

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Perindopril Orion 4 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 62,78 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pitkänomainen tabletti, jonka kummallakin puolella on jakouurre. Tabletin toisella puolella on merkintä ”PP” ja toisella puolella merkintä ”4”. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin. Tabletin koko: 8,00 ± 0,10 mm x 4,00 ± 0,10 mm

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohonnut verenpaine:

Kohonneen verenpaineen hoito.

Sydämen vajaatoiminta:

Oireisen sydämen vajaatoiminnan hoito.

Stabiili sepelvaltimotauti:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annos määritellään jokaiselle potilaalle yksilöllisesti ottaen huomioon potilaan tilanne (ks. kohta 4.4) ja verenpainevaste.

Kohonnut verenpaine

Perindopriilia 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 4 mg kerran vuorokaudessa aamulla.

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

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

Oireista hypotensiota voi ilmetä perindopriilihoidon aloituksen jälkeen. Tämä on todennäköisempää potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti diureeteilla. Tällöin on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta, sillä näillä potilailla voi olla neste- ja/tai suolavajaus. Jos mahdollista, diureettihoito on lopetettava 2–3 vuorokautta ennen perindopriilihoidon aloittamista (ks. kohta 4.4). Ellei verenpainepotilaan diureettihoitoa voi lopettaa, perindopriilihoito on aloitettava 2 mg:n annoksella. Munuaistoimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava. Myöhempi perindopriiliannos on säädettävä verenpainevasteen mukaan. Diureettihoitoa voidaan jatkaa tarvittaessa.

Iäkkäille potilaille aloitusannos on 2 mg. Annosta voidaan nostaa asteittain 4 mg:aan kuukauden kuluttua ja tarvittaessa 8 mg:aan munuaistoiminnasta riippuen (ks. alla oleva taulukko).

Oireinen sydämen vajaatoiminta

On suositeltavaa, että perindopriilihoito aloitetaan lääkärin seurannassa, yleensä yhdistelmähoitona kaliumia säästämättömän diureetin ja/tai digoksiinin ja/tai beetasalpaajan kanssa. Suositeltu aloitusannos on 2 mg aamulla otettuna. Annos voidaan nostaa kahden viikon kuluttua 4 mg:aan kerran vuorokaudessa, jos potilas sietää annoksen nostamisen. Annoksen säätämisen on perustuttava yksittäisen potilaan kliiniseen vasteeseen.

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

Oireisen hypotension riskipotilaiden kuten suolavajauksesta (johon liittyy tai ei liity hyponatremiaa) kärsivien potilaiden, hypovolemiapotilaiden tai vahvaa diureettihoitoa saavien potilaiden kohdalla tulee nämä tilat korjata mahdollisuuksien mukaan ennen perindopriilihoidon aloittamista. Verenpainetta, munuaistoimintaa ja seerumin kaliumia tulee seurata tiiviisti sekä ennen perindopriilihoitoa että sen aikana (ks. kohta 4.4).

Stabiili sepelvaltimotauti

Perindopriili 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 (ks. taulukko 1: Annoksen säätäminen munuaisten vajaatoiminnassa). Annosta tulisi suurentaa vain, jos aiempi pienempi annos on hyvin siedetty.

Erityisryhmät:

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

Munuaistautipotilaiden annoksen on perustuttava kreatiniinipuhdistumaan alla olevan taulukon 1 ohjeen mukaan:

Taulukko 1: Annoksen säätäminen munuaisten vajaatoiminnassa

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	suositeltu annos
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg/vrk
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg/vrk
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg joka toinen vrk
Hemodialyysipotilaat*	
$Cl_{CR} < 15$	2 mg dialyysipäivänä

* Perindopriilaatin dialyysipuhdistuma on 70 ml/min. Hemodialyysipotilaiden tulee ottaa lääkeannos dialyysin jälkeen.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat:

Perindopriilin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa 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.

Perindopril Orion -tabletti suositellaan otettavaksi kerran päivässä aamuisin ennen aamupalaa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille ACE:n estäjille (angiotensiinikonvertaasientsyymiin estäjille).
- Aiempaan ACE:n estäjähoitoon liittynyt angioedeema (ks. kohta 4.4).
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohta 4.4 ja 4.6).
- Perindopril Orion -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, 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)
- Samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Perindopriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteanneksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös 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 lääkityksen jatkamista.

Hypotensio

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa verenpaineen laskua. Potilailla, joilla on komplisoitumaton hypertensio, havaitaan oireista verenpaineen laskua harvoin. Tämä on todennäköisempää potilailla, joilla on

diureettilääkityksestä, suolarajoituksesta, dialyysistä, ripulista tai oksentelusta johtuva nestevajausta, tai joilla on vakava reniini-riippuvainen hypertensio (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Oireista hypotensiota on todettu potilailla, jotka sairastavat sydämen vajaatoimintaa ilman munuaisten vajaatoimintaa tai yhdessä sen kanssa. Sitä esiintyy todennäköisemmin vaikea-asteista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, eli potilailla, jotka käyttävät suuria annoksia loop-diureetteja, tai joilla on hyponatremia tai munuaisten toiminnanvajausta. Hoidon aloittamista ja annoksen muuttamista tulee seurata tarkoin, jos potilaalla on alttius oireiseen alhaiseen verenpaineeseen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Samankaltainen menettely saattaa olla tarpeen myös, jos potilaalla on iskeeminen sydän- tai aivoverisuonisairaus. Näillä potilailla voimakas verenpaineen lasku voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

Jos potilaalle kehittyy hypotensio, hänet pitää asettaa selälleen makaamaan. Tarvittaessa tulee antaa natriumkloridiliuosta 9 mg/ml (0,9 %) laskimoon. Ohimenevä hypotensiivinen reaktio ei ole lääkityksen jatkamisen kontraindikaatio, ja lääkkeen antoa voidaan yleensä jatkaa vaikeuksista verenpaineen kohottua volyymin lisääntymisen jälkeen.

Joillakin potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta ja normaali tai alhainen verenpaine, perindopriili voi laskea systeemistä verenpainetta entisestään. Tämä on odotettu vaikutus, eikä hoidon keskeyttämiseen ole yleensä syytä. Jos hypotensio muuttuu oireiseksi, perindopriiliannoksen alentaminen tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla tarpeen.

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma / hypertrofinen kardiomyopatia

Perindopriilia, kuten muitakin ACE:n estäjiä, tulee antaa varoen potilaille, joilla on mitraaliläpän ahtauma ja heikentynyt vasemman kammion ulosvirtaus, esimerkiksi aortan ahtauma tai hypertrofinen kardiomyopatia.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min) perindopriilin aloitusannos tulee säätää potilaan kreatiniinipuhdistuman (ks. kohta 4.2) ja sitten saavutetun hoitovasteen mukaan. Kalium- ja kreatiniinitasojen seuraaminen ovat osa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden normaalia 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 akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, joka on yleensä ollut palautuvaa.

Joillakin ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla, joilla on ahtauma molemmissa munuaisvaltimoissa tai joilla on vain toinen munuainen jäljellä ja ahtauma sen munuaisvaltimossa, on tavattu veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiinipitoisuuden nousua. Tilanne palautuu yleensä normaalisti hoidon lopettamisen jälkeen. Tämä on erittäin todennäköistä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on lisäksi renovaskulaarinen hypertensio, on olemassa kohonnut riski vakavaan hypotensioon ja munuaisten vajaatoimintaan. Näissä potilaiden kohdalla hoito tulee aloittaa tiukassa seurannassa, pienillä annoksilla ja annoksen huolellisella titrauksella. Koska diureettilääkitys voi näissä tapauksissa pahentaa tilannetta, se tulee keskeyttää ja munuaisten toimintaa seurata ensimmäisten viikkojen ajan perindopriilihoidon aloittamisen jälkeen.

Joillain korkeasta verenpaineesta kärsivillä potilailla, joilla ei ole aiempaa munuaisvaltimotautia, voi perindopriilihoidon vaikutuksesta veren ureapitoisuus ja seerumin kreatiinipitoisuus nousta palautuvasti hieman, varsinkin jos potilaalla on lisäksi diureettilääkitys. Tämä on kuitenkin todennäköisempää, jos potilaalla on ennestään munuaisten vajaatoimintaa. Näissä tilanteissa perindopriiliannosta ja/tai diureettilääkeannosta tulee alentaa tai hoito keskeyttää.

Hemodialyysipotilaat

Anafylaktoidisia reaktioita on raportoitu ACE:n estäjähoitoa samanaikaisesti saaneilla potilailla, joita on dialysoitu korkeavirtauskalvoilla. Näissä tapauksissa on suositeltavaa käyttää toisenlaista dialyysikalvoa tai toisentyyppistä verenpaineläkettä.

Munuaisensiirto

Perindopriilivalmisteen 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 perindopriili) saaneilla potilailla on raportoitu harvoin kasvojen, raajojen, huulien, limakalvojen, kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään angioedeemaa (ks. kohta 4.8). Tämä voi ilmetä missä vaiheessa hoitoa tahansa. Näissä tapauksissa perindopriilihoito pitää keskeyttää heti 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, ensiaputoimenpiteisiin on ryhdyttävä välittömästi, sillä hengitystiet voivat tukkeutua. Ensiaputoimenpiteisiin voi kuulua adrenaliinin anto ja/tai hengitysteiden avoinna pito. Potilaan tulee olla tarkassa lääketieteellisessä seurannassa, kunnes oireet ovat täydellisesti ja pysyvästi hävinneet.

Potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet angioedeemaa jostakin muusta syystä kuin ACE:n estäjähoidosta, on suurentunut riski saada angioedeema ACE:n estohoidon yhteydessä (ks. kohta 4.3).

Intestinaalisen angioedeeman on kerrottu ilmenevän harvoin potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä. Näillä potilailla ilmeni vatsakipua (pahoitoinnin ja oksennuksen kanssa tai ilman); joissakin tapauksissa ei ollut aiempaa kasvoissa ilmenevää angioedeemaa, ja C-1 -esteraasitasot olivat normaaleja. Angioedeema diagnosoitiin toimenpiteillä, joihin sisältyi vatsan CT-kuvaus, tai ultraäänellä tai leikkauksessa, ja oireet päättyivät ACE:n estäjän lopettamisen jälkeen. Intestinaalinen angioedeema tulee sisällyttää niiden ACE:n estäjiä käyttävien potilaiden differentiaalidiagnoosiin, joilla ilmenee vatsakipua.

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen perindopriiliannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Perindopriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:in estäjien (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi) ja vildagliptiinin 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:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin käytön aloittamisessa pitää olla varovainen.

Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin yhteydessä

Dekstraanisulfaatin kanssa tehdyn LDL-afereesin aikana on harvoin raportoitu henkeä uhkaavista anafylaktoidisista reaktioista ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla. Nämä reaktiot on voitu välttää keskeyttämällä ACE:n estäjähoito tilapäisesti ennen jokaista afereesia.

Anafylaktoidiset reaktiot siedätyshoidon aikana

ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla on raportoitu anafylaktoidisia reaktioita siedätyshoidon aikana (esim. pistiäisen myrky). Näillä potilailla reaktioilta vältyttiin, kun ACE:n estäjähoito keskeytettiin väliaikaisesti. Reaktiot ilmenivät 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 (joskus) kuolemaan johtavaan maksanekroosiin. Tämän oireyhtymän mekanismia 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, trombositopenia, anemia

ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla on raportoitu neutropeniaa, agranulosytoosia, trombositopeniaa ja anemiaa. Neutropeniaa esiintyy kuitenkin harvoin potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta eikä muita riskitekijöitä ole. Perindopriilia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on yksi tai useampi seuraavista riskitekijöistä, varsinkin jos potilaalla on ollut aiemmin munuaisten vajaatoimintaa: kollageeninen verisuonisairaus, immuunivastetta heikentävä hoito tai allopurinoli- tai prokaiiniamidihoito. Joillekin näistä potilaista kehittyi vakava infektio, johon eräissä tapauksissa voimakaskaan antibioottihoito ei tehonnut. 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 angioedeemaa muita useammin mustaihoisille potilaille. Kuten muidenkin ACE:n estäjien, perindopriilin verenpainetta alentava vaikutus voi olla heikompi mustaihoisilla potilailla kuin ei-mustaihoisilla. Tämä saattaa johtua matalan reniinipitoisuuden yleisyydestä mustaihoisilla hypertensiopotilailla.

Yskä

ACE:n estäjien käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen yskää. Yskä on tyypillisesti kuivaa, jatkuvaa ja häviää hoidon lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjien aiheuttaman yskän mahdollisuus on syytä huomioida yskän erotusdiagnostiikassa.

Leikkaus/anestesia

Suurten leikkausten yhteydessä tai verenpainetta alentavan nukutusaineen annon jälkeen perindopriili voi estää kompensoivan reniinin vapautumisen aiheuttamaa angiotensiini II:n muodostumista. Hoito tulee keskeyttää vuorokautta ennen leikkausta. Jos matalaa verenpainetta ilmenee ja sen epäillään johtuvan tästä mekanismista, voidaan tila korjata volyymilisäyksellä.

Seerumin kaliumpitoisuus

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkaleemiaa, koska ne estävät aldosteronin vapautumista. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkalemia on kuitenkin mahdollinen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa ja/tai potilas käyttää kaliumlisä (mukaan lukien suolankorvikkeita), kaliumia säästäviä diureetteja, trimetopriimia tai kotrimoksatsolia (eli trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävää yhdistelmävalmistetta), ja etenkin jos potilas käyttää aldosteronin estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia. Jos potilas käyttää ACE:n estäjiä, kaliumia säästävien diureettien ja angiotensiinireseptorin salpaajien käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa pitää seurata (ks. kohta 4.5).

Diabetespotilaat

Oraalisia diabeteslääkkeitä tai insuliinia saavien potilaiden verensokeripitoisuutta 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 lääkkeet, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet

Perindopriilin ja kaliumia säästävien lääkkeiden, kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden samanaikaista käyttöä ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

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

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

Primaari aldosteronismi

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

Raskaus

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

Apuaineet

Tämä tuote sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa voi aiheuttaa lisääntyneen angioedeeman riskin (ks. kohta 4.4).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoissalpaus

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

Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkeaineet

Jotkin lääkeaineet tai terapeuttiset luokat voivat lisätä hyperkalemiaa: aliskireeni, kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, tulehduskipulääkkeet, hepariinit, immuunivastetta heikentävät lääkeaineet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi. Näiden lääkeaineiden yhdistelmä lisää hyperkalemian riskiä.

Samanaikainen käyttö vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)

Aliskireeni:

Hyperkalemian, munuaistoiminnan heikkenemisen ja sydän-verisuonisairauksien sekä kuoleman riski suurenee diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

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, ovat vasta-aiheisia, koska vaikeiden anafylaktisten reaktioiden riski on lisääntynyt (ks. kohta 4.3). Jos tällaisia hoitoja tarvitaan, on harkittava toisentyypisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.

Sakubitriili/valsartaani

Perindopriilin samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska neprilysiinin ja ACE:n samanaikainen estyminen voi lisätä angioedeeman riskiä. Hoitoa sakubitriilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteen kanssa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen perindopriilannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Perindopriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4)

Aliskireeni:

Hyperkalemian, munuaistoiminnan heikkenemisen ja sydän-verisuonisairauksien sekä kuoleman riski suurenee muilla kuin diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Samanaikainen ACE:n estäjän ja angiotensiinireseptorin salpaajan käyttö

Kirjallisuudessa on raportoitu, että ACE:n estäjän ja angiotensiinireseptorin salpaajan samanaikaiseen hoitoon liittyy suurempi hypotension, pyörtymisen, hyperkalemian ja munuaistoiminnan heikkenemisen (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien) esiintyvyys verrattuna yhden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön hoidettaessa potilaita, joilla on todettu ateroskleroottinen sairaus tai sydämen vajaatoiminta, tai diabetespotilaita, joilla on pääte-elimen vaurio. Kaksoisesta (esim. ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan yhdistelmä) saa käyttää vain yksilöllisesti määritellyissä tapauksissa, kun munuaistoimintaa, kaliumpitoisuuksia ja verenpainetta seurataan tarkkaan.

Estramustiini

Lisääntynyt haittavaikutusten, kuten angioneuroottisen edeeman (angioedeema), riski.

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet

Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin perindopriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa. Kaliumia säästävistä diureeteista (esim. spironolaktonista, triamterenista tai amiloridista), kaliumlisistä tai kaliumia sisältävistä suolankorvikkeista voi aiheutua huomattavasti suurentunut seerumin kaliumpitoisuus. Hoidossa on oltava varovainen myös, jos perindopriilin kanssa samanaikaisesti käytetään muita lääkeaineita, jotka suurentavat seerumin kaliumpitoisuutta, kuten trimetopriimia ja kotrimoksatsolia (trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävä yhdistelmävalmiste), sillä trimetopriimilla tiedetään olevan amiloridin kaltainen kaliumia säästävä diureettivaikutus. Perindopriilin ja edellä mainittujen lääkkeiden käyttöä yhdistelmänä ei sen vuoksi

suositella. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista, hoidossa on oltava varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tihein väliajoin.

Litium

ACE:n estäjien ja litiumin samanaikaisen käytön seurauksena on raportoitu palautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja litiumtoksisuutta. Perindopriilin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos lääkeyhdistelmää pidetään välttämättömänä, tulee seerumin litiumpitoisuutta seurata huolella (katso kohta 4.4).

Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö

Siklosporiini

ACE:n estäjien ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

Hepariini

ACE:n estäjien ja hepariinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

Diabeteslääkkeet (insuliinit, oraaliset 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. Tätä ilmiötä on havaittu etenkin tämän yhdistelmän ensimmäisten käyttöviikkojen aikana ja potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Baklofeeni

Verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistuminen. Verenpainetta on seurattava ja verenpainelääkkeen annostusta muutettava tarvittaessa.

Kaliumia säästämättömät diureetit

Diureettilääkitystä saavien potilaiden verenpaine voi laskea liikaa ACE:n estäjähoidon aloittamisen jälkeen, erityisesti jos potilaalla on neste- ja/tai suolavajaus. Liiallisen verenpaineen laskun todennäköisyyttä voidaan vähentää keskeyttämällä diureettilääkitys ja lisäämällä nesteen tai suolan saantia, ennen kuin perindopriilihoito aloitetaan pienellä ja asteittain suurennettavalla annoksella.

Kohonneessa valtimoverenpaineessa diureettihoito voidaan lopettaa joko ennen ACE:n estäjän aloittamista, jos aiempi diureettihoito on aiheuttanut suola-/neste-vajasta, tai ACE:n estäjä on aloitettava hyvin pienellä annoksella. Jos diureettihoito on lopetettu, kaliumia säästämättömän diureettihoito voidaan aloittaa myöhemmin uudelleen.

Diureetilla hoidetussa sydämen vajaatoiminnassa ACE:n estäjä on aloitettava hyvin pienellä annoksella, mahdollisesti sen jälkeen kun kaliumia säästämättömän diureetin annosta on pienennetty.

Munuaistoimintaa (kreatiniinipitoisuuksia) on aina seurattava ACE:n estäjähoidon ensimmäisten viikkojen ajan.

Tulehduskipulääkkeet (NSAIDit), mukaan lukien aspiriini (asetyyლისისყილიჰიჰო) annoksella ≥ 3 g/vrk

ACE:n estäjien antaminen samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden (asetyyლისისყილიჰიჰო tulehdusta hillitsevinä annoksina, COX-2:n estäjät ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) kanssa voi heikentää verenpainetta alentavaa vaikutusta. ACE:n estäjien ja tulehduslääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä munuaistoiminnan heikkenemisen riskin suurenemista, mahdollinen akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien, ja suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta, erityisesti sellaisilla potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Tällaista hoitoyhdistelmää on käytettävä varoen, erityisesti iäkkäillä. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava. Munuaistoiminnan seuranta on harkittava samanaikaisen hoidon alussa ja säännöllisin väliajoin sen jälkeen.

Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö

Verenpainetta laskevat ja verisuonia laajentavat lääkkeet

Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa voimistaa perindopriilin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Samanaikainen nitroglyseriinin ja muiden nitraattien tai vasodilaattorien käyttö saattaa alentaa verenpainetta edelleen.

Gliptiinit (linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini)

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

Trisykliset masennuslääkkeet / psykoosilääkkeet / anesteetit

Samanaikainen ACE:n estäjien ja tiettyjen anesteettien, trisyklisten masennuslääkkeiden tai psykoosilääkkeiden käyttö saattaa voimistaa verenpaineen laskua (ks. kohta 4.4).

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit saattavat 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 epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois.

Jos ACE:n estäjä 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 on aloitettava 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. myös kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

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

Hedelmällisyys

Vaikutusta lisääntymiseen tai hedelmällisyyteen ei ollut.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Perindopril Orion -valmisteella ei ole suoraa vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, mutta joillakin potilailla voi ilmetä yksilöllisiä matalaan verenpaineeseen liittyviä reaktioita, erityisesti hoidon alussa tai jonkin toisen antihypertensiivisen lääkkeen yhdistelmän kanssa. Tämän seurauksena ajokyky tai kyky käyttää koneita voi olla heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Perindopriilin turvallisuusprofiili on yhdenmukainen ACE:n estäjien turvallisuusprofiilin kanssa: Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa raportoidut ja perindopriilin käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset ovat heitehuimaus, päänsärky, tuntoharha, kiertohuimaus, näköhäiriöt, korvien soiminen, liian matala verenpaine, yskä, hengenahdistus, vatsakipu, ummetus, ripuli, makuhäiriö, ruuansulatushäiriö, 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 ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinluokka	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
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	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*
	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
Ruuansulatuselimistö	Vatsakipu	Yleinen
	Ummetus	Yleinen
	Ripuli	Yleinen
	Makuhäiriö	Yleinen
	Ruuansulatushäiriö	Yleinen
	Pahoinvointi	Yleinen
	Oksentelu	Yleinen
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen
	Haimatulehdus	Hyvin harvinainen
Maksa ja sappi	Sytolyyttinen tai kolestaattinen maksatulehdus (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	Yleinen
	Ihottuma	Yleinen
	Nokkosihottuma (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen
	Kasvojen, raajojen, huulien, limakalvojen, kielen, ääninelimen ja/tai kurkunpään	Melko harvinainen

	turpoaminen (ks. Kohta 4.4)	
	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 virtsatiet	Munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	Hyvin harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriö	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus	Yleinen
	Rintakipu	Melko harvinainen*
	Huonovointisuus	Melko harvinainen*
	Perifeerinen turvotus	Melko harvinainen*
	Kuume	Melko harvinainen*
Tutkimukset	Veren ureapitoisuuden nousu	Melko harvinainen*
	Veren kreatiniinipitoisuuden nousu	Melko harvinainen*
	Veren bilirubiinipitoisuuden nousu	Harvinainen
	Maksaentsyymipitoisuuksien nousu	Harvinainen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Kaatuminen	Melko harvinainen*

* Yleisyys on laskettu kliinisissä tutkimuksissa havaittujen spontaanisti raportoitujen haittavaikutusten perusteella

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

Kliiniset tutkimukset

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty- haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Yliannostuksen vaikutuksista ihmisiin on vain vähän tietoja. ACE:n estäjien yliannostukseen liittyviä oireita voivat olla matala verenpaine, verenkiertosokki, elektrolyyttitasapainon häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, sydämen tiheälyöntisyys, sydämentykytys, sydämen harvallyöntisyys, heitehuimaus, levottomuus ja yskä.

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan natriumkloridiliuoksen 9 mg/ml (0,9 %) antoa laskimoon. Jos hypotensiota ilmenee, potilas tulee asettaa sokkiasentoon. Angiotensiini II -infuusiosta ja/tai laskimoon annetusta katekoliamiineista voi olla hyötyä, jos sellaisia on saatavilla. Perindopriili voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysin avulla. (Ks. kohta 4.4). Sydämentahdistusta voidaan käyttää hoitoon reagoimattoman sydämen harvallyöntisyyden hoitoon. Tärkeitä elintoimintoja sekä seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinipitoisuuksia tulee seurata jatkuvasti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: perindopriili ja diureetit. ATC-koodi: C09A A04

Vaikutusmekanismi

Perindopriili estää angiotensiinikonvertaasientsyymiä (ACE), jonka vaikutuksesta angiotensiini I:stä muodostuu angiotensiini II:a. 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 kallikreini-kiniinijärjestelmän aktiivisuuden lisääntymiseen (ja siten myös prostaglandiinijärjestelmän aktivoitumiseen). On mahdollista, että ACE:n estäjien verenpainetta alentava 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

Kohonnut verenpaine

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

Perindopriili alentaa ääreisverenkierron vastusta ja alentaa näin verenpainetta. Siksi 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. Jäännösvaikutukset ovat noin 87–100 % enimmäisvaikutuksesta. Verenpaine laskee nopeasti. Hoitoon reagoivilla potilailla normaali verenpaine saavutetaan kuukauden hoidon jälkeen, eikä lääkkeen teho heikkene jatkuvan käytön seurauksena.

Lääkehoidon keskeyttäminen ei johda ns. rebound-ilmioon.

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 vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ovat osoittaneet, että

- vasemman ja oikean kammion täyttöpaine pienenee
- ääreisverenkierron vastus alenee
- sydämen minuuttitilavuus ja sydämindeksi kasvavat.

Vertailevissa tutkimuksissa on havaittu, että ensimmäinen 2 mg:n perindopriiliannos 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 ja lumelääkekontrolloitu kliininen monikeskustutkimus. Tutkimuksessa satunnaistettiin 12 218 iältään yli 18-vuotiasta potilasta siten, että he saivat joko 8 mg perindopriilia (joka vastaa 10 mg perindopriiliarginiinia) (n = 6 110) tai lumelääkettä (n = 6 108). 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 aiemmin 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 perindopriilia (joka vastaa 10 mg perindopriiliarginiinia) kerran vuorokaudessa sai aikaan merkitsevän primaarivasteen absoluuttisen pienemisen 1,9 %:lla (suhteellisen riskin pieneminen 20 %:lla) (95 % luottamusväli [9,4; 28,6] – p<0,001). Potilailla, joilla oli aiemmin ollut sydäninfarkti ja/tai revaskularisaatiota, absoluuttinen riski pieneni 2,2 %:lla, joka vastaa suhteellisen riskin pienemistä 22,4 %:lla (95 % luottamusväli [12,0; 31,6] – p<0,001), ensisijaisessa päätetapahtumassa verrattuna lumelääkeryhmään.

Pediatriset potilaat:

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

Turvallisuus oli perindopriilin tunnetun turvallisuusprofiilin mukainen.

Kliininen tutkimustieto reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmän) kaksoisestosta 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 estäjää 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

Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen perindopriili imeytyy nopeasti ja enimmäispitoisuus saavutetaan tunnin kuluttua annoksesta.

Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on 1 tunti.

Perindopriili on aihiolääke. 27 % imeytyneestä perindopriiliannoksesta siirtyy verenkiertoon muuntuneena aktiiviseksi metaboliitiksi, perindopriilaatiksi. Perindopriilaatin lisäksi perindopriililla on viisi inaktiivista metaboliittia. Perindopriilaatin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3–4 tunnin kuluessa.

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

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

Jakautuminen

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

Eliminaatio

Perindopriilaatti poistuu elimistöstä virtsan mukana ja sitoutumattoman osan puoliintumisaika on noin 17 tuntia. Vakaa tila saavutetaan 4 vuorokauden kuluessa.

Erityisryhmät

Perindopriilaatin eliminaatio on hidastunut iäkkäillä potilailla ja henkilöillä, joilla 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: kantamolekyylin 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

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

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

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa (rotta, hiiri, kani ja apina) ei havaittu alkioon kohdistuvia tai epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia. ACE:n estäjillä lääkeryhmänä on kuitenkin havaittu olevan haitallisia vaikutuksia sikiöön raskauden loppuvaiheessa johtaen sikiökuolemaan ja synnyntäisiin vikoihin jyrksijöillä ja kaneilla: munuaisvaurioita ja syntymäaikaista 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

Hydrofobinen kolloidinen piidioksidi
Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/alumiini -lämpainopakkaukset: 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

24937

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 4.7.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.6.2019