

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Coversyl Novum 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Perindopriiliarginiini



Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää perindopriili 6,790 mg, joka vastaa perindopriiliarginiinia 10 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 145.16 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vihreä, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa kaiverrus  toisella puolella ja  toisella puolella.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Hypertensio

Hypertension hoito.

#### Stabiili sepelvaltimotauti

Sydämen toimintahäiriöiden riskin vähentäminen, kun potilaalla on aiemmin ollut sydäninfarkti ja/tai hänelle on tehty revaskularisaatio.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Annos määritellään jokaiselle potilaalle yksilöllisesti ottaen huomioon hoidon vaikutus verenpaineeseen (ks. kohta 4.4).

#### Hypertensio

Coversyl Novum -valmistetta voidaan käyttää joko yksinään tai yhdistettynä johonkin toiseen verenpainetta alentavaan valmisteeseen (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Suosittelun aloitusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa aamulla.

Verenpaine voi laskea voimakkaasti ensimmäisen annoksen jälkeen henkilöillä, joilla reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on erityisen aktiivinen (renovaskulaarinen hypertensio, suola- tai nestevajaus, sydämen vajaatoiminta tai vaikea hypertensio). Näiden henkilöiden hoito tulee aloittaa lääkärin seurannassa ja suositeltu aloitusannos on 2,5 mg.

Annos voidaan nostaa kuukauden hoidon jälkeen 10 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Verenpaineen laskua voi esiintyä Coversyl Novum-hoidon alussa, erityisesti potilailla, jotka saavat samanaikaisesti diureettilääkitystä. Tällaisissa tapauksissa suositellaan erityistä huolellisuutta, koska näillä potilailla voi olla suola- tai nestevajaus.

Diureettilääkitys pitäisi lopettaa 2-3 päivää ennen Coversyl Novum-hoidon aloittamista, mikäli mahdollista (ks. kohta 4.4).

Hoidettaessa hypertensiopotilaita, joiden diureettilääkitystä ei voida keskeyttää, Coversyl Novum-hoito tulee aloittaa 2,5 mg annoksella ja munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumtasoa tulee seurata. Seuraava Coversyl

Novum-annos tulee määritellä yksilöllisesti hoidon vasteen mukaan. Tarvittaessa diureettilääkitystä voidaan jatkaa.

Iäkkäimmille potilaille aloitusannos on 2,5 mg. Annosta voidaan nostaa asteittain vastetta ja munuaisfunktiota seuraten kuukauden kuluttua 5 mg:aan ja tarvittaessa 10 mg:aan (katso alla oleva taulukko) (ks. kohta 4.4).

#### Stabiili sepelvaltimotauti

Coversyl Novum-hoito tulisi aloittaa annoksella 5 mg kerran vuorokaudessa kahden viikon ajan. Tämän jälkeen annosta voidaan suurentaa 10 mg:aan kerran vuorokaudessa riippuen munuaisten toiminnasta ja edellyttäen, että 5 mg:n annos on hyvin siedetty.

Iäkkäille potilaille hoito tulisi aloittaa annoksella 2,5 mg kerran vuorokaudessa viikon ajan, jonka jälkeen 5 mg kerran vuorokaudessa seuraavan viikon ajan, ennen kuin annos suurennetaan 10 mg:aan kerran vuorokaudessa riippuen munuaisten toiminnasta (katso Taulukko 1: Annoksen sovittaminen munuaisten vajaatoiminnassa). Annosta tulisi suurentaa vain, jos aiempi pienempi annos on hyvin siedetty.

### **Erityisryhmät**

#### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annos tulee säätää kreatiinipuhdistuman mukaan, kuten alla olevassa taulukossa 1 on määritelty.

Taulukko 1: Annoksen sovittaminen munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiinipuhdistuma (ml/min)	Suosittelut annos
$Cl_{CR} \geq 60$	5 mg vuorokaudessa
$30 < Cl_{CR} < 60$	2,5 mg vuorokaudessa
$15 < Cl_{CR} < 30$	2,5 mg joka toinen päivä
Hemodialyysipotilaat*	
$Cl_{CR} < 15$	2,5 mg dialyysipäivänä

\* Perindopriilaatin dialyysipuhdistuma on 70 ml/min.

Hemodialyysipotilaiden tulee ottaa Coversyl Novum-annos dialyysin jälkeen.

#### Maksan vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen maksan vajaatoiminnassa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Perindopriilin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta. Tämän vuoksi käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella.

#### Antotapa

Suun kautta.

Coversyl Novum suositellaan otettavaksi kerran päivässä aamuisin ennen aamupalaa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille ACE:n estäjille
- Aikaisempaan ACE:n estäjähoitoon liittynyt angioedeema (turvotus) (ks. kohta 4.4)
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Coversyl Novum-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1)

- Sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
- Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa (ks. kohta 4.5)
- Merkittävä ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma (ks. kohta 4.4).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Stabiili sepelvaltimotauti:

Jos ensimmäisen kuukauden aikana perindopriililääkityksen aloittamisesta ilmenee epästabiili angina pectoris kohtaus (vakava tai lievä) hoidon hyödyistä/riskeistä tulisi tehdä huolellinen arvio ennen lääkitymisen jatkamista.

##### Hypotensio:

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa verenpaineen laskua. Potilailla, joilla on komplisoimaton hypertensio, havaitaan oireista verenpaineen laskua harvoin. Tämä on todennäköisempää potilailla, joilla on diureettilääkityksestä, suolarajoituksesta, dialyysistä, ripulista tai oksentelusta johtuva nestevajaus tai joilla on vakava reniiniiriippuvainen hypertensio (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Oireista verenpaineen laskua on havaittu potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta ja mahdollisesti siihen liittyvä munuaisten vajaatoiminta. Oireisen verenpaineen laskun esiintyminen on todennäköisempää potilailla, joilla on vakava sydämen vajaatoiminta ja jotka käyttävät suuria annoksia ns. loop-diureetteja ja joilla on hyponatremia tai toiminnallinen munuaisten vajaatoiminta. Coversyl Novum-hoidon aloittamista tulee seurata tarkoin ja annos tulee säätää huolellisesti, jos potilaalla on alttius oireiseen matalaan verenpaineeseen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Annos tulee säätää huolellisesti ja hoidon aloittamista tulee seurata tarkoin myös, jos potilaalla on iskeeminen sydän- tai aivoverenkiertosairaus, sillä voimakas verenpaineen lasku voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivoverenkiertohäiriön.

Jos verenpaine laskee liian alas, potilas pitää asettaa selälleen makaamaan. Tarvittaessa tulee antaa natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -liuosta laskimoon. Tilapäinen verenpaineen aleneminen ei ole hoidon jatkamisen este, sillä hoitoa voidaan yleensä jatkaa normaalisti, kun verenpaine on noussut nestetilavuuden lisääntyä.

Joillakin potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ja normaali tai matala verenpaine, Coversyl Novum voi laskea verenpainetta entisestään. Tämä on ennakoitavissa oleva vaikutus, eikä hoidon keskeyttämiseen ole yleensä syytä. Jos matala verenpaine muuttuu oireiseksi, Coversyl Novum-annosta tulee alentaa tai hoito keskeyttää.

##### Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma / hypertrofinen kardiomyopatia:

Coversyl Novum -valmistetta, kuten muitakin ACE:n estäjiä, tulee antaa varoen potilaille, joilla on mitraaliläpän ahtauma ja heikentynyt vasemman kammion ulosvirtaus, esim. aortan ahtauma tai hypertrofinen kardiomyopatia.

##### Munuaisten vajaatoiminta:

Munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min) perindopriiliannos tulee säätää potilaan kreatiniinipuhdistuman ja saavutetun hoitovasteen mukaan (ks. kohta 4.2). Kaliumtason ja kreatiniinin seuraaminen ovat osa munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden hoitoa (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta, ACE:n estäjähoitoon aloittamisesta johtuva matala verenpaine saattaa vielä edelleen huonontaa munuaisten toimintaa. Tällaisissa tapauksissa on raportoitu äkillistä munuaisten vajaatoimintaa, joka on yleensä ollut ohimenevää.

ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla, joilla on ahtauma molemmissa munuaisvaltimoissa tai joilla on vain toinen munuaisten jäljellä ja ahtauma sen munuaisvaltimossa, veren ureapitoisuus ja seerumin kreatiniinitaso voivat nousta. Tilanne palautuu yleensä normaaliksi hoidon lopettamisen jälkeen. Tämä on erittäin todennäköistä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on lisäksi renovaskulaarinen hypertensio, on olemassa vakavan munuaisten vajaatoiminnan riski ja vaara, että verenpaine laskee voimakkaasti. Näissä tapauksissa Coversyl Novum-hoito tulee aloittaa tarkan seurannan alaisena pienillä annoksilla, annoksen säätöön tulee kiinnittää erityistä huomiota. Koska diureettilääkitys voi näissä tapauksissa

pahentaa tilannetta, tulee se keskeyttää ja munuaisten toimintaa seurata ensimmäisten viikkojen ajan Coversyl Novum-hoidon aloittamisen jälkeen.

Coversyl Novum-hoito voi lievästi nostaa korkeasta verenpaineesta kärsivien potilaiden veren ureapitoisuutta ja seerumin kreatiniinitasoa, vaikka potilailla ei ole aiempaa munuaisvaltimotautia, varsinkin jos potilaalla on lisäksi diureettilääkitys. Tämä on kuitenkin todennäköisempää, jos potilaalla on aiemmin ollut munuaisten vajaatoimintaa. Näissä tilanteissa Coversyl Novum-annosta tai diureettilääkeannosta tulee alentaa tai hoito keskeyttää, jolloin kohonneet pitoisuudet korjaantuvat.

#### Hemodialyysipotilaat:

Anafylaktisia reaktioita on raportoitu ilmenneen ACE:n estäjähoitoa saaneille potilaille, joita on dialysoitu nopeavirtauskalvoilla. Näissä tapauksissa on suositeltavaa käyttää toisenlaista dialyysikalvoa tai toisentyypistä verenpainelääkettä.

#### Munuaisensiirto:

Coversyl Novum -valmisteen käytöstä potilaille, joille on lähiaikoina tehty munuaisensiirto, ei ole kokemusta.

#### Renovaskulaarinen hypertensio:

Hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on suurentunut, jos ACE:n estäjillä hoidetaan potilaita, joilla on ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma (ks. kohta 4.3). Diureettilääkitys voi pahentaa tilannetta. Munuaisten vajaatoimintaa, jossa on vain lieviä muutoksia seerumin kreatiinissa, saattaa ilmetä myös potilailla, joilla on yksipuolinen munuaisvaltimon ahtauma.

#### Yliherkkyys/angioedeema:

ACE:n estäjähoitoa (mukaan lukien Coversyl Novum) saaneilla potilailla on raportoitu harvoin kasvojen, raajojen, huulten, limakalvojen, kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään angioedeemaa (ks. kohta 4.8). Tämä voi ilmetä missä vaiheessa hoitoa tahansa. Näissä tapauksissa Coversyl Novum-hoito pitää keskeyttää välittömästi ja potilasta tulee seurata, kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Niissä tapauksissa, joissa turvotusta on esiintynyt ainoastaan kasvoissa ja huulissa, tilanne on yleensä palautunut normaaliksi ilman hoitoa. Näissäkin tapauksissa antihistamiini kuitenkin helpottaa oireita.

Angioedeema, johon liittyy kurkunpään turpoaminen, voi johtaa kuolemaan. Mikäli kieli, äänihuulet tai kurkunpää turpoavat, on ensiaputoimenpiteisiin on ryhdyttävä välittömästi, sillä hengitystiet voivat tukkeutua Adrenaliinin anto voi olla tarpeen, hengitystiet on pidettävä avoimina. Potilasta tulee seurata, kunnes oireet ovat hävinneet kokonaan.

Potilailla, joka ovat aikaisemmin saaneet angioedeemaa jostain muusta syystä kuin ACE:n estäjähoidosta, on suurentunut riski saada sitä myös ACE:n estäjistä (ks. kohta 4.3).

Suoliston angioedeemaa on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä. Näillä potilailla esiintyi vatsakipua (pahoinvoinnin tai oksentelun kanssa tai niitä ilman); joissakin tapauksissa tilaa ei edeltänyt kasvojen angioedeema, ja C-1 esteraasipitoisuudet olivat normaaleja. Angioedeema todettiin tutkimusmenetelmillä, kuten vatsa-alueen TT-kuvaus tai ultraäänitutkimus, tai kirurgiassa, ja oireet hävisivät kun hoito ACE:n estäjällä lopetettiin. Suoliston angioedeema tulisi sisällyttää ACE:n estäjällä hoidetun potilaan vatsakivun erotusdiagnoosiin.

Perindopriilin käyttö yhdistelmänä sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista suurentuneen angioedeeman riskin vuoksi (ks. kohta 4.3). Hoidon sakubitriilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua perindopriilihoidon viimeisen annoksen jälkeen. Jos hoito sakubitriilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella lopetetaan, perindopriilihoidon saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Muiden NEP:n estäjien (esim. rasekadotriilin) ja ACE:n estäjien samanaikainen käyttö voi myös lisätä angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.5). Hyödyt on näin ollen arvioitava tarkoin riskeihin nähden ennen kuin perindopriilihoidoa saaville potilaille aloitetaan hoito NEP:n estäjillä (esim. rasekadotriililla).

mTOR-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi) samanaikainen käyttö:

mTOR-kinaasin estäjiä (esim. sirolimuusia, everolimuusia, temsirolimuusia) käyttävillä potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi angioedeeman (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikkenemistä) riski (ks. kohta 4.5).

#### Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin yhteydessä:

Henkeä uhkaavia anafylaktoidisia reaktioita on raportoitu ilmenneen harvoin ACE:n estäjähoitoa saaneille potilaille dekstraanisulfaatin kanssa tehdyn LDL-afereesin aikana. Nämä reaktiot on voitu välttää keskeyttämällä ACE:n estäjähoitoa ennen jokaista afereesia.

#### Yliherkkyysoireyhtymät siedätyskäsittelyn aikana:

ACE:n estäjähoitoa saaneille potilaille on raportoitu ilmenneen yliherkkyysoireyhtymiä siedätyskäsittelyn aikana (esim. pistäisen myrkytys). Yliherkkyysoireyhtymä vältettiin, kun ACE:n estäjähoito keskeytettiin. Reaktiot ilmaantuivat uudelleen tapauksissa, joissa ACE:n estäjähoito aloitettiin vahingossa uudelleen.

#### Maksan vajaatoiminta:

ACE:n estäjät on liitetty harvoin oireyhtymään, joka alkaa kolestaattisella keltaisuudella ja etenee äkilliseen, jopa kuolemaan johtavaan, maksanekroosiin. Tämän oireyhtymän syytä ei tunneta. Jos ACE:n estäjähoitoa saavalla potilaalla ilmenee keltaisuutta tai maksaentsyymien merkittävää nousua, pitää ACE:n estäjähoito lopettaa ja potilaan tilaa seurata (ks. kohta 4.8).

#### Neutropenia, agranulosytoosi, trombosytopenia, anemia:

ACE:n estäjähoitoa saaneille potilaille on raportoitu ilmenneen neutropeniaa, agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa. Neutropeniaa esiintyy kuitenkin harvoin potilailla, joilla on normaali maksan toiminta eikä muita riskitekijöitä ole. Perindopriilia tulee käyttää varoen, jos potilaalla on yksi tai useampi seuraavista riskitekijöistä, varsinkin jos potilaalla on aikaisemmin ollut munuaisten vajaatoimintaa: kollageeninen verisuonisairaus, immuunivastetta heikentävä hoito tai allopurinoli- tai prokaiiniamidihoito. Joillekin näistä potilaista voi kehittyä vakava infektio, johon voimakaskaan antibioottihoito ei tehoa. Jos perindopriilia käytetään näille potilaille, tulee veren valkosolujen määrää seurata säännöllisesti ja potilaita tulee neuvota ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos merkkejä tulehduksesta (esim. kurkkukipu, kuume) ilmenee.

#### Rotu:

ACE:n estäjät aiheuttavat angioödeemaa muita yleisemmin mustaihosisille potilaille. Kuten muidenkin ACE:n estäjien, perindopriilin verenpainetta alentava vaikutus voi olla heikompi mustaihosisiin potilaisiin kuin muihin. Tämä saattaa johtua alhaisen reniinitason yleisyydestä mustaihosisilla hypertensiopotilailla.

#### Yskä:

ACE:n estäjien käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen yskää. Yskä on tyypillisesti kuivaa ja jatkuvaa ja se häviää hoidon lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjien aiheuttaman yskän mahdollisuus on syytä huomioda, mikäli potilaalla esiintyy yskää.

#### Leikkaus/anestesia:

Suurten leikkausten yhteydessä tai verenpainetta alentavan nukutusaineen annon jälkeen Coversyl Novum voi estää kompensoivan reniinin vapautumisen aiheuttamaa angiotensiini II muodostumista. Coversyl Novum-hoito tulee keskeyttää vuorokautta ennen leikkausta. Jos matalaa verenpainetta esiintyy ja sen epäillään johtuvan tästä mekanismista, voidaan tila korjata volyymilisäyksellä.

#### Hyperkalemia:

ACE:n estäjähoitoa aikana (mukaan lukien perindopriili) on joillekin potilaille raportoitu ilmenneen seerumin kaliumtason nousua. Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöitä ovat munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan heikkeneminen, korkea ikä (>70 vuotta), diabetes mellitus, samanaikaiset tapahtumat, kuten erityisesti kuivuminen, akuutti sydämen dekompensointi, metabolinen asidoosi ja samanaikainen kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisien tai kaliumia

sisältävien suolan korvikkeiden käyttö. Hyperkalemian riski on suurentunut myös potilailla, jotka käyttävät lääkkeitä, jotka kohottavat seerumin kaliumpitoisuutta (esim. hepariini, kotrimoksatsoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksatsoli). Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö voi johtaa huomattavaan seerumin kaliumtason nousuun, erityisesti munuaisten vajaatoimintapotilailla. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus jopa kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Mikäli edellä mainittujen valmisteiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä, tulee niitä käyttää varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.5).

#### Diabetespotilaat:

Oraalisia diabeteslääkkeitä tai insuliinia saavien potilaiden verensokeritasoa tulee seurata tarkoin kuukauden ajan ACE:n estäjähoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

#### Litium:

Perindopriilin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

#### Kaliumia säästävät lääkkeet, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet:

Perindopriilin ja kaliumia säästävien lääkeaineiden, kaliumlisien ja kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden samanaikaista käyttöä ei yleisesti ottaen suositella (ks. kohta 4.5).

#### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto:

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

#### Primaari aldosteronismi:

Potilaat, joilla on primaari hyperaldosteronismi, eivät yleensä hyödy reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kautta vaikuttavasta verenpainelääkityksestä. Tämän vuoksi tämän lääkkeen käyttöä ei suositella.

#### Raskaus:

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

#### Apuaineet:

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA--järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

### **Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkkeet**

Eräät lääkeaineet tai terapeuttiset luokat voivat lisätä hyperkalemian ilmaantumista: aliskireeni, kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet, hepariinit, immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi. Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää hyperkalemian vaaraa.

### **Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)**

#### Aliskireeni:

Potilailla, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta, on hyperkalemian, munuaistoiminnan heikkenemisen sekä kardiovaskulaarisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden riski lisääntynyt.

#### Kehonulkoiset hoidot:

Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa, kuten dialyysi tai hemofiltratio tiettyjen high-flux -kalvojen kanssa (esim. polyakrylonitriilikalvot) ja LDL-afereesi dekstraanisulfaatin kanssa, koska vaikeiden anafylaktisten reaktioiden riski on lisääntynyt (ks. kohta 4.3). Jos tällaisia hoitoja tarvitaan, on harkittava toisentyyppisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.

#### Sakubitriliin ja valsartaanin yhdistelmä

Perindopriilin samanaikainen käyttö sakubitriliin ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska neprilysiinin ja ACE:n samanaikainen estyminen voi lisätä angioedeeman riskiä. Hoidon sakubitriliin ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteen saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua viimeisestä perindopriilannoksesta. Perindopriilihoidon saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitriliin ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

### **Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4)**

#### Aliskireeni:

Muilla kuin potilailla, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta, on hyperkalemian, munuaistoiminnan heikkenemisen sekä kardiovaskulaarisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden riski lisääntynyt.

#### Samanaikainen ACE:n estäjän ja angiotensiinireseptorin salpaajan käyttö:

Kirjallisuusraporttien mukaan potilailla joilla on todettu ateroskleroottinen sairaus, sydämen vajaatoiminta tai diabetes, johon liittyy pääte-elinten vaurioita, ACE:n estäjän ja angiotensiinireseptorin salpaajan samanaikaiseen käyttöön liittyy suurempi liian matalan verenpaineen, pyörtymisen, hyperkalemian ja munuaistoiminnan heikkenemisen (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien) riski yhden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkkeen käyttöön verrattuna. Kaksoisalpaus (esimerkiksi yhdistämällä ACE:n estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaaja) on rajattava yksilöllisesti määritettyihin tapauksiin, ja munuaistoimintaa, kaliumpitoisuuksia ja verenpainetta on seurattava tarkkaan.

#### Estramustiini:

Lisääntyneiden haittavaikutusten, kuten angioneuroottisen edeeman, riski.

#### Kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli):

Potilailla, jotka ottavat samanaikaisesti kotrimoksatsolia (trimetopriimiä/sulfametoksatsolia), voi olla suurentunut hyperkalemian riski (ks. kohta 4.4).



Kaliumia säästävät diureetit (esim. triamtereeni, amiloridi), kalium (kaliumsuolat):

Hyperkalemia (mahdollisesti kuolemaan johtava), erityisesti munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (additiiviset hyperkaleemiset vaikutukset).

Näiden käyttöä samanaikaisesti perindopriilin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos näitä kuitenkin käytetään samanaikaisesti, tulee varovaisuutta noudattaa ja seerumin kaliumpitoisuutta seurata säännöllisesti. Spironolaktonin käyttö sydämen vajaatoiminnassa, ks. alla.

Litium:

ACE:n estäjien ja litiumin samanaikaisen käytön seurauksena on raportoitu reversiibeliä seerumin litiumtason nousua ja litiummyrkytystä. Perindopriilin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella, mutta mikäli yhdistelmä katsotaan välttämättömäksi, tulee seerumin litiumtasoa seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4).

**Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:**

Diabeteslääkkeet (insuliinit, suun kautta otettavat diabeteslääkkeet):

Epidemisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että ACE:n estäjän ja diabeteslääkkeiden (insuliinin, suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden) samanaikainen käyttö voi lisätä verensokeria alentavaa vaikutusta, johon liittyy hypoglykemian riski. Tämä ilmiö vaikuttaa olevan todennäköisempi yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana sekä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Baklofeeni:

Verenpainetta alentavan vaikutuksen lisääntyminen. Verenpainetta on tarkkailtava ja verenpainelääkkeen annostusta muutettava tarvittaessa.

Kaliumia säästämättömät diureetit:

Diureettilääkitystä saavien potilaiden verenpaine voi laskea liikaa ACE:n estäjähoidon aloituksen jälkeen, erityisesti jos potilaalla on neste- ja/tai suolavajaus. Matalan verenpaineen todennäköisyyttä voidaan vähentää keskeyttämällä diureettilääkitys ja lisäämällä nesteen tai suolan saantia ennen perindopriilihoidon aloittamista pienillä ja hitaasti suurenevilla annoksilla.

*Arteriaalisessa hypertensiossa*, jossa aiempi diureettihoito on saattanut aiheuttaa neste- ja/tai suolavajausta, diureettihoito on lopetettava ennen ACE:n estäjän aloitusta, minkä jälkeen kaliumia säästämättömän diureetin käyttö voidaan aloittaa uudelleen. Vaihtoehtoisesti ACE:n estäjähoito on aloitettava pienillä ja hitaasti suurenevilla annoksilla.

*Kongestiivisessa sydämen vajaatoiminnassa, jota hoidetaan diureeteilla*, ACE:n estäjä on aloitettava erittäin pienellä annoksella, mahdollisesti kaliumia säästämättömän diureetin annostuksen pienentämisen jälkeen.

Munuaistoimintaa (kreatiniinitasoja) on aina seurattava ACE:n estäjähoidon ensimmäisten viikkojen aikana.

Kaliumia säästävät diureetit (eplerenoni, spironolaktoni):

Kun eplerenonin tai spironolaktonin vuorokausiannos on 12,5–50 mg ja samanaikaisesti käytetään pieniannoksista ACE:n estäjää: NYHA II–IV -luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden ejektiofraktio on < 40 %, ja jotka ovat aiemmin saaneet ACE:n estäjiä ja loop-diureetteja, on mahdollisesti kuolemaan johtavan hyperkalemian riski lisääntynyt, erityisesti poikettaessa näiden lääkkeiden yhteiskäyttöä koskevista suosituksista.

Ennen yhdistelmähoidon aloittamista on varmistettava, ettei potilaalla ole hyperkalemiaa tai munuaisten vajaatoimintaa.

Veren kalium- ja kreatiniinipitoisuutta on seurattava tarkkaan hoidon alkuvaiheissa. Hoidon ensimmäisen kuukauden aikana suositellaan seurantaan viikoittain ja sen jälkeen kuukausittain.

Tulehduskipulääkkeet (NSAID), mukaan lukien aspiriini annoksella  $\geq 3$  g/päivä:

ACE:n estäjien ja tulehduskipulääkkeiden (esim. asetyylisalisyylihappo tulehdusta hillitsevinä annoksina, COX-2:n estäjät ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) samanaikainen käyttö voi heikentää ACE:n estäjien

verenpainetta alentavaa vaikutusta. ACE:n estäjien ja tulehduskipulääkkeiden yhteiskäyttö voi suurentaa munuaisten vajaatoiminnan ja jopa äkillisen munuaisten vajaatoiminnan riskiä ja lisätä seerumin kaliumpitoisuutta, erityisesti jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa. Tätä lääkeaineyhdistelmää tulee käyttää varoen erityisesti iäkkäille potilaille. Potilaiden nesteytyksestä tulee huolehtia ja munuaisten toimintaa tulee seurata harkinnan mukaan yhteiskäytön alussa ja jaksoittain jatkossakin.

#### Rasekadotriili:

ACE:n estäjien (esim. perindopriilin) tiedetään aiheuttavan angioedeemaa. Riski saattaa olla suurempi, jos samanaikaisesti käytetään rasekadotriilia (akuutin ripulin hoitoon käytettävä lääke).

#### mTOR-kinaasin estäjät (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi):

mTOR-kinaasin estäjiä samanaikaisesti käyttävillä potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi angioedeeman riski (ks. kohta 4.4).

### **Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö**

#### Verenpainetta laskevat ja verisuonia laajentavat lääkkeet:

Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö perindopriilin kanssa voi lisätä perindopriilin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Samanaikainen nitroglyseriinin, muiden nitraattien tai muiden verisuonia laajentavien valmisteiden käyttö voi alentaa verenpainetta edelleen.

#### Gliptiinit (linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini):

Samanaikaista ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla on suurentunut angioedeeman riski, koska gliptiini vähentää dipeptidyylipeptidaasi IV:n (DPP-IV) aktiivisuutta.

#### Trisykliset antidepressantit, antipsykoottiset aineet, anestesia-aineet:

Tiettyje anestesia-aineiden, trisyklisten antidepressanttien ja antipsykoottisten aineiden samanaikainen käyttö ACE:n estäjien kanssa voi alentaa verenpainetta edelleen (ks. kohta 4.4).

#### Sympatomimeetit:

Sympatomimeetit voivat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

#### Kulta:

Nitritoidisia reaktioita (oireita ovat kasvojen punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja matala verenpaine) on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, jotka saavat hoitoa kultainjektioilla (natriumaurotiomalaatti) ja samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa, mukaan lukien perindopriilia.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). ACE:n estäjien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumisen riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikana turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lasiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä matalaa verenpainetta ja

hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti matalan verenpaineen varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### Imetys

Koska tietoa Coversyl Novum -valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole, sen käyttöä ei suositella ja vaihtoehtoista imetyksenkin aikana turvallista verenpainelääkitystä tulee suosia etenkin jos imetetään vastasyntyntä tai keskosta.

#### Hedelmällisyys

Vaikutusta lisääntymiseen tai hedelmällisyyteen ei ollut.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Coversyl Novum -valmiste ei heikennä ajokykyä tai kykyä käyttää koneita. Joillakin potilailla voi kuitenkin esiintyä yksittäisiä matalaan verenpaineeseen liittyviä oireita, erityisesti hoidon alussa tai jos samanaikaisesti käytetään toista verenpainetta alentavaa lääkettä.

Tämän seurauksena ajokyky tai kyky käyttää koneita voi olla heikentynyt.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Perindopriilin turvallisuusprofiili on yhdenmukainen ACE:n estäjien turvallisuusprofiilin kanssa:

- Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa raportoidut ja perindopriilin käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset ovat heitehuimaus, päänsärky, tuntoharha, kiertohuimaus, näköhäiriöt, korvien soiminen, liian matala verenpaine, yskä, hengenahdistus, vatsakipu, ummetus, ripuli, makuhäiriö, ruoansulatushäiriö, pahoinvointi, oksentelu, kutina, ihottuma, lihaskouristukset ja voimattomuus.

#### b. Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Seuraavanlaisia haittavaikutuksia on havaittu perindopriililla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja/tai markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaisesti seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>MedDRA-e linjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Yleisyys</b>
<b>Veri ja imukudos</b>	Eosinofilia	Melko harvinainen*
	Agranulosytoosi tai pansytopenia	Hyvin harvinainen
	Hemoglobiinipitoisuuden ja hematokriitin pieneneminen	Hyvin harvinainen
	Leukopenia/neutropenia	Hyvin harvinainen
	Hemolyttinen anemia potilailla, joilla on synnynnäinen G-6PDH-puutos (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
	Trombosytopenia	Hyvin harvinainen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitseemus</b>	Hypoglykemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	Melko harvinainen*
	Hyperkalemia, joka korjaantuu, kun lääke lopetetaan (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen*
	Hyponatremia	Melko harvinainen*
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Mielialahäiriöt	Melko harvinainen
	Unihäiriöt	Melko harvinainen
<b>Hermosto</b>	Heitehuimaus	Yleinen

<b>MedDRA-elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Yleisyys</b>
	Päänsärky	Yleinen
	Tuntoharha	Yleinen
	Kiertohuimaus	Yleinen
	Uneliaisuus	Melko harvinainen*
	Pyörtyminen	Melko harvinainen*
	Sekavuus	Hyvin harvinainen
<b>Silmät</b>	Näköhäiriö	Yleinen
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Korvien soiminen (Tinnitus)	Yleinen
<b>Sydän</b>	Sydämentykytys	Melko harvinainen*
	Takykardia	Melko harvinainen*
	Angina pectoris (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
	Rytmihäiriö	Hyvin harvinainen
	Sydäninfarkti riskiryhmään kuuluvilla potilailla, mahdollisesti erittäin matalan verenpaineen vuoksi (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
<b>Verisuonisto</b>	Liian matala verenpaine (ja siihen liittyvät vaikutukset)	Yleinen
	Vaskuliitti	Melko harvinainen*
	Aivohalvaus riskiryhmään kuuluvilla potilailla mahdollisesti erittäin matalan verenpaineen vuoksi (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
	Raynaud'n oireyhtymä	Tuntematon
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Yskä	Yleinen
	Hengenahdistus	Yleinen
	Bronkospasmi	Melko harvinainen
	Eosinofiilinen keuhkokuume	Hyvin harvinainen
	Nuha	Hyvin harvinainen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Vatsakipu	Yleinen
	Ummetus	Yleinen
	Ripuli	Yleinen
	Makuhäiriö	Yleinen
	Ruoansulatushäiriö	Yleinen
	Pahoinvointi	Yleinen
	Oksentelu	Yleinen
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen
	Haimatulehdus	Hyvin harvinainen
<b>Maksa ja sappi</b>	Sytolyttinen tai kolestaattinen maksatulehdus (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	Kutina	Yleinen
	Ihottuma	Yleinen
	Nokkosihottuma (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen
	Kasvojen, raajojen, huulien, limakalvojen, kielen, äänielimen ja/tai kurkunpään turpoaminen (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen
	Valoyliherkkyysreaktiot	Melko harvinainen*
	Pemfigoidi	Melko harvinainen*
	Liikahikoilu	Melko harvinainen
	Psoriaasin paheneminen	Harvinainen*
	Erythema multiforme	Hyvin harvinainen
<b>Luusto, lihakset ja</b>	Lihaskouristukset	Yleinen

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
sidekudos	Nivelkipu	Melko harvinainen*
	Lihaskipu	Melko harvinainen*
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	Hyvin harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriö	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus	Yleinen
	Rintakipu	Melko harvinainen*
	Huonovointisuus	Melko harvinainen*
	Perifeerinen turvotus	Melko harvinainen*
	Kuume	Melko harvinainen*
Tutkimukset	Veren ureapitoisuuden nousu	Melko harvinainen*
	Veren kreatiniinipitoisuuden nousu	Melko harvinainen*
	Veren bilirubiinipitoisuuden nousu	Harvinainen
	Maksaentsyymipitoisuuksien nousu	Harvinainen
Vammat ja myrkytykset	Kaatuminen	Melko harvinainen*

\* Yleisyys on laskettu kliinisissä tutkimuksissa havaittujen spontaanisti raportoitujen haittavaikutusten perusteella

Muiden ACE:n estäjien käytössä on raportoitu antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriötä (SIADH). Antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriön katsotaan olevan hyvin harvinainen, mutta mahdollinen ACE:n estäjähoitoon, myös perindopriilihoitoon, liittyvä haittavaikutus.

#### Kliiniset tutkimukset:

EUROPA-tutkimuksen satunnaistetun jakson aikana kerättiin tiedot vain vakavista haittavaikutuksista. Vakavia haittavaikutuksia ilmeni potilailla harvoin: 16 (0,3 %) potilaalla 6122 perindopriilihoitoa saaneesta potilaasta ja 12 (0,2 %) potilaalla 6107 lumelääkettä saaneesta potilaasta. Perindopriililla hoidetuista potilaista kuudella havaittiin liiallista verenpaineen laskua, kolmella angioedeemaa ja yhdellä äkillinen sydämenpysähdys. Tutkimuksen keskeytti yskän, liiallisen verenpaineen laskun tai muun perindopriiliherkkyyden takia suurempi osa perindopriilihoitoon satunnaistetuista potilaista (6,0 %, n = 366) verrattuna lumehoitoon satunnaistettuihin potilaisiin (2,1 %, n = 129).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta ihmisille on vain niukasti tietoa. ACE:n estäjien yliannostukseen liittyviä oireita voivat olla matala verenpaine, verenkiertosokki, elektrolyyttitasapainon häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, sydämen tiheälyöntisyys, palpitaatio, sydämen harvalyöntisyys, huimaus, levottomuus ja yskä.

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -liuoksen antoa laskimoon. Mikäli potilaan verenpaine laskee, tulee hänet asettaa sokkiasentoon. Angiotensiini II –infuusiota ja/tai katekoliamiinien antoa laskimoon voidaan myös harkita, jos niitä on saatavilla. Perindopriili voidaan poistaa verenkierrasta hemodialyysillä (ks. kohta 4.4). Sydämentahdistusta voidaan käyttää hoitoon reagoimattoman sydämen harvalyöntisyyden hoitoon. Elintoimintoja ja seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinitasoa tulee seurata jatkuvasti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ACE:n estäjät, ATC-koodi: C09A A04

#### **Vaikutusmekanismi**

Perindopriili on angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE) estäjä, joka muuttaa angiotensiini I:tä verisuonia supistavaksi aineeksi, angiotensiini II:ksi. Konvertaasientsyymi eli kinaasi on eksopeptidaasi, joka mahdollistaa angiotensiini I:n muuntumisen verisuonia supistavaksi angiotensiini II:ksi sekä verisuonia laajentavan bradykiniinin hajoamisen inaktiiviseksi heptapeptidiksi. ACE:n eston vaikutuksesta plasman angiotensiini II - pitoisuus laskee, mistä seuraa plasman lisääntynyt reniiniaktiivisuus (negatiivinen vaikutus reniinin vapautumiseen estyy) ja aldosteronin erityksen väheneminen. Koska ACE inaktivoi bradykiniiniä, ACE:n esto johtaa myös verenkierrossa olevan ja paikallisen kallikreini-kiniinijärjestelmän aktiivisuuden lisääntymiseen (ja siten myös prostaglandiinijärjestelmän aktivoitumiseen). On mahdollista, että ACE:n estäjien vaikutus perustuu osaksi tähän mekanismiin ja siitä johtuu myös osittain ACE:n estäjien tietyt haittavaikutukset (esim. yskä).

Perindopriilin vaikutukset perustuvat sen aktiiviseen metaboliittiin, perindopriilaattiin. Muilla metaboliiteilla ei ole ACE:n estovaikutusta in vitro.

#### **Kliininen teho ja turvallisuus**

##### Hypertensio

Perindopriili on tehokas kaikenasteisen matalan verenpaineen hoitoon: lievän, kohtalaisen ja vaikean hypertension hoitoon. Sekä systolinen että diastolinen verenpaineen aleneminen on havaittavissa sekä makuuasennossa että seisoma-asennossa.

Perindopriili vähentää ääreisverenkierron vastusta ja alentaa näin verenpainetta. Perifeerinen veren virtaus lisääntyy vaikuttamatta sydämen syketaajuuteen.

Munuaisten verenkierto tavallisesti lisääntyy, kun taas glomerulusfiltraatio (GFR) pysyy yleensä muuttumattomana.

Verenpainetta alentava vaikutus on voimakkaimmillaan 4-6 tuntia yksittäisen annoksen jälkeen ja kestää vähintään 24 tuntia. Jäännösvaikutus ennen seuraavaa vuorokausiannosta on noin 87-100% maksimivaikutuksesta.

Verenpaine alenee nopeasti. Hoitoon reagoiville potilaille normaali verenpaine saadaan kuukaudessa hoidon aloittamisesta eikä lääkkeen teho heikkene jatkuvassa käytössä.

Lääkehoidon keskeyttäminen ei johda kimmovaste- eli rebound-ilmioon.

Perindopriili vähentää sydämen vasemman kammion liikakasvua.

Perindopriililla on todettu verisuonia laajentava vaikutus ihmiseen. Se lisää isojen valtimoiden elastisuutta ja alentaa media:lumen -suhdetta pienissä valtimoissa.

Tiatsididiureetin liittämällä ACE:n estäjähoitoon on synergistinen vaikutus. Tämä yhdistelmä vähentää myös diureettilääkityksen aiheuttamaa hypokalemian riskiä.

##### Stabiilia sepelvaltimotautia sairastavat potilaat:

EUROPA – tutkimus oli neljän vuoden mittainen, kansainvälinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu, kliininen monikeskustutkimus.

Kaksitoistatuhattakaksisataakahdeksantoista (12218) iältään yli 18-vuotiasta potilasta satunnaistettiin siten, että he saivat joko 8 mg perindopriili-tert-butyylimiamiinia (joka vastaa 10 mg perindopriili-arginiinia) (n = 6110) tai lumelääkettä (n = 6108). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli näyttöä sepelvaltimotaudista, mutta ei kuitenkaan näyttöä sydämen vajaatoiminnan kliinisistä merkeistä. Potilaista kaikkiaan 90 %:lla oli aiemmin ollut sydäninfarkti ja/tai esiintynyt sepelvaltimon revaskularisaatiota. Suurin osa potilaista sai tutkimuslääkkeen

lisäksi tavanomaista hoitoa, kuten trombosyyttejä estävää lääkitystä, lipidejä alentavia lääkkeitä ja beetasalpaajia.

Tehoa osoittava pääkriteeri oli seuraavien tekijöiden yhteenlaskettu esiintyvyys: kuolleisuus sydän- ja verisuonitauteihin, ei-fataali sydäninfarkti ja/tai sydämenpysähdys, jonka jälkeen potilas pystyttiin elvyttämään. Hoito annoksella 8 mg perindopriili-tert-butyylimiinia (joka vastaa 10 mg perindopriili-arginiinia) kerran vuorokaudessa sai aikaan primaarivasteen absoluuttisen pienenemisen 1,9 %:lla (suhteellisen riskin pieneneminen 20 %:lla, luotettavuusväli 95 % [9,4; 28,6] –  $p < 0,001$ ).

Potilailla, joilla oli aiemmin ollut sydäninfarkti ja/tai revaskularisaatiota, ensisijaisen päätetapahtuman absoluuttinen riski pieneni 2,2 %:lla, joka vastaa suhteellisen riskin pienenemistä 22,4 %:lla (luotettavuusväli 95 % [12,0; 31,6] –  $p < 0,001$ ) verrattuna lumelääkeryhmään.

#### Pediatriset potilaat:

Perindopriilin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Avoimessa ei-vertailevassa kliinisessä tutkimuksessa, joka tehtiin 62:lle iältään 2–15-vuotiaalle lapselle, joilla oli korkea verenpaine ja joiden glomerulusfiltraatio oli  $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , potilaille annettu keskimääräinen perindopriiliannos oli 0,07 mg/kg. Annos sovitettiin yksilöllisesti potilastietojen ja verenpainevasteen mukaan siten, että enimmäisannos oli 0,135 mg/kg/vrk.

59 potilasta oli mukana tutkimuksessa kolmen kuukauden mittaisen tutkimusjakson loppuun saakka, ja 36 potilasta oli mukana tutkimuksen jatko-osan loppuun saakka eli heitä seurattiin vähintään 24 kuukauden ajan (keskimääräinen tutkimuksen kesto: 44 kuukautta).

Systolinen ja diastolinen verenpaine pysyivät vakaina tutkimukseen ottamisesta aina viimeiseen mittaukseen asti potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet muuta verenpainelääkitystä, ja alenivat aiemmin hoitamattomilla potilailla.

Yli 75 %:lla lapsista systolinen ja diastolinen verenpaine olivat 95. prosenttipisteen alapuolella viimeisellä mittauskerralla.

Turvallisuus oli perindopriilin tunnetun turvallisuusprofiilin mukainen.

#### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoa koskevat kliiniset tutkimuksista saadut tiedot:

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan.

Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints,) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyyppin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia

(hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Nielty perindopriili imeytyy nopeasti ja maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on 1 tunti.

Perindopriili on aihiolääke. Noin 27 % imeytyneestä perindopriiliannoksesta siirtyy verenkiertoon muuntuneena aktiiviseksi metaboliitiksi, perindopriilaatiksi. Perindopriilaatin lisäksi perindopriililla on 5 inaktiivista metaboliittia. Perindopriilaatin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan 3-4 tunnin kuluessa.

Koska ruoka vähentää perindopriilaatin muodostumista ja siten biologista hyväksikäytettä vyyttä, perindopriiliarginiinitabletit tulisi ottaa kerran vuorokaudessa aamulla ennen aamupalaa.

Perindopriiliannoksen ja ja plasmassa saavutettavan pitoisuuden välillä on havaittu olevan lineaarinen suhde.

### Jakautuminen

Vapaan perindopriilaatin jakaantumistilavuus on noin 0,2 l/kg. Perindopriilista sitoutuu 20 % plasman proteiineihin, pääasiassa angiotensiinikonvertaasientsyymiin. Sitoutuminen riippuu pitoisuudesta.

### Eliminaatio

Perindopriilaatti poistuu elimistöstä virtsan mukana ja sitoutumattoman osan puoliintumisaika on noin 17 tuntia. Steady-state –tila saavutetaan 4 vuorokauden kuluessa.

### Erityisryhmät

Perindopriilaatin eliminaatio on tavallista hitaampaa, jos lääkettä käyttää vanhus tai henkilö, jolla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annos tulee säätää vajaatoiminnan asteen mukaan (kreatiniinipuhdistuma).

Perindopriilaatin dialyysipuhdistuma on 70 ml/min.

Maksakirroosi vaikuttaa perindopriilin kinetiikkaan: perindopriilin maksapuhdistuma on vähentynyt puoleen. Perindopriilaatin muodostuminen ei kuitenkaan vähene ja sen vuoksi annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen toksisuutta koskevissa tutkimuksissa (rotta ja apina) haitat kohdistuivat munuaisiin, mutta vauriot olivat korjaantuvia.

Mutageenisia ominaisuuksia ei ole havaittu in vitro tai in vivo -tutkimuksissa.

Reproduktiotoksisuustutkimuksissa (rotat, hiiret, kanit ja apinat) ei havaittu merkkejä alkiotoksisuudesta tai teratogeenisuudesta. Angiotensiiniä konvertoivan entsyymien estäjillä on kuitenkin havaittu olevan haitallisia vaikutuksia sikiön kehitykseen raskauden loppuvaiheessa. Vaikutukset johtavat sikiökuolemaan ja synnynnäisiin vikoihin jyrsijöillä ja kaneilla: munuaisvaurioita ja syntymänaikaista ja -jälkeistä kuolleisuutta on havaittu. Uros- ja naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt.

Karsinogeenisuutta ei ole havaittu pitkäaikaisissa tutkimuksissa rotilla ja hiirillä.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

*Ydin:*

Laktoosimonohydraatti,



Magnesiumstearaatti,  
Maltodekstriini,  
Piidioksidi, kolloidinen, hydrofobinen,  
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A).

*Kalvopäällyste:*

Glyseroli,  
Hypromelloosi,  
Kupariklorofylliini,  
Makrogoli 6000,  
Magnesiumstearaatti,  
Titaanidioksidi.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna - Herkkä kosteudelle

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Valkoinen polypropyleenipurkki, jossa polyetyleenistä valmistettu annostelua helpottava välikansi ja kuivausainegeelin sisältävä valkoinen läpinäkymätön kansi.

Laatikko sisältäen 5, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 (60 tai 2 purkkia, joissa 30 tablettia), 84 (84 tai 3 purkkia, joissa 28 tablettia), 90 (90 tai 3 purkkia, joissa 30 tablettia), 100 (100 tai 2 purkkia, joissa 50 tablettia), 120 (120 tai 4 purkkia, joissa 30 tablettia) tai 500 (500 tai 10 purkkia, joissa 50 tablettia) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Ranska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

20314

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

03.04.2006

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.02.2019