

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, MYYNTILUVAN HALTIJOISTA,
LÄÄKEMUODOSTA, VAHVUUKSISTA, ANTOREITISTÄ JÄSENVALTIOISSA**

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Itävalta	Servier Austria GmbH	COVERSUM	2 mg	Tabletit	Suun kautta
Itävalta	Servier Austria GmbH	COVERSUM	4 mg	Tabletit	Suun kautta
Belgia	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Tabletit	Suun kautta
Belgia	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Tabletit	Suun kautta
Tanska	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletit	Suun kautta
Tanska	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletit	Suun kautta
Suomi	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletit	Suun kautta
Suomi	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletit	Suun kautta
Ranska	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletit	Suun kautta
Ranska	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletit	Suun kautta
Saksa	Les Laboratoires Servier	COVERSUM COR	2 mg	Tabletit	Suun kautta
Saksa	Les Laboratoires Servier	COVERSUM	4 mg	Tabletit	Suun kautta
Kreikka	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	2 mg	Tabletit	Suun kautta
Kreikka	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	4 mg	Tabletit	Suun kautta
Islanti	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletit	Suun kautta
Islanti	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletit	Suun kautta

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Irlanti	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletit	Suun kautta
Irlanti	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletit	Suun kautta
Italia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletit	Suun kautta
Luxemburg	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Tabletit	Suun kautta
Luxemburg	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Tabletit	Suun kautta
Alankomaat	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletit	Suun kautta
Alankomaat	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletit	Suun kautta
Norja	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletit	Suun kautta
Norja	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletit	Suun kautta
Portugali	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	2 mg	Tabletit	Suun kautta
Portugali	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	4 mg	Tabletit	Suun kautta
Espanja	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletit	Suun kautta
Ruotsi	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletit	Suun kautta
Ruotsi	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletit	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletit	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletit	Suun kautta

LIITE II

EMEAN ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO COVERSILIN JA MUIDEN NIMIEN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA (ks. liite I)

Coversyl ja muut nimet sisältävät perindopriilia, tunnettua tehokasta angiotensiinikonvertaasin estäjää (ACE-I), jota on myyty Ranskassa vuodesta 1988 alkaen nimellä Coversyl 2 ja 4 mg, sekä koko Euroopan unionissa ja maailmanlaajuisesti yli kymmenessä maassa, mukaan luettuina Yhdysvallat ja Japani. Perindopriilin käyttöaihe on tällä hetkellä ”*hypertension ja oireisen sydämen vajaatoiminnan hoito*”.

Taustatietoja keskinäisen tunnustamismenettelyn mukaisesta tyyppin II muutoshakemuksesta

Keskinäisessä tunnustamismenettelyssä toimitetussa tyyppin II muutoshakemuksesta koskevissa alkuperäisissä asiakirjoissa (FR/H/246/01-02/001) hakija esitti seuraavaa käyttöaihetta:

”Stabiili sepelvaltimotauti: sydän- ja verisuonitapahtumien riskin vähentäminen potilailla, joilla on stabiili sepelvaltimotauti”.

Tämä sanamuoto perustui EUROPA-tutkimuksessa havaittuun 20 %:n (95 %:n luottamusväli (CI) [9,4; 28,6] $p=0,0003$) ensisijaisen yhdistetyn päätepisteen - eli sydän- ja verisuonikuolleisuuden, muun kuin kuolemaan johtavan sydäninfarktin tai onnistuneesti elvytetyn sydämenpysähdyksen - suhteellisen riskin merkittävään vähenemiseen. Perindopriilin hyödyllinen vaikutus havaittiin ensisijaisen yhdistetyn päätepisteen kaikissa yksittäisissä osatekijöissä, vaikka ainoastaan ”muun kuin kuolemaan johtavan sydäninfarktin” riskin väheneminen oli tilastollisesti merkittävä.

Lopullisessa (14.2.2005 päivätyssä) arviointikertomuksessa viitejäsenvaltion ehdottama käyttöaihe oli rajoitettu **”Sydäninfarktin uusiutumisen riskin vähentämiseen potilailla, joilla on aikaisemmin ollut sydäninfarkti”** ottaen huomioon sen, että riskin vähenemä osoitettiin vain ensisijaisen päätepisteen ”muuta kuin kuolemaan johtavaa sydäninfarktia” koskevan osatekijän osalta ja että perindopriilin vaikutus osoitettiin selvästi vain potilailla, joilla oli aikaisemmin ollut sydäninfarkti. Hakija lähetti sen jälkeen 23.2.2005 kaikille jäsenvaltioille muistion, jossa todettiin, että viitejäsenvaltion ehdottama käyttöaihe ei ollut hyväksyttävä ja että tulisi hyväksyä laajempi, tutkimuksen väestöryhmää kuvaava käyttöaihe, nimittäin:

”Stabiili sepelvaltimotauti: sydäntapahtumien riskin vähentäminen potilailla, joilla on aikaisemmin ollut sydäninfarkti ja/tai joille on suoritettu sydämen revaskularisaatio”.

Useat osallistuvat jäsenvaltiot (CMS) hyväksyivät tämän käyttöaiheen. Keskinäisen tunnustamismenettelyn loppuvaiheessa osallistuvilla jäsenvaltioilla oli ristiriitaa käyttöaiheen sanamuodosta, joka kuvaisi riittävästi EUROPA-tutkimuksen tietoja. Alankomaat teki CHMP:lle välimiesmenettelyä koskevan virallisen lausuntopyynnön 17.3.2005. CHMP hyväksyi seuraavan kysymysluettelon huhtikuussa 2005:

1.- Hakijan tulisi perustella ehdotettua käyttöaihetta EUROPA-tutkimuksen tulosten ja asiaan kuuluvan muita angiotensiinikonvertaasin estäjiä koskevan julkaistun kirjallisuuden perusteella niiden potilaiden osalta, jotka tulisi sisällyttää käyttöaiheeseen, sekä hoidon tavoitteet. Hakijan tulisi keskittyä erityisesti potilaisiin, joille on aikaisemmin suoritettu sydämen revaskularisaatio, mutta joilla ei ole ollut sydäninfarktia, koska tämä väestöryhmä on heterogeeninen vaurioiden vakavuuden, revaskularisaatiotekniikan ja samanaikaisten hoitojen osalta. Tämän väestöryhmän tulokset ovat vähemmän vakuuttavia, ja ennen kuin tämä potilasryhmä voidaan sisällyttää käyttöaiheen sanamuotoon, saatetaan tarvita pidemmälle menevää riskin erittelyä.

2.- Toinen kysymys koskee sitä, voiko hyödyllinen vaikutus ulottua sydäninfarktien vähentämisen lisäksi myös sydäntapahtumien vähentämiseen. Ensisijaisen päätepisteen eri osatekijöiden välillä todettiin yhdenmukaisuutta, vaikka vain sydäninfarktin estäminen oli merkittävää. Sydämen vajaatoiminnan esiintymisessä havaittiin merkittävää vaikutusta. Tämä seikka vaatii lisäkeskustelua.

Kliinisen vaikutuksen arviointi

Tarkasteltava käyttöaihe perustuu tuloksiin EUROPA-tutkimuksessa, joka on suunniteltu arvioimaan perindopriilin kykyä vähentää yhdistetyn päätepisteen riskiä sydän- ja verisuonikuolemalle, muun kuin kuolemaan johtavalle akuutille sydäninfarktille ja onnistuneesti elvytetylle sydämenpysähdykselle potilailla, joilla on stabiili sepelvaltimotauti, mutta joilla ei ole osoitettu sydämen vajaatoimintaa. Tulokset osoittivat, että hoito perindopriililla kerran päivässä aiheutti ensisijaisen päätepisteen merkittävää absoluuttista vähenemää. Tämä hyöty oli tilastollisesti merkittävä yhdistetyn päätepisteen yhden osatekijän, muun kuin kuolemaan johtavan akuutin sydäninfarktin, osalta. Muiden kahden osatekijän osalta havaittiin myönteinen kehityssuunta, joka ei ollut tilastollisesti merkittävä.

Koska oletettiin, että se potilaiden alaryhmä, jolle on aikaisemmin suoritettu sydämen revaskularisaatio, mutta jolla ei ole ollut sydäninfarktia, olisi heterogeeninen vaurioiden vakavuuden, revaskularisaatiotekniikan ja samanaikaisten hoitojen osalta, hakijaa pyydettiin käsittelemään tätä seikkaa, jotta perusteltaisiin tämän erityisen potilasryhmän sisällyttäminen ehdotettuun käyttöaiheeseen.

Yritys on toimittanut tietoja, joiden mukaan tämä väestöryhmä ei ole niinkään heterogeeninen, vaan ainakin revaskularisaatiotekniikoiden ja samanaikaisten hoitojen osalta aivan vastaava kuin koko EUROPA-tutkimukseen sisältyvä väestöryhmä. Niiden potilaiden suurempi prosenttiosuus, joilla yksi tai useampi iso valtimo on supistunut vähintään 70 % (82,4 % vs. 60,5 %), osoittaisi vakavia sepelvaltimovaurioita siinä ryhmässä potilaita, joille on aikaisemmin suoritettu sydämen revaskularisaatio, mutta joilla ei ole ollut sydäninfarktia.

Hakijaa pyydettiin myös perustelemaan käyttöaihetta asiaan kuuluvan muita angiotensiinikonvertaasin estäjiä koskevan julkaistun kirjallisuuden tulosten perusteella niiden potilaiden osalta, jotka tulisi sisällyttää käyttöaiheeseen, sekä hoidon tavoitteiden osalta. On vaikea vertailla eri tutkimuksia, koska niissä on eri perusjoukko ja eri päätepiisteet. Hakija on kuitenkin yrittänyt tarkastella kahden tutkimuksen (PEACE ja HOPE) tuloksia. Näissä tutkimuksissa oli mukana potilaita, joilla oli stabiili sepelvaltimotauti ja normaali ejektiofraktio. HOPE- ja PEACE-tutkimusten tulokset näyttävät tukevan EUROPA-tutkimuksessa havaittua perindopriilin hyödyllistä vaikutusta potilailla, joilla on keskimääräinen tai suuri sydäntapahtumien riski. Näihin potilasryhmiin voisivat kuulua ne potilaat, joille on aikaisemmin suoritettu revaskularisaatio.

Hakijaa pyydettiin myös perustelemaan perindopriilin hyödyllinen vaikutus sen lisäksi, että se vähentää sydäninfarkteja. Vaikka yhdistetyn päätepisteen kolmesta osatekijästä kahdelle ei ollut osoitettu tilastollisesti merkittävää hyötyä tapausten pienemmän lukumäärän vuoksi, havaittiin myönteinen suuntaus perindopriilin eduksi. Myös toissijaisissa muuttujissa havaittiin vastaavuutta, ja osoitettiin myös merkittävä vaikutus sydämen vajaatoiminnan esiintymiseen koko perusjoukossa.

CHMP uskoo, että tilastollisesti merkittävän eron puuttuminen kahdessa EUROPA-tutkimuksen yhdistetyn päätepisteen kolmesta osatekijästä ei ole peruste rajoittaa käyttöaihetta yksittäiseen osatekijään, koska näille kahdelle osatekijälle on havaittu positiivinen ja täysin yhtäpitävä kehityssuunta. Koska myös toissijaisten muuttujien osalta on osoitettu vastaavuus, on perusteltua laajentaa käyttöaihetta ”sydäninfarktien vähentämisestä” ”sydäntapahtumien vähentämiseen”, jolloin sanamuoto kattaa potilaat, joilla on aikaisemmin ollut sydäninfarkti ja/tai joille on suoritettu sydämen revaskularisaatio. Tämä sanamuoto olisi yleisen CHMP:n menettelytavan mukainen, mitä tulee tuotteisiin, joiden osalta käytetään yhdistettyjä päätepiisteitä tehon arvioimiseksi.

Yllä esitetyn perusteella CHMP:n päätelmä on, että annetut tiedot tukevat riittävästi ehdotettua Coversylin käyttöaihetta ”*Stabiili sepelvaltimotauti: sydäntapahtumien riskin vähentäminen potilailla, joilla on aikaisemmin ollut sydäninfarkti ja/tai joille on suoritettu sydämen revaskularisaatio*”.

Hyöty-/riskisuhdetta koskevat johtopäätökset

CHMP arvioi kokouksessaan 25.–28. heinäkuuta 2005 myyntiluvan haltijoiden esittämiä tehoa koskevia tietoja ja teki päätelmän, että on osoitettu, että Coversyl ja muut nimet ovat tehokkaita *sydäntapahtumien riskin vähentämisessä potilailla, joilla on stabiili sepelvaltimotauti ja joilla on aikaisemmin ollut sydäninfarkti ja/tai joille on suoritettu sydämen revaskularisaatio*.

CHMP suositteli tyyppin II muutoshakemuksen mukaisen käyttöaiheen laajentamisen hyväksymistä.

VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET

Ottaen huomioon seuraavaa:

- CHMP arvioi Coversylia ja muita nimiä (ks. liite I) koskevan lausuntopyynnön, joka oli tehty komission asetuksen (EY) No 1084/2003 6 artiklan 12 kohdan mukaisesti.

- Myyntiluvan haltija on ottanut valmisteyhteenvedossa käyttöön CHMP:n ehdottaman tekstin:

- on ehdotettu, että kohtaan 4.1 lisätään seuraava käyttöaihe:

”Stabiili sepelvaltimotauti: sydäntapahtumien riskin vähentäminen potilailla, joilla on aikaisemmin ollut sydäninfarkti ja/tai joille on suoritettu revaskularisaatio”.

- Annostusta kohdassa 4.2 on päivitetty seuraavasti:

Stabiili sepelvaltimotauti:

COVERSYL-valmisteen alkuannostuksen tulisi olla 4 mg kerran päivässä kahden viikon ajan, sitten annosta tulisi lisätä 8 mg:ksi kerran päivässä munuaisten toiminnan mukaan ja edellyttäen, että 4 mg:n annos on hyvin siedetty.

Ikääntyneiden potilaiden tulisi saada 2 mg kerran päivässä yhden viikon ajan, sitten 4 mg kerran päivässä seuraavan viikon ajan, ennen kuin annosta lisätään 8 mg:ksi kerran päivässä munuaisten toiminnan mukaan (ks. taulukko 1 ”Annoksen sovittaminen munuaisten vajaatoiminnassa”). Annosta tulisi lisätä vain, jos aikaisempi annos on hyvin siedetty.

- Kohtaan 4.4 on lisätty varoitus:

Stabiili sepelvaltimotauti:

Jos perindopriilihoidon ensimmäisen kuukauden aikana esiintyy epästabiili (vakavampi tai lievempi) angina pectoris -kohtaus, tulisi ennen hoidon jatkamista suorittaa huolellinen hyöty-riskisuhteen arviointi.

- Kohtaan 4.8 on lisätty seuraava kuvaus havaituista haittavaikutuksista:

Kliiniset kokeet:

EUROPA-tutkimuksen satunnaistetun jakson aikana koottiin vain vakavia haittavaikutuksia, joita oli muutamilla potilailla: 16 potilaalla (0,3 %) 6 122:sta perindopriilia saaneesta potilaasta ja 12 potilaalla (0,2%) 6 107:stä lumelääkettä saaneesta potilaasta. Perindopriililla hoidetuista potilaista kuudella havaittiin hypotensio, kolmella potilaalla angioödeema ja yhdellä äkillinen sydämenpysähdys. Yskän, hypotension tai muun sietokyvyttömyyden takia tutkimuksesta poistettiin useampia perindopriilia kuin lumelääkettä saaneita potilaita: 6,0 % (n=366) vs. 2,1 % (n=129).

- Kohtaa 5.1 on päivitetty niin, että se sisältää seuraavat EUROPA-tutkimuksen tulokset:

Potilaat, joilla on stabiili sepelvaltimotauti:

EUROPA-tutkimus oli monen keskuksen välinen kansainvälinen satunnaistettu lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus, joka kesti neljä vuotta.

Kaksitoistatuhatta kaksisataakahdeksantoista (12 218) yli 18-vuotiaasta potilasta satunnaistettiin saamaan 8 mg perindopriilia (n=6 110) tai lumelääkettä (n=6 108).

Tutkimuksen väestöryhmällä oli näyttöä sepelvaltimotaudista mutta ei näyttöä sydämen vajaatoiminnan kliinisistä oireista. Kaikkiaan 90 %:lla potilaista oli aikaisemmin ollut sydäninfarkti ja/tai heille oli aikaisemmin suoritettu sydämen revaskularisaatio. Useimmat potilaista saivat tutkittavaa lääkettä tavanomaisen hoidon lisäksi, johon kuuluivat verihiutaleinhibiitorit, lipidejä alentavat aineet ja beetasalpaajat.

Tehon tärkein kriteeri olivat sydän- ja verisuonikuolleisuus, muu kuin kuolemaan johtava sydäninfarkti ja/tai onnistuneesti elvytetty sydämenpysähdys yhdessä. Hoito 8 mg:lla perindopriilia kerran päivässä aiheutti ensisijaisen päätepisteen merkittävän absoluuttisen vähenemisen 1,9 %:lla (suhteellisen riskin vähenemän 20 %, 95 % CI [9,4; 28,6] – p<0,001).

Potilailla, joilla on aikaisemmin ollut sydäninfarkti ja/tai joille on suoritettu sydämen revaskularisaatio, havaittiin lumelääkkeeseen verrattuna ensisijaisen päätepisteen absoluuttinen vähentyminen 2,2 %, joka vastaa 22,4 %:n suhteellisen riskin vähenemää (95 % CI [12,0; 31,6] – p<0,001).

- Käyttöaiheen laajentamisesta johtuvia epäsuotuisia turvallisuuteen liittyviä löydöksiä ei ole havaittu.
- Tämän johdosta CHMP katsoi, että edellä mainitun käyttöaiheen laajentamisen hyöty-/riskisuhde on suotuisa.

CHMP on suositellut myyntilupien muutoksen myöntämistä Coversylille ja muille nimille (ks. liite I), joiden valmisteyhteenvedo on liitteessä III.

LIITE III
VALMISTEYHTEENVETO

LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<COVERSYL ja muut nimet (ks. liite 1)> <vahvuus> tabletti

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]>

VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

<COVERSYL ja muut nimet> 2 mg:

2 mg perindopriilin tertiääristä butyyliamiinisuolaa, joka vastaa 1,669 mg perindopriilia.

Yksi tabletti sisältää:

2 mg perindopriilin tertiääristä butyyliamiinisuolaa, joka vastaa 1,669 mg perindopriilia.

<[täytetään kansallisesti]>

Apuaineet, ks. kohta 6.1.

LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

<[täytetään kansallisesti]>

KLIINISET TIEDOT

Käyttöaiheet

Hypertensio

Hypertension hoito.

Sydämen vajaatoiminta

Oireisen sydämen vajaatoiminnan hoito.

Stabiili sepelvaltimotauti

Sydämen toimintahäiriöiden riskin vähentäminen potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt sydäninfarkti ja/tai revaskularisaatiota.

Annostus ja antotapa

<COVERSYL ja muut nimet>-tabletit suositellaan otettavaksi kerran päivässä aamuisin ennen aamupalaa.

Annos määritellään jokaiselle potilaalle yksilöllisesti ottaen huomioon hoidon vaikutus verenpaineeseen (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Kohonnut verenpaine:

<COVERSYL ja muut nimet>-valmistetta voidaan käyttää joko yksinään tai yhdistettynä johonkin toiseen verenpainetta alentavaan valmisteeseen.

Suositeltu aloitusannos on 4 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 2mg.

Annos voidaan nostaa kuukauden hoidon jälkeen 8 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Verenpaineen laskua voi esiintyä <COVERSYL ja muut nimet>-hoidon alussa, erityisesti potilailla, jotka saavat samanaikaisesti diureettilääkitystä. Tällaisissa tapauksissa suositellaan erityistä huolellisuutta, koska näillä potilailla voi olla suola- tai nestevajausta. Diureettilääkitys pitäisi lopettaa 2-3 päivää ennen <COVERSYL ja muut nimet>-hoidon aloittamista, mikäli mahdollista (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Hypertensiopotilailla, joiden diureettilääkitystä ei voida keskeyttää, <COVERSYL ja muut nimet>-hoito tulee aloittaa 2 mg annoksella, munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumtasoa tulee seurata.. Seuraava <COVERSYL ja muut nimet>-annos tulee määrittellä yksilöllisesti hoidon vasteen mukaan. Tarvittaessa diureettilääkitystä voidaan jatkaa. Iäkkäämmillä potilailla aloitusannos on 2 mg, annosta nostetaan asteittain 4 mg:aan kuukauden kuluttua ja tarvittaessa 8 mg:aan munuaistoiminnasta riippuen (katso alla oleva taulukko).

Sydämen vajaatoiminta

Suosittelaa, että <COVERSYL ja muut nimet> aloitetaan lääkärin seurannassa, yleensä yhdistelmähoitona kaliumia säästämättömän diureetin ja/tai digoksiinin ja/tai beetasalpaajan kanssa. Suositeltu aloitusannos on 2 mg vuorokaudessa, aamuisin. Annosta nostetaan 2 mg kerrallaan vähintään 2 viikon välein 4 mg:aan. Annoksen nostamisen pitää perustua potilaan yksilölliseen hoitovasteeseen.

<COVERSYL ja muut nimet>-hoito tulee aloittaa huolellisessa seurannassa potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta tai jotka kuuluvat riskiryhmään (potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja taipumus elektrolyyttitasapainon häiriöihin tai potilaat, jotka saavat samanaikaisesti diureettilääkitystä ja/tai verisuonia laajentavaa lääkitystä) (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Jos potilaalla on alttius oireiseen alhaiseen verenpaineeseen esim. jos hänellä on suolavajaus, johon voi liittyä hyponatremia, hypovolemia tai voimakas diureettilääkitys, tulisi nämä hoitaa ennen <COVERSYL ja muut nimet>-hoidon aloittamista. Verenpainetta, munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumia on seurattava huolellisesti ennen hoitoa ja sen aikana (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Stabiili sepelvaltimotauti

<COVERSYL ja muut nimet> tulisi aloittaa annoksella 4 mg kerran vuorokaudessa kahden viikon ajan. Tämän jälkeen annosta voidaan suurentaa 8 mg:aan kerran vuorokaudessa riippuen munuaisten toiminnasta ja edellyttäen, että 4 mg:n annos on hyvin siedetty. Iäkkäille potilaille hoito tulisi aloittaa annoksella 2 mg kerran vuorokaudessa viikon ajan, jonka jälkeen 4 mg kerran vuorokaudessa seuraavan viikon ajan, ennen kuin annos suurennetaan 8 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.

Annoksen sovittaminen munuaisten vajaatoiminnassa

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annos säättää kreatiniinipuhdistuman mukaan, kuten alla olevassa taulukossa 1 on määritelty.

Taulukko 1: Annoksen sovittaminen munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Suosittelu annos
≥60	4 mg vuorokaudessa
30-60	2 mg vuorokaudessa
15-30	2 mg joka toinen päivä
Hemodialyysipotilaat*	2 mg dialyysipäivänä
<15	

* Perindopriilaatin dialyysipuhdistuma on 70 ml/min. Hemodialyysipotilaiden tulee ottaa <COVERSYL ja muut nimet>-annos dialyysin jälkeen.

Annoksen sovittaminen maksan vajaatoiminnassa

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen maksan vajaatoiminnassa (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja kohta 5.2 Farmakokinetiikka).

Käyttö lapsille

Valmisteen tehoa ja turvallisuutta lapsille ei ole määritelty. Tämän vuoksi käyttöä lapsille ei suositella.

Vasta-aiheet

- Yliherkkyys perindopriilille, jollekin valmisteen sisältämälle apuaineelle tai muille ACE:n estäjille
- Aikaisempaan ACE:n estäjähoitoon liittynyt angioödeema (turvotus)
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioödeema
- Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohta 4.6 Raskaus ja imetys).

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 lääkeyhdistelmän 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 reniiniin riippuvainen hypertensio (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutuksen muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset ja kohta 4.8. Haittavaikutukset). 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 ja muut nimet>-hoidon aloittamista tulee seurata tarkoin ja annos tulee säätää huolellisesti, jos potilaalla on alttius oireiseen alhaiseen verenpaineeseen (ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa ja 4.8 Haittavaikutukset). Annos tulee säätää huolellisesti ja hoidon aloittamista tulee seurata tarkoin myös, jos potilaalla on iskeeminen sydän- tai aivoverenkiertosaigus, sillä voimakas verenpaineen lasku voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivoverenkiertohäiriön.

Jos verenpaine laskee liian alas, potilas pitää asettaa selälleen makaamaan. Tarvittaessa tulee antaa fysiologista natriumkloridiliuosta 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 alhainen verenpaine, <COVERSYL ja muut nimet> voi laskea verenpainetta entisestään. Tämä on ennakoitavissa oleva vaikutus, eikä hoidon keskeyttämiseen ole yleensä aihetta. Jos alhainen verenpaine muuttuu oireiseksi, <COVERSYL ja muut nimet>-annosta tulee alentaa tai hoito keskeyttää.

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma / hypertrofinen kardiomyopatia

<COVERSYL ja muut nimet>-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 Annostus ja antotapa).

Kaliumtason ja kreatiniinin seuraaminen ovat osa munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden hoitoa (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset).

Potilailla, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta, ACE:n estäjähoidon 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 munuainen 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 ja muut nimet>-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 ja muut nimet>-hoidon aloittamisen jälkeen.

Eräillä korkeasta verenpaineesta kärsivillä potilailla, joilla ei ole aiempaa munuaisvaltimotautia, voi COVERSYL-hoidon vaikutuksesta veren ureapitoisuus ja seerumin kreatiniinitaso hiukan nousta palautuvasti, varsinkin jos potilaalla on lisäksi diureettilääkitys. Tämä on kuitenkin todennäköisempää, jos potilaalla on aiemmin ollut munuaisten vajaatoimintaa. Näissä tilanteissa COVERSYL-annosta tai diureettilääkeannosta tulee alentaa tai hoito keskeyttää.

Hemodialyysipotilaat

Anafylaktisia reaktioita on raportoitu ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla, joita on dialysoitu korkeavirtauskalvoilla. Näissä tapauksissa on suositeltavaa käyttää toisenlaista dialyysikalvoa tai toisentyypistä verenpainelääkettä.

Munuaisensiirto

<COVERSYL ja muut nimet>-valmisteen käytöstä potilaille, joille on lähiaikoina tehty munuaisensiirto, ei ole kokemusta.

Yliherkkyys/angioödeema

ACE:n estäjähoitoa (mukaan lukien <COVERSYL ja muut nimet>) saaneilla potilailla on raportoitu harvoin kasvojen, raajojen, limakalvojen, kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään angioödemaa (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset). Tämä voi ilmetä missä vaiheessa hoitoa tahansa. Näissä tapauksissa <COVERSYL ja muut nimet>-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.

Angioödeema, 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.

ACE:n estäjät aiheuttavat angioödemaa muita useammin mustaihoisille potilaille.

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

Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin yhteydessä

Dekstraanisulfaatin kanssa tehdyn LDL-afereesin aikana on harvoin raportoitu henkeä uhkaavia anafylaktoidisia reaktioita ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla. Nämä reaktiot on voitu välttää keskeyttämällä ACE:n estäjähoito ennen jokaista afereesia.

Yliherkkyysreaktiot siedätyshoidon aikana

ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla on raportoitu yliherkkyysreaktioita siedätyshoidon aikana (esim. pistiäisen myrkky). Näillä potilailla yliherkkyysreaktiolta välttyttiin, 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 estäjähoidossa olevalla potilaalla ilmenee keltaisuutta tai maksaentsyymien merkittävää

nousua, pitää ACE:n estäjähoito lopettaa ja potilaan tilaa seurata (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset).

Neutropenia, agranulosytoosi, trombositopenia, anemia

ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla on raportoitu neutropeniaa, agranulosytoosia, trombositopeniaa ja anemiaa. Neutropeniaa esiintyy kuitenkin harvoin potilailla, joilla on normaali maksan toiminta eikä muita riskitekijöitä ole. Perindopriilia tulee käyttää varoen potilailla, joilla 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 voimakasaan antibioottihoito ei tehoa. Jos perindopriilia käytetään näille potilaille, tulee veren valkosolujen määrää seurata säännöllisesti ja potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos merkkejä tulehduksesta ilmenee.

Rotu

ACE:n estäjät aiheuttavat angioödeemaa muita yleisemmin mustaihaisille potilaille.

Kuten muidenkin ACE:n estäjien, perindopriilin verenpainetta alentava vaikutus voi olla heikompi mustaihaisilla potilailla kuin muilla. Tämä saattaa johtua alhaisen reniinitason yleisyydestä mustaihaisilla 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 huomioida, mikäli potilaalla esiintyy yskää.

Leikkaus/anestesia

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

Hyperkalemia

ACE:n estäjähoidon aikana (mukaan lukien <COVERSYL ja muut nimet>) on joillakin potilailla raportoitu seerumin kaliumtason nousua. Hyperkalemia voi kehittyä erityisesti seuraaviin ryhmiin kuuluville potilaille: munuaisten vajaatoiminta, huonossa hoitotasapainossa olevat diabeetikot, samanaikaisesti kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisä- tai kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita käyttävät potilaat tai potilaat, jotka käyttävät lääkkeitä, jotka kohottavat seerumin kaliumpitoisuutta (esim. hepariini). Mikäli edellä mainittujen valmisteiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä, tulee seerumin kaliumpitoisuutta seurata säännöllisesti.

Diabetespotilaat

Oraalisia diabeteslääkkeitä tai insuliinia saavien potilaiden verensokeritasoa tulee seurata tarkoin kuukauden ajan ACE:n estäjähoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset, diabeteslääkkeet).

Litium

Perindopriilin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet

Perindopriilin ja kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien ja kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden samanaikaista käyttöä ei yleisesti ottaen suositella (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Raskaus ja imetys

(Ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet ja 4.6 Raskaus ja imetys).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Diureetit

Diureettilääkitystä saavien potilaiden verenpaine voi laskea liikaa ACE:n estäjähoidon jälkeen, erityisesti jos potilaalla on neste- tai suolavajaus. Alhaisen verenpaineen todennäköisyyttä voidaan vähentää keskeyttämällä diureettilääkitys ja lisäämällä suolan saantia ennen perindopriilihoidon aloittamista.

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet

Vaikkakin seerumin kaliumtaso pysyttelee yleensä viitealueella, voi hyperkalemiaa esiintyä joillakin perindopriilia saavilla potilailla. Kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktoni, triamtreeni ja amiloridi), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö voi johtaa seerumin kaliumtason merkittävään kohoamiseen. Tämän vuoksi näiden käyttö samanaikaisesti perindopriilin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos näitä käytetään samanaikaisesti todetun hypokalemian vuoksi, tulee seerumin kaliumtasoa seurata säännöllisesti.

Litium

ACE:n estäjien ja litiumin samanaikaisen käytön seurauksena on raportoitu palautuvaa seerumin litiumtason nousua ja litiummyrkytystä. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi myös aiheuttaa tai lisätä edelleen ACE:n estäjien aiheuttaman litiummyrkytyksen todennäköisyyttä. Perindopriilin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella, mutta mikäli yhdistelmä katsotaan välttämättömäksi, tulee seerumin litiumtasoa seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID), mukaan lukien aspiriini annoksella $\geq 3\text{g/päivä}$

Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käyttö voi heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Lisäksi näiden yhteiskäyttö voi aiheuttaa seerumin kaliumtason nousua ja munuaisten vajaatoimintaa. Nämä vaikutukset ovat yleensä palautuvia. Harvoin on raportoitu äkillistä munuaisten vajaatoimintaa, erityisesti potilailla, joilla munuaisten toiminta voi olla heikentynyt, kuten vanhuksilla tai kuivumisesta kärsivillä potilailla.

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.

Diabeteslääkkeet

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että ACE:n estäjien ja diabeteslääkkeiden (insuliini, oraaliset diabeteslääkkeet) samanaikainen käyttö voi voimistaa verensokeritasoa laskevaa vaikutusta ja lisätä siten hypoglykemian vaaraa. Tämä vaikutus oli todennäköisempää ensimmäisten hoitoviikkojen aikana ja munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Asetyylisalisyylihappo, trombolyytit, beetasalpaajat, nitraatit

Perindopriilia voidaan käyttää samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon kanssa (mikäli asetyylisalisyylihappoa käytetään trombolyyttinä), trombolyyttien, beetasalpaajien ja/tai nitraattien kanssa.

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.

Raskaus ja imetys

Raskaus

<COVERSYL ja muut nimet>-valmistetta ei pidä käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Jos potilas tulee raskaaksi tai suunnittelee raskautta, tulee <COVERSYL ja muut nimet>-hoito vaihtaa toiseen mahdollisimman pian. ACE:n estäjillä ei ole tehty kontrolloituja tutkimuksia ihmisillä, mutta rajoitetun tapausmäärän perusteella ACE:n estäjät eivät näyttäisi aiheuttavan sikiön epämuodostumia alla kuvatulla tavalla raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Perindopriili on vasta-aiheinen raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana. Pitkäaikainen ACE:n estäjän käyttö raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana on haitallista sikiölle (heikentynyt munuaisten toiminta, lapsiveden niukkuus, kallon luutumisen hidastuminen) ja vastasyntyneelle (munuaisten vajaatoiminta, alhainen verenpaine, hyperkalemia) (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Jos raskauden toisella kolmanneksella ja sen jälkeen potilas on altistunut perindopriilille, suositellaan, että sikiön kallo ja munuaistoiminta tarkistetaan ultraäänellä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö perindopriili äidinmaitoon. Tämän vuoksi perindopriilia ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana.

Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

<COVERSYL ja muut nimet> voi aiheuttaa väsymystä ja huimausta. Tämä tulee ottaa huomioon ajettaessa autoa ja käytettäessä koneita.

Haittavaikutukset

Seuraavanlaisia haittavaikutuksia on havaittu perindopriilihoidon yhteydessä. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaisesti seuraavasti:

Erittäin yleinen (>1/10), yleinen (>1/100, <1/10), melko harvinainen (>1/1000, <1/100), harvinainen (>1/10000, <1/1000) ja erittäin harvinainen (<1/10000) mukaan lukien yksittäisraportit.

Psykiatriset häiriöt:

Melko harvinainen: mieliala- tai unihäiriöt

Hermoston häiriöt:

Yleinen: päänsärky, pyöritys, huimaus, tuntoharha

Erittäin harvinainen: sekavuus

Silmäsairaudet:

Yleinen: näköhäiriö

Korva- ja sisäkorvahäiriöt:

Yleinen: korvien soiminen (tinnitus)

Sydän- ja verisuonistohäiriöt:

Yleinen: alhainen verenpaine ja siihen liittyvät vaikutukset

Erittäin harvinainen: rytmihäiriö, rintakipu, sydäninfarkti ja aivohalvaus riskiryhmään kuuluvilla potilailla mahdollisesti erittäin alhaisen verenpaineen vuoksi (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)

Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt:

Yleinen: yskä, hengenahdistus

Melko harvinainen: bronkospasmi

Erittäin harvinainen: eosinofiilinen keuhkokuume, nuha

Ruoansulatuskanavanhäiriöt:

Yleinen: pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, makuhäiriö, ruoansulatushäiriö, ripuli, ummetus

Melko harvinainen: suun kuivuminen

Erittäin harvinainen: haimatulehdus

Maksa- ja sappihäiriöt:

Erittäin harvinainen: sytolyytinen tai kolestaattinen maksatulehdus (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt:

Yleinen: ihottuma, kutina

Melko harvinainen: kasvojen, raajojen, huulien, limakalvojen, kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään turvotus, nokkosihottuma (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)

Erittäin harvinainen: erythema multiforme

Tuki- ja liikuntaelimestön, sidekudosten ja luuston häiriöt:

Yleinen: lihaskouristukset

Munuais- ja virtsatiehäiriöt:

Melko harvinainen: munuaisten vajaatoiminta

Erittäin harvinainen : akuutti munuaisten vajaatoiminta

Sukuelinten ja rintojen häiriöt:

Melko harvinainen: impotenssi

Yleisluontoiset häiriöt:

Yleinen: voimattomuus

Melko harvinainen: hikoilu

Veren ja immunestijärjestelmän häiriöt:

Erittäin harvinainen: hemoglobiinin ja hematokriitin lasku, verihiutaleiden niukkuus, leukopenia/neutropenia ja agranulosytoosi tai pansytopenia. Potilailla, joilla on synnynnäinen G-6PDH-puutos, on raportoitu erittäin harvinaisina tapauksina hemolyyttistä anemiaa (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Tutkimukset:

Veren ureapitoisuus ja plasman kreatiniinitaso voivat nousta, samoin hyperkalemiaa voi esiintyä hoidon lopettamisen yhteydessä. Nämä vaikutukset ovat palautuvia ja niitä esiintyy erityisesti munuaisten vajaatoiminnan, vakavan sydämen vajaatoiminnan ja renovaskulaarisen hypertension yhteydessä. Harvoin on raportoitu maksaentsyymien ja seerumin bilirubiinitasojen kohoamista.

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 verenpaineen laskua, kolmella angioödemaa ja yhdellä äkillinen sydämenpysähdys. Tutkimuksen keskeytti yskän, verenpaineen laskun tai muun perindopriiliyliherkkyyden takia suurempi osa perindopriilihoitoon satunnaistetuista potilaista (6,0 %, n = 366) verrattuna lumehoittoon satunnaistettuihin potilaisiin (2,1 %, n = 129).

Yliannostus

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

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan fysiologisen natriumkloridiliuoksen 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 verenkierrosta hemodialyysillä (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, hemodialyysipotilaat). Sydämentahdistusta voidaan käyttää hoitoon reagoimattoman sydämen harvalyöntisyyden hoitoon. Elintoimintoja ja seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinitasoa tulee seurata jatkuvasti.

FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakodynamiikka

ATC-koodi: C09AA04

Perindopriili estää angiotensiinikonvertaasientsyymiä (ACE), jonka vaikutuksesta angiotensiini I:stä muodostuu angiotensiini II:ta. Konvertaasientsyymi tai 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 kallikreiini-kiniininsysteemin aktiivisuuden lisääntymiseen (ja siten myös prostaglandiinisysteemin 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*.

Hypertensio

Perindopriili on tehokas lievän, kohtalaisen ja vaikean hypertension hoitoon. Sekä systolinen että diastolinen verenpaine alenee sekä makuuasennossa että seisoma-asennossa.

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

Munuaisten verenkierto lisääntyy ja 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 reagoivilla potilailla normaali verenpaine saavutetaan kuukauden hoidon jälkeen eikä lääkkeen teho heikkene jatkuvan käytön seurauksena.

Lääkehoidon keskeyttäminen ei johda ns. rebound-ilmiöön.

Perindopriili vähentää sydämen vasemman kammion liikakasvua.

Perindopriililla on todettu verisuonia laajentava vaikutusta ihmisessä. 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.

Sydämen vajaatoiminta

<COVERSYL ja muut nimet> vähentää sydämen työmäärää pienentämällä esi- ja jälkikuormitusta.

Tutkimukset sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ovat osoittaneet, että

- vasemman ja oikean kammion täyttöpaine pienenee
- ääreisverenkierron vastus alenee
- sydämen minuuttitulavuus ja sydämindeksi lisääntyvät

Vertailevissa tutkimuksissa on havaittu, että 2 mg <COVERSYL ja muut nimet>-annos ei alentanut verenpainetta sen enempää kuin lumelääke, kun potilaalla oli lievä tai kohtalainen verenpaine.

Stabiilia sepelvaltimotautia sairastavat potilaat:

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

Kaksitoistatuhattakaksisataakahdeksantoista (12218) iältään yli 18-vuotiaasta potilasta satunnaistettiin siten, että he saivat joko 8 mg perindopriilia (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 lääkeaineita 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. Perindopriilihoito annoksella 8 mg 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.

Farmakokinetiikka

Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen perindopriili imeytyy nopeasti ja maksimipitoisuus saavutetaan tunnin kuluttua annoksesta. Biologinen hyväksikäytettävyys on 65-70%. Noin 20% imeytyneestä perindopriiliannoksesta muuntuu aktiiviseksi metaboliitiksi, perindopriilaatiksi. Perindopriilaatin lisäksi perindopriililla on 5 inaktiivista metaboliittia. Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on 1 tunti. Perindopriilaatin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan 3-4 tunnin kuluessa. Koska ruoka vähentää perindopriilaatin muodostumista ja siten biologista hyväksikäytettävyyttä, <COVERSYL ja muut nimet>-tabletti tulisi ottaa kerran vuorokaudessa aamulla ennen aamupalaa. Vapaan perindopriilaatin jakaantumistilavuus on noin 0,2 l/kg. Proteiineihin sitoutuminen on vähäistä (perindopriilaatin sitoutuminen angiotensiinikonvertaasientsyymiin on alle 30%), ja riippuu pitoisuudesta. Perindopriilaatti poistuu elimistöstä virtsan mukana ja sitoutumattoman osan puoliintumisaika on noin 3-5 tuntia. Angiotensiinikonvertaasientsyymiin sitoutuneen perindopriilaatin eliminaation puoliintumisaika on 25 tuntia, steady-state –tila saavutetaan 4 vuorokauden kuluessa. Toistetun annoksen jälkeen ei ole havaittu perindopriilin kumuloitumista. Perindopriilaatin eliminaatio on hidastunut vanhuksilla ja henkilöillä, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annos tulee säätää vajaatoiminnan asteen mukaan (kreatiniinipuhdistuma). Perindopriilaatin dialyysipuhdistuma on 70 ml/min. Maksakirroosi vaikuttaa perindopriilin kinetiikkaan: maksapuhdistuma on vähentynyt puoleen. Perindopriilaatin muodostuminen ei kuitenkaan vähene ja sen vuoksi annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa ja 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvaisannosten toksisuutta koskevista tutkimuksista (rotta ja apina) haitat kohdistuivat munuaisiin, mutta vauriot olivat palautuvia. Mutageenisia ominaisuuksia ei ole havaittu *in vitro* ja *in vivo* –tutkimuksissa. Reproduktiotoksisuustutkimuksissa (rotta, hiiri, kani ja apina) ei havaittu alkioon kohdistuvia tai epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia. ACE:n estäjillä on kuitenkin havaittu olevan haitallisia vaikutuksia sikiöön raskauden loppuvaiheessa johtaen sikiökuolemaan ja synnynnäisiin vikoihin jyräsiöillä ja kaneilla: munuaisvaurioita ja syntymänaikaista ja –jälkeistä kuolleisuutta on havaittu. Karsinogeenisuutta ei ole havaittu pitkäaikaisissa tutkimuksissa rotilla ja hiirillä.

FARMASEUTTISET TIEDOT

Apuaineet

<[Täytetään kansallisesti]>

Yhteensopimattomuudet

<[Täytetään kansallisesti]>

Kestoaika

<[Täytetään kansallisesti]>

Säilytys

<[Täytetään kansallisesti]>

Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

<[Täytetään kansallisesti]>

Käyttö- ja käsittely- <sekä hävittämis> ohjeet

<[Täytetään kansallisesti]>

MYNTILUVAN HALTIJA

<[Ks. liite 1 - täytetään kansallisesti]>

MYNTILUVAN NUMERO(T)

<[Täytetään kansallisesti]>

MYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<[Täytetään kansallisesti]>

TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<COVERSYL ja muut nimet (ks. liite 1)> <vahvuus> tabletti

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]>

VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

<COVERSYL ja muut nimet> 4 mg:

4 mg perindopriilin tertiääristä butyyliamiinisuolaa, joka vastaa 3,338 mg perindopriilia.

Yksi tabletti sisältää:

4 mg perindopriilin tertiääristä butyyliamiinisuolaa, joka vastaa 3,338 mg perindopriilia.

<[täytetään kansallisesti]>

Apuaineet, ks. kohta 6.1.

LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

<[täytetään kansallisesti]>

KLIINISET TIEDOT

Käyttöaiheet

Hypertensio

Hypertension hoito.

Sydämen vajaatoiminta

Oireisen sydämen vajaatoiminnan hoito.

Stabiili sepelvaltimotauti

Sydämen toimintahäiriöiden riskin vähentäminen potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt sydäninfarkti ja/tai revaskularisaatiota.

Annostus ja antotapa

<COVERSYL ja muut nimet>-tabletit suositellaan otettavaksi kerran päivässä aamuisin ennen aamupalaa.

Annos määritellään jokaiselle potilaalle yksilöllisesti ottaen huomioon hoidon vaikutus verenpaineeseen (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Kohonnut verenpaine:

<COVERSYL ja muut nimet>-valmistetta voidaan käyttää joko yksinään tai yhdistettynä johonkin toiseen verenpainetta alentavaan valmisteeseen.

Suositeltu aloitusannos on 4 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 2mg.

Annos voidaan nostaa kuukauden hoidon jälkeen 8 mg:aan kerran vuorokaudessa.

Verenpaineen laskua voi esiintyä <COVERSYL ja muut nimet>-hoidon alussa, erityisesti potilailla, jotka saavat samanaikaisesti diureettilääkitystä. Tällaisissa tapauksissa suositellaan erityistä huolellisuutta, koska näillä potilailla voi olla suola- tai nestevajausta. Diureettilääkitys pitäisi lopettaa 2-3 päivää ennen <COVERSYL ja muut nimet>-hoidon aloittamista, mikäli mahdollista (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Hypertensiopotilailla, joiden diureettilääkitystä ei voida keskeyttää, <COVERSYL ja muut nimet>-hoito tulee aloittaa 2 mg annoksella, munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumtasoa tulee seurata.. Seuraava <COVERSYL ja muut nimet>-annos tulee määritellä yksilöllisesti hoidon vasteen mukaan. Tarvittaessa diureettilääkitystä voidaan jatkaa. Iäkkäämmillä potilailla aloitusannos on 2 mg, annosta nostetaan asteittain 4 mg:aan kuukauden kuluttua ja tarvittaessa 8 mg:aan munuaistoiminnasta riippuen (katso alla oleva taulukko).

Sydämen vajaatoiminta

Suosittelaa, että <COVERSYL ja muut nimet> aloitetaan lääkärin seurannassa, yleensä yhdistelmähoitona kaliumia säästämättömän diureetin ja/tai digoksiinin ja/tai beetasalpaajan kanssa. Suositeltu aloitusannos on 2 mg vuorokaudessa, aamuisin. Annosta nostetaan 2 mg kerrallaan vähintään 2 viikon välein 4 mg:aan. Annoksen nostamisen pitää perustua potilaan yksilölliseen hoitovasteeseen.

<COVERSYL ja muut nimet>-hoito tulee aloittaa huolellisessa seurannassa potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta tai jotka kuuluvat riskiryhmään (potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja taipumus elektrolyyttitasapainon häiriöihin tai potilaat, jotka saavat samanaikaisesti diureettilääkitystä ja/tai verisuonia laajentavaa lääkitystä) (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). Jos potilaalla on alttiut oireiseen alhaiseen verenpaineeseen esim. jos hänellä on suolavajaus, johon voi liittyä hyponatremia, hypovolemia tai voimakas diureettilääkitys, tulisi nämä hoitaa ennen <COVERSYL ja muut nimet>-hoidon aloittamista. Verenpainetta, munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumia on seurattava huolellisesti ennen hoitoa ja sen aikana (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Stabiili sepelvaltimotauti

<COVERSYL ja muut nimet> tulisi aloittaa annoksella 4 mg kerran vuorokaudessa kahden viikon ajan. Tämän jälkeen annosta voidaan suurentaa 8 mg:aan kerran vuorokaudessa riippuen munuaisten toiminnasta ja edellyttäen, että 4 mg:n annos on hyvin siedetty. Iäkkäille potilaille hoito tulisi aloittaa annoksella 2 mg kerran vuorokaudessa viikon ajan, jonka jälkeen 4 mg kerran vuorokaudessa seuraavan viikon ajan, ennen kuin annos suurennetaan 8 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.

Annoksen sovittaminen munuaisten vajaatoiminnassa

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annos säättää kreatiniinipuhdistuman mukaan, kuten alla olevassa taulukossa 1 on määritelty.

Taulukko 1: Annoksen sovittaminen munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Suosittu annos
≥60	4 mg vuorokaudessa
30-60	2 mg vuorokaudessa
15-30	2 mg joka toinen päivä
Hemodialyysipotilaat*	2 mg dialyysipäivänä
<15	

* Perindopriilaatin dialyysipuhdistuma on 70 ml/min. Hemodialyysipotilaiden tulee ottaa <COVERSYL ja muut nimet>-annos dialyysin jälkeen.

Annoksen sovittaminen maksan vajaatoiminnassa

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen maksan vajaatoiminnassa (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja kohta 5.2 Farmakokinetiikka).

Käyttö lapsille

Valmisteen tehoa ja turvallisuutta lapsille ei ole määritelty. Tämän vuoksi käyttöä lapsille ei suositella.

Vasta-aiheet

- Yliherkkyys perindopriilille, jollekin valmisteeseen sisältämälle apuaineelle tai muille ACE:n estäjille
- Aikaisempaan ACE:n estäjähoitoon liittynyt angioödeema (turvotus)
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioödeema
- Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohta 4.6 Raskaus ja imetys).

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 lääkeyhdistelmän 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 reniiniiniriippuvainen hypertensio (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutuksen muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset ja kohta 4.8. Haittavaikutukset). 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 ja muut nimet>-hoidon aloittamista tulee seurata tarkoin ja annos tulee säätää huolellisesti, jos potilaalla on alttius oireiseen alhaiseen verenpaineeseen (ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa ja 4.8 Haittavaikutukset). Annos tulee säätää huolellisesti ja hoidon aloittamista tulee seurata tarkoin myös, jos potilaalla on iskeeminen sydän- tai aivoverenkiertosaigus, sillä voimakas verenpaineen lasku voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivoverenkiertohäiriön.

Jos verenpaine laskee liian alas, potilas pitää asettaa selälleen makaamaan. Tarvittaessa tulee antaa fysiologista natriumkloridiliuosta 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 alhainen verenpaine, <COVERSYL ja muut nimet> voi laskea verenpainetta entisestään. Tämä on ennakoitavissa oleva vaikutus, eikä hoidon keskeyttämiseen ole yleensä aihetta. Jos alhainen verenpaine muuttuu oireiseksi, <COVERSYL ja muut nimet>-annosta tulee alentaa tai hoito keskeyttää.

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma / hypertrofinen kardiomyopatia

<COVERSYL ja muut nimet>-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 Annostus ja antotapa).

Kaliumtason ja kreatiniinin seuraaminen ovat osa munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden hoitoa (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset).

Potilailla, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta, ACE:n estäjähoidon 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 ja muut nimet>-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 ja muut nimet>-hoidon aloittamisen jälkeen.

Eräillä korkeasta verenpaineesta kärsivillä potilailla, joilla ei ole aiempaa munuaishäiriötä, voi COVERSYL-hoidon vaikutuksesta veren ureapitoisuus ja seerumin kreatiniinitaso hiukan nousta palautuvasti, varsinkin jos potilaalla on lisäksi diureettilääkitys. Tämä on kuitenkin todennäköisempää, jos potilaalla on aiemmin ollut munuaisten vajaatoimintaa. Näissä tilanteissa COVERSYL-annosta tai diureettilääkeannosta tulee alentaa tai hoito keskeyttää.

Hemodialyysipotilaat

Anafylaktisia reaktioita on raportoitu ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla, joita on dialysoitu korkeavirtauskalvoilla. Näissä tapauksissa on suositeltavaa käyttää toisenlaista dialyysikalvoa tai toisentyypistä verenpainelääkettä.

Munuaisensiirto

<COVERSYL ja muut nimet>-valmisteen käytöstä potilaille, joille on lähiaikoina tehty munuaisensiirto, ei ole kokemusta.

Yliherkkyys/angioödeema

ACE:n estäjähoitoa (mukaan lukien <COVERSYL ja muut nimet>) saaneilla potilailla on raportoitu harvoin kasvojen, raajojen, limakalvojen, kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään angioödemaa (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset). Tämä voi ilmetä missä vaiheessa hoitoa tahansa. Näissä tapauksissa <COVERSYL ja muut nimet>-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.

Angioödeema, 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.

ACE:n estäjät aiheuttavat angioödemaa muita useammin mustaihoisille potilaille.

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

Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin yhteydessä

Dekstraanisulfaatin kanssa tehdyn LDL-afereesin aikana on harvoin raportoitu henkeä uhkaavia anafylaktoidisia reaktioita ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla. Nämä reaktiot on voitu välttää keskeyttämällä ACE:n estäjähoito ennen jokaista afereesia.

Yliherkkyysreaktiot siedätyshoidon aikana

ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla on raportoitu yliherkkyysreaktioita siedätyshoidon aikana (esim. pistiäisen myrkky). Näillä potilailla yliherkkyysreaktiolta välttyttiin, 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 estäjähoidossa olevalla potilaalla ilmenee keltaisuutta tai maksaentsyymien merkittävää nousua, pitää ACE:n estäjähoito lopettaa ja potilaan tilaa seurata (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset).

Neutropenia, agranulosytoosi, trombositopenia, anemia

ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla on raportoitu neutropeniaa, agranulosytoosia, trombositopeniaa ja anemiaa. Neutropeniaa esiintyy kuitenkin harvoin potilailla, joilla on normaali maksan toiminta eikä muita riskitekijöitä ole. Perindopriilia tulee käyttää varoen potilailla, joilla 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 neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos merkkejä tulehduksesta ilmenee.

Rotu

ACE:n estäjät aiheuttavat angioödeemaa muita yleisemmin mustaihoisille potilaille. Kuten muidenkin ACE:n estäjien, perindopriilin verenpainetta alentava vaikutus voi olla heikompi mustaihoisilla potilailla kuin muilla. Tämä saattaa johtua alhaisen reniinitason yleisyydestä mustaihoisilla 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 huomioida, mikäli potilaalla esiintyy yskää.

Leikkaus/anestesia

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

Hyperkalemia

ACE:n estäjähoidon aikana (mukaan lukien <COVERSYL ja muut nimet>) on joillakin potilailla raportoitu seerumin kaliumtason nousua. Hyperkalemia voi kehittyä erityisesti seuraaviin ryhmiin kuuluville potilaille: munuaisten vajaatoiminta, huonossa hoitotasapainossa olevat diabeetikot, samanaikaisesti kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisä- tai kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita käyttävät potilaat tai potilaat, jotka käyttävät lääkkeitä, jotka kohottavat seerumin kaliumpitoisuutta (esim. hepariini). Mikäli edellä mainittujen valmisteiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä, tulee seerumin kaliumpitoisuutta seurata säännöllisesti.

Diabetespotilaat

Oraalisia diabeteslääkkeitä tai insuliinia saavien potilaiden verensokeritasoa tulee seurata tarkoin kuukauden ajan ACE:n estäjähoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset, diabeteslääkkeet).

Litium

Perindopriilin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet

Perindopriilin ja kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien ja kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden samanaikaista käyttöä ei yleisesti ottaen suositella (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Raskaus ja imetys

(Ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet ja 4.6 Raskaus ja imetys).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Diureetit

Diureettilääkitystä saavien potilaiden verenpaine voi laskea liikaa ACE:n estäjähoidon jälkeen, erityisesti jos potilaalla on neste- tai suolavajaus. Alhaisen verenpaineen todennäköisyyttä voidaan vähentää keskeyttämällä diureettilääkitys ja lisäämällä suolan saantia ennen perindopriilihoidon aloittamista.

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet

Vaikkakin seerumin kaliumtaso pysyttelee yleensä viitealueella, voi hyperkalemiaa esiintyä joillakin perindopriilia saavilla potilailla. Kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktoni, triamtreeni ja amiloridi), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö voi johtaa seerumin kaliumtason merkittävään kohoamiseen. Tämän vuoksi näiden käyttö samanaikaisesti perindopriilin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos näitä käytetään samanaikaisesti todetun hypokalemian vuoksi, tulee seerumin kaliumtasoa seurata säännöllisesti.

Litium

ACE:n estäjien ja litiumin samanaikaisen käytön seurauksena on raportoitu palautuvaa seerumin litiumtason nousua ja litiummyrkytystä. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi myös aiheuttaa tai lisätä edelleen ACE:n estäjien aiheuttaman litiummyrkytyksen todennäköisyyttä. Perindopriilin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella, mutta mikäli yhdistelmä katsotaan välttämättömäksi, tulee seerumin litiumtasoa seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID), mukaan lukien aspiriini annoksella $\geq 3\text{g/päivä}$

Ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden käyttö voi heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Lisäksi näiden yhteiskäyttö voi aiheuttaa seerumin kaliumtason nousua ja munuaisten vajaatoimintaa. Nämä vaikutukset ovat yleensä palautuvia. Harvoin on raportoitu äkillistä munuaisten vajaatoimintaa, erityisesti potilailla, joilla munuaisten toiminta voi olla heikentynyt, kuten vanhuksilla tai kuivumisesta kärsivillä potilailla.

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.

Diabeteslääkkeet

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että ACE:n estäjien ja diabeteslääkkeiden (insuliini, oraaliset diabeteslääkkeet) samanaikainen käyttö voi voimistaa verensokeritasoa laskevaa vaikutusta ja lisätä siten hypoglykemian vaaraa. Tämä vaikutus oli todennäköisempää ensimmäisten hoitoviikkojen aikana ja munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Asetyylisalisyylihappo, trombolyytit, beetasalpaajat, nitraatit

Perindopriilia voidaan käyttää samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon kanssa (mikäli asetyylisalisyylihappoa käytetään trombolyyttinä), trombolyyttien, beetasalpaajien ja/tai nitraattien kanssa.

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.

Raskaus ja imetys

Raskaus

<COVERSYL ja muut nimet>-valmistetta ei pidä käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Jos potilas tulee raskaaksi tai suunnittelee raskautta, tulee <COVERSYL ja muut nimet>-hoito vaihtaa toiseen mahdollisimman pian. ACE:n estäjillä ei ole tehty kontrolloituja tutkimuksia ihmisillä, mutta rajoitetun tapausmäärän perusteella ACE:n estäjät eivät näyttäisi aiheuttavan sikiön epämuodostumia alla kuvatulla tavalla raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Perindopriili on vasta-aiheinen raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana. Pitkäaikainen ACE:n estäjän käyttö raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana on haitallista sikiölle (heikentynyt munuaisten toiminta, lapsiveden niukkuus, kallon luutumisen hidastuminen) ja vastasyntyneelle (munuaisten vajaatoiminta, alhainen verenpaine, hyperkalemia) (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Jos raskauden toisella kolmanneksella ja sen jälkeen potilas on altistunut perindopriilille, suositellaan, että sikiön kallo ja munuaistoiminta tarkistetaan ultraäänellä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö perindopriili äidinmaitoon. Tämän vuoksi perindopriilia ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana.

Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

<COVERSYL ja muut nimet> voi aiheuttaa väsymystä ja huimausta. Tämä tulee ottaa huomioon ajettaessa autoa ja käytettäessä koneita.

Haittavaikutukset

Seuraavanlaisia haittavaikutuksia on havaittu perindopriilihoidon yhteydessä. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaisesti seuraavasti:

Erittäin yleinen (>1/10), yleinen (>1/100, <1/10), melko harvinainen (>1/1000, <1/100), harvinainen (>1/10000, <1/1000) ja erittäin harvinainen (<1/10000) mukaan lukien yksittäisraportit.

Psykiatriset häiriöt:

Melko harvinainen: mieliala- tai unihäiriöt

Hermoston häiriöt:

Yleinen: päänsärky, pyörrytys, huimaus, tuntoharha

Erittäin harvinainen: sekavuus

Silmäsairaudet:

Yleinen: näköhäiriö

Korva- ja sisäkorvahäiriöt:

Yleinen: korvien soiminen (tinnitus)

Sydän- ja verisuonistohäiriöt:

Yleinen: alhainen verenpaine ja siihen liittyvät vaikutukset

Erittäin harvinainen: rytmihäiriö, rintakipu, sydäninfarkti ja aivohalvaus riskiryhmään kuuluvilla potilailla mahdollisesti erittäin alhaisen verenpaineen vuoksi (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)

Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt:

Yleinen: yskä, hengenahdistus

Melko harvinainen: bronkospasmi

Erittäin harvinainen: eosinofiilinen keuhkokuume, nuha

Ruoansulatuskanavanhäiriöt:

Yleinen: pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, makuhäiriö, ruoansulatushäiriö, ripuli, ummetus

Melko harvinainen: suun kuivuminen

Erittäin harvinainen: haimatulehdus

Maksa- ja sappihäiriöt:

Erittäin harvinainen: sytolyytinen tai kolestaattinen maksatulehdus (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt:

Yleinen: ihottuma, kutina

Melko harvinainen: kasvojen, raajojen, huulien, limakalvojen, kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään turvotus, nokkosihottuma (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)

Erittäin harvinainen: erythema multiforme

Tuki- ja liikuntaelimestön, sidekudosten ja luuston häiriöt:

Yleinen: lihaskouristukset

Munuais- ja virtsatiehäiriöt:

Melko harvinainen: munuaisten vajaatoiminta

Erittäin harvinainen : akuutti munuaisten vajaatoiminta

Sukuelinten ja rintojen häiriöt:

Melko harvinainen: impotenssi

Yleisluontoiset häiriöt:

Yleinen: voimattomuus

Melko harvinainen: hikoilu

Veren ja immunestijärjestelmän häiriöt:

Erittäin harvinainen: hemoglobiinin ja hematokriitin lasku, verihiutaleiden niukkuus, leukopenia/neutropenia ja agranulosytoosi tai pansytopenia. Potilailla, joilla on synnynnäinen G-6PDH-puutos, on raportoitu erittäin harvinaisina tapauksina hemolyyttistä anemiasia (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Tutkimukset:

Veren ureapitoisuus ja plasman kreatiniinitaso voivat nousta, samoin hyperkalemiasia voi esiintyä hoidon lopettamisen yhteydessä. Nämä vaikutukset ovat palautuvia ja niitä esiintyy erityisesti munuaisten vajaatoiminnan, vakavan sydämen vajaatoiminnan ja renovaskulaarisen hypertension yhteydessä. Harvoin on raportoitu maksaentsyymien ja seerumin bilirubiinitasojen kohoamista.

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 verenpaineen laskua, kolmella angioödeemaa ja yhdellä äkillinen sydämenpysähdys. Tutkimuksen keskeytti yskän, verenpaineen laskun tai muun perindopriiliyliherkkyyden takia suurempi osa perindopriilihoitoon satunnaistetuista potilaista (6,0 %, n = 366) verrattuna lumehoittoon satunnaistettuihin potilaisiin (2,1 %, n = 129).

Yliannostus

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

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan fysiologisen natriumkloridiliuoksen 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 verenkierrosta hemodialyysillä (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, hemodialyysipotilaat). Sydämentahdistusta voidaan käyttää hoitoon reagoimattoman sydämen harvalyöntisyyden hoitoon. Elintoimintoja ja seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinitasoa tulee seurata jatkuvasti.

FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakodynamiikka

ATC-koodi: C09AA04

Perindopriili estää angiotensiinikonvertaasientsyymiä (ACE), jonka vaikutuksesta angiotensiini I:stä muodostuu angiotensiini II:ta. Konvertaasientsyymi tai 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 kallikreiini-kiniininsysteemin aktiivisuuden lisääntymiseen (ja siten myös prostaglandiinisynteesin 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*.

Hypertensio

Perindopriili on tehokas lievän, kohtalaisen ja vaikean hypertension hoitoon. Sekä systolinen että diastolinen verenpaine alenee sekä makuuasennossa että seisoma-asennossa.

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

Munuaisten verenkierto lisääntyy ja 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 reagoivilla potilailla normaali verenpaine saavutetaan kuukauden hoidon jälkeen eikä lääkkeen teho heikkene jatkuvan käytön seurauksena.

Lääkehoidon keskeyttäminen ei johda ns. rebound-ilmiöön.

Perindopriili vähentää sydämen vasemman kammion liikakasvua.

Perindopriililla on todettu verisuonia laajentava vaikutusta ihmisessä. 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.

Sydämen vajaatoiminta

<COVERSYL ja muut nimet> vähentää sydämen työmäärää pienentämällä esi- ja jälkikuormitusta.

Tutkimukset sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ovat osoittaneet, että

- vasemman ja oikean kammion täyttöpaine pienenee
- ääreisverenkierron vastus alenee
- sydämen minuuttitulavuus ja sydämindeksi lisääntyvät

Vertailevissa tutkimuksissa on havaittu, että 2 mg <COVERSYL ja muut nimet>-annos ei alentanut verenpainetta sen enempää kuin lumelääke, kun potilaalla oli lievä tai kohtalainen verenpaine.

Stabiilia sepelvaltimotautia sairastavat potilaat:

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

Kaksitoistatuhattakaksisataakahdeksantoista (12218) iältään yli 18-vuotiaasta potilasta satunnaistettiin siten, että he saivat joko 8 mg perindopriilia (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 lääkeaineita 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. Perindopriilihoito annoksella 8 mg 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.

Farmakokinetiikka

Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen perindopriili imeytyy nopeasti ja maksimipitoisuus saavutetaan tunnin kuluttua annoksesta. Biologinen hyväksikäytettävyys on 65-70%. Noin 20% imeytyneestä perindopriiliannoksesta muuntuu aktiiviseksi metaboliitiksi, perindopriilaatiksi. Perindopriilaatin lisäksi perindopriililla on 5 inaktiivista metaboliittia. Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on 1 tunti. Perindopriilaatin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan 3-4 tunnin kuluessa. Koska ruoka vähentää perindopriilaatin muodostumista ja siten biologista hyväksikäytettävyyttä, <COVERSYL ja muut nimet>-tabletti tulisi ottaa kerran vuorokaudessa aamulla ennen aamupalaa. Vapaan perindopriilaatin jakaantumistilavuus on noin 0,2 l/kg. Proteiineihin sitoutuminen on vähäistä (perindopriilaatin sitoutuminen angiotensiinikonvertaasientsyymiin on alle 30%), ja riippuu pitoisuudesta. Perindopriilaatti poistuu elimistöstä virtsan mukana ja sitoutumattoman osan puoliintumisaika on noin 3-5 tuntia. Angiotensiinikonvertaasientsyymiin sitoutuneen perindopriilaatin eliminaation puoliintumisaika on 25 tuntia, steady-state –tila saavutetaan 4 vuorokauden kuluessa. Toistetun annoksen jälkeen ei ole havaittu perindopriilin kumuloitumista. Perindopriilaatin eliminaatio on hidastunut vanhuksilla ja henkilöillä, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annos tulee säätää vajaatoiminnan asteen mukaan (kreatiniinipuhdistuma). Perindopriilaatin dialyysipuhdistuma on 70 ml/min. Maksakirroosi vaikuttaa perindopriilin kinetiikkaan: maksapuhdistuma on vähentynyt puoleen. Perindopriilaatin muodostuminen ei kuitenkaan vähene ja sen vuoksi annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa ja 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvaisannosten toksisuutta koskevissa tutkimuksissa (rotta ja apina) haitat kohdistuivat munuaisiin, mutta vauriot olivat palautuvia. Mutageenisia ominaisuuksia ei ole havaittu *in vitro* ja *in vivo* –tutkimuksissa. Reproduktiotoksisuustutkimuksissa (rotta, hiiri, kani ja apina) ei havaittu alkioon kohdistuvia tai epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia. ACE:n estäjillä on kuitenkin havaittu olevan haitallisia vaikutuksia sikiöön raskauden loppuvaiheessa johtaen sikiökuolemaan ja synnynnäisiin vikoihin jyrksijöillä ja kaneilla: munuaisvaurioita ja syntymänaikaista ja –jälkeistä kuolleisuutta on havaittu. Karsinogeenisuutta ei ole havaittu pitkäaikaisissa tutkimuksissa rotilla ja hiirillä.

FARMASEUTTISET TIEDOT

Apuaineet

<[Täytetään kansallisesti]>

Yhteensopimattomuudet

<[Täytetään kansallisesti]>

Kestoaika

<[Täytetään kansallisesti]>

Säilytys

<[Täytetään kansallisesti]>

Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

<[Täytetään kansallisesti]>

Käyttö- ja käsittely- <sekä hävittämis> ohjeet

<[Täytetään kansallisesti]>

MYNTILUVAN HALTIJA

<[Ks. liite 1 - täytetään kansallisesti]>

MYNTILUVAN NUMERO(T)

<[Täytetään kansallisesti]>

MYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<[Täytetään kansallisesti]>

TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ