

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 sepevaltimotauti

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 kreatiniinipuhdistuman mukaan, kuten alla olevassa taulukossa 1 on määriteltä.

Taulukko 1: Annoksen sovittaminen munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Suosittelun 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
Hemodialysipotilaat*	
$Cl_{CR} < 15$	2,5 mg dialyysipäivänä

* Perindopriilaatin dialyysipuhdistuma on 70 ml/min.

Hemodialysipotilaiden 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)
- Sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen samanaikainen käyttö. Coversyl Novum -valmisteen käytön saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (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 nestevajausta tai joilla on vakava reniiniiriippuva 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 aivoverenkiertosaigus, 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 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 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

Anafylaktoidisia 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 kreatiniinissa, 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, jotka 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 sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista suurentuneen angioedeeman riskin vuoksi (ks. kohta 4.3). Hoidon sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua perindopriilihoidon viimeisen annoksen jälkeen. Jos hoito sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella lopetetaan, perindopriilihoidon saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). ACE:n estäjien samanaikainen käyttö NEP:n estäjien (esim. rasekadotriili), mTOR-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi) ja gliptiinien (esim. linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini) kanssa voi johtaa tavanomaista suurempaan angioedeeman riskiin (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikentymistä) (ks. kohta 4.5). Jos potilas käyttää jo ennestään jotakin ACE:n estäjää, rasekadotriilin, mTOR-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja gliptiinien (esim. linagliptiinin, saksagliptiinin, sitagliptiinin, vildagliptiinin) käytön aloittamisessa pitää olla varovainen.

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 estäjähoito ennen jokaista afereesia.

Yliherkkyysoireet siedätyshoidon aikana

ACE:n estäjähoitoa saaneille potilaille on raportoitu ilmenneen yliherkkyysoireita siedätyshoidon aikana (esim. pistäisen myrky). Yliherkkyysoireita 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 estäjähoitoa olevalla 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 munuaisten 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 neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos merkkejä tulehduksesta (esim. kurkkukipu, kuume) ilmenee.

Rotu

ACE:n estäjät aiheuttavat angioödeemaa muita yleisemmin mustaihoisille potilaille.

Kuten muidenkin ACE:n estäjien, perindopriilin verenpainetta alentava vaikutus voi olla heikompi mustaihoisiin potilaisiin kuin muihin. 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 Novum voi estää kompensoivan reniinin vapautumisen aiheuttamaa angiotensiini II:n muodostumista. Coversyl Novum-hoito tulee keskeyttää vuorokautta ennen leikkausta. Jos matalaa verenpainetta esiintyy ja sen epäillään johtuvan tästä mekanismista, voidaan tila korjata volyymilisäyksellä.

Hyperkalemia

Joillekin potilaille on tullut seerumin kaliumpitoisuuden nousua ACE:n estäjähoitoa aikana, mukaan lukien perindopriilihoito. ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, sillä ne estävät aldosteronin vapautumista. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöitä ovat munuaisten vajaatoiminta, heikentyvä munuaisten toiminta, korkea ikä (> 70 vuotta), diabetes mellitus, samanaikaiset tapahtumat, kuten erityisesti nestevajaus, akuutti sydämen dekompenzaatio, metabolinen asidoosi, samanaikainen kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö, tai seerumin kaliumpitoisuuden kohoamiseen liittyvien lääkeaineiden käyttö (esim. hepariini, kotrimoksatsoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksatsoli) ja etenkin aldosteronin estäjien tai angiotensiinireseptorien salpaajien käyttö. Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö voi johtaa huomattavaan seerumin kaliumpitoisuuden kohoamiseen, erityisesti munuaisten vajaatoimintapotilailla. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus jopa kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Kaliumia säästävien diureettien ja angiotensiinireseptorien salpaajien käytössä ACE:n estäjiä saaville potilaille pitää olla varovainen, ja kaliumin pitoisuutta seerumissa ja munuaisten toimintaa pitää seurata. Mikäli Coversyl Novum-valmisteesta ja edellä mainittujen valmisteiden samanaikainen käyttö katsotaan välttämättömäksi, niiden käytössä on oltava varovainen ja seerumin kaliumpitoisuutta pitää seurata tiheästi väliajoin (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

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

Kaliumia säästävät lääkkeet, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet

Perindopriiliin 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 estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaaja 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 estäjä 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 (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Apuaineet

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

Natriummäärä

Coversyl Novum sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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).

Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.3 ja 4.4). Hoidon sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua perindopriilihoidon viimeisen annoksen jälkeen. Perindopriilihoidon saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja gliptiinien (esim. linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini) kanssa voi aiheuttaa lisääntyneen angioedeeman riskin (ks. kohta 4.4).

Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkkeet

Kaliumpitoisuus seerumissa pysyy tavallisesti normaaliarvoissa, mutta joillakin potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa Coversyl Novum-hoidon aikana. Eräät lääkkeet tai terapeuttiset luokat voivat lisätä hyperkalemian ilmaantumista: aliskireeni, kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit (esim. spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi), ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet, hepariinit, immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi ja kotrimoksatsoli (trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmä), sillä trimetopriimin tiedetään vaikuttavan amiloridin tavoin kaliumia säästävänä diureettina. Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää hyperkalemian vaaraa. Näin ollen Coversyl Novum -valmisteen käyttöä yhdistelmänä edellä mainittujen lääkkeiden kanssa ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista, näiden käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta pitää seurata tihein väliajoin.

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 ana fylyktisten reaktioiden riski on lisääntynyt (ks. kohta 4.3). Jos tällaisia hoitoja tarvitaan, on harkittava toisentyypisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.

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. Kaksoissalpaus (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.

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).

Eriyistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö

Diabeteslääkkeet (insuliinit, suun kautta otettavat diabeteslääkkeet)

Epidemiologisten 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 suolavajaus, 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 (kreatiniinitasoa) 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 estäjää 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 seurantaa viikoittain ja sen jälkeen kuukausittain.

Tulehduskipulääkkeet (NSAID), mukaan lukien asetyylisalisyylihappoa ≥ 3 g/vrk

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 jaksottain jatkossakin.

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.

Trisykliset antidepressantit, antipsykoottiset aineet, anestesia-aineet

Tiettyjen 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, lapsiveden 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, kiertoahuimaus, 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).

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
Veri ja imukudos	Eosinofilia	Melko harvinainen*
	Agranulosytoosi tai pansytopenia	Hyvin harvinainen
	Hemoglobiinipitoisuuden ja hematokriitin pieneneminen	Hyvin harvinainen
	Leukopenia/neutropenia	Hyvin harvinainen
	Hemolyyttinen anemia potilailla, joilla on synnynnäinen G-6PDH-puutos (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
	Trombosytopenia	Hyvin harvinainen
Umpieritys	Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	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*
Psyykkiset häiriöt	Masennus	Melko harvinainen*
	Mielialahäiriöt	Melko harvinainen
	Unihäiriöt	Melko harvinainen
Hermosto	Heitehuimaus	Yleinen
	Päänsärky	Yleinen
	Tuntoharha	Yleinen
	Kiertohuimaus	Yleinen
	Uneliaisuus	Melko harvinainen*
	Pyörtyminen	Melko harvinainen*
	Sekavuus	Hyvin harvinainen
Silmät	Näköhäiriö	Yleinen
Kuulo ja tasapainoelin	Korvien soiminen (Tinnitus)	Yleinen
Sydän	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
Verisuonisto	Liian matala verenpaine (ja siihen liittyvät vaikutukset)	Yleinen
	Vaskuliitti	Melko harvinainen*
	Punastuminen	Harvinainen*
	Aivohalvaus riskiryhmään kuuluvilla potilailla mahdollisesti erittäin matalan verenpaineen vuoksi (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
	Raynaud'n oireyhtymä	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Yleinen
	Hengenahdistus	Yleinen
	Bronkospasmi	Melko harvinainen
	Eosinofiilinen keuhkokuume	Hyvin harvinainen
	Nuha	Hyvin harvinainen

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu	Yleinen
	Ummetus	Yleinen
	Ripuli	Yleinen
	Makuhäiriö	Yleinen
	Ruoansulatushäiriö	Yleinen
	Pahoinvointi	Yleinen
	Oksentelu	Yleinen
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen
	Haimatulehdus	Hyvin harvinainen
Maksa ja sappi	Sytolyttinen tai kolestaattinen maksatulehdus (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Kutina	Yleinen
	Ihottuma	Yleinen
	Nokkosihottuma (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen
	Kasvojen, raajojen, huulien, limakalvojen, kielen, ääninelimen ja/tai kurkunpään turpoaminen (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen
	Valoyliherkkyysoireet	Melko harvinainen*
	Pemfigoidi	Melko harvinainen*
	Liikahikoilu	Melko harvinainen
	Psoriaasin paheneminen	Harvinainen*
	Erythema multiforme	Hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristukset	Yleinen
	Nivelkipu	Melko harvinainen*
	Lihaskipu	Melko harvinainen*
Munuaiset ja virtsatie	Munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	Harvinainen
	Anuria/oliguria	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 kreatiinipitoisuuden 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

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 perindopriiliyliherkkyyden takia suurempi osa perindopriilihoitoon satunnaistetuista potilaista (6,0 %, n = 366) verrattuna lumehoittoon satunnaistettuihin potilaisiin (2,1 %, n = 129).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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, elektrolyytitasapainon 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 verenkierrosta 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 korkean 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.

Kaksitoistatuhattakaksisatakahdeksantoista (12218) iältään yli 18-vuotiaasta potilasta satunnaistettiin siten, että he saivat joko 8 mg perindopriili-tert-butyylimiinia (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 joille on tehty revaskularisaatio, ensisijaisen päätapahtuman 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 ml/min/1,73 m², potilaille annettu keskimääräinen perindopriiliannos oli 0,07 mg/kg. Annos sovitettiin yksilöllisesti potilastietojen ja verenpaineen 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) kaksoisesta 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 tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 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 tyypin 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 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Perindopriili on aiholiolääke. 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 hyväksikäytettävyyttä, perindopriiliarginiinitabletit tulisi ottaa kerran vuorokaudessa aamulla ennen aamupalaa.

Perindopriiliannoksen 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 (suun kautta) 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 entsyymin estäjillä on kuitenkin havaittu olevan haitallisia vaikutuksia sikiön kehitykseen raskauden loppuvaiheessa. Vaikutukset johtavat sikiökuolemaan ja synnyttäisiin vikoihin jyrksijöillä 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 pakkaus koko (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

15.11.2021

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Coversyl Novum 10 mg, filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Perindoprilarginin



Varje filmdragerad tablett innehåller 6,790 mg perindopril, vilket motsvarar 10 mg perindoprilarginin.

Hjälpämnen med känd effekt: 145,16 mg laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Grön, rund, bikonvex, filmdragerad tablett, präglad med  på den ena sidan och  på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni

Behandling av hypertoni

Stabil kranskärslsjukdom

Reduktion av risken för hjärtkomplikationer hos patienter som tidigare genomgått hjärtinfarkt och/eller revaskulariserande behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Hypertoni

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

Den rekommenderade startdosen är 5 mg en gång dagligen på morgonen.

Patienter med ett starkt aktivt renin-angiotensin-aldosteron-system (speciellt vid renovaskulär hypertoni, salt- och/eller vätskebrist, hjärtdekomensation eller svår hypertoni) kan uppleva ett kraftigt blodtrycksfall efter initialdosen. En startdos på 2,5 mg rekommenderas för dessa patienter och behandlingen bör inledas under medicinsk övervakning.

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

Symptomatisk hypotoni kan förekomma efter inledning av behandling med Coversyl Novum; detta är mer vanligt hos patienter som samtidigt behandlas med diuretika. Försiktighet bör iaktas eftersom dessa patienter kan ha salt- och/eller vätskebrist.

Om möjligt bör diuretikabehandlingen avbrytas 2 till 3 dagar innan behandling med Coversyl Novum påbörjas (se avsnitt 4.4).

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

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

Stabil kranskärslsjukdom

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

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

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

Dosering till patienter med nedsatt njurfunktion bör baseras på kreatininclearance, se tabell 1 nedan:

Tabell 1: dosanpassning vid nedsatt njurfunktion

Kreatininclearance (ml/min)	Rekommenderad dos
$Cl_{CR} \geq 60$	5 mg per dag
$30 < Cl_{CR} < 60$	2,5 mg per dag
$15 < Cl_{CR} < 30$	2,5 mg varannan dag
Hemodialyspatienter *	
$Cl_{CR} < 15$	2,5 mg på dialysdagen

* Dialysclearance av perindoprilat är 70 ml/min.

För patienter i hemodialys skall dosen tas efter dialys.

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population

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

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

Därför rekommenderas inte användning till barn och ungdomar.

Administreringssätt

För oral användning.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Stabil kranskärslsjukdom

Om en episod av instabil angina pectoris (oavsett svårighetsgrad) inträffar under den första månaden med perindoprilbehandling, bör nyttan i förhållande till risken noga övervägas innan behandlingen fortsätts.

Hypotoni

ACE-hämmare kan orsaka blodtrycksfall. Symptomatisk hypotoni ses sällan hos okomplicerade hypertoni-patienter utan är mer vanligt förekommande hos patienter med vätskebrist orsakad av t.ex. diuretikabehandling, saltrestriktioner i dieten, dialys, diarré eller kräkning, eller patienter som har svår reninberoende hypertoni (se avsnitt 4.5 och 4.8). Symptomatisk hypotoni har observerats hos patienter med symptomatisk hjärtsvikt, såväl med samtidig njurinsufficiens som utan. Detta är mer vanligt förekommande hos patienter med högre grad av hjärtsvikt, vilket avspeglas i användning av höga doser loopdiuretika, hyponatremi eller funktionell njursvikt. Hos patienter med ökad risk för symptomatisk hypotoni bör inledningen av behandlingen och dosanpassningen övervakas noggrant (se avsnitt 4.2 och 4.8). Liknande överväganden gäller för patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall kan orsaka hjärtinfarkt eller slaganfall.

Om hypotoni inträffar bör patienten placeras i ryggläge och, vid behov, ges intravenös infusion av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). En övergående hypotonireaktion utgör ingen kontraindikation mot ytterligare doser, vilka vanligen kan ges utan svårigheter så snart blodtrycket har stigit efter vätsketillförseln. Hos vissa patienter med kronisk hjärtinsufficiens som har normalt eller lågt blodtryck kan en ytterligare nedgång av systemblodtrycket inträffa med Coversyl Novum. Denna effekt är väntad och vanligen ingen anledning att avbryta behandlingen. Om hypotoni blir symptomatisk kan en reduktion av dosen eller avbrytande av behandling med Coversyl Novum bli nödvändig.

Aorta- och mitralklaffstenos/hypertrof kardiomyopati

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

Nedsatt njurfunktion

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

Hos patienter med symptomatisk hjärtsvikt kan hypotoni som resulterat av påbörjad behandling med ACE-hämmare leda till ytterligare försämring av njurfunktionen. Akut njursvikt, vanligtvis reversibel, har rapporterats i denna situation.

Hos vissa patienter, med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en solitär njure, vilka behandlats med ACE-hämmare, har öknings av blodurea och serumkreatinin observerats. Dessa öknings har vanligtvis varit reversibla vid avbrytande av behandling. Detta är särskilt vanligt hos patienter med njurinsufficiens. Om renovaskulär hypertoni också föreligger innebär det en ökad risk för svår hypotoni och njurinsufficiens. Hos dessa patienter bör behandling inledas under noggrann medicinsk övervakning, med låga doser och noggrann dositering. Eftersom behandling med diuretika kan utgöra en bidragande faktor till ovanstående tillstånd bör sådan behandling avbrytas och njurfunktionen övervakas under de första veckorna av behandling med Coversyl Novum.

Vissa hypertoni-patienter som inte har någon tidigare uppenbar vaskulär njursjukdom har utvecklat förhöjningar i blodurea och serumkreatinin, vanligtvis små och övergående, speciellt när Coversyl Novum har getts samtidigt med ett diuretikum. Detta inträffar med högre sannolikhet hos patienter med tidigare njurfunktionsnedsättning. Dosreduktion och/eller avbrott i behandling med diuretika och/eller Coversyl Novum kan erfordras.

Hemodialyspatienter

Anafylaktoida reaktioner har rapporterats hos patienter som dialyserats med högpermeabla dialysmembran och samtidigt behandlats med en ACE-hämmare. För dessa patienter bör man överväga att använda ett annat dialysmembran eller en annan klass av antihypertensiva medel.

Njurtransplantation

Det finns ingen erfarenhet av administrering av Coversyl Novum till patienter med en nyligen genomförd njurtransplantation.

Renovaskulär hypertoni

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

Överkänslighet/angioödem

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, slemhinnor, tunga, glottis och/eller larynx har i sällsynta fall rapporterats hos patienter behandlade med ACE-hämmare, inklusive Coversyl Novum (se avsnitt 4.8). Detta kan inträffa när som helst under behandlingen. I sådana fall skall behandling med Coversyl Novum omedelbart avbrytas och lämplig övervakning initieras och fortgå tills symptomen helt försvunnit. I de fall där svullnaden var begränsad till ansiktet och läpparna gick tillståndet i allmänhet tillbaka utan behandling; antihistamin har dock varit till nytta för lindring av symptomen.

Angioödem sammankopplade med larynxödem kan vara livshotande. När tunga, glottis eller larynx är involverade och medför risk för luftvägsobstruktion skall akutbehandling omedelbart sättas in. Detta kan inkludera administrering av adrenalin och/eller upprätthållande av öppen luftväg. Patienten bör stå under noggrann medicinsk övervakning tills en fullständig och bestående återgång av symptomen erhållits. Patienter med en anamnes av angioödem utan relation till ACE-hämmarbehandling kan utgöra en riskgrupp för angioödem om de får en ACE-hämmare (se avsnitt 4.3).

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

Samtidig användning av perindopril med sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.3). Sakubitril/valsartan får inte initieras förrän 36 timmar efter att den sista dosen perindopril tagits. Om behandling med sakubitril/valsartan avbryts får behandling med perindopril inte initieras förrän 36 timmar efter den sista dosen sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och NEP-hämmare (t.ex. racekadotril), mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och gliptiner (t.ex. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kan leda till en ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt 4.5). Försiktighet ska iaktas när behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och gliptiner (t.ex. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) påbörjas hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

Anafylaktoida reaktioner under lågdensitetslipoproteinaferes (LDL-aferes)

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare under LDL-aferes med dextransulfat råkat ut för livshotande anafylaktoida reaktioner. Dessa reaktioner kan undvikas genom temporärt uppehåll av ACE-hämmarbehandling före varje aferes.

Anafylaktoida reaktioner under desensibilisering

Patienter som får ACE-hämmare under desensibiliseringsbehandling (t.ex. bi- eller getinggift) har fått anafylaktoida reaktioner. Hos dessa patienter har reaktionen undvikits vid temporärt uppehåll av ACE-hämmarbehandling, men de återkom vid återinsättande.

Leversvikt

I sällsynta fall har ACE-hämmare förknippats med ett syndrom som börjar med kolestatisk gulsot och vidareutvecklas till fulminant levernekros och som (ibland) leder till döden. Syndromets mekanism är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som utvecklar gulsot eller en betydande ökning av leverenzymnivåer skall avbryta ACE-hämmarbehandling och följas upp medicinskt (se avsnitt 4.8).

Neutropeni/agranulocytos/trombocytopeni/anemi

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Neutropeni förekommer sällan hos patienter som har normal njurfunktion och inga andra komplicerande faktorer. Perindopril bör användas med yttersta försiktighet till patienter med kollagen kärleksjukdom, immunsuppressiv terapi, behandlade med allopurinol eller prokainamid, eller en kombination av dessa

faktorer, särskilt vid tidigare nedsatt njurfunktion. En del av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner, vilka i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om perindopril används till sådana patienter rekommenderas regelbunden kontroll av antal vita blodkroppar, och patienten skall instrueras att rapportera varje tecken på infektion (t.ex. ont i halsen, feber).

Ras

ACE-hämmare orsakar en högre frekvens av angioödem hos svarta patienter än hos icke-svarta patienter. Perindopril kan, som andra ACE-hämmare, vara mindre effektiv för blodtryckssänkning hos svarta människor än hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låga reninnivåer hos den svarta hypertoni populationen.

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Kännetecknande är en icke-produktiv, ihållande hosta, som upphör när ACE-hämmarbehandlingen avbryts. ACE-hämmarinducerad hosta bör beaktas som en tänkbar differentialdiagnos vid hosta.

Kirurgi/anestesi

Hos patienter som genomgår större kirurgiska ingrepp eller anestesi med medel som orsakar hypotoni kan Coversyl Novum blockera angiotensin II-bildning sekundärt till kompensatorisk reninfrisättning. Behandlingen skall avbrytas en dag före det kirurgiska ingreppet. Om hypotoni uppstår och bedöms bero på denna mekanism kan den korrigeras med volymökning.

Hyperkalemi

Förhöjningar av serumkalium har observerats hos en del patienter behandlade med ACE-hämmare, inklusive perindopril. ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi eftersom de hämmar frisättningen av aldosteron. Denna effekt är vanligen inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Riskfaktorer för att utveckla hyperkalemi inkluderar njurinsufficiens, försämring av njurfunktionen, ålder (> 70 år), diabetes mellitus, tillstötande händelse, särskilt dehydrering, akut hjärtdekomensation, metabolisk acidosis och samtidig användning av kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel; eller intag av andra läkemedel förknippade med förhöjningar av serumkalium (t.ex. heparin, trimetoprim/sulfametoxazol) och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Användningen av kaliumtillskott, kaliumsparande diuretika eller kaliuminnehållande saltsubstitut kan leda till en signifikant ökning av serumkalium särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hyperkalemi kan orsaka allvarliga, ibland fatala arytmier. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare ska användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör övervakas. Om samtidig användning av ovan nämnda medel bedöms lämplig, skall dessa användas med försiktighet och frekvent uppföljning av serumkalium (se avsnitt 4.5).

Diabetespatienter

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

Litium

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

Kaliumsparande läkemedel, kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltsubstitut

Kombination av perindopril och kaliumsparande läkemedel, kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltsubstitut rekommenderas i allmänhet inte (se avsnitt 4.5).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

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

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

Primär aldosteronism

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

Graviditet

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

Hjälpämnen

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

Natriummängd

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Läkemedel som ökar risken för angioödem

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

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

Läkemedel som inducerar hyperkalemi

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

Samtidig användning kontraindicerad (se avsnitt 4.3)

Aliskiren

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

Extrakorporeala behandlingar

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

Samtidig användning rekommenderas ej (se avsnitt 4.4)

Aliskiren

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

Samtidig behandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare

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

Estramustin

Risk för flera biverkningar såsom angioneurotiskt ödem (angioödem).

Kaliumsparande diuretika (t. ex. triamteren, amilorid...), kaliumsalter

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

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

Litium

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

Samtidig användning som kräver särskild försiktighet

Antidiabetika (insulin, orala hypoglykemiska medel)

Epidemiologiska undersökningar har visat att samtidig administrering av ACE-hämmare och diabetesmedel (insulin, orala hypoglykemiska medel) kan orsaka en ökad blodssockersänkande effekt med risk för hypoglykemi. Detta synes vara mer vanligt under de första veckorna av kombinerad behandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Baklofen

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

Icke-kaliumsparande diuretika

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

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

Vid diuretikabehandlad kongestiv hjärtsvikt bör behandling med ACE-hämmare inledas med en mycket låg dos, eventuellt efter att doseringen av det associerade icke-kaliumsparande diuretikumet minskats. I samtliga fall måste njurfunktionen (kreatinivärden) övervakas under de första veckorna av behandlingen med ACE-hämmare.

Kaliumsparande diuretika (eplerenon, spironolakton)

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

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

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

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

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive acetylsalicylsyra ≥ 3 g/dag

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

Samtidig användning som kräver viss försiktighet

Antihypertensiva medel och käravidgande medel

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

Tricykliska antidepressiva medel/antipsykotika/anestetika

Samtidig användning av ACE-hämmare och vissa anestesiläkemedel, tricykliska antidepressiva medel och antipsykotika, kan resultera i ytterligare reduktion av blodtrycket (se avsnitt 4.4).

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan reducera ACE-hämmares antihypertensiva effekt.

Guld

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ antihypertensiv behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med ACE-hämmare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3). Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars

mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

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

Fertilitet

Det fanns ingen effekt på reproduktionsförmåga eller fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Detta kan resultera i att förmågan att framföra fordon eller att använda maskiner kan försämrast.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för perindopril överensstämmer med säkerhetsprofilen för ACE-hämmare: De vanligaste biverkningarna som rapporterats i kliniska prövningar och som observerats med perindopril är: yrsel, huvudvärk, parestesier, vertigo, synrubbingar, tinnitus, hypotoni, hosta, dyspné, buksmärta, förstoppning, diarré, dysgeusi, dyspepsi, illamående, kräkningar, klåda, utslag, muskeltkramp och asteni.

b. Tabell över biverkningar

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

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

MedDRA-systemets organklassificering	Biverkningar	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Eosinofili	Mindre vanlig*
	Agranulocytos eller pancytopeni	Mycket sällsynt
	Nedgång av hemoglobin och hematokrit	Mycket sällsynta
	Leukopeni/neutropeni	Mycket sällsynta
	Hemolytisk anemi hos patienter med en medfödd brist på G-6PDH (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta
	Trombocytopeni	Mycket sällsynta
Endokrina systemet	Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)	Sällsynta
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi (se avsnitt 4.4 och 4.5)	Mindre vanliga*
	Hyperkalemi som är reversibel vid avbrott (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga*
	Hyponatremi	Mindre vanliga*
Psykiska störningar	Depression	Mindre vanliga*
	Humörstörningar	Mindre vanliga
	Sömnstörningar	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Vanliga
	Huvudvärk	Vanliga
	Parestesier	Vanliga
	Vertigo	Vanliga
	Somnolens	Mindre vanliga*
	Svimning	Mindre vanliga*
	Förvirring	Mycket sällsynta

MedDRA-systemets organklassificering	Biverkningar	Frekvens
Ögon	Synrubbingar	Vanliga
Öron och balansorgan	Tinnitus	Vanliga
Hjärtat	Hjärtklappning	Mindre vanliga*
	Takykardi	Mindre vanliga*
	Angina pectoris (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta
	Arytmi	Mycket sällsynta
	Myokardinfarkt, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta
Blodkärl	Hypotoni (och effekter relaterade till hypotoni)	Vanliga
	Vaskulit	Mindre vanliga*
	Rodnad	Sällsynta*
	Stroke, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta
	Raynauds fenomen	Ingen känd
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta	Vanliga
	Dyspné	Vanliga
	Bronkialspasm	Mindre vanliga
	Eosinofil pneumoni	Mycket sällsynta
	Rinit	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Buksmärtor	Vanliga
	Förstoppning	Vanliga
	Diarré	Vanliga
	Dysgeusi	Vanliga
	Dyspepsi	Vanliga
	Illamående	Vanliga
	Kräkning	Vanliga
	Muntorrhet	Mindre vanliga
	Pankreatit	Mycket sällsynta
Lever och gallvägar	Hepatit, antingen cytolytisk eller kolestatisk (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Klåda	Vanliga
	Utslag	Vanliga
	Urtikaria (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga
	Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, slemhinnor, tunga, glottis och/eller larynx (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga
	Ljusöverkänslighetsreaktioner	Mindre vanliga*
	Pemfigoid	Mindre vanliga*
	Hyperhidros	Mindre vanliga
	Förvärring av psoriasis	Sällsynta*
	Erytema multifforme	Mycket sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramper	Vanliga
	Artralgi	Mindre vanliga*
	Myalgi	Mindre vanliga*
Njurar och urinvägar	Njurinsufficiens	Mindre vanliga
	Akut njursvikt	Sällsynta
	Anuri/oliguri	Sällsynta*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erektionsstörning	Mindre vanliga

MedDRA-systemets organklassificering	Biverkningar	Frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Vanliga
	Bröstsmärta	Mindre vanliga*
	Sjukdomskänsla	Mindre vanliga*
	Perifert ödem	Mindre vanliga*
	Feber	Mindre vanliga*
Undersökningar	Ökningar av blodurea	Mindre vanliga*
	Ökningar blodkreatinin	Mindre vanliga*
	Förhöjning av blodbilirubin	Sällsynta
	Förhöjning av leverenzymmer	Sällsynta
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Fall	Mindre vanliga*

* Frekvensen är beräknad från spontanrapportering av biverkningar i kliniska prövningar.

Kliniska prövningar

Under Europastudiens randomiserade period registrerades endast allvarliga biverkningar. Få patienter fick allvarliga biverkningar: 16 (0,3%) av de 6 122 perindoprilpatienterna och 12 (0,2%) av de 6 107 placebopatienterna. Hos perindoprilbehandlade patienter observerades hypotoni hos 6 patienter, angioödem hos 3 patienter och plötsligt hjärtstillstånd hos 1 patient. Fler patienter som fick perindopril avbröt studien på grund av hosta, hypotoni eller annan intolerans jämfört med placebopatienter, 6,0% (n = 366) respektive 2,1% (n = 129).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

Den rekommenderade behandlingen vid överdosering är intravenös infusion av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). Om hypotoni inträffar skall patienten placeras i chockläge. Om tillgängligt, kan behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer också övervägas. Perindopril kan avlägsnas från cirkulationen genom hemodialys (se avsnitt 4.4). Pacemakerbehandling är indicerad för behandlingsresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer skall övervakas kontinuerligt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Perindopril är en hämmare av det enzym som konverterar angiotensin I till angiotensin II (Angiotensin Converting Enzyme, ACE). Konverterande enzym, eller kinas, är ett exopeptidas som tillåter konvertering av angiotensin I till vasokonstriktorn angiotensin II såväl som nedbrytning av vasodilatatorn bradykinin till en

inaktiv heptapeptid. Inhibering av ACE resulterar i en reduktion av angiotensin II i plasma, vilket leder till ökad plasmareninaktivitet (genom inhibering av den negativa återkopplingen från reninfrisättningen) och reducerad utsöndring av aldosteron. Eftersom ACE inaktiverar bradykinin resulterar inhibition av ACE också i en ökad aktivitet av cirkulerande och lokala kallikrein-kininsystem (och således också aktivering av prostaglandinsystemet). Det är möjligt att denna mekanism bidrar till den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare och är delvis ansvarig för vissa av dess biverkningar (t.ex. hosta).

Perindopril verkar genom sin aktiva metabolit, perindoprilat. De andra metaboliterna visar ingen hämning av ACE-aktivitet *in vitro*.

Klinisk effekt och säkerhet

Hypertoni

Perindopril är aktiv i alla grader av hypertoni: mild, måttlig, allvarlig; en reduktion av systoliskt och diastoliskt blodtryck i såväl ryggläge som stående läge har observerats.

Perindopril reducerar perifert vaskulärt motstånd vilket leder till blodtryckssänkning. En följd därav är ökat perifert blodflöde utan någon effekt på hjärtfrekvensen.

Renalt blodflöde ökar i allmänhet medan den glomerulära filtreringshastigheten (GFR) normalt är oförändrad.

Den antihypertensiva aktiviteten är maximal mellan 4 och 6 timmar efter en engångsdos och varar åtminstone 24 timmar: daleffekten är ungefär 87–100 % av toppeffekten.

Minskningen i blodtryck sker snabbt. I svarande patienter uppnås normalisering inom en månad och består utan förekomst av takyfyaxi.

Avbrytande av behandling leder inte till någon reboundeffekt.

Perindopril reducerar vänsterkammarhypertrofi.

Det har bekräftats att perindopril visar kärlvidgande egenskaper hos människa. Större artärers elasticitet förbättras och media/lumen-kvoten minskar i små artärer.

En adjuvant behandling med tiaziddiuretika ger additiv synergieffekt. Kombinationen av en ACE-hämmare och en tiazid minskar också risken för hypokalemi inducerad av diuretikabehandlingen.

Patienter med stabil kranskärlssjukdom

EUROPA-studien var en internationell randomiserad dubbelblind placebokontrollerad multicenterstudie som pågick i 4 år.

Tolvtusentvåhundraarton (12 218) patienter över 18 år randomiserades till 8 mg perindopril tert-butylamin (motsvarande 10 mg perindoprilarginin) (n = 6 110) eller placebo (n = 6 108).

De deltagande patienterna hade fastställd kranskärlssjukdom men utan kliniska tecken på hjärtsvikt.

Sammantaget hade 90 % av patienterna genomgått en hjärtinfarkt och/eller revaskulariserande behandling.

De flesta patienterna fick studiemedicineringen som tillägg till konventionell behandling med trombocythämmare, lipidsänkare och betablockerare.

Det primära effektmåttet var kombinationen av kardiovaskulär mortalitet, icke dödlig hjärtinfarkt och/eller hjärtstillestånd med framgångsrik återupplivning. Behandling med 8 mg perindopril tert-butylamin (motsvarande 10 mg perindoprilarginin) en gång dagligen resulterade i en signifikant absolut riskreduktion av det primära effektmåttet med 1,9 % (relativ riskreduktion på 20 %, 95% KI [9,4; 28,6] – p < 0,001).

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

Pediatrisk population

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

I en öppen, icke-jämförande klinisk studie på 62 hypertensiva barn i åldern 2 till 15 år med en glomerulär filtrationshastighet på > 30 ml/min/1,73 m² fick patienterna i genomsnitt 0,07 mg/kg perindopril. Dosen anpassades individuellt enligt patientprofil och blodtryckssvar upp till en maximal dos på 0,135 mg/kg/dag. 59 patienter fullföljde perioden på tre månader och 36 patienter fullföljde studiens förlängningsperiod, d.v.s. följdes upp under minst 24 månader (genomsnittlig studielängd: 44 månader).

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

Säkerheten överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för perindopril.

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

Ett linjärt samband mellan dosen och plasmakoncentrationen av perindopril har påvisats.

Distribution

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

Eliminering

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

Särskilda patientgrupper

Eliminationen av perindoprilat är nedsatt hos äldre och också hos patienter med hjärt- eller njursvikt. Dos Anpassning vid njursufficiens är önskvärd, baserat på graden av funktionsnedsättning (kreatininclearance).

Dialysclearance av perindoprilat är 70 ml/min.

Perindoprils kinetik är modifierad i patienter med cirros: leverclearance av modermolekylen är reducerad till hälften. Mängden av perindoprilat som bildas är dock inte reducerad och därför erfordras ingen dosanpassning (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I de kroniska orala toxicitetsstudierna (råtta och apa) är målorganet njuren, med reversibel skada.

Ingen mutagenicitet har observerats i *in vitro*- eller *in vivo*-studier.

Reproduktionstoxikologiska studier (råtta, mus, kanin och apa) visade inga tecken på embryotoxicitet eller teratogenicitet. ACE-hämmare har emellertid, som klass, visats inducera ogynnsamma effekter på sen fosterutveckling, resulterande i fosterdöd och medfödda effekter hos gnagare och kanin: njurlesioner och en ökning av peri- och postnatal mortalitet har observerats. Fertiliteten försämrades varken hos han- eller honråttor.

Ingen karcinogenicitet har observerats i långtidsstudier på råtta och mus.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Maltodextrin

Hydrofob kolloidal kiseldioxid

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Filmdragering

Glycerol

Hypromellos

Klorofyllinkopparkomplex

Makrogol 6000

Magnesiumstearat

Titandioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Burklocket är vitt och ogenomskinligt och innehåller torkmedel.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20314

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

03.04.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.11.2021