

PRODUKTRESUMÉ

for

Coversyl Novum, filmovertrukne tabletter

0. D.SP.NR.
08211

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Coversyl Novum

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En filmovertrukket tablet indeholder

1,6975 mg perindopril svarende til 2,5 mg perindoprilarginin eller
3,395 mg perindopril svarende til 5 mg perindoprilarginin eller
6,790 mg perindopril svarende til 10 mg perindoprilarginin

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

2,5 mg: 36,29 mg lactosemonohydrat.
5 mg: 72,58 mg lactosemonohydrat.
10 mg: 145,16 mg lactosemonohydrat.


Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Filmovertrukne tabletter.



2,5 mg

Hvid, rund, hvælvet og filmovertrukket tablet.

5 mg

Lys grøn, aflang og filmovertrukket tablet, med  indgraveret på den ene side og med delekærv på begge kanter. Tabletten kan deles i to lige store doser.

10 mg

Grøn, rund og bikonveks tablet med  indgraveret på den ene side og  på den anden

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

2,5 mg, 5 mg og 10 mg

Hypertension

Behandling af hypertension

2,5 mg og 5 mg

Hjerteinsufficiens

Behandling af symptomatisk hjerteinsufficiens

2,5 mg, 5 mg og 10 mg

Stabil koronararteriesygdom

Reduktion af risikoen for hjertetilfælde hos 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.

2,5 mg, 5 mg og 10 mg

Hypertension

Coversyl Novum 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 dekomensation eller alvorligt forhøjet blodtryk) kan opleve et for stort fald i blodtrykket efter den indledende dosis. Til disse patienter anbefales en startdosis på 2,5 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 Coversyl Novum; sandsynligheden for dette er større hos patienter, der er i samtidig behandling med diuretika. Det anbefales derfor at udvise forsigtighed, da disse patienter kan blive volumen- og/eller saltdepleterede.

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

Hos hypertensive patienter, hvor den diuretiske behandling ikke kan seponeres, bør behandlingen med Coversyl Novum indledes med en dosis på 2,5 mg. Nyrefunktion og serumkalium skal overvåges. Efterfølgende dosering af Coversyl Novum 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).

2,5 mg og 5 mg

Symptomatisk hjerteinsufficiens

Det anbefales, at behandlingen med Coversyl Novum, 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 Coversyl Novum. Blodtryk, nyrefunktion og serumkalium skal nøje overvåges, både før og under behandling med Coversyl Novum (se pkt. 4.4).

2,5 mg, 5 mg og 10 mg

Stabil koronararteriesygdom

Behandling med Coversyl Novum 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
$Cl_{KR} \geq 60$	5 mg pr. dag
$30 < Cl_{KR} < 60$	2,5 mg pr. dag
$15 < Cl_{KR} < 30$	2,5 mg hver anden dag
Hæmodialysepatienter *	
$Cl_{KR} < 15$	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

Perindopriils sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Oral anvendelse.

Det anbefales, at Coversyl Novum 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
- Arvet eller idiopatisk angioødem
- Graviditet i andet og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Samtidig anvendelse af Coversyl Novum med lægemidler indeholdende aliskiren hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1)

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

Aorta- og mitralklapstenose/hypertrofisk kardiomyopati

Som ved alle andre ACE-hæmmere bør Coversyl Novum 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 nyre-funktionen. I denne situation er der rapporteret om akut nyresvigt, som regel reversibelt.

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

Nogle hypertensive patienter uden kendte tidligere nyrekarsygdomme har udviklet øgede mængder urinstof i blodet og forhøjet serumkreatinin, sædvanligvis i mild og forbigående grad, særligt når Coversyl Novum er givet samtidig med et diuretikum. Sandsynligheden for dette er større hos patienter, som på forhånd havde nedsat nyre-funktion.

Dosisreduktion og/eller seponering af den diuretiske behandling og/eller Coversyl Novum kan være påkrævet.

Hæmodialysepatienter

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

Nyretransplantation

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

Overfølsomhed/angioødem

Angioødem i ansigt, ekstremiteter, læber, slimhinder, tunge, glottis og/eller larynx er i sjældne tilfælde rapporteret hos patienter i behandling med ACE-hæmmere, inklusive Coversyl Novum (se pkt. 4.8). Dette kan forekomme på ethvert tidspunkt under behandlingen. I sådanne tilfælde skal Coversyl Novum 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 gavnlige 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-hæmmerbehandling, kan have forhøjet risiko for angioødem ved ACE-hæmmerbehandling (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.

Samtidig brug af mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Patienter, der samtidig er i behandling med mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) kan have større risiko for angioødem (f.eks. hævelse af luftveje eller tunge, med eller uden nedsat vejrtrækning) (se pkt. 4.5).

Anafylaktiske reaktioner under low density lipo-protein(LDL)-aferease.

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

Anafylaktiske reaktioner under desensibilisering

Patienter i ACE-hæmmerbehandling og samtidig desensibiliseringsbehandling (f.eks. hymenoptera-gift) har oplevet anafylaktiske reaktioner. Hos de samme patienter er disse reaktioner undgået, når ACE-hæmmerbehandlingen blev midlertidigt tilbageholdt, men vendte tilbage ved utilsigtede gentagelser.

Leverinsufficiens

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

Neutropeni/agranulocytose/trombocytopeni/anæmi

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

Kirurgi/anæstesi

Coversyl Novum 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. Risikofaktorerne for udvikling af hyperkaliæmi omfatter patienter med nyreinsufficiens, forværring af nyrefunktionen, alder (> 70 år), diabetes mellitus, tilstødende hændelser, herunder især dehydrering, akut kardiell dekomposition, metabolisk acidose og samtidig brug af kaliumbesparende diuretika (f.eks. spironolacton, eplerenon, triamteren og amilorid), kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger eller patienter, der tager anden medicin som kan bevirke forhøjet serum-kalium (f.eks. heparin). 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 somme tider fatal arytmi. 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 anbefales generelt ikke (se pkt. 4.5).

Kaliumbesparende lægemidler, kaliumtilskud eller kaliumholdige salterstatninger

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

Dobbelt hæmning 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). Dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1). Hvis dobbelt hæmmende 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.

Graviditet

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

Hjælpstoffer

Da Coversyl Novum indeholder lactose, bør patienter med de sjældne arvelige lidelser galactoseintolerans, glucose- og galactosemalabsorption eller lactasemangel (Lapp Lactase deficiency), ikke tage dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelt hæmning 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 inducerer hyperkaliæmi

Visse lægemidler eller terapeutiske klasser kan øge forekomsten af hyperkaliæmi: aliskiren, kaliumsalt, kaliumbesparende diuretika, ACE-hæmmere, angiotensin-II receptor antagonist, NSAID'ere, hepariner, immunsuppressiva såsom ciclosporin eller tacrolimus, trimethoprim. Kombinationen af disse lægemidler øger risikoen for hyperkaliæmi.

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.

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. Dobbelt blokade (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).

Racecadotril:

ACE-hæmmere (f.eks. perindopril) kan forårsage angioødem. Denne risiko kan være forhøjet ved samtidig brug med racecadotril (et lægemiddel, der bruges mod akut diarré).

mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Patienter, der er i samtidig behandling med mTOR-hæmmere, kan have en øget risiko for angioødem (se pkt. 4.4).

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 anbefales ikke (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 anbefales ikke, men hvis dette er nødvendigt, skal serumlitiumkoncentrationerne 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 modifier 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 reducere 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 dosis anbefalingerne for denne kombination ikke overholdes. Før initiering af kombinationen skal absence 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 aspirin ≥ 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.

Gliptiner (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin)

Der er øget risiko for angioødem hos patienter, der samtidig behandles med ACE-hæmmere på grund af nedsat dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV)-aktivitet af gliptin.

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

Fertilitet

Der var ingen virkning på reproduktion eller fertilitet.

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-hæmmerbehandlingen, 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-hæmmerbehandlingen 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 Coversyl Novum under amning, kan Coversyl Novum ikke anbefales og alternative behandlinger med bedre etablerede sikkerhedsprofiler under amning er at foretrække, især ved amning af et nyfødt eller preterm spædbarn.

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

Ikke mærkning.

Coversyl Novum har ingen direkte effekt på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, men individuelle reaktioner kan opstå i relation til sænkning af blodtrykket hos nogle patienter, specielt i begyndelsen af behandlingen eller i kombination med et andet antihypertensivt lægemiddel.

Som et resultat heraf kan evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner nedsættes.

4.8 **Bivirkninger**

a) Resumé af sikkerhedsprofilen

Perindoprils sikkerhedsprofil var i overensstemmelse med ACE-hæmmers 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, opkast, pruritus, udslæt, muskelkramper og asteni.

b) Sammendrag af bivirkninger i tabelform

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

Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); usædvanlig ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10000$, $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10000$), 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

MedDRA Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
Metabolisme og ernæring	Hypoglykæmi (se pkt. 4.4 og 4.5)	Ikke almindelig*
	Hyperkaliæmi, reversibele ved seponering (se pkt. 4.4)	Ikke almindelig*
	Hyponatriæmi	Ikke almindelig*
Psykiske forstyrrelser	Humørsvingninger	Ikke almindelig
	Søvnproblemer	Ikke almindelig
Nervesystemet	Svimmelhed	Almindelig
	Hovedpine	Almindelig
	Paræstesier	Almindelig
	Vertigo	Almindelig
	Døsighed	Ikke almindelig*
	Syncope	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*
	Slagtilfælde, muligvis sekundært til udtalt hypotension hos højrisiko patienter (se pkt. 4.4)	Meget sjælden
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

MedDRA Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
	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
	Urtikaria (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	Meget sjælden
Det reproduktive system og mammae	Erektile 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*

MedDRA Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
	Stigning i blodkreatinin	Ikke almindelig*
	Stigning i blodbilirubin	Sjælden
	Stigning i leverenzymmer	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 6122 perindopril-patienter og 12 (0,2 %) ud af 6107 placebo-patienter. Hos patienter behandlet med perindopril observeredes hypotension hos 6 patienter, angioødem hos 3 patienter og pludseligt hjertestop hos 1 patient. Der udgik flere patienter, der fik perindopril, på grund af hoste, hypotension eller anden intolerans end patienter, der fik placebo, henholdsvis 6,0 % (n=366) og 2,1 % (n=129).

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.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, kredsløbssjok, 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

ATC-kode: C 09 AA 04. ACE-hæmmere ekskl. kombinationer.

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 prostaglandinsystemet). 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

2,5 mg, 5 mg og 10 mg

Hypertension

Perindopril er aktivt ved alle grader af hypertension: mild, moderat og alvorlig. Der er observeret en reduktion af det systoliske og diastoliske blodtryk i både liggende og stående stilling.

Perindopril reducerer den perifere karmodstand, hvilket medfører en reduktion af blodtrykket. Som følge af dette øges den perifere blodgennemstrømning, uden at hjertefrekvensen påvirkes.

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

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

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

Seponering af behandlingen medfører ikke hurtig blodtryksstigning.

Perindopril reducerer hypertrofi af venstre ventrikel.

Det er blevet bekræftet, at perindopril udviser karudvidende egenskaber hos mennesker.

Det forbedrer de store arteriers elasticitet og reducerer de små arteriers media:lumen relation.

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

2,5 mg og 5 mg

Hjerteinsufficiens

Perindopril reducerer hjertearbejdet gennem reduceret for- og efterbelastning (pre-load og after-load).

Studier af patienter med hjerteinsufficiens har påvist:

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

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

2,5 mg, 5 mg og 10 mg

Patienter med stabil koronararteriesygdom

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

Tolvtusindtohundredeogatten (12.218) patienter over 18 år blev randomiseret til 8 mg perindopril tertiært butylamin (svarende til 10 mg perindoprilarginin) (n=6110) eller placebo (n=6108). Forsøgspopulationen havde evidens for koronararteriesygdom uden kliniske tegn på hjertesvigt. Generelt havde 90% af patienterne tidligere haft et myokardieinfarkt og/eller gennemgået koronar revaskularisering. De fleste af patienterne fik forsøgsmedicinen i tilgift til konventionel behandling, inklusive trombocytfunktionshæmmende midler, lipidsænkende midler og betablokkere.

Det væsentligste effektmål omfattede kardiovaskulær mortalitet, non-fatal myokardieinfarkt og/eller hjertestop med vellykket genoplivning. Behandlingen med 8 mg perindopril tertiært butylamin (svarende til 10 mg perindoprilarginin) en gang daglig resulterede i en signifikant absolut reduktion i det primære endepunkt på 1,9% (relativ risikoreduktion på 20% (95% CI [9,4; 28,6] – p<0,001). Hos patienter med tidligere myokardieinfarkt og/eller revaskularisering, observeredes en absolut reduktion på 2,2% svarende til en RRR på 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] – p <0,001) i det primære endepunkt sammenlignet med placebo.

Pædiatrisk anvendelse

Perindoprils sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 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/1,73m² 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 var i overensstemmelse med perindoprils kendte sikkerhedsprofil.

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 forhøjet blodtryk 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 fordelene 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 (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter peroral indgift absorberes perindopril hurtigt, og den maksimale koncentration opnås inden for 1 time. Plasmahalveringstiden for perindopril er lig med 1 time.

Perindopril er et prodrug. 27 % af den administrerede dosis perindopril når blodbanen som den aktive metabolit perindoprilat. Ud over det aktive perindoprilat danner perindopril fem metabolitter, der alle er inaktive. Den maksimale plasma-koncentration af perindoprilat opnås i løbet af 3 til 4 timer.

Eftersom indtagelse af føde nedsætter omdannelsen til perindoprilat og dermed biotilgængeligheden, skal perindoprilarginin indgives peroralt i en enkelt daglig dosis om morgenen før et måltid.

Der er påvist linearitet mellem dosis af perindopril og plasmaeksponering.

Fordeling

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

Elimination

Perindoprilat elimineres i urinen, og halveringstiden for den ubundne fraktion er ca. 17 timer, hvilket resulterer i steady state i løbet af 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.

Perindopriils 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 studier

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 nogen karcinogenicitet i langtidsstudier af rotter og mus.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat

Maltodextrin

Hydrofob kolloid silica

Natriumstivelsesglycolat (type A).

Filmovertræk

2,5 mg

Glycerol

Hypromellose

Macrogol 6000

Magnesiumstearat

Titandioxid

5 mg
Glycerol
Hypromellose
Chlorophyllin-kobber-komplex
Macrogol 6000
Magnesiumstearat
Titandioxid

10 mg
Glycerol
Hypromellose
Chlorophyllin-kobber-komplex
Macrogol 6000
Magnesiumstearat
Titandioxid

6.2 Uforligeligheder
Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid
3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold
Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser
Hvid tabletbeholder af polypropylen forsynet med mængderegulator af polyethylene og et hvidt uigennemsigtigt låg, der indeholder et tørremiddel. I æske.

Pakningsstørrelser

5, 10, 14, 20, 30, 50, 60 (60 eller 2 beholdere à 30), 90 (90 eller 3 beholdere à 30), 100 (100 eller 2 beholdere à 50), 120 (120 eller 4 beholdere à 30) og 500 stk. (500 eller 10 beholdere à 50).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering
Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrig

Repræsentant

Servier Danmark A/S
Lyngbyvej 2
2100 København Ø

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

2,5 mg: 37564

5 mg: 37565

10 mg: 37566

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

29. juli 2005

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

17. maj 2017