein aferese med dextransulfat, grundet øget risiko for svære anafylaktoide reaktioner (se pkt. 4.3). Hvis sådan behandling er påkrævet, bør det overvejes at anvende en anden type dialysemembran eller en anden type antihypertensivum.

***Samtidig anvendelse frarådes (se pkt. 4.4):***

Aliskiren:

Hos andre patienter, ud over patienter med diabetes eller nedsat nyrefunktion øges risiko for hyperkaliæmi, forværring af nyrefunktionen samt øget kardiovaskulær morbiditet og mortalitet.

Samtidig behandling med ACE-hæmmere og angiotensin-receptor blokkere:

I litteraturen er det rapporteret, at hos patienter med diagnosticeret arteriosklerotisk sygdom, hjertesvigt eller diabetes med slutorganskader, er samtidig behandling med ACE-hæmmere og angiotensin-receptor blokkere associeret med en højere frekvens af hypotension, synkope, hyperkaliæmi og forværret nyrefunktion (herunder akut nyresvigt) sammenlignet med anvendelse af ét enkelt renin-angiotensin-aldosteron-system stof. Dobbeltblokade (f.eks. ved kombination af en ACE-hæmmer med en angiotensin-II receptorantagonist) bør begrænses til individuelt definerede tilfælde med nøje monitorering af nyrefunktion, kaliumniveauer samt blodtryk.

Estramustin:

Risiko for flere bivirkninger så som angioneurotisk ødem (angioødem).

Kaliumbesparende diuretika (f.eks. triamteren, amilorid...), kalium salte:

Hyperkaliæmi (potentielt fatal) især i forbindelse med nedsat nyrefunktion (additiv hyperkaliæmisk virkning).

Samtidig brug af perindopril og de ovennævnte lægemidler bør ikke anvendes (se pkt. 4.4). Hvis samtidig brug alligevel er indiceret, skal lægemidlerne anvendes med forsigtighed og hyppig kontrol af serumkalium. For anvendelse af spironolacton ved hjertesvigt, se nedenfor.

Litium:

Reversible forhøjelser i koncentrationer af serumlitium og forgiftning er rapporteret ved samtidig brug af litium og ACE-hæmmere. Samtidig brug af perindopril og litium bør ikke anvendes, men hvis dette er nødvendigt, skal serum-litium-koncentrationerne overvåges nøje (se pkt. 4.4).

***Samtidig anvendelse, der kræver særlig forsigtighed:***

Antidiabetika (insulin, orale hypoglykæmiske lægemidler):

Epidemiologiske studier antyder, at samtidig administration af ACE-hæmmere og antidiabetika (insulin, orale hypoglykæmiske lægemidler) kan forårsage en øget blodglucose-sænkende virkning med risiko for hypoglykæmi.

Sandsynligheden for forekomst af dette fænomen var tilsyneladende størst i de første ugers kombinationsbehandling og hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Baclofen:

Øget antihypertensiv virkning. Monitorer blodtryk og modificer antihypertensiv dosering, hvis det er nødvendigt.

Ikke-kaliumbesparende diuretika:

Patienter i behandling med diuretika, og især patienter med volumen- og/eller saltunderskud, kan få udtalt reduktion i blodtryk efter initiering af behandling med en ACE-hæmmer. Risikoen for hypotensive virkninger kan reduceres ved seponering af diuretikum, ved at øge volumen eller saltindtagelsen inden initiering af behandling med lave og progressive doser af perindopril.

Ved *arteriel hypertension,* når tidligere diuretisk behandling kan have forårsaget salt-/volumenunderskud, skal diuretikum enten seponeres før initiering af en ACE-hæmmer, hvorefter et ikke-kaliumbesparende diuretikum kan reintroduceres, eller ACE-hæmmeren skal initieres med en lav dosis og progressiv øgning.

*Ved diuretika-behandlet kongestiv hjertesvigt*, skal ACE-hæmmeren initieres ved en meget lav dosis, muligvis efter reducering af dosis af det associerede ikke-kaliumbesparende diuretikum.

I alle tilfælde skal nyrefunktionen (kreatinin-niveauer) monitoreres de første få uger af behandlingen med ACE-hæmmer.

Kaliumbesparende diuretika (eplerenon, spironolacton):

Under behandling med eplerenon- eller spironolacton-doser mellem 12,5 mg til 50 mg daglig sammen med lave doser af ACE-hæmmere:

I behandlingen af klasse II-IV hjertesvigt (NYHA) med en ejektionsfraktion < 40 % og tidligere behandlet med ACE-hæmmere og loop-diuretika er der risiko for hyperkaliæmi, potentielt fatal, især hvis dosisanbefalingerne for denne kombination ikke overholdes.

Før initiering af kombinationen skal fravær af hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion kontrolleres.

En nøje monitorering af kaliæmi og kreatinæmi anbefales en gang om ugen i den første behandlingsmåned og månedligt herefter.

Non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) inklusive acetylsalicylsyre ≥ 3 g/dag:

Når ACE-hæmmere administreres samtidig med NSAID-lægemidler (for eksempel acetylsalicylsyre ved antiinflammatoriske doseringsregimer, COX-2-hæmmere og ikke-selektive NSAID), kan den antihypertensive virkning blive nedsat. Samtidig brug af ACE-hæmmere og NSAID kan medføre en øget risiko for en forværring af nyrefunktionen, herunder mulighed for akut nyresvigt og en stigning i serum-kalium, især hos patienter med eksisterende nedsat nyrefunktion. Kombinationen bør administreres med forsigtighed, især hos ældre. Patienterne bør være tilstrækkeligt hydrerede, og det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen efter indledning af kombineret behandling og periodisk derefter.

***Samtidig anvendelse, der kræver nogen forsigtighed:***

Antihypertensive midler og karudvidende midler:

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

Tricykliske antidepressive midler/antipsykotiske midler/anæstetika:

Samtidig brug af visse anæstetika, tricykliske antidepressive midler og antipsykotisk midler og ACE-hæmmere kan resultere i yderligere reduktion af blodtrykket (se pkt. 4.4).

Sympatomimetika:

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

Guld:

Der er rapporteret sjældne tilfælde af nitritoide reaktioner (symptomerne omfatter ansigtsrødmen, kvalme, opkastning og hypotension) hos patienter, som får samtidig behandling med guld til injektion (natriumaurothiomalat) og ACE-hæmmer inklusive perindopril.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

|  |
| --- |
| ACE-hæmmere bør ikke anvendes i graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). Brug af ACE-hæmmere er kontraindiceret i graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4). |

Der foreligger ikke entydig epidemiologisk dokumentation for, at eksponering for ACE-hæmmere i graviditetens første trimester medfører en risiko for teratogenicitet, men det kan ikke udelukkes, at risiko øges lidt. Medmindre det anses for yderst vigtigt at fortsætte ACE-hæmmer-behandlingen, skal patienter, der planlægger graviditet, skifte til andre antihypertensiva med en sikkerhedsprofil, der gør dem egnet til brug under graviditet. Ved påvisning af graviditet bør ACE-hæmmer-behandlingen omgående stoppes, og om nødvendigt indledes anden behandling.

Det er påvist, at eksponering for ACE-hæmmere i andet og tredje trimester kan medføre human toksicitet hos fostre (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinket ossifikation af kraniet) og hos nyfødte (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3). I tilfælde af eksponering for ACE-hæmmer fra og med graviditetens andet trimester anbefales en ultralydsundersøgelse af nyrefunktion og kranium. Spædbørn, hvis mødre har taget ACE-hæmmere, bør observeres nøje for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amning

Fordi der ikke foreligger oplysninger om brugen af perindopril under amning, bør perindopril ikke anvendes og alternative behandlinger med bedre etablerede sikkerhedsprofiler under amning er at foretrække, især ved amning af et nyfødt eller prætermt spædbarn.

Fertilitet

Der var ingen virkning på reproduktion eller fertilitet.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Perindoprilarginin "Krka" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, men hos nogle patienter kan der forekomme individuelle reaktioner relateret til lavt blodtryk. Dette er især i starten af behandlingen eller i kombination med andre antihypertensiva.

Det kan medføre at evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner nedsættes.

**4.8 Bivirkninger**

a. Resumé af sikkerhedsprofilen

Perindoprils sikkerhedsprofil var i overensstemmelse med ACE-hæmmeres sikkerhedsprofil:

De hyppigste bivirkninger, der er rapporteret i kliniske studier og blevet observeret med perindopril, er: svimmelhed, hovedpine, paræstesier, vertigo, synsforstyrrelser, tinnitus, hypotension, hoste, dyspnø, abdominalsmerter, obstipation, diarré, dysgeusi, dyspepsi, kvalme, opkastning, pruritus, udslæt, muskelkramper og asteni.

b. Sammendrag af bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er observeret under kliniske studier med perindopril og/eller efter markedsføring og er inddelt efter hyppighed, som følger:

Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **MedDRA****Systemorganklasse** | **Bivirkninger** | **Hyppighed** |
| --- | --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** | Eosinofili | Ikke almindelig\* |
| Agranulocytose eller pancytopeni | Meget sjælden  |
| Hæmoglobin nedsat og hæmatokrit nedsat  | Meget sjælden  |
| Leukopeni/neutropeni | Meget sjælden  |
| Hæmolytisk anæmi hos patienter med medfødt mangel på G-6PDH (se pkt. 4.4) | Meget sjælden  |
| Thrombocytopeni | Meget sjælden |
| **Det endokrine system** | Syndrom med uhensigtsmæssig udskillelse af antidiuretisk hormon (SIADH). | Sjælden |
| **Metabolisme og ernæring** | Hypoglykæmi (se pkt. 4.4 og 4.5) | Ikke almindelig\* |
| Hyperkaliæmi, reversibel ved seponering (se pkt. 4.4) | Ikke almindelig\* |
| Hyponatriæmi | Ikke almindelig\* |
| **Psykiske forstyrrelser** | Humørsvingninger | Ikke almindelig  |
| Søvnproblemer | Ikke almindelig  |
| Depression | Ikke almindelig |
| **Nervesystemet** | Svimmelhed  | Almindelig  |
| Hovedpine  | Almindelig |
| Paræstesier | Almindelig |
| Vertigo  | Almindelig  |
| Døsighed | Ikke almindelig\* |
| Synkope | Ikke almindelig\* |
| Konfusion | Meget sjælden |
| **Øjne** | Synsforstyrrelser | Almindelig  |
| **Øre og labyrint** | Tinnitus | Almindelig  |
| **Hjerte** | Palpitationer | Ikke almindelig\* |
| Takykardi | Ikke almindelig\* |
| Angina pectoris (se pkt. 4.4) | Meget sjælden |
| Arytmier | Meget sjælden |
| Myokardieinfarkt, muligvis sekundært til udtalt hypotension hos højrisiko patienter (se pkt. 4.4) | Meget sjælden  |
| **Vaskulære sygdomme** | Hypotension (og bivirkninger relateret til hypotension) | Almindelig  |
| Vaskulitis | Ikke almindelig\*  |
| Rødmen | Sjælden |
| Slagtilfælde, muligvis sekundært til udtalt hypotension hos højrisiko patienter (se pkt. 4.4) | Meget sjælden |
| Raynauds syndrom | Ikke kendt |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**  | Hoste  | Almindelig  |
| Dyspnø | Almindelig  |
| Bronkospasme | Ikke almindelig |
| Eosinofil pneumoni | Meget sjælden  |
| Rhinitis | Meget sjælden  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Abdominale smerter | Almindelig  |
| Obstipation | Almindelig  |
| Diarré | Almindelig |
| Dysgeusi | Almindelig |
| Dyspepsi | Almindelig |
| Kvalme  | Almindelig  |
| Opkastning | Almindelig  |
| Mundtørhed  | Ikke almindelig  |
| Pankreatitis | Meget sjælden |
| **Lever og galdeveje** | Hepatitis, enten cytolisk eller cholestatisk (se pkt. 4.4) | Meget sjælden  |
| **Hud og subkutane væv** | Pruritus | Almindelig  |
| Udslæt | Almindelig |
| Urticaria (se pkt. 4.4) | Ikke almindelig |
| Angioødem af ansigt, ekstremiteter, læber, slimhinder, tunge, glottis og/eller larynx (se pkt. 4.4) | Ikke almindelig |
| Lysoverfølsomhedsreaktioner | Ikke almindelig\* |
| Pemfigoid | Ikke almindelig\* |
| Hyperhydrose | Ikke almindelig |
| Forværring af psoriasis | Sjælden\* |
| Erythema multiforme | Meget sjælden  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Muskelkramper | Almindelig |
| Artralgi | Ikke almindelig\* |
| Myalgi | Ikke almindelig\* |
| **Nyrer og urinveje** | Nedsat nyrefunktion | Ikke almindelig  |
| Akut nyresvigt | Sjælden |
| Anuri/oliguri | Sjælden |
| **Det reproduktive system og mammae** | Erektil dysfunktion | Ikke almindelig |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Asteni | Almindelig  |
| Brystsmerter | Ikke almindelig\* |
| Utilpashed | Ikke almindelig\* |
| Perifere ødemer | Ikke almindelig\* |
| Pyreksi | Ikke almindelig\* |
| **Undersøgelser** | Stigning i blodurinstof | Ikke almindelig\* |
| Stigning i blodkreatinin | Ikke almindelig\* |
| Stigning i blodbilirubin | Sjælden |
| Stigning i leverenzymer | Sjælden |
| **Traumer, forgiftninger behandlingskomplikationer** | Fald | Ikke almindelig\* |

*\* Hyppighed beregnet ud fra kliniske studier for bivirkninger påvist i spontane rapporter.*

*Kliniske studier:*

Under perioden med randomiseret behandling i EUROPA-studiet blev der kun indsamlet alvorlige hændelser. Få patienter oplevede alvorlige hændelser: 16 (0,3 %) ud af 6.122 perindopril-patienter og 12 (0,2 %) ud af 6.107 placebo-patienter. Hos patienter behandlet med perindopril observeredes hypotension hos 6 patienter, angioødem hos 3 patienter og pludseligt hjertestop hos 1 patient. Der udgik flere patienter, der fik perindopril, på grund af hoste, hypotension eller anden intolerans end patienter, der fik placebo, henholdsvis 6,0 % (n = 366) versus 2,1 % (n = 129).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

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

Den anbefalede behandling af overdosering er 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning som intravenøs infusion. Hvis der opstår hypotension, skal patienten anbringes i shockstilling. Behandling med angiotensin II-infusion og/eller intravenøse katekolaminer kan, hvis dette er tilgængeligt, også overvejes. Perindopril kan fjernes fra det systemiske kredsløb ved hæmodialyse (se pkt. 4.4). Pacemaker-behandling er indiceret ved behandlingsresistent bradykardi. Vitale tegn, serumelektrolytter og kreatinin­koncentrationer skal overvåges vedvarende.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

Farmakoterapeutisk klassifikation: ACE-hæmmere, usammensatte, ATC-kode: C09AA04.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

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

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

Klinisk virkning og sikkerhed

*Hypertension*

Perindopril er aktivt ved alle grader af hypertension: mild, moderat og svær. Der er observeret en reduktion i det systoliske og diastoliske blodtryk i både liggende og stående stilling. Perindopril reducerer den perifere karmodstand, hvilket medfører en reduktion af blodtrykket. Som følge heraf øges den perifere blodgennemstrømning, uden at have nogen virkning på hjertefrekvensen.

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

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

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

Seponering af behandlingen medfører ikke en "rebound" virkning.

Perindopril reducerer hypertrofi af venstre ventrikel.

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

Kombineret behandling med et thiaziddiuretikum giver en synergistisk additiv virkning. Kombinationen af en ACE- hæmmer og et thiazid mindsker også risikoen for hypokaliæmi som følge af den diuretiske behandling.

*Hjerteinsufficiens*

Perindopril reducerer hjertets arbejde gennem reduceret for- og efterbelastning.

Studier af patienter med hjerteinsufficiens har påvist:

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

I komparative studier blev den første dosis af 2,5 mg perindoprilarginin hos patienter med mild til moderat hjerteinsufficiens ikke forbundet med nogen væsentlig nedsættelse af blodtrykket sammenlignet med placebo.

*Patienter med stabil koronararteriesygdom*

EUROPA-studiet var et multicenter, internationalt, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret klinisk studie af 4 års varighed.

12.218 patienter over 18 år blev randomiseret til perindopril tert-butylamin 8 mg (svarende til 10 mg perindoprilarginin) (n = 6.110) eller placebo (n = 6.108).

Studiepopulationen havde evidens for koronararteriesygdom uden evidens for kliniske tegn på hjerteinsufficiens. Totalt havde 90 % af patienterne tidligere haft myokardieinfarkt og/eller en tidligere koronar revaskularisering. De fleste af patienterne fik studiemedicinen oven i konventionel behandling herunder thrombocythæmmere, lipidsænkende stoffer og beta-blokkere.

Det væsentligste effektmål omfattede kardiovaskulær mortalitet, ikke fatal myokardieinfarkt og/eller hjertestop med vellykket genoplivning. Behandlingen med perindopril tert-butylamin 8 mg (svarende til 10 mg perindoprilarginin) én gang daglig gav en signifikant absolut reduktion i det primære endepunkt på 1,9 % (relativ risikoreduktion på 20 %, 95 % CI [9,4; 28,6] – p < 0,001).

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

Pædiatrisk population:

Perindoprils sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt.

I et åbent, ikke-sammenlignelig, klinisk studie hos 62 hypertensive børn i alderen fra 2 til 15 år med en glomerulær filtrationshastighed på > 30 ml/min/1,73 m2 fik patienterne perindopril med en gennemsnitlig dosis på 0,07 mg/kg. Dosis blev bestemt ud fra den enkelte patientprofil og blodtryksrespons op til en maksimal dosis på 0,135 mg/kg/dag.

59 patienter afsluttede 3-måneders perioden og 36 patienter afsluttede studiets ekstensionsperiode, dvs. de blev fulgt i mindst 24 måneder (gennemsnitlig studievarighed: 44 måneder).

Systolisk og diastolisk blodtryk forblev stabile fra inklusionen til sidste kontrol hos patienter, der tidligere er blevet behandlet med antihypertensiva og faldt hos naive patienter.

Flere end 75 % af børnene havde systolisk og diastolisk blodtryk under 95-procentfraktilen ved deres sidste kontrol.

Sikkerheden er konsistens med den kendte sikkerhedsprofil for perindopril.

Data fra kliniske studier af dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS):

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller hypotension observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelen ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral indgift absorberes perindopril hurtigt, og den maksimale koncentration nås inden for 1 time. Plasmahalveringstiden for perindopril er ligeledes 1 time.

Perindopril er et prodrug. 27 % af den administrerede perindoprildosis findes i kredsløbet som den aktive metabolit perindoprilat. Foruden den aktive metabolit perindoprilat danner perindopril fem metabolitter, alle inaktive. Den maksimale plasma-koncentration af perindoprilat nås i løbet af 3 til 4 timer.

Eftersom indtagelse af føde nedsætter omdannelsen til perindoprilat og dermed biotilgængeligheden, skal perindoprilarginin administreres oralt som en enkelt daglig dosis før morgenmåltidet.

Der er påvist et lineært forhold mellem perindopril-dosis og dets eksponering i plasma.

Fordeling

Fordelingsvolumen er ca. 0,2 l/kg for ubundet perindoprilat. Proteinbindingen af perindoprilat til plasmaproteiner er 20 %, og det binder hovedsageligt til det angiotensinkonverterende enzym, men er koncentrationsafhængig.

Elimination

Perindoprilat elimineres i urinen, og den endelige halveringstid for den ubundne fraktion er ca. 17 timer, hvilket resulterer i *steady-state* inden for 4 dage.

Særlige populationer

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

Dialyseclearance for perindoprilat er lig med 70 ml/min.

Perindoprils kinetik er modificeret hos patienter med cirrhosis: leverclearance for grundmolekylet halveres. Dog reduceres mængden af dannet perindoprilat ikke, og derfor er dosisjustering ikke påkrævet (se pkt. 4.2 og 4.4).

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

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

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

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

Der er ikke observeret karcinogenicitet i langtidsstudier af rotter og mus.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Calciumchloridhexahydrat

Cellulose, mikrokrystallinsk

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blisterpakning (OPA/Alu/PVC//Alu): 10, 30, 60 eller 90 tabletter i en æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenien

**Repræsentant**

KRKA Sverige AB

Göta Ark 175

118 72 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

5 mg: 65143

10 mg: 65144

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. november 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-