

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ACERTIL 8 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

ACERTIL 8 mg:

8 mg perindopriilin tertiääristä butyyliamiinisuolaa, joka vastaa 6,676 mg perindopriilia.

Yksi tabletti sisältää:

8 mg perindopriilin tertiääristä butyyliamiinisuolaa, joka vastaa 6,676 mg perindopriilia.

Apuaineet: sisältää laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pyöreä päällystämätön tabletti.

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

ACERTIL-tabletit suositellaan otettavaksi kerran päivässä aamuisin ennen aamupalaa.

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

Kohonnut verenpaine:

ACERTIL-valmistetta voidaan käyttää joko yksinään tai yhdistettynä johonkin toiseen verenpainetta alentavaan valmisteeseen.

Suosittelu aloitusannos on 4 mg kerran vuorokaudessa aamulla.

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

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

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

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

Hoidettaessa hypertensiopotilaita, joiden diureettilääkitystä ei voida keskeyttää, ACERTIL-hoito tulee aloittaa 2 mg annoksella ja munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumtasoa tulee seurata. Seuraava ACERTIL-annos tulee määritellä yksilöllisesti hoidon vasteen mukaan. Tarvittaessa diureettilääkitystä voidaan jatkaa.

Iäkkäimmille potilaille aloitusannos on 2 mg. Annosta voidaan nostaa asteittain vastetta ja munuaisfunktiota seuraten kuukauden kuluttua 4 mg:aan ja tarvittaessa 8 mg:aan (katso alla oleva taulukko) (ks kohta 4.4).

Stabiili sepelvaltimotauti :

ACERTIL tulisi aloittaa annoksella 4 mg kerran vuorokaudessa kahden viikon ajan. Tämän jälkeen annosta voidaan suurentaa 8 mg:aan kerran vuorokaudessa riippuen munuaisten toiminnasta ja edellyttäen, että 4 mg:n annos on hyvin siedetty. Iäkkäille potilaille hoito tulisi aloittaa annoksella 2 mg kerran vuorokaudessa viikon ajan, jonka jälkeen 4 mg kerran vuorokaudessa seuraavan viikon ajan, ennen kuin annos suurennetaan 8 mg:aan kerran vuorokaudessa riippuen munuaisten toiminnasta (katso Taulukko 1: Annoksen sovittaminen munuaisten vajaatoiminnassa). Annosta tulisi suurentaa vain, jos aiempi pienempi annos on hyvin siedetty.

Annoksen sovittaminen munuaisten vajaatoiminnassa

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

Taulukko 1: Annoksen sovittaminen munuaisten vajaatoiminnassa

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

* Perindopriilaatin dialyysipuhdistuma on 70 ml/min. Hemodialyysipotilaiden tulee ottaa ACERTIL-annos dialyysin jälkeen.

Acertil 8mg ei tule käyttää munuaisten vajaatoiminnassa.

Annoksen sovittaminen maksan vajaatoiminnassa

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

Käyttö lapsille

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys perindopriilille, jollekin valmisteen sisältämälle apuaineelle tai muille ACE:n estäjille
- Aikaisempaan ACE:n estäjähoitoon liittynyt angioödeema (turvotus)
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioödeema
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

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 lääkeyhdistelmän jatkamista.

Hypotensio

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa verenpaineen laskua. Potilailla, joilla on komplisoimaton hypertensio, havaitaan oireista verenpaineen laskua harvoin. Tämä on todennäköisempää potilailla, joilla on diureettilääkityksestä, suolarajoituksesta, dialyysistä, ripulista tai oksentelusta johtuva nestevajaus tai joilla on vakava reniiniriippuvainen hypertensio (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutuksen muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset ja kohta 4.8. Haittavaikutukset). Oireista verenpaineen laskua on havaittu potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta ja mahdollisesti siihen liittyvä munuaisten vajaatoiminta. Oireisen verenpaineen laskun esiintyminen on todennäköisempää potilailla, joilla on vakava sydämen vajaatoiminta ja jotka käyttävät suuria annoksia ns. loop-diureetteja ja joilla on hyponatremia tai toiminnallinen munuaisten vajaatoiminta. ACERTIL-hoidon aloittamista tulee seurata tarkoin ja annos tulee säätää huolellisesti, jos potilaalla on alttius oireiseen alhaiseen 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 fysiologista natriumkloridiliuosta laskimoon. Tilapäinen verenpaineen aleneminen ei ole hoidon jatkamisen este, sillä hoitoa voidaan yleensä jatkaa normaalisti, kun verenpaine on noussut nestetilavuuden lisääntyneeksi.

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

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma / hypertrofinen kardiomyopatia

ACERTIL-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 ohimenevä.

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 ACERTIL-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 ACERTIL-hoidon aloittamisen jälkeen.

ACERTIL-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 ACERTIL-annosta tai diureettilääkeannosta tulee alentaa tai hoito keskeyttää, jolloin kohonneet pitoisuudet korjaantuvat.

Vanhukset

Munuaistoiminnan seuranta on tarpeen, kun käytetään 8 mg annosta.

Hemodialyysipotilaat

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

Munuaisensiirto

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

Yliherkkyys/angioödeema

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

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

ACE:n estäjät aiheuttavat angioödemaa muita useammin mustaihoisille potilaille. Potilailla, joka ovat aikaisemmin saaneet angioödemaa jostain muusta syystä kuin ACE:n estäjähoidosta, on suurentunut riski saada sitä myös ACE:n estäjistä (ks. kohta 4.3).

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.

Yliherkkyysreaktiot siedätyshoidon aikana

ACE:n estäjähoitoa saaneille potilaille on raportoitu ilmenneen yliherkkyysreaktioita siedätyshoidon aikana (esim. pistiäisen myrkky). Yliherkkyysreaktiolta vältyttiin, kun ACE:n estäjähoito keskeytettiin. Reaktiot ilmaantuivat uudelleen tapauksissa, joissa ACE:n estäjähoito aloitettiin vahingossa uudelleen.

Maksan vajaatoiminta

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

Neutropenia, agranulosytoosi, trombosytopenia, anemia

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

Rotu

ACE:n estäjät aiheuttavat angioödeemaa muita yleisemmin mustaihoisille potilaille. Kuten muidenkin ACE:n estäjien, perindopriilin verenpainetta alentava vaikutus voi olla heikompi 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 ACERTIL voi estää kompensoivan reniinin vapautumisen aiheuttamaa angiotensiini II muodostumista. ACERTIL-hoito tulee keskeyttää vuorokautta ennen leikkausta. Jos alhaista verenpainetta esiintyy ja sen epäillään johtuvan tästä mekanismista, voidaan tila korjata volyymilisäyksellä.

Hyperkalemia

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

Diabetespotilaat

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

Litium

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

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet

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

Raskaus ja imetys

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Diureetit

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

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet

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

Litium

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

Tulehduskipulääkkeet (NSAID), mukaan lukien aspiriini annoksella ≥ 3 g/päivä

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

Verenpainetta laskevat ja verisuonia laajentavat lääkkeet

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

Diabeteslääkkeet

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

Asetyylisalisyylihappo, trombolyytit, beetasalpaajat, nitraatit

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

Trisykliset antidepressantit, antipsykoottiset aineet, anestesia-aineet

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

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit voivat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

4.6 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 epämuodostumien 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 aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä.

Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys. Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota 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 hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

ACERTIL voi aiheuttaa väsymystä ja huimausta. Tämä tulee ottaa huomioon ajettaessa autoa ja käytettäessä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Psyykkiset häiriöt:

Melko harvinainen: mieliala- tai unihäiriöt

Hermosto:

Yleinen: päänsärky, pyöritys, huimaus, tuntoharha

Hyvin harvinainen: sekavuus

Silmät:

Yleinen: näköhäiriö

Kuulo ja tasapainoelin:

Yleinen: korvien soiminen (tinnitus)

Sydän- ja verisuonistohäiriöt:

Yleinen: alhainen verenpaine ja siihen liittyvät vaikutukset

Hyvin harvinainen: rytmihäiriö, rintakipu, sydäninfarkti ja aivohalvaus riskiryhmään kuuluvilla potilailla mahdollisesti erittäin alhaisen verenpaineen vuoksi (ks. kohta 4.4)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Yleinen: yskä, hengenahdistus

Melko harvinainen: bronkospasmi

Hyvin harvinainen: eosinofiilinen keuhkokuume, nuha

Ruoansulatuselimistö:

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

Melko harvinainen: suun kuivuminen

Hyvin harvinainen: haimatulehdus

Maksa ja sappi:

Hyvin harvinainen: sytolyttinen tai kolestaattinen maksatulehdus (ks. kohta 4.4).

Iho ja ihonalainen kudος:

Yleinen: ihottuma, kutina

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

Hyvin harvinainen: erythema multiforme

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleinen: lihaskouristukset

Munuaiset ja virtsatiet:

Melko harvinainen: munuaisten vajaatoiminta

Hyvin harvinainen : akuutti munuaisten vajaatoiminta

Sukupuolielimet ja rinnat:

Melko harvinainen: impotenssi

Yleisoireet:

Yleinen: voimattomuus

Melko harvinainen: hikoilu

Veri ja imukudos:

Hyvin harvinainen: hemoglobiinin ja hematokriitin lasku, verihitaleiden niukkuus, leukopenia/neutropenia ja agranulosytoosi tai pansytopenia. Potilailla, joilla on synnynnäinen G-6PDH-puutos, on raportoitu esiintyneen hyvin harvinaisina tapauksina hemolyyttistä anemiaa (ks. kohta 4.4).

Tutkimukset:

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

Kliiniset tutkimukset:

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

4.9 Yliannostus

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

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan fysiologisen natriumkloridiliuoksen antoa laskimoon. Mikäli potilaan verenpaine laskee, tulee hänet asettaa sokkiasentoon. Angiotensiini II –infuusiota ja/tai katekoliamiinien antoa laskimoon voidaan myös harkita, jos niitä on saatavilla. Perindopriili voidaan poistaa verenkierrosta hemodialysillä (ks. kohta 4.4 Hemodialysipotilaat). Sydämentahdistusta voidaan käyttää hoitoon reagoimattoman sydämen harvalyöntisyyden hoitoon. Elintoimintoja ja seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinitasoa tulee seurata jatkuvasti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

ATC-koodi: C09AA04

Perindopriili estää angiotensiinikonvertaasientsyymiä (ACE), jonka vaikutuksesta angiotensiini I:stä muodostuu angiotensiini II:ta. Konvertaasientsyymi tai kinaasi on eksopeptidaasi, joka mahdollistaa angiotensiini I:n muuntumisen verisuonia supistavaksi angiotensiini II:ksi sekä verisuonia laajentavan bradykiniinin hajoamisen inaktiiviseksi heptapeptidiksi. ACE:n eston vaikutuksesta plasman angiotensiini II –pitoisuus laskee, mistä seuraa plasman lisääntynyt reniiniaktiivisuus (negatiivinen vaikutus reniinin vapautumiseen estyy) ja aldosteronin erityksen väheneminen. Koska ACE inaktivoi bradykiniiniä, ACE:n esto johtaa myös verenkierrossa olevan ja paikallisen kallikreiini-kiniininsysteemin aktiivisuuden lisääntymiseen (ja siten myös prostaglandiininsysteemin aktivoitumiseen). On mahdollista, että ACE:n estäjien vaikutus perustuu osaksi tähän mekanismiin ja siitä johtuu myös osittain ACE:n estäjien tietyt haittavaikutukset (esim. yskä). Perindopriilin vaikutukset perustuvat sen aktiiviseen metaboliittiin, perindopriilaattiin. Muilla metaboliiteilla ei ole ACE:n estovaikutusta *in vitro*.

Hypertensio

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

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

Munuaisten verenkierto lisääntyy ja glomerulusfiltraatio (GFR) pysyy yleensä muuttumattomana.

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

Verenpaine alenee nopeasti. Jos potilas reagoi hoitoon, normaali verenpaine saavutetaan kuukauden hoidon jälkeen eikä lääkkeen teho heikkene jatkuvan käytön seurauksena.

Lääkehoidon keskeyttäminen ei johda ns. rebound-ilmiöön.

Perindopriili vähentää sydämen vasemman kammion liikakasvua.

Perindopriililla on todettu verisuonia laajentava vaikutusta ihmisessä. Se lisää isojen valtimoiden elastisuutta ja alentaa media/lumen –suhdetta pienissä valtimoissa.

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

Sydämen vajaatoiminta

ACERTIL vähentää sydämen työmäärää pienentämällä esi- ja jälkikuormitusta.

Tutkimukset sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ovat osoittaneet, että

- vasemman ja oikean kammion täyttöpaine pienenee
- ääreisverenkierron vastus alenee
- sydämen minuuttitilavuus ja sydänindeksi lisääntyvät

Vertailevissa tutkimuksissa on havaittu, että 2 mg ACERTIL-annos ei alentanut verenpainetta sen enempää kuin lumelääke, kun potilaalla oli lievä tai kohtalainen verenpaine.

Stabiilia sepelvaltimotautia sairastavat potilaat:

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

Kaksitoistatuhattakaksisataakahdeksantoista (12218) iältään yli 18-vuotiasta potilasta satunnaistettiin siten, että he saivat joko 8 mg perindopriilia (n = 6110) tai lumelääkettä (n = 6108).

Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli näyttöä sepelvaltimotaudista, mutta ei kuitenkaan näyttöä sydämen vajaatoiminnan kliinisistä merkeistä. Potilaista kaikkiaan 90 %:lla oli aiemmin ollut sydäninfarkti ja/tai esiintynyt sepelvaltimon revaskularisaatiota. Suurin osa potilaista sai tutkimuslääkkeen lisäksi tavanomaista hoitoa, kuten trombosyyttejä estävää lääkitystä, lipidejä alentavia lääkeaineita ja beetasalpaajia.

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

Potilailla, joilla oli aiemmin ollut sydäninfarkti ja/tai revaskularisaatiota, ensisijaisen 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.

5.2 Farmakokinetiikka

Nielty perindopriili imeytyy nopeasti ja maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Biologinen hyväksikäytettävyys on 65-70%.

Noin 20% imeytyneestä perindopriiliannoksesta muuntuu aktiiviseksi metaboliitiksi, perindopriilaatiksi. Perindopriilaatin lisäksi perindopriililla on 5 inaktiivista metaboliittia. Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on 1 tunti. Perindopriilaatin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan 3-4 tunnin kuluessa.

Koska ruoka vähentää perindopriilaatin muodostumista ja siten biologista hyväksikäytettävyyttä, ACERTIL-tabletti tulisi ottaa kerran vuorokaudessa aamulla ennen aamupalaa.

Vapaan perindopriilaatin jakaantumistilavuus on noin 0,2 l/kg. Proteiineihin sitoutuminen on vähäistä (perindopriilaatin sitoutuminen angiotensiinikonvertaasientsyymiin on alle 30%), ja riippuu pitoisuudesta.

Perindopriilaatti poistuu elimistöstä virtsan mukana ja sitoutumattoman osan puoliintumisaika on noin 3-5 tuntia. Angiotensiinikonvertaasientsyymiin sitoutuneen perindopriilaatin eliminaation puoliintumisaika on 25 tuntia, steady-state –tila saavutetaan 4 vuorokauden kuluessa.

Säännöllisessä käytössä ei ole havaittu perindopriilin kumuloitumista.

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

Perindopriilaatin dialyysipuhdistuma on 70 ml/min.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Mutageenisia ominaisuuksia ei ole havaittu *in vitro* ja *in vivo* –tutkimuksissa.

Reproduktiotoksisuustutkimuksissa (rotta, hiiri, kani ja apina) ei havaittu alkioon kohdistuvia tai epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia.

ACE:n estäjillä on kuitenkin havaittu olevan haitallisia vaikutuksia sikiöön raskauden loppuvaiheessa johtaen sikiökuolemaan ja synnyttäisiin vikoihin jyrksijöillä ja kaneilla: munuaisvaurioita ja syntymänaikaista ja –jälkeistä kuolleisuutta on havaittu.

Karsinogeenisuutta ei ole havaittu pitkäaikaisissa tutkimuksissa rotilla ja hiirillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

ACERTIL 8 mg:

Mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti, kolloidinen hydrofobinen piidioksidi, magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

14, 30 ja 90 tablettia PVC alumiini-läpipainopakkausissa koteloituna. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Les Laboratoires Servier
22, rue Garnier
92200 Neuilly-sur-Seine
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

18063

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.05.2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.05.2008