

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

COVERSYL NOVUM 2,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
COVERSYL NOVUM 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
COVERSYL NOVUM 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Perindopriiliarginiini

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää:

Perindopriili 1,6975 mg, joka vastaa perindopriiliarginiinia 2,5 mg.
Apuaineet: laktoosimonohydraatti 36,29 mg

Perindopriili 3,395 mg, joka vastaa perindopriiliarginiinia 5 mg.
Apuaineet: laktoosimonohydraatti 72,58 mg


Perindopriili 6,790 mg, joka vastaa perindopriiliarginiinia 10 mg.
Apuaineet: laktoosimonohydraatti 145,16 mg



Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

2,5 mg: Valkoinen, pyöreä, kupera, kalvopäällysteinen tabletti.

5 mg: Vaaleanvihreä, pitkänomainen, kalvopäällysteinen tabletti, jossa kaiverrus  toisella puolella ja jakoura molemmilla puolilla. Tabletti voidaan jakaa kahteen yhtä suureen puolikkaaseen.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio

Hypertension hoito.

Sydämen vajaatoiminta

Oireisen sydämen vajaatoiminnan hoito.

Stabiili sepelvaltimotauti

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

4.2 Annostus ja antotapa

COVERSYL NOVUM kalvopäällysteiset tabletit suositellaan otettavaksi kerran päivässä aamuisin ennen aamupalaa.

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

Kohonnut verenpaine:

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

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.

Oireista 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).

Hypertensiopotilailla, joiden diureettilääkitystä ei voida keskeyttää, COVERSYL NOVUM-hoito tulee aloittaa 2,5 mg:n annoksella, munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumtasoa tulee seurata. Seuraava COVERSYL NOVUM-annos tulee määrittellä yksilöllisesti hoidon vasteen mukaan. Tarvittaessa diureettilääkitystä voidaan jatkaa.

Ikäkkäimmillä potilailla aloitusannos on 2,5 mg, annosta nostetaan asteittain 5 mg:aan kuukauden kuluttua ja tarvittaessa 10 mg:aan munuaistoiminnasta riippuen (katso alla oleva taulukko).

Sydämen vajaatoiminta

Suosittellaan, että COVERSYL NOVUM -hoito aloitetaan lääkärin seurannassa, yleensä yhdistelmähoitona kaliumia säästämättömän diureetin ja/tai digoksiinin ja/tai beetasalpaajan kanssa. Suositeltu aloitusannos on 2,5 mg vuorokaudessa, aamuisin. Annosta nostetaan 2 viikon kuluttua 5 mg:aan kerran vuorokaudessa, jos potilas sietää annoksen nostamisen. Annoksen muuttamisen pitää perustua potilaan yksilölliseen hoitovasteeseen.

COVERSYL NOVUM -hoito tulee aloittaa huolellisessa seurannassa potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta tai jotka kuuluvat riskiryhmään (potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja taipumus elektrolyyttitasapainon häiriöihin tai potilaat, jotka saavat samanaikaisesti diureettilääkitystä ja/tai verisuonia laajentavaa lääkitystä) (ks. kohta 4.4).

Jos potilaalla on alttius oireiseen alhaiseen verenpaineeseen, esim. jos hänellä on suolavajaus, johon voi liittyä hyponatremia, hypovolemia tai voimakas diureettilääkitys, tulisi nämä hoitaa ennen COVERSYL NOVUM -hoidon aloittamista. Verenpainetta, munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumtasoa on seurattava huolellisesti ennen COVERSYL NOVUM -hoitoa ja sen aikana (ks. kohta 4.4).

Stabiili sepelvaltimotauti

COVERSYL NOVUM 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.

Ikäkkäille 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.

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)	Suosittelut annos
≥ 60	5 mg vuorokaudessa
30-60	2,5 mg vuorokaudessa
15-30	2,5 mg joka toinen päivä
Hemodialyysipotilaat*	
< 15	2,5 mg dialyysipäivänä

* Perindopriilaatin dialyysipuhdistuma on 70 ml/min.

Hemodialyysipotilaiden tulee ottaa lääkeannos dialyysin jälkeen.

Annoksen sovittaminen maksan vajaatoiminnassa

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

Käyttö lapsille ja nuorille (alle 18-vuotiaille):

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys perindopriilille, jollekin valmisteen sisältämälle apuaineelle tai muille ACE:n estäjille
- Aikaisempaan ACE:n estäjähoitoon liittynyt angioedeema (turvotus)
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- 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 lääkkityksen 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 reniini-riippuvainen hypertensio (ks. kohta 4.5 ja kohta 4.8). Oireista verenpaineen laskua on havaittu potilailla, joilla on oireinen 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 ja annoksen muuttamista tulee seurata tarkoin, jos potilaalla on alttius oireiseen alhaiseen verenpaineeseen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Hoidon aloittamista ja annoksen muuttamista 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 9 mg/ml (0,9 %) laskimoon. Tilapäinen verenpaineen aleneminen ei ole hoidon jatkamisen este, sillä hoitoa voidaan yleensä jatkaa normaalisti, kun verenpaine on noussut nestetilavuuden lisääntyä.

Joillakin potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ja normaali tai alhainen verenpaine, COVERSYL NOVUM voi laskea verenpainetta entisestään. Tämä on ennakoitavissa oleva vaikutus, eikä hoidon keskeyttämiseen ole yleensä aihetta. Jos alhainen 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.

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

Hemodialyysipotilaat

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

Munuaisensiirto

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

Yliherkkyys/angioedeema

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

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

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

Intestinaalista angioedeemaa on raportoitu harvoin esiintyneen potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä. Potilailla esiintyi vatsakipua (johon voi liittyä pahoinvointia ja oksentelua); joissakin tapauksissa aiemmin ei esiintynyt kasvojen angioedeemaa, ja C-1 esteraasi pitoisuudet olivat normaalit. Angioedeema todettiin vatsan TT-kuvauksessa, ultraäänitutkimuksessa tai leikkauksen yhteydessä ja oireet poistuivat kun ACE:n estäjähoito lopetettiin. Intestinaalinen angioedeema pitäisi kuulua ACE:n estäjiä saavien potilaiden erotusdiagnosiin, jos heillä esiintyy vatsakipua.

Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin yhteydessä

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

Yliherkkyysoireet siedätushoidon aikana

ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla on raportoitu yliherkkyysoireitä siedätushoidon aikana (esim. pistiäisen myrky). Näillä potilailla yliherkkyysoireiltä vältettiin, kun ACE:n estäjähoito keskeytettiin. Reaktiot ilmaantuivat uudelleen tapauksissa, joissa ACE:n estäjähoito aloitettiin vahingossa uudelleen.

Maksan vajaatoiminta

ACE:n estäjät on liitetty harvoin oireyhtymään, joka alkaa kolestaattisella keltaisuudella ja etenee äkilliseen, jopa kuolemaan johtavaan, maksanekroosiin. Tämän oireyhtymän syytä ei tunneta. Jos ACE:n 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 saaneilla potilailla on raportoitu neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa. Neutropeniaa esiintyy kuitenkin harvoin potilailla, joilla on normaali maksan toiminta eikä muita riskitekijöitä ole. Perindopriilia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on yksi tai useampi seuraavista riskitekijöistä, varsinkin jos potilaalla on aikaisemmin ollut munuaisten vajaatoimintaa: kollageeninen verisuonisairaus, immuunivastetta heikentävä hoito tai allopurinoli- tai prokaiiniamidihoito. Joillekin näistä potilaista voi kehittyä vakava infektio, johon voimakaskaan antibioottihoito ei tehoa. Jos perindopriilia käytetään näille potilaille, tulee veren valkosolujen määrää seurata säännöllisesti ja potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos merkkejä tulehduksesta ilmenee (kuten kurkkukipu, kuume).

Rotu

ACE:n estäjät aiheuttavat angioedeemaa muita yleisemmin mustaihosisille potilaille.

Kuten muidenkin ACE:n estäjien, perindopriilin verenpainetta alentava vaikutus voi olla heikompi mustaihosisilla potilailla kuin muilla. Tämä saattaa johtua alhaisen reniinitason yleisyydestä mustaihosisilla hypertensiotilailta.

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 anestesiaaaineen annon jälkeen COVERSYL NOVUM voi estää kompensoivan reniinin vapautumisen aiheuttamaa angiotensiini II:n muodostumista. COVERSYL NOVUM -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 perindopriili) on joillakin potilailla raportoitu seerumin kaliumtason nousua. Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöitä ovat munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan heikkeneminen, korkea ikä (>70 vuotta), diabetes mellitus, samanaikaiset tapahtumat, kuten erityisesti kuivuminen, akuutti sydämen dekompenaatio, metabolinen asidoosi ja samanaikainen kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö. Hyperkalemian riski on suurentunut myös potilailla, jotka käyttävät lääkkeitä, jotka kohottavat seerumin kaliumpitoisuutta (esim. hepariini). Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö voi johtaa huomattavaan seerumin kaliumtason kohoamiseen, erityisesti munuaisten vajaatoimintapotilailla. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus jopa kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Mikäli edellä mainittujen valmisteiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä, tulee niitä käyttää varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.5).

Diabetespotilaat

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

Litium

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

Raskaus

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

Apuaineet:

Koska valmiste sisältää laktoosia, potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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 perindopriilihoitoa aloittamista.

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet

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

Litium

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

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID), mukaan lukien aspiriini annoksella ≥ 3 g/päivä

Kun ACE:n estäjiä annetaan samanaikaisesti ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (esim. asetyylisalisyylihapon tulehdusta estävien annosten, COX-2-estäjien ja ei-selektiivisten NSAIDien) kanssa, verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä. Annettaessa ACE:n estäjiä samanaikaisesti NSAIDien kanssa munuaisten toiminnan heikkenemisen riski voi kasvaa. Samanaikainen käyttö saattaa johtaa myös äkilliseen munuaisten vajaatoimintaan ja seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen, etenkin potilailla, joiden munuaisten toiminta on jo ennestään heikko. Tällaista yhdistelmää on käytettävä varoen etenkin iäkkäiden potilaiden hoidossa. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaisten toiminnan seuranta on harkittava samanaikaisen hoidon aloittamisen yhteydessä sekä ajoittain sen jälkeen.

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.

Trisykliset antidepressantit , antipsykoottiset aineet, anestesia-aineet

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

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit voivat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Kulta:

Kasvojen punoitusta, pahoinvointia, oksentelua ja hypotensiota on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, jotka saavat samanaikaisesti kultahoitoa (natriumurotiomalaattia) injektiona ja ACE:n estäjiä, kuten perindopriilia.

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 estäjän käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa aloittaa vaihtoehtoinen lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjälle 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 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:

Koska ei ole olemassa tietoa COVERSYL NOVUM –valmisteen käytöstä imetyksen aikana, COVERSYL NOVUM -valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

COVERSYL NOVUM -valmiste ei heikennä ajokykyä tai kykyä käyttää koneita. Joillakin potilailla voi kuitenkin esiintyä yksittäisiä alhaiseen 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

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

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos:

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

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Tuntematon: hypoglykemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)

Psyykkiset häiriöt:

Melko harvinainen: mieliala- tai unihäiriöt

Hermosto:

Yleinen: päänsärky, heitehuimaus, kiertoahuimaus, tuntoharha

Erittäin harvinainen: sekavuus

Silmät:

Yleinen: näköhäiriö

Kuulo ja tasapainoelin:

Yleinen: korvien soiminen (tinnitus)

Sydän:

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

Verisuonisto:

Yleinen: alhainen verenpaine ja siihen liittyvät vaikutukset

Hyvin harvinainen: aivohalvaus riskiryhmään kuuluvilla potilailla mahdollisesti erittäin alhaisen verenpaineen vuoksi (ks. kohta 4.4)

Tunteeton: vaskuliitti

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Yleinen: yskä, hengenahdistus

Melko harvinainen: bronkospasmi

Erittäin harvinainen: eosinofiilinen keuhkokuume, nuha

Ruoansulatuselimistö:

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

Melko harvinainen: suun kuivuminen

Erittäin harvinainen: haimatulehdus

Maksa ja sappi:

Erittäin harvinainen: sytolyyttinen tai kolestaattinen maksatulehdus (ks. kohta 4.4).

Iho ja ihonalainen kudos:

Yleinen: ihottuma, kutina

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

Erittäin harvinainen: erythema multiforme

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleinen: lihaskouristukset

Munuaiset ja virtsatiet:

Melko harvinainen: munuaisten vajaatoiminta

Erittäin harvinainen : akuutti munuaisten vajaatoiminta

Sukupuolielimet ja rinnat:

Melko harvinainen: impotenssi

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleinen: voimattomuus

Melko harvinainen: hikoilu

Tutkimukset:

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

Kliiniset tutkimukset:

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

4.9 Yliannostus

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

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan fysiologisen natriumkloridiliuoksen 9 mg/ml (0,9 %) 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-estäjät, 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. Hoitoon reagoivilla potilailla normaali verenpaine saavutetaan kuukauden hoidon jälkeen eikä lääkkeen teho heikkene jatkuvan käytön seurauksena.

Lääkehoidon keskeyttäminen ei johda ns. rebound-ilmiöön.

Perindopriili vähentää sydämen vasemman kammion liikakasvua.

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

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

Sydämen vajaatoiminta:

Perindopriili 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 2,5 mg:n perindopriiliarginiiniannos 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.

Kaksitoistatuhattakaksisatakahdeksantoista (12218) iältään yli 18-vuotiasta potilasta satunnaistettiin siten, että he saivat joko 8 mg perindopriili-tert-butyliamiinia (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 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. Hoito annoksella 8 mg perindopriili-tert-butyliamiinia (joka vastaa 10 mg perindopriili-arginiinia kerran vuorokaudessa) sai aikaan merkitsevän primaarivasteen absoluuttisen pienenemisen 1,9 %:lla (suhteellisen riskin pieneneminen 20 %:lla, luotettavuusväli 95 % [9,4; 28,6] – p<0,001).

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

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen perindopriili imeytyy nopeasti ja maksimipitoisuus saavutetaan tunnin kuluttua annoksesta. Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on yksi tunti.

Perindopriili on aihiolääke. 27 % perindopriiliannoksesta kulkeutuu verenkiertoon perindopriilaattina, (aktiivinen metaboliitti). Perindopriilaatin lisäksi perindopriililla on 5 inaktiivista metaboliittia.

Perindopriilaatin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan 3-4 tunnin kuluessa.

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

Perindopriiliannoksen ja sen plasma-altistuksen välillä on osoitettu lineaarinen riippuvuus.

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

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

Perindopriilaatin eliminaatio on hidastunut vanhuksilla ja henkilöillä, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annos tulee säätää vajaatoiminnan asteen mukaan (kreatiniinipuhdistuma).

Perindopriilaatin dialyysipuhdistuma on 70 ml/min.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvaisannosten toksisuutta koskevissa tutkimuksissa (rotta ja apina) haitat kohdistuivat munuaisiin, mutta vauriot olivat palautuvia.

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

Reproduktiotoksisuustutkimuksissa (rotta, hiiri, kani ja apina) ei havaittu alkioon kohdistuvia tai epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia. ACE:n estäjillä on kuitenkin havaittu olevan haitallisia vaikutuksia sikiöön raskauden loppuvaiheessa johtaen sikiökuolemaan ja synnynnäisiin vikoihin jyrksijöillä ja kaneilla: munuaisvaurioita ja syntymänaikaista ja –jälkeistä kuolleisuutta on havaittu.

Karsinogeenisuutta ei ole havaittu pitkäaikaisissa tutkimuksissa rotilla ja hiirillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin:

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

2.5 mg:

Kalvopäällyste:
Glyseroli,
Hypromelloosi,
Makrogoli 6000,
Magnesiumstearaatti,
Titaanidioksidi.

5 mg:

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

10 mg:

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna - Herkkä kosteudelle

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

Laatikko sisältäen 5, 10, 14, 20, 30, 50, 60 (60 tai 2 purkkia, joissa 30 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

Käyttämätöntä valmistetta ei saa hävittää jätevesien tai jätekeräyksen mukana. Palauta käyttämättömät valmisteet apteekkiin hävitettäväksi paikallisten vaatimusten mukaisesti. Nämä toimet auttavat ympäristön suojelussa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

2,5 mg: 20312

5 mg: 20313

10 mg: 20314

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.04.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.12.2009