

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Coprenessa 4 mg/1,25 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää:

4 mg perindopriili-*tert*-butyyliamiinia, mikä vastaa 3,34 mg:aa perindopriilia, ja 1,25 mg:aa indapamidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi

Jokainen tabletti sisältää 67,48 mg laktoosia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Soikea, valkoinen, hieman kaksoiskupera reunoistaan viistottu tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito potilailla, joiden verenpainetta ei saada riittävästi laskemaan pelkällä perindopriililla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aina, kun mahdollista, yksilöllinen, tehokas annostus on haettava käyttäen kumpaakin lääkeainetta erikseen. Coprenessa 4 mg/1,25 mg -tabletteja käytetään, kun verenpainetta ei saada riittävässä määrin hallintaan Coprenessa 2 mg/0,625 mg -tableteilla (jos niitä on saatavilla). Siirtymistä suoraan monoterapiasta Coprenessa 4 mg/1,25 mg -valmisteeseen voidaan harkita, jos se on kliinisesti asianmukaista.

Tavallinen hoitoannos on yksi Coprenessa 4 mg/1,25 mg -tabletti kerran vuorokaudessa, mieluiten ennen aamupalaa.

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4):

Coprenessa 4 mg/1,25 mg -tabletit ovat vasta-aiheisia potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min).

Potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-60 ml/min), perindopriilin enimmäisvuorokausiannoksen ei pidä ylittää 2 mg:aa. Tästä syystä suositellaan, että hoito aloitetaan sopivan pienillä annoksilla kumpaakin lääkeainetta erikseen annostelemalla.

Jos kreatiniinipuhdistuman arvo on >60 ml/min, annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.

Potilaan tilan seurantaan tulee kuulua tiiviit seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuuksien mittaukset (esim. joka toinen kuukausi).

Maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2):

Hoito on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta, ei annoksen muuttaminen ole tarpeellista.

Pediatriset potilaat:

Valmisteen tehoa ja turvallisuutta lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei ole selvitetty, eikä valmisteen käyttöä tämän ikäryhmän hoitoon siksi suositella.

Iäkkäät potilaat:

Ennen hoidon aloitusta on tarkastettava potilaan verenpainevaste ja munuaisten toiminta.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Perindopriiliin liittyvät:

- Yliherkkyys perindopriilille tai muille ACE:n estäjille;
- Aiemman ACE:n estäjähoidon yhteydessä esiintynyt angioedeema (Quincken edeema) (ks. kohta 4.4);
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema;
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6);
- Coprenessa 4 mg/1,25 mg -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. Coprenessa 4 mg/1,25 mg -hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteannoksen 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).

Indapamidiin liittyvät:

- Yliherkkyys indapamidille tai mille tahansa muulle sulfonamidille;
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min);
- Hepaattinen enkefalopatia;
- Vaikea maksan vajaatoiminta;
- Hypokalemia.

Sekä perindopriiliin että indapamidiin liittyvät:

- Yliherkkyys kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

Koska hoitokokemusta ei ole riittävästi, Coprenessa-tabletteja ei tule käyttää:

- dialyysipotilaille
- potilaille, joilla on hoitamaton sydämen dekompenaatio.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityisvaroitukset

Litium

Litiumin ja perindopriili/indapamidi-yhdistelmän samanaikaista käyttöä ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

Perindopriiliin liittyvät

Neutropenia/Agranulosytoosi/Trombositopenia/Anemia

Neutropeniaa/agranulosytoosia, trombositopeniaa ja anemiaa on raportoitu ACE:n estäjiä saaneilta potilailta. Jos munuaistoiminta on normaali eikä muita komplisoivia tekijöitä ole, neutropeniaa ilmenee vain harvoin. Perindopriilin käytössä on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on verisuonten kollageenisairaus, immunosuppressantti-, allopurinoli- tai prokaiiniamidilääkitys tai useampia tällaisia komplisoivia tekijöitä, etenkin, jos potilaalla on munuaisten toimintahäiriö. Joillekin näistä potilaista kehittyi vakavia infektoita, jotka muutamissa tapauksissa eivät reagoineet intensiiviseen antibioottihoitoon. Jos perindopriilia määrätään tällaisille potilaille, valkosolujen säännöllistä seuranta suositellaan ja potilaita on neuvottava ilmoittamaan kaikista infektiota viittaavista oireista (esim. kurkkukivusta tai kuumeesta) (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Renovaskulaarinen hypertensio

Hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on suurentunut, jos ACE:n estäjillä hoidetaan potilaita, joilla on ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisten 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

Kasvojen, raajojen, huulten, kielen, äänielinten ja/tai kurkunpään angioedeemaa on raportoitu ilmenneen harvoin ACE:n estäjähoitoa, myös perindopriilia, saaneille potilaille (ks. kohta 4.8). Näitä voi ilmetä missä hoidon vaiheessa tahansa. Tällaisissa tapauksissa perindopriilihoito on lopetettava välittömästi, ja aloitettava potilaan tilan seuranta, jota on jatkettava siihen saakka, kunnes oireet ovat täysin hävinneet. Tapauksissa, joissa turvotus on rajoittunut kasvojen ja huulten alueelle, oireet häviävät tavallisesti ilman hoitoa. Antihistamiineja voidaan kuitenkin antaa oireiden lievittämiseksi. Kurkunpään turvotukseen liittyvä angioedeema voi johtaa kuolemaan. Kun turvotukseen liittyy kielen, äänielinten tai kurkunpään turvotus, joka voi aiheuttaa ilmesteiden tukkeutumisen, riittäviin toimenpiteisiin tulee ryhtyä välittömästi. Näitä voivat olla adrenaliinin 1:1000 (0,3 ml-0,5 ml) antaminen ja/tai potilaan hengitysteiden avoimena pitäminen.

ACE:n estäjiä saavilla mustaihoisilla potilailla on raportoitu useammin angioedeemaa kuin ei-mustaihoisilla potilailla.

Potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt angioedeemaa muutoin kuin ACE:n estäjien yhteydessä, angioedeeman riski ACE:n estäjien käytön yhteydessä on suurentunut (ks. kohta 4.3).

Suoliston angioedeemaa on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä. Näillä potilailla esiintyi vatsakipua (pahoinvoinnin tai oksentelun kanssa tai niitä ilman); joissakin tapauksissa tilaa ei edeltänyt kasvojen angioedeema, ja C-1 -esteraasipitoisuudet olivat normaaleja. Angioedeema todettiin tutkimusmenetelmillä, kuten vatsa-alueen TT-kuvauksessa tai ultraäänitutkimuksessa, tai kirurgian yhteydessä, ja oireet hävisivät kun hoito ACE:n estäjällä lopetettiin. Suoliston angioedeema tulisi sisällyttää ACE:n estäjällä hoidetun potilaan vatsakivun erotusdiagnostiikkaan.

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitriilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteleellä ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen perindopriiliannoksen 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 4.5).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö NEP:n estäjien (esim. rasekadotriili), mTOR-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi) ja gliptiinien (esim. linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini) kanssa voi johtaa tavanomaista suurempaan angioedeeman riskiin (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikentymistä) (ks. kohta 4.5).

Jos potilas käyttää jo ennestään jotakin ACE:n estäjää, rasekadotriilin, mTOR-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja gliptiinien (esim. linagliptiinin, saksagliptiinin, sitagliptiinin, vildagliptiinin) käytön aloittamisessa pitää olla varovainen.

Anafylaktoidiset reaktiot siedätyshoidon aikana

Yksittäisiä pitkittyneitä, henkeä uhkaavia anafylaktisia reaktioita on raportoitu ACE:n estäjähoitoa saavilta potilailta, jotka ovat saaneet siedätyshoitoa mehiläisen tai ampiaisen pistoihin liittyvän allergian lievittämiseksi. ACE:n estäjien käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa allergisia siedätyshoitoa saavia potilaita ja käyttöä on vältettävä, jos potilas saa immunoterapiaa. Nämä reaktiot voidaan kuitenkin välttää keskeyttämällä ACE:n estäjähoito vähintään 24 tunniksi ennen hoitoa silloin, kun potilas tarvitsee sekä ACE:n estäjähoitoa että siedätyshoitoa.

Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin aikana

ACE:n estäjä saaville potilaille kehittyy harvoin hengenvaarallisia anafylaktoidisia reaktioita dekstraanisulfaattilla tehtävän LDL-afereesin aikana. Näiltä reaktioilta on välttytty keskeyttämällä ACE:n estäjähoito ennen kutakin afereesia.

Hemodialyysipotilaat

Anafylaktoidisia reaktioita on raportoitu high-flux-kalvoilla (esim. AN 69®) toteutetun dialyysin yhteydessä potilailta, jotka ovat saaneet samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa. Näissä tapauksissa on harkittava toisenlaista dialyysikalvoa tai toiseen ryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.

Primaari aldosteronismi

Potilaat, joilla on primaari hyperaldosteronismi, eivät yleensä hyödy reniiniangiotensiniin ja aldosteronijärjestelmän kautta vaikuttavasta verenpainelääkityksestä. Tämän vuoksi tämän lääkkeen käyttöä ei suositella.

Kaliumia säästävät lääkkeet, kaliumlisävalmisteet tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet

Perindopriilin ja kaliumia säästävien lääkkeiden, kaliumlisävalmisteiden tai kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden samanaikaista käyttöä ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. 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 on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Indapamidiin liittyvät

Hepaattinen enkefalopatia

Tiatsididiureetit ja tiatsidisukuiset diureetit voivat aiheuttaa maksan vajaatoiminnan yhteydessä, ja etenkin elektrolyyttihäiriön yhteydessä, hepaattisen enkefalopatian, joka voi edetä maksakoomaksi. Jos tällaista esiintyy, diureettien käyttö on lopetettava välittömästi.

Valoyliherkkyys

Tiatsididiureettien ja tiatsidityyppisten diureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoyliherkkyystapauksia (ks. kohta 4.8). Jos hoidon aikana ilmenee valoyliherkkyyttä, on suositeltavaa lopettaa hoito. Jos kyseisen diureetin aloittamista uudelleen pidetään tarpeellisena, auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-valolle altistuvat ihoalueet on suositeltavaa suojata.

Käyttöön liittyvät varoimet

Perindopriiliin ja indapamidiin liittyvät

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min), hoito on vasta-aiheista.

Jos hypertensiopotilaalla ei ole ennestään ilmeisiä munuaisvaurioita ja jos verikokeissa näkyy munuaisten vajaatoiminta, hoito voidaan joutua lopettamaan ja mahdollisesti aloittamaan uudelleen joko pienellä annoksella tai vain yhdellä vaikuttavalla aineella.

Näiden potilaiden kalium- ja kreatiniinipitoisuuksia on seurattava tihein väliajoin tavallisen seurannan yhteydessä: hoidon kestänyt kaksi viikkoa ja tämän jälkeen kahden kuukauden välein, kun hoitotasapaino on hyvä. Munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu erityisesti potilailta, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta tai perussairautena jokin munuaistoiminnan häiriö, mukaan lukien munuaisvaltimostenosi. Tämän lääkkeen käyttöä ei yleisesti ottaen suositella, jos potilaalla on molemmipuolinen munuaisvaltimostenosi tai vain yksi toimiva munuaisten.

Hypotensio ja häiriöt neste- ja elektrolyyttitasapainossa

Jos potilaalla on ennestään natriumin vajetta, on olemassa äkillisen hypotension riski (etenkin potilailla, joilla on munuaisvaltimon ahtauma). Näin ollen ripulin tai oksentelun mahdollisesti aiheuttaman neste- ja elektrolyyttihukan klinisiä merkkejä on seurattava järjestelmällisesti. Tällöin plasman elektrolyyttejä on seurattava säännöllisesti.

Jos verenpaineen lasku on voimakasta, fysiologisen suolaliuoksen anto laskimoinfuusiona voi olla tarpeen.

Lyhytkestoinen verenpaineen lasku ei ole hoidon jatkamisen este. Kun verivolyyymi ja verenpaine ovat jälleen tyydyttävällä tasolla, hoito voidaan aloittaa uudelleen joko pienemmällä annoksella tai vain toisella vaikuttavalla aineella.

Kalium

Perindopriilin ja indapamidin yhteiskäyttö ei estä hypokaleemiaa etenkin diabeetikoilta eikä munuaisten vajaatoimintapotilailta. Kuten kaikkia diureettia sisältäviä verenpainelääkkeitä käytettäessä, plasman kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti.

Apuaineisiin liittyvät erityisvaroitukset

Laktoosi

Coprenessa 4 mg/1,25 mg -tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Natrium

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

Perindopriiliin liittyvät

Yskä

ACE:n estäjien käytön yhteydessä on ilmennyt kuivaa yskää. Sille on ominaista sitkeys ja oireen häviäminen hoidon loputtua. Jos tätä oiretta ilmenee, on otettava huomioon, että se voi johtua lääkityksestä. Jos ACE:n estäjähoitoa halutaan silti jatkaa, hoidon jatkamista voidaan harkita.

Pediatriset potilaat

Perindopriilin tehoa ja siedettävyyttä lasten ja nuorten potilaiden hoidossa ei ole selvitetty erillisinä hoitoina eikä yhdistelmävalmisteena.

Valtimohypotension ja/tai munuaisten vajaatoiminnan riski (sydämen vajaatoimintatapauksissa, vesi- ja elektrolyyttivajaustapauksissa jne.):

Voimakasta reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän stimulaatiota on havaittu erityisesti huomattavan vesi- ja elektrolyyttivajauksen yhteydessä (tiukka natriumiton ruokavalio tai pitkäaikainen diureettihoito) potilailla, joiden verenpaine on ollut alunperin matala tai joilla on

munuaisvaltimon ahtauma, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai maksakirroosi, johon liittyy turvotusta ja askitesta.

Kun RAA-järjestelmän toiminta estetään ACE:n estäjällä, seurauksena voi olla verenpaineen äkillinen lasku ja/tai plasman kreatiniinipitoisuuden nousu, joka viittaa funktionaaliseen munuaisten vajaatoimintaan. Tätä voi ilmetä etenkin ensimmäisen lääkkeenoton jälkeen tai kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana. Ilmiö saattaa joskus (vaikkakin harvoin) alkaa äkillisesti ja alkamisaika vaihtelee. Näissä tapauksissa hoito on aloitettava tavallista pienemmällä lääkeannoksella ja sitä on suurennettava vähitellen.

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.

Iäkkäät

Munuaisfunktio ja kaliumpitoisuus on tutkittava ennen hoidon alkua. Tämän jälkeen aloitusannos titrataan verenpainevasteen mukaisesti etenkin jos potilaalla on kuivumaa tai elektrolyyttivajetta äkillisen verenpaineen laskun välttämiseksi.

Ateroskleroosi

Hypotension riski koskee kaikkia potilaita, mutta erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on iskeeminen sydänsairaus tai aivoverenkierron heikkenemistä. Tällöin hoito on aloitettava tavallista pienemmällä annoksella.

Renovaskulaarinen hypertensio

Renovaskulaarisen hypertension hoito on revaskularisaatio. ACE:n estäjähoito voi kuitenkin olla hyödyksi potilaille, joilla on renovaskulaarinen hypertensio ja jotka odottavat pääsyä korjausleikkaukseen tai kun korjausleikkaus ei ole mahdollinen.

Jos Coprenessaa määrätään potilaille, joilla on tai joilla epäillään olevan munuaisvaltimon ahtauma, on hoito aloitettava sairaalaolosuhteissa, pienellä annoksella ja jatkuvalla munuaisten toiminnan ja kaliumtasojen seurannalla. Joillekin näistä potilaista voi nimittäin kehittyä toiminnallinen munuaisten vajaatoiminta. Vajaatoiminta korjaantuu kuitenkin yleensä, kun hoito lopetetaan.

Sydämen vajaatoiminta/vaikea sydämen vajaatoiminta

Jos potilaalla on vaikea sydämen vajaatoiminta (luokka IV), hoito on aloitettava lääkärin valvonnassa ja tavallista pienemmällä aloitusannoksella. Sepelvaltimotautia sairastavien hypertensiotilaiden beetasalpaajahoidoa ei pidä lopettaa, vaan ACE:n estäjä lisätään beetasalpaajan rinnalle.

Diabetespotilaat

Insuliiniriippuvaista diabetes mellitusta (spontaani taipumus kaliumarvojen nousuun) sairastavien hoito on aloitettava pienellä annoksella lääkärin valvonnassa.

Aiemmin peroraalista diabeteslääkitystä tai insuliinia käyttäneiden diabetespotilaiden verensokeria on seurattava tarkoin ACE:n estäjähoidon ensimmäisen kuukauden aikana (ks. kohta 4.5).

Etnisten ryhmien väliset erot

Perindopriilin, kuten muidenkin ACE:n estäjien, verenpainetta alentava vaikutus on mustaihoisilla potilailla ilmeisesti heikompi kuin muissa potilasryhmissä. Tämä saattaa johtua siitä, että pieni reniiniaktiivisuus on mustaihoisilla yleisempää.

Leikkaus/anestesia

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hypotensiota anestesian aikana, etenkin jos käytettävä anestesia-aine voi laskea verenpainetta. Jos mahdollista, pitkävaikutteisen ACE:n estäjän kuten perindopriilin käyttö on suositeltavaa lopettaa vuorokausi ennen leikkausta.

Aortan tai mitraaliläpän ahtauma/hypertrofinen kardiomyopatia

ACE:n estäjien käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on vasemman kammion ulosvirtauseste.

Maksan vajaatoiminta

ACE:n estäjähoitoon on harvoin liittynyt oireyhtymä, joka alkaa kolestaattisena keltaisuutena ja etenee voimakasoireiseksi maksanekroosiksi ja (toisinaan) voi johtaa kuolemaan. Tämän oireyhtymän syntymekanismia ei tunneta. Jos keltaisuutta tai maksaentsyymien selkeää suurentumista ilmenee, on hoito ACE:n estäjillä keskeytettävä ja potilaan tilaa seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.8).

Hyperkalemia

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, koska ne estävät aldosteronin vapautumista. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Riski hyperkalemian kehittymiselle on tavallista suurempi potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan heikentyminen, korkea ikä (yli 70-vuotiaat), diabetes mellitus, hoidon aikana ilmaantuvia tapahtumia, erityisesti nestevajaus, akuutti sydämen vajaatoiminta, metabolinen asidoosi tai jotka käyttävät samanaikaisesti kaliumia säästäviä diureetteja (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolankorvikkeita. Riski on suurempi myös potilailla, jotka käyttävät muita lääkkeitä, joiden on todettu voivan suurentaa kaliumpitoisuuksia seerumissa (esim. hepariini, trimetopriimi tai ko-trimoksasoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksasoli) ja etenkin aldosteronin estäjät tai angiotensiinireseptorin salpaajat, asetyylisalisyylihappo ≥ 3 g/vrk, COX-2:n estäjät ja ei-selektiiviset NSAIDit, immunosuppressiiviset lääkkeaineet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi. Kaliumlisää, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden käyttö varsinkin munuaisten vajaatoimintapotilaille voi merkittävästi lisätä kaliumpitoisuuksia seerumissa. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia ja joskus hengenvaarallisia rytmihäiriöitä. Jos potilas käyttää ACE:n estäjiä, kaliumia säästävien diureettien, angiotensiinireseptorin salpaajien ja yllä mainittujen lääkkeaineiden käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa pitää seurata (ks. kohta 4.5).

Indapamidiin liittyvät

Neste- ja elektrolyyttitasapaino

Natriumarvot

Nämä on tarkistettava ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisin väliajoin. Kaikki diureettivalmisteet voivat pienentää natriumpitoisuutta, millä voi olla vakavia seurauksia. Natriumpitoisuuden lasku voi olla aluksi oireeton ja sen vuoksi säännöllinen seuranta on välttämätöntä. Verikokeita on otettava useammin iäkkäillä ja kirroosia sairastavilta potilailta (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Hyponatremia ja siihen liittyvä hypovolemia voivat aiheuttaa elimistön kuivumista ja ortostaattista hypotensiota. Samanaikainen kloridijonien hukka voi aiheuttaa toissijaisen kompensatorisen metabolisen alkaloosin: tätä vaikutusta ilmaantuu vain vähän ja silloinkin lievänä.

Kaliumarvot

Tiatsididiureetteihin ja tiatsidisukuisiin diureetteihin liittyvä merkittävä riski on kaliumvaje, johon liittyy hypokalemia. Hypokalemia voi aiheuttaa lihasten häiriöitä. Rabdomyolysia on raportoitu pääasiassa vaikea-asteisen hypokalemian yhteydessä. Kalsiumpitoisuuden laskun (alle 3,4 mmol/l) riski on syytä ehkäistä joissakin riskiryhmissä, kuten iäkkäillä ja/tai aliravituilla potilailla riippumatta siitä, käyttävätkö he useita lääkkeitä samanaikaisesti, kirroosia sairastavilla potilailla, joilla esiintyy turvotusta ja askitesta, sepevaltimotautia sairastavilla sekä sydämen vajaatoimintaa sairastavilla.

Näissä tapauksissa hypokalemia lisää sydänglykosidien sydäntoksisuutta ja sydämen rytmihäiriöiden vaaraa.

Pidentynyt QT-aika

Riskiryhmään kuuluvat myös potilaat, joiden QT-aika on pidentynyt, riippumatta siitä, onko tila synnynnäinen vai kehittykö se hoidon seurauksena. Hypokalemia, kuten myös bradykardia, edistävät vaikeiden sydämen rytmihäiriöiden, erityisesti toisinaan kuolemaan johtavan kääntyvien kärkien takykardian (torsades de pointesin) ilmenemistä,

Näissä tapauksissa on tarpeen seurata kaliumarvoja tiheämmin. Plasman kaliumarvot on syytä mitata ensimmäisen kerran hoidon alkua seuraavalla viikolla. Jos kaliumarvojen todetaan olevan matalat, ne on korjattava. Seerumin pienen magnesiumpitoisuuden yhteydessä havaittu hypokalemia ei välttämättä reagoi hoitoon, ellei seerumin magnesiumpitoisuutta korjata.

Magnesiumarvot

Tiatsidien ja niiden sukuisten diureettien, mukaan lukien indapamidin, on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mistä saattaa seurata hypomagnesemia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Kalsiumarvot

Tiatsididiureetit ja tiatsidisukuiset diureetit voivat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa tilapäisesti plasman kalsiumpitoisuuden vähäisen nousun. Huomattavasti noussut kalsiumpitoisuus voi liittyä diagnosoimattomaan lisäkilpirauhasen liikatoimintaan. Hoito on tällöin lopetettava ennen lisäkilpirauhasen toiminnan selvittämistä.

Veren glukoosi

Veren glukoosin seuranta on tärkeää diabetespotilailla etenkin, jos kaliumtasot ovat alhaiset.

Virtsahappo

Hyperurikemiapotilaiden riski kihtikohtauksille voi olla suurentunut.

Munuaisten toiminta ja diureetit

Tiatsididiureetit ja tiatsidisukuiset diureetit tehoavat täysin vain silloin, kun munuaisten toiminta on normaali tai heikentynyt vain hieman (kreatiniinipitoisuus aikuisilla alle n. 25 mg/l eli 220 µmol/l). Iäkkäillä potilailla plasman kreatiniiniarvot on sovitettava iän, painon ja potilaan sukupuolen mukaan Cockroftin laskukaavaa käyttäen:

$Cl_{cr} = (140 - \text{ikä}) \times \text{paino} / 0,814 \times \text{plasman kreatiniiniarvo}$

missä: Ikä on vuosina

Paino on kilogrammoina

Plasman kreatiniini on mikromol/l

Tämä laskukaava soveltuu iäkkäille miespotilaille sellaisenaan. Naisten vastaavat arvot saadaan kertomalla tulos luvulla 0,85.

Hoidon alussa diureettien aiheuttamasta neste- ja natriumhukasta johtuva hypovolemia aiheuttaa munuaissuodatuksen vähenemistä, mikä puolestaan voi johtaa veren urea- ja kreatiniinipitoisuuden nousuun. Tällaisesta tilapäisestä munuaisten toiminnallisesta vajaatoiminnasta ei ole haittaa potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, mutta se voi kuitenkin pahentaa jo aiemmin olemassa olevaa munuaisten vajaatoimintaa.

Urheilijat

Urheilijoiden on huomioitava, että tämä valmiste sisältää vaikuttavaa ainetta, joka saattaa aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtestissä.

Suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja toissijainen ahdaskulmaglaukooma

Sulfonamidilääkkeet tai sulfonamidijohdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka aiheuttaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvän näkökenttäpuutoksen, ohimenevää myopiaa ja akuutin ahdaskulmaglaukooman. Oireita ovat akuutti näön heikkeneminen tai kipu silmissä ja ne

voivat ilmetä tunneista viikkoihin lääkevalmisteiden ottamisen jälkeen. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näönmenetykseen. Ensisijaisena hoitona lääkkeen käyttö on lopetettava mahdollisimman nopeasti. Jos silmänpainetta ei saada hallintaan, voidaan joutua harkitsemaan pikaista lääkehoitoa tai kirurgista hoitoa. Akuutin ahdaskulmaglaukooman kehittymisen mahdollisia riskitekijöitä ovat aiempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sekä perindopriiliin että indapamidiin liittyvät:

Yhteiskäyttöä ei suositella:

Litium: ACE:n estäjien ja litiumin samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu korjautuvaa seerumin litiumtason nousua ja toksisuutta. Perindopriilin ja indapamidin yhdistelmää ei suositella käytettäväksi yhdessä litiumin kanssa. Jos tämän yhdistelmän käyttö on kuitenkin välttämätöntä, seerumin litiumpitoisuutta on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4).

Yhteiskäyttö, joka vaatii erityistä huolellisuutta:

Baklofeeni: Voimistunut verenpainetta alentava vaikutus. Tarkkaile verenpainetta ja muuta tarvittaessa verenpainetta alentavan lääkityksen annostusta.

Ei-steroidiset anti-inflammatoriset lääkkeet (NSAID) ($\geq 3\text{g/vrk}$ asetyylisalisyylihappo mukaan lukien): Kun ACE:n estäjä annetaan samanaikaisesti ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (esim. asetyylisalisyylihapon tulehdusta estävien annosten, COX-2-estäjien ja ei-selektiivisten NSAIDien) kanssa, verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä. ACE:n estäjien samanaikainen käyttö NSAIDien kanssa saattaa johtaa munuaisten toiminnan heikkenemisen riskin suurenemiseen, myös mahdolliseen 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.

Yhteiskäyttö, joka vaatii huolellisuutta:

Imipramiinin kaltaiset (trisykliset) masennuslääkkeet, neuroleptit: Verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistuminen ja ortostaattisen hypotension (additiivinen vaikutus) riskin suureneminen.

Perindopriiliin liittyvät

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

Tietyt lääkeaineet tai lääkeaineryhmät saattavat lisätä hyperkalemian ilmenemistä: aliskireeni, kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, NSAIDit, hepariinit, immunosuppressiiviset lääkeaineet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi. Näiden lääkeaineiden yhdistelmä suurentaa hyperkalemian riskiä.

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3):

Aliskireeni: Hyperkalemian, munuaistoiminnan heikkenemisen ja kardiovaskulaarisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden suurenemisen riski potilailla, joilla on diabetes tai heikentynyt munuaistoiminta.

Kehonulkoiset hoidot: Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa, kuten dialyysi tai hemofiltratio tiettyjen high-flux -kalvojen kanssa (esim. polyakrylonitriilikalvot) ja LDL-afereesi dekstraanisulfaatin kanssa, koska vaikeiden anafylaktisten reaktioiden riski on lisääntynyt (ks. kohta 4.3). Jos tällaisia hoitoja tarvitaan, on harkittava toisentyypisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.

Sakubitrili/valsartaani: ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

Aliskireeni: Hyperkalemian, munuaistoiminnan heikkenemisen ja kardiovaskulaarisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden suurenemisen riski muilla potilailla kuin niillä, joilla on diabetes tai heikentynyt munuaistoiminta (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen hoito ACE:n estäjällä ja angiotensiinireseptorin salpaajalla: Kirjallisuudessa on raportoitu, että ACE:n estäjällä ja angiotensiinireseptorin salpaajalla annettavan samanaikaisen hoidon yhteydessä esiintyy enemmän hypotensiota, pyörtymisiä, hyperkalemiaa ja munuaistoiminnan heikkenemistä (mukaan lukien akuuttia munuaisten vajaatoimintaa) kuin käytettäessä vain yhtä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavaa lääkeainetta, silloin kun potilaalla on diagnosoitu ateroskleroottinen sairaus, sydämen vajaatoiminta tai diabetes, johon liittyy pääte-elinvaurio. Kaksoisesta (esim. yhdistämällä ACE:n estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaaja) pitäisi käyttää vain yksittäistapauksissa ja munuaistoimintaa, kaliumarvoa ja verenpainetta on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Estramustiini: Haittavaikutusten, kuten angioneuroottisen edeeman (angioedeeman), riskin suureneminen

Kaliumia säästävät diureetit (spironolaktoni, triamtereeni, yksin tai yhdistelmänä), kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet: ACE:n estäjät vähentävät diureettien aiheuttamaa kaliumhukkaa. Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin perindopriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa. Kaliumia säästävät diureetit (esim. spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet voivat lisätä kaliumpitoisuutta seerumissa huomattavasti (jopa johtaa kuolemaan). Hoidossa on oltava varovainen myös, jos perindopriilin kanssa samanaikaisesti käytetään muita lääkkeitä, jotka suurentavat seerumin kaliumpitoisuutta, kuten trimetopriimiä ja kotrimoksatsolia (trimetopriimiä 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 tarpeen todetun hypokalemian korjaamiseksi, tällaisia lääkeyhdistelmiä on käytettävä varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tiheästi. Spironolaktonin käyttö sydämen vajaatoiminnassa, katso jäljempänä kohta ”Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö”.

Kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli): Potilailla, jotka ottavat samanaikaisesti kotrimoksatsolia (trimetopriimiä/sulfametoksatsolia), voi olla suurentunut hyperkalemian riski (ks. kohta 4.4).

Yhteiskäyttö, joka vaatii erityistä huolellisuutta:

Diabeteslääkkeet (insuliini, suun kautta otettavat diabeteslääkkeet): Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että ACE:n estäjien ja diabeteslääkkeiden (insuliinien, suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden) samanaikainen anto saattaa voimistaa verensokeripitoisuutta alentavaa vaikutusta

ja siten aiheuttaa hypoglykemiariskin. Tämän ilmiön kehittyminen näytti olevan todennäköisempää yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina ja munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Kaliumia säästämättömät diureetit: ACE:n estäjähoidon aloittaminen voi alentaa verenpainetta liikaa diureettihoitoa saavilla potilailla, etenkin niillä, joilla nestetilavuus on pienentynyt ja/tai joilla on natriumvajetta. Verenpainetta liiallisesti alentavien vaikutusten riskiä voidaan pienentää lopettamalla diureetin käyttö ja lisäämällä potilaan nestetilavuutta tai suolansaantia ennen kuin perindopriilihoito aloitetaan pienellä, asteittain suurennettavalla annoksella.

Valtimoverenpainetaudissa, jossa aiempi diureettihoito on saattanut aiheuttaa natriumvajeen/ nestetilavuuden pienenemistä, on joko lopetettava diureettihoito ennen ACE:n estäjän aloitusta, minkä jälkeen kaliumia säästämättömän diureetin käyttö voidaan aloittaa uudelleen, tai aloitettava ACE:n estäjähoito pienellä, asteittain suurennettavalla annostuksella.

Diureetilla hoidetussa kongestiivisessa sydämen vajaatoiminnassa ACE:n estäjähoito on aloitettava hyvin pienellä annostuksella, mahdollisesti vasta kun hoidossa käytettävän kaliumia säästämättömän diureetin annostusta on pienennetty.

Munuaistoimintaa (kreatiniiniarvoa) on aina seurattava ACE:n estäjähoidon ensimmäisten viikkojen aikana.

Kaliumia säästävät diureetit (eplerenoni, spironolaktoni): Kun eplerenoni- tai spironolaktoniannos on 12,5–50 mg/vrk ja ACE:n estäjäannos on pieni: Hoidettaessa NYHA-luokan II–IV sydämen vajaatoimintaa, jossa ejektiofraktio on < 40 % ja jota on aiemmin hoidettu ACE:n estäjillä ja loop-diureeteilla, on olemassa mahdollisesti kuolemaan johtavan hyperkalemian riski, erityisesti jos tällaisten lääkkeiden yhdistelmäkäyttöä koskevia suosituksia ei noudateta.

Ennen tällaisen yhdistelmähoidon aloittamista on tarkistettava, ettei potilaalla ole hyperkalemiaa ja munuaisten vajaatoimintaa.

Veren kalium- ja kreatiniinipitoisuuksi on suositeltavaa seurata tarkoin aluksi kerran viikossa ensimmäisen hoitokuukauden ajan ja sitten kerran kuukaudessa.

Rasekadotriili

ACE:n estäjien (esim. perindopriilin) tiedetään aiheuttavan angioedeemaa. Tämä riski saattaa olla suurempi, jos samanaikaisesti käytetään rasekadotriilia (akuutin ripulin hoitoon käytettävää lääkettä).

mTOR-kinaasin estäjät (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi):

mTOR-kinaasin estäjiä samanaikaisesti käyttävillä potilailla saattaa olla lisääntynyt angioedeeman riski (ks. kohta 4.4).

Yhteiskäyttö, joka vaatii huolellisuutta:

Verenpainetta alentavat lääkeaineet ja vasodilataattorit: Näiden lääkeaineiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä perindopriilin verenpainetta alentavia vaikutuksia. Samanaikainen käyttö nitroglyseriinin ja muiden nitraattien tai muiden vasodilataattoreiden kanssa saattaa alentaa verenpainetta entisestään.

Allopurinoli, sytostaatit tai immunosuppressiiviset lääkkeet, systeemiset kortikosteroidit tai prokaiiniamidi

Samanaikainen ACE:n estäjien käyttö voi johtaa leukopenian riskin suurenemiseen (ks. kohta 4.4).

Anesteetit

ACE:n estäjät voivat voimistaa tiettyjen anesteettien verenpainetta alentavaa vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Kulta

Nitritoidireaktioita (oireina mm. kasvojen punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja hypotensio) on raportoitu harvoin potilailla, jotka saavat samanaikaista kultahoitoa (natriumaurotiomalaattia) injektiona ja ACE:n estäjiä, kuten perindopriilia.

Gliptiinit (linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini): Samanaikaista ACE:n estäjähoitoa saavalla potilaalla on suurentunut riski saada angioedemaa, koska gliptiini vähentää dipeptidyylipeptidaasi IV:n (DPP-IV) aktiivisuutta.

Sympatomimeetit: Sympatomimeetit saattavat vähentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavia vaikutuksia.

Siklosporini: 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.

Indapamidiin liittyvät

Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

Kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) aiheuttavat lääkkeet

Hypokalemian riskin vuoksi indapamidi on syytä antaa varoen, kun sitä käytetään yhdessä kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes) aiheuttavien lääkevalmisteiden, kuten mm. luokkaan Ia kuuluvien sydämen rytmihäiriölääkkeiden (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi), luokkaan III kuuluvien sydämen rytmihäiriölääkkeiden (esim. amiodaroni, dofetilidi, ibutilidi, bretyliini, sotaloli), joidenkin antipsykoottien: fentiatsiinien (esim. klooripromatsiini, syamematsiini, levomepromatsiini, tioridatsiini, trifluoriperatsiini), bentsamidien (esim. amisulpridi, sulpiridi, sultopridi, tiapridi), butyrofenoneja (esim. droperidoli, haloperidoli), muiden neuroleptien (esim. pimotsidi) tai muiden lääkkeiden (esim. bepridiilin, sisapridin, difemanilin, laskimonsisäisen erytromysiinin, halofantriinin, mitsolastiinin, moksifloksasiinin, pentamidiinin, sparfloksasiinin, laskimonsisäisen vinkamiinin, metadonin, astemitsolin, terfenadiinin) kanssa. Matalan kaliumpitoisuuden ehkäisy ja korjaaminen tarvittaessa: QT-ajan seuraaminen.

Kaliumpitoisuutta pienentävät lääkkeet (amfoterisiini B (laskimoon annettuna), glukokortikoidit ja mineralokortikoidit (systemisesti annettuina), tetrakosaktidi, suolta stimuloivat laksatiivit):

Matalan kaliumpitoisuuden riskin suureneminen (additiivinen vaikutus). Kaliumpitoisuuden seuranta ja korjattaminen tarvittaessa: huomioitava erityisesti sydänglykosidien käytön yhteydessä. Laksatiiveina tulisi käyttää valmisteita, jotka eivät stimuloi suolta.

Digitalisvalmisteet

Hypokalemia ja/tai hypomagnesemia altistavat digitaliksen toksisille vaikutuksille. Plasman kaliumpitoisuutta, magnesiumpitoisuutta ja EKG:tä tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa hoitoa.

Allopurinoli

Samanaikainen indapamidihoito voi lisätä yliherkkyysoireita allopurinolille.

Yhteiskäyttö, joka vaatii huolellisuutta:

Kaliumia säästävät diureetit (amiloridi, spironolaktoni, triamtereeni): Vaikka järkevät yhdistelmät ovatkin hyödyllisiä joillekin potilaille, hypokalemiaa tai hyperkalemiaa (erityisesti munuaisten vajaatoimintaa tai diabetesta sairastavilla potilailla) voi silti ilmetä. Plasman kaliumpitoisuutta ja EKG:tä on seurattava ja arvioitava hoitoa tarvittaessa uudestaan.

Metformiini: Metformiinista aiheutuva laktaattiasidoosi, joka johtuu mahdollisesta munuaisten toiminnallisesta vajaatoiminnasta, liittyy diureetteihin, etenkin loopidiureetteihin. Metformiinia ei saa käyttää, jos plasman kreatiniiniarvot ylittävät miehillä 15 mg/l (135 mikromol/l) ja naisilla 12 mg/l (110 mikromol/l).

Jodipitoiset varjoaineet: Diureettien aiheuttaman nestevajeen yhteydessä akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski on tavallista suurempi, etenkin jos käytetään suuria annoksia jodia sisältävää varjoainetta. Potilaalle on annettava nesteytyshoitoa ennen jodia sisältävän valmisteiden antamista.

Kalsium(suolat): Kalsiumpitoisuuden suurenemisen riski, koska kalsiumin erittyminen virtsaan vähenee.

Siklosporiini, takrolimuusi: Kreatiniinipitoisuuden suurenemisen riski, johon ei liity muutoksia verenkierron siklosporiinipitoisuuteen, kun potilaalla ei ole suola- eikä nestevajetta.

Kortikosteroidit, tetrakosaktidi (systeeminen anto): Verenpainetta alentavan vaikutuksen väheneminen (kortikosteroidien aiheuttama suola- ja nesteretentio).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Coprenessan käyttöä ei suositella raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ottaen huomioon tämän yhdistelmävalmisteen komponenttien vaikutukset raskauteen ja imetykseen. Coprenessa on vasta-aiheinen raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana. Coprenessa-valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella. Näin ollen Coprenessan käytön tärkeyttä imettävälle äidille on punnittava ja imettämisen lopettamista harkittava.

Raskaus

Perindopriiliin liittyvät:

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 ajanakin 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 aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettaa 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).

Indapamidiin liittyvät:

Indapamidin käytöstä raskaana oleville naisille on tietoa vain vähän tai ei lainkaan (tiedot alle 300 raskauden lopputuloksesta). Pitkäaikainen tiatsidien käyttö raskauden kolmannen kolmanneksen aikana voi vähentää äidin plasmatilavuutta sekä kohdun ja istukan verenvirtausta. Nämä haittavaikutukset voivat puolestaan aiheuttaa iskemiaa sikiölle ja istukalle sekä hidastaa sikiön kasvua. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi indapamidin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Coprenessa-valmistetta ei suositella rintaruokinnan aikana.

Perindopriiliin liittyvät

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

Indapamidiin liittyvät

Ei ole riittävästi tietoa indapamidin/metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Yliherkkyyttä sulfonamidijohdannaisille ja hypokalemiaa voi esiintyä.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Indapamidi on läheistä sukua tiatsididiureeteille, joiden imetyksenaikaiseen käyttöön tiedetään liittyneen maidonerityksen vähenemistä tai loppumista kokonaan. Indapamidia ei suositella rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Sekä perindopriiliin että indapamidiin liittyvät

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei todettu mitään vaikutusta naaras- ja urosrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole odotettavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikutukset, jotka liittyvät perindopriiliin, indapamidiin tai näiden yhdistelmän käyttöön:

Kummallakaan vaikuttavista aineista (ei monoterapiana eikä yhdistelmähoitonakaan) ei ole vaikutusta tarkkaavaisuuteen. Joillakin potilailla voi kuitenkin esiintyä yksilöllisiä reaktioita, jotka liittyvät verenpaineen alenemiseen. Näitä reaktioita ilmenee etenkin hoidon alussa ja yhdistelmähoidossa jonkun muun verenpainelääkkeen kanssa. Reaktioiden seurauksena ajokyky ja koneidenkäyttökyky saattaa heikentyä.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Perindopriilin anto estää reniini-angiotensiini-aldosteroni-järjestelmän toimintaa ja vähentää indapamidin aiheuttamaa kaliumin menetystä. Kliinisissä tutkimuksissa 2 %:lla potilaista, jotka saivat 2 mg/0,625 mg perindopriilin ja indapamidin yhdistelmää ja 4 %:lla potilaista, jotka saivat 4 mg/1,25 mg samaa yhdistelmää esiintyi hypokalemiaa (kaliumtaso < 3,4 mmol/l).

Yleisimmin raportoidut havaitut haittavaikutukset ovat:

- perindopriiliin liittyvät: heitehuimaus, päänsärky, parestesia, makuhäiriö, näkökyvyn heikkeneminen, kiertoahuimaus, tinnitus, hypotensio, yskä, hengenahdistus, vatsakipu, ummetus, dyspepsia, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, kutina, ihottuma, lihaskouristukset ja heikkous.
- indapamidiin liittyvät: hypokalemia, pääasiassa ihoon liittyvät yliherkkyysoireet henkilöillä, joilla on taipumusta allergisiin ja astmaattisiin reaktioihin ja makulopapulaarisii ihottumiin.

b. Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmennyt perindopriilin ja indapamidin yhdistelmähoiton yhteydessä.

Haittavaikutukset esitetään seuraavan yleisyysluokituksen mukaisesti:

- 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 (saatavissa oleva tieto eri riitä arviointiin)

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Esiintymistiheys	
		Perindopriili	Indapamidi
Infektiot	Riniitti	Hyvin harvinaiset	-

Veri ja imukudos	Eosinofilia	Melko harvinaiset*	-
	Agranulosytoosi (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Aplastinen anemia	-	Hyvin harvinaiset
	Pansytopenia	Hyvin harvinaiset	-
	Leukopenia	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Neutropenia (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	-
	Hemolyyttinen anemia	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Trombosytopenia (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (pääasiassa ihoon liittyvät reaktiot henkilöillä, joilla on taipumusta allergisiin ja astmaattisiin reaktioihin)	-	Yleiset
Umpieritys	Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	Harvinaiset	-
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	Melko harvinaiset*	-
	Hyperkalemia, joka korjaantuu hoidon loputtua (ks. kohta 4.4)	Melko harvinaiset*	-
	Hyponatremia (ks. kohta 4.4)	Melko harvinaiset*	Melko harvinaiset
	Hyperkalsemia	-	Hyvin harvinaiset
	Hypokalemia (ks. kohta 4.4)	-	Yleiset
	Hypokloremia	-	Harvinaiset
	Hypomagnesemia	-	Harvinaiset
Psyykkiset häiriöt	Mielialan muutokset	Melko harvinaiset	-
	Unihäiriö	Melko harvinaiset	-
	Masennus	Melko harvinaiset	-
	Sekavuus	Hyvin harvinaiset	-
Hermosto	Heitehuimaus	Yleiset	-
	Päänsärky	Yleiset	Harvinaiset
	Parestesia	Yleiset	Harvinaiset
	Makuhäiriö	Yleiset	-
	Uneliaisuus	Melko harvinaiset*	-
	Pyörtyminen	Melko harvinaiset*	Tuntematon
	Aivohalvaus, joka saattaa suuren riskin potilailla johtua verenpaineen liiallisesta alenemisesta (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	-
	Hepaattisen enkefalopatian kehittymisriski maksan vajaatoimintapotilaille (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	-	Tuntematon
Silmät	Näkökyvyn heikkeneminen	Yleiset	Tuntematon

	Myopia (ks. kohta 4.4)	-	Tuntematon
	Näön sumeneminen	-	Tuntematon
	Akuutti ahdaskulmaglaukooma	-	Tuntematon
	Suonikalvon effuusio	-	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus	Yleiset	Harvinaiset
	Tinnitus	Yleiset	-
Sydän	Sydämentykytys	Melko harvinaiset*	-
	Takykardia	Melko harvinaiset*	-
	<i>Angina pectoris</i> (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	-
	Sydämen rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia, eteisvärinä)	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Sydäninfarkti, joka saattaa suuren riskin potilailla johtua verenpaineen liiallisesta alenemisesta (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	-
	Kääntyvien kärkien takykardia (mahdollisesti kuolemaan johtava) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	-	Tuntematon
Verisuonisto	Hypotensio (ja siihen liittyvät vaikutukset) (ks. kohta 4.4)	Yleiset	Hyvin harvinaiset
	Verisuonitulehdus	Melko harvinaiset*	-
	Punastelu	Harvinaiset	-
	Raynaud'n oireyhtymä	Tuntematon	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä (ks. kohta 4.4)	Yleiset	-
	Hengenahdistus	Yleiset	-
	Bronkospasmi	Melko harvinaiset	-
	Eosinofiilinen keuhkokuume	Hyvin harvinaiset	-
Ruoansulatuselimestö	Vatsakipu	Yleiset	-
	Ummetus	Yleiset	Harvinaiset
	Ripuli	Yleiset	-
	Dyspepsia	Yleiset	-
	Pahoinvointi	Yleiset	Harvinaiset
	Oksentelu	Yleiset	Melko harvinaiset
	Suun kuivuminen	Melko harvinaiset	Harvinaiset
	Haimatulehdus	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Maksa ja sappi	Hepatiitti (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
	Epänormaali maksan toiminta	-	Hyvin harvinaiset
	Kutina	Yleiset	-
	Ihottuma	Yleiset	-
	Makulopapulaarinen ihottuma	-	Yleiset
	Nokkosihottuma (ks. kohta 4.4)	Melko harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Angioedeema (ks. kohta 4.4)	Melko harvinaiset	Hyvin harvinaiset

Iho ja ihonalainen kudosis	Purppura	-	Melko harvinaiset
	Liikahikoilu	Melko harvinaiset	-
	Valoherkkyysreaktio	Melko harvinaiset*	Tuntematon
	Pemfigoidi	Melko harvinaiset*	-
	Psoriaasin paheneminen	Harvinainen*	-
	<i>Erythema multiforme</i>	Hyvin harvinaiset	-
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	-	Hyvin harvinaiset
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä	-	Hyvin harvinaiset
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Lihaskouristukset	Yleiset	Tuntematon
	Jo olemassa olevan akuutin yleistyneen punahukan (<i>lupus erythematosus disseminatus</i>) paheneminen	-	Tuntematon
	Nivelkipu	Melko harvinaiset*	-
	Lihaskipu	Melko harvinaiset*	-
	Lihashyökköus	-	Tuntematon
	Rabdomyolyysi	-	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinaiset	-
	Anuria/oliguria	Harvinaiset	-
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriö	Melko harvinaiset	Melko harvinaiset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Heikköus	Yleiset	-
	Rintakipu	Melko harvinaiset*	-
	Huonovointisuus	Melko harvinaiset*	-
	Ääreisturvotus	Melko harvinaiset*	-
	Kuume	Melko harvinaiset*	-
	Väsymys	-	Harvinaiset
Tutkimukset	Veren ureapitoisuuden suureneminen	Melko harvinaiset*	-
	Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Melko harvinaiset*	-
	Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen	Harvinaiset	-
	Maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen	Harvinaiset	Tuntematon
	Hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen ja hematokriittiarvon pieneneminen (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	-
	Verensokeripitoisuuden suureneminen	-	Tuntematon
	Veren virtsahappopitoisuuden suureneminen	-	Tuntematon

	QT-ajan piteneminen EKG:ssä (ks. kohdat 4.4 and 4.5)	-	Tuntematon
Vammat ja myrkytykset	Kaatuminen	Melko harvinaiset*	-

* Spontaanisti ilmoitetut haittatapahtumat, joiden esiintymistiheydet on laskettu kliinisten tutkimusten tietojen perusteella.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Indapamidivahvuuksien 1,5 mg ja 2,5 mg vertailu vaiheiden II ja III tutkimuksissa plasman kaliumanalyysin perusteella osoitti indapamidin annosriippuvaisen vaikutuksen:

- Indapamidi 1,5 mg: Plasman kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l todettiin 10 %:lla potilaista ja < 3,2 mmol/l 4 %:lla potilaista 4–6 viikon hoidon jälkeen. Kahdentoista viikon hoidon jälkeen keskimääräinen plasman kaliumpitoisuuden pieneneminen oli 0,23 mmol/l.
- Indapamidi 2,5 mg: Plasman kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l todettiin 25 %:lla potilaista ja < 3,2 mmol/l 10 %:lla potilaista 4–6 viikon hoidon jälkeen. Kahdentoista viikon hoidon jälkeen keskimääräinen plasman kaliumpitoisuuden pieneneminen oli 0,41 mmol/l.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostustapauksissa todennäköisin haittavaikutus on hypotensio. Yliannostustapauksiin voi myös liittyä pahoinvointia, oksentelua, lihaskouristuksia, huimausta, unettomuutta, sekavuutta ja oliguriaa, joka saattaa kehittyä jopa anuriaksi (hypovolemiaa johtuen). Suola- ja nestetasapainon häiriöitä saattaa esiintyä (hyponatremia, hypokalemia).

Hoito

Mahahuuhdeltu ja/tai lääkehiilen anto sekä neste- ja elektrolyyttitasapainon palauttaminen. Jos merkittävää hypotensiota esiintyy, on potilas asetettava makuulle pääpuoli muuta kehoa alempana. Lisäksi hänelle on annettava isotonista natriumkloridiliuosta laskimonsisäisenä infuusiona tai muuta nesteytyshoitoa. Perindopriilaatti voidaan poistaa elimistöstä dialyysin avulla (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: perindopriili ja diureetit
ATC-koodi: C09BA04

Coprenessa on perindopriilin *tert*-butyyliamiinisuolan (ACE:n estäjä) ja indapamidin (klorosulfamoyyliidiureetti) yhdistelmä. Lääkkeen farmakologiset ominaisuudet muodostuvat kummankin komponentin erillisistä ominaisuuksista ja lisäksi näiden kahden aineen additiivisesta, synergistisestä yhteisvaikutuksesta.

Farmakologinen vaikutusmekanismi

Coprenessa -tabletteihin liittyvät

Coprenessa-tablettien verenpainetta alentava vaikutus on suurempi kuin sen sisältämien yksittäisten lääkeaineiden yhteenlaskettu vaikutus, jos ne annetaan yksinään.

Perindopriiliin liittyvät

Vaikutusmekanismi

Perindopriili on angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjä (ACE:n estäjä). Tämä entsyymi muuttaa angiotensiini I:n angiotensiini II:ksi, joka on verisuonia supistava aine.

ACE:n esto pienentää angiotensiini II:n pitoisuutta plasmassa, minkä seurauksena reniiniaktiivisuus lisääntyy (koska negatiivinen palautevaikutus reniinin vapautumiseen estyy) ja aldosteronin erityys vähenee. Näiden vaikutusten myötä perifeerinen kokonaisvastus vähenee (pääosin lihasten ja munuaisten verisuonistossa) pitkäkestoisen hoidon myötä. Tähän vastuksen vähentymiseen ei liity suolojen tai nesteen kertymistä elimistöön, eikä reflektorista takykardiaa.

Koska ACE inaktivoi bradykiniiniä, ACE:n esto johtaa myös kallikreiini-kiniinijärjestelmän lisääntyneeseen aktiiviteettiin sekä plasmassa että paikallisesti kudoksissa (mikä puolestaan myös aktivoi prostaglandiinijärjestelmää). ACE-estäjien verenpainetta alentava vaikutus voi osittain johtua tästä mekanismista, ja siitä voivat myös osittain johtua ACE-estäjien haittavaikutukset (esim. yskä).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Perindopriilin verenpainetta alentava vaikutus ilmenee myös potilailla, joiden reniinipitoisuus on alhainen tai normaali.

Perindopriilin vaikutus perustuu sen aktiiviseen metaboliittiin, eli perindopriilaattiin. Muut metaboliitit ovat inaktiivisia.

Perindopriili vähentää sydämen työtä:

- laajentamalla verisuonia (vaikutus johtuu todennäköisesti muutoksista prostaglandiinien metaboliassa), jonka seurauksena sydämen esikuormitus vähenee
- vähentämällä perifeeristä kokonaisvastusta, jolloin jälkikuormitus vähenee.

Kliininen teho ja turvallisuus

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että:

- oikean ja vasemman kammion täyttöpaineet pienenevät,
- perifeerinen kokonaisvastus vähenee,
- sydämen pumppausteho ja cardiac index -arvo paranevat,
- lihasten paikallinen verenvirtaus paranee.

Rasituskokeen tulokset ovat myös parantuneet.

Indapamidiin liittyvät

Indapamidi on tiatsidiryhmän diureeteille sukua oleva sulfonamidijohdannainen, jossa on indolirengas. Indapamidi estää natriumin tubulaarista takaisinimeytymistä ja lisää natriumin ja kloridien sekä (vähäisemmässä määrin) kaliumin ja magnesiumin erittymistä virtsaan. Näiden vaikutusten myötä virtsaneritys lisääntyy ja verenpaine alenee.

Verenpainetta alentavan vaikutusmekanismin erityispiirteet

Coprenessa-valmisteeseen liittyvät

Verenpainepotilaiden iästä riippumatta Coprenessa-valmisteella on annoksesta riippuvainen, diastolista ja systolista valtimopainetta alentava vaikutus sekä makuu- että pystyasennossa.

Verenpainetta alentava vaikutus kestää 24 tuntia. Verenpaineen aleneminen ilmenee alle kuukaudessa, eikä toleranssia lääkkeelle kehity. Hoidon lopettamisella ei ole rebound-vaikutusta. Kliinisissä tutkimuksissa perindopriilin ja indapamidin samanaikainen anto sai aikaan verenpainetta alentavan vaikutuksen, joka oli suurempi kuin vaikuttavista aineista erikseen käytettäessä.

Pieniannoksisen perindopriili/indapamidi-yhdistelmän mahdollisia vaikutuksia sydän- ja verisuonitauteihin sairastuvuuteen tai näiden sairauksien aiheuttamaan kuolleisuuteen ei ole tutkittu.

Kliininen teho ja turvallisuus

PICXEL-tutkimuksessa (satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloitu kliininen monikeskustutkimus) arvioitiin kaikukardiografian avulla perindopriili/indapamidi-yhdistelmän vaikutuksia vasemman kammion hypertrofiaan verrattuna yksinään käytettyyn enalapriiliin.

PICXEL-tutkimuksessa vasemman kammion hypertrofiaa (LVH) sairastavat potilaat (vasemman sydänkammion painoindeksi, eli LVMI >120 g/m² miehillä ja vastaavasti >100 g/m² naisilla) satunnaistettiin saamaan joko perindopriilin (2 mg) ja indapamidin (0,625 mg) yhdistelmää tai enalapriilia yksinään (10 mg). Lääkitys otettiin kerran päivässä ja hoito kesti vuoden ajan. Yksilöllistä annostusta säädettiin potilaiden verenpainevasteen mukaan korkeintaan seuraaviin annoksiin saakka: perindopriilia 8 mg ja indapamidia 2,5 mg tai enalapriilia 40 mg kerran päivässä. Vain 34 % potilaista jatkoivat hoitoa annoksella perindopriili 2 mg/indapamidi 0,625 mg. Enalapriiliryhmän potilaista 20 % jatkoivat hoitoa annoksella 10 mg kerran päivässä. Tutkimushoidon lopussa LVMI oli pienentynyt huomattavasti enemmän kaikissa satunnaistetuissa perindopriili/indapamidi-lääkitysryhmissä (-10.1 g/m²) verrattuna enalapriiliryhmiin (-1.1 g/m²). Vasemman sydänkammion painoindeksin muutoksen ero ryhmien välillä oli -8,3 (luottamusväli 95 % (-11,5; -5,0), p < 0,0001).

Teho vasemman sydänkammion painoindeksiin oli parempi Preterax- ja Coversyl Comp -valmisteille hyväksytyä annostusta suuremmilla perindopriilin ja indapamidin yhdistelmän annoksilla.

Verenpaineen osalta eri hoitoryhmiin satunnaistettujen potilasjoukkojen välisen keskimääräisen eron arvioitiin olevan systolisessa verenpaineessa -5,8 mmHg (luottamusväli 95 % (-7,9; -3,7), p < 0,0001) ja diastolisessa verenpaineessa -2,3 mmHg (luottamusväli 95 % (-3,6; -0,9), p = 0,0004), jolloin muutos oli suurempi perindopriilin ja indapamidin yhdistelmää saaneissa ryhmässä.

Perindopriiliin liittyvät

Farmakodynaamiset vaikutukset

Perindopriili on tehokas kaikenasteisten hypertensioiden (lievän, kohtalaisen tai vaikean) hoidossa. Systolisen ja diastolisen verenpaineen lasku havaitaan sekä makuu- että pystyasennossa. Verenpainetta alentava vaikutus kerta-annoksen jälkeen on huipussaan 4 - 6 tunnin kuluttua ja kestää yli 24 tuntia. Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin maksimiestovaikutuksesta on 24 tunnin kuluttua vielä jäljellä noin 80 %. Vasteen saavilla potilailla normaali verenpaine saavutetaan kuukauden kuluttua ja vaikutus säilyy eikä toleranssia lääkeaineelle kehity.

Hoidon keskeyttäminen ei aiheuta rebound-ilmioitä.

Perindopriililla on verisuonia laajentava vaikutus ja se palauttaa päävaltimorungon kimmoisuuden, korjaa histomorfologiset muutokset ääreisvaltimoissa ja vähentää vasemman kammion hypertrofiaa. Kun tiatsididiureetin lisäys katsotaan tarpeelliseksi, se johtaa additiiviseen yhteisvaikutukseen. ACE:n estäjän ja tiatsididiureetin yhdistelmä vähentää pelkän diureetin käyttöön liittyvää hypokalemian riskiä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoa koskevat kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot:

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ja VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan.

Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints.) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Indapamidiin liittyvät

Yksinään käytettynä indapamidilla on verenpainetta alentava vaikutus, joka kestää 24 tuntia. Tämä vaikutus saavutetaan annoksilla, joilla diureettiset vaikutukset ovat vähäisiä.

Indapamidin verenpainetta alentava vaikutus on suhteessa valtimoiden mukautuvuuden paranemiseen sekä kokonaisvastuksen ja perifeerisen arteriaalisen vastuksen vähenemiseen. Indapamidi vähentää vasemman kammion hypertrofiaa.

Kun tiatsididiureetin ja tiatsidisukuisen diureetin suositusannos ylitetään, verenpainetta alentava vaikutus saavuttaa tasannevaiheen, kun taas haittavaikutukset lisääntyvät entisestään. Jos hoito ei tehoa, annosta ei saa suurentaa.

Lisäksi on osoitettu, että verenpainetauti sairastaville annettu lyhytkestoinen, keskipitkä tai pitkäkestoinen indapamidihoito:

- ei vaikuta rasva-aineenvaihduntaan triglyseridien, LDL-kolesterolin tai HDL-kolesterolin osalta,
- ei vaikuta hiilihydraattiaineenvaihduntaan edes diabetesta sairastavissa verenpainetautipotilaissa.

Pediatriset potilaat

Tietoja Coprenessa-valmisteen käytöstä lapsille ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Coprenessa-tabletteihin liittyvät

Perindopriilin ja indapamidin samanaikainen anto ei muuta niiden farmakokineettisiä ominaisuuksia verrattuna siihen, jos ne annetaan erikseen.

Perindopriiliin liittyvät

Imeytyminen ja biologinen hyötyosuus

Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen perindopriili imeytyy nopeasti ja maksimipitoisuus saavutetaan tunnin kuluttua annoksesta. Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on yksi tunti. Koska ruoka vähentää perindopriilaatin muodostumista ja siten lääkkeen biologista hyväksikäytettävyttä, perindopriili-*tert*-butyyliamiini tulisi ottaa kerran vuorokaudessa suun kautta otettavana kerta-annoksena, aamuisin ennen aamiaista.

Jakautuminen

Vapaan perindopriilaatin jakaantumistilavuus on noin 0,2 l/kg. 20 % perindopriilaatista sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa angiotensiiniä konvertoivaan entsyymiin. Sitoutuminen riippuu kuitenkin lääkeainepitoisuudesta.

Biotransformaatio

Perindopriili on aihiolääke. 27 % perindopriiliannoksesta kulkeutuu verenkiertoon lääkeaineen aktiivisena metaboliittina, perindopriilaattina. Perindopriilaatin lisäksi perindopriililla on 5 inaktiivista metaboliittia. Perindopriilaatin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3 - 4 tunnin kuluessa.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Eliminaatio

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

Erytisryhmät

Iäkkäät potilaat

Perindopriilaatin eliminaatio on hidastunut iäkkäillä henkilöillä ja potilailla, joilla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annosta olisi mieluiten säädettävä vajaatoiminnan vaikeusasteen mukaan (kreatiniinipuhdistuma).

Mahdollinen dialyysihoito

Dialyysin yhteydessä perindopriilaatin puhdistuma on 70 ml/min.

Maksakirroosi

Maksakirroosi vaikuttaa perindopriilin kinetiikkaan siten, että kantamolekyylin maksapuhdistuma vähentyy puoleen. Muodostuvan perindopriilaatin määrä ei kuitenkaan muutu, joten annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Indapamidiin liittyvät

Imeytyminen

Indapamidi imeytyy ruoansulatuskanavasta nopeasti ja täydellisesti. Ihmisillä huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin tunnissa oraalisen annoksen jälkeen.

Jakautuminen

79 % sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika on 14 - 24 tuntia (keskiarvo: 18 tuntia). Toistuva annostelu ei aiheuta kumuloitumista. Eliminointuminen tapahtuu inaktiivisten metaboliittien muodossa, pääasiassa virtsaan (70 % annoksesta) ja ulosteisiin (22 %).

Erytisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei muuta tämän lääkeaineen farmakokinetiikkaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Perindopriilin ja indapamidin yhdistelmä on hieman toksisempi kuin sen sisältämät yksittäiset komponentit. Rotilla munuaisvaikutukset eivät kuitenkaan näytä voimistuvan. Tutkimuksissa lääkeaineyhdistelmä aiheutti kuitenkin ruoansulatuskanavaan liittyviä haittoja koirille, ja emoon kohdistuvat toksiset vaikutukset näyttivät voimistuneen rotilla (perindopriiliin verrattuna). Nämä haittavaikutukset esiintyivät kuitenkin annoksilla, jotka olivat selvästi suositeltuja hoitoannoksia suuremmat.

Perindopriililla ja indapamidilla erikseen tehdyt prekliiniset tutkimukset eivät osoittaneet genotoksisia, karsinogeenisiä vaikutuksia. Lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei todettu alkiotoksisuutta,

teratogeenisuutta eikä hedelmällisyyden heikkenemistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosimonohydraatti
Natriumvetykarbonaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 tai 100 tabletin läpipainoliuskat (PVC/PE/PVDC/Al) pahvikotelossa.
14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 tai 100 tabletin läpipainoliuskat (OPA/Al/PVC/Al) pahvikotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

MTnr 23714

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 12.02.2008
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 28.07.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.5.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Coprenessa 4 mg/1,25 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 4 mg perindopril-tert-butylamin, motsvarande 3,34 mg perindopril och 1,25 mg indapamid.

Hjälpämne med känd effekt: laktos

Varje tablett innehåller 67,48 mg laktos.
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Avlånga, vita, något bikonvexa tabletter med fasade kanter.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni hos patienter med otillräcklig blodtrycks kontroll med perindopril i monoterapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

När det är möjligt bör dositering med de ingående komponenterna genomföras för att individualisera den rekommenderade effektiva dosen. Coprenessa 4 mg/1,25 mg tablett ska användas när Coprenessa 2 mg/0,625 mg tablett (om tillgängligt) inte ger tillräcklig blodtrycks kontroll. Att byta direkt från monoterapi till Coprenessa 4 mg/1,25 mg kan övervägas när det är kliniskt lämpligt.

Vanlig dos av Coprenessa 4 mg/1,25 mg är en tablett dagligen. Tabletten ska helst tas på morgonen före måltid.

Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4)

Coprenessa är kontraindicerat för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatin clearance < 30 ml/min).

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatin clearance 30-60 ml/min) bör den maximala dagliga dosen av perindopril ej överskrida 2 mg. Det är därför rekommenderat att behandlingen inleds i tillräckligt låga doser med läkemedlen i monoterapi.

Ingen dosjustering krävs vid kreatin clearance > 60 ml/min.

Övervakning av patientens tillstånd bör inkludera noggranna mätningar av serumkalium och kreatininnivåer (t.ex varannan månad).

Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2)

Vid gravt nedsatt leverfunktion är behandling kontraindicerat.

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion är dosreduktion ej nödvändig.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Coprenessa 4 mg/1,25 mg tabletter för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Därför rekommenderas inte användning till barn och ungdomar.

Äldre

Patientens blodtryckssvar och njurfunktion bör kontrolleras innan behandling påbörjas.

Administreringssätt

Oral användning

4.3 Kontraindikationer

Relaterat till perindopril:

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

Relaterat till indapamid:

- Överkänslighet mot indapamid eller mot någon annan sulfonamid
- Gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance $< 30 \text{ ml/min}$)
- Hepatisk encefalopati
- Gravt nedsatt leverfunktion
- Hypokalemi

Relaterat till perindopril och indapamid:

- Överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

På grund av otrillräcklig terapeutisk erfarenhet bör Coprenessa tabletter ej användas till:

- Dialyspatienter.
- Patienter med obehandlad hjärtdekompensation.

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda varningar

Litium

Samtidig användning av litium och perindopril/indapamid rekommenderas vanligtvis inte (se avsnitt 4.5).

Relaterat till perindopril

Neutropeni/agranulocytos/trombocytopeni/anemi:

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Neutropeni förekommer sällan hos patienter som har normal njurfunktion och inga andra komplicerande faktorer. Perindopril bör användas med yttersta försiktighet till patienter med kollagen kärlsjukdom, immunsuppressiv terapi, behandling med allopurinol eller prokainamid, eller en kombination av dessa komplicerande faktorer, särskilt om det finns tidigare nedsatt njurfunktion. En del av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner, vilka i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om perindopril används till sådana patienter, rekommenderas regelbunden kontroll av antal vita blodkroppar, och patienterna bör instrueras att rapportera alla tecken på infektion (t.ex. ont i halsen, feber) (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Renovaskulär hypertoni:

Risken för hypotoni och njurinsufficiens ökar när ACE-hämmare används för att behandla patienter med bilateral njurartärstenos eller med njurartärstenos i en enda fungerande njure (se avsnitt 4.3). Diuretika kan förvärra situationen. Nedsatt njurfunktion med endast milda förändringar i serumkreatinin kan också förekomma hos patienter med ensidig njurartärstenos.

Överkänslighet/angioödem:

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller larynx har i sällsynta fall rapporterats hos patienter behandlade med ACE-hämmare, inklusive perindopril (se avsnitt 4.8). Detta kan inträffa när som helst under behandlingen. I sådana fall bör behandling med perindopril omedelbart avbrytas och lämplig övervakning initieras och fortgå tills symtomen helt försvunnit innan patienten skrivs ut. I de fall där svullnad har varit begränsad till ansiktet och läpparna gick tillståndet i allmänhet tillbaka utan behandling; antihistaminer har dock varit till nytta för lindring av symtomen. Angioödem associerat med larynxödem kan vara livshotande. När tungan, glottis eller larynx är påverkade, finns risk för luftvägshinder. Adekvat terapi, som kan inkludera subkutan adrenalinslösning 1:1000 (0,3 till 0,5 ml), och/eller åtgärder för att säkerställa öppen luftväg hos patienten skall genast vidtas.

Svarta patienter som får ACE-hämmare har rapporterats ha en högre incidens av angioödem jämfört med icke svarta.

Patienter med en anamnes av angioödem utan samband med behandling med ACE-hämmare kan ha en ökad risk för angioödem om de får ACE-hämmare (se avsnitt 4.3).

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

Samtidig behandling med ACE-hämmare med sakubitril/valsartan är kontraindicerat på grund av ökad risk för angioödem. Behandling med sakubitril/valsartan får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av perindopril. Behandling med perindopril får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

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

Anafylaktiska reaktioner under desensibilisering

Ihållande livshotande anafylaktiska reaktioner har rapporterats hos patienter som genomgår desensibiliseringsbehandling med hymenoptera (geting, bi) -gift vid samtidig användning av ACE-hämmare. ACE-hämmare ska användas med försiktighet hos patienter som genomgår desensibilisering och bör undvikas vid desensibilisering med gift. Dessa reaktioner kan dock undvikas genom att tillfälligt avbryta behandlingen med ACE-hämmare i minst 24 timmar före behandlingen för de patienter som behöver både ACE-hämmare och desensibilisering.

Anafylaktoida reaktioner under lågdensitetslipoproteinaferes (LDL-aferes):

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

Hemodialyspatienter:

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats hos patienter som dialyserats med högpermeabla dialysmembran (t.ex., AN 69®) och samtidigt behandlats med en ACE-hämmare. Hos dessa patienter bör användning av en annan typ av dialysmembran eller en annan klass av antihypertensiva medel övervägas.

Primär aldosteronism:

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

Kaliumsparande läkemedel, kaliumtillägg eller kaliuminnehållande saltsubstitut:

Kombination av perindopril med kaliumsparande läkemedel, kaliumtillägg eller kaliuminnehållande saltsubstitut rekommenderas vanligtvis inte (se avsnitt 4.5).

Graviditet:

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

Relaterat till indapamid

Hepatisk encefalopati:

Vid nedsatt leverfunktion, särskilt vid elektrolytobalans, kan tiaziddiuretika och tiazid-liknande diuretika orsaka hepatisk encefalopati som kan utvecklas till leverkoma. Behandling med diuretika bör avbrytas omedelbart om detta inträffar.

Fotosensitivitet:

Fall av fotosensitivetsreaktioner har rapporterats för tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om fotosensitivetsreaktioner inträffar rekommenderas att avbryta behandlingen. Om det anses nödvändigt att återinsätta det diuretiska läkemedlet bör de exponerade ytorna skyddas för sol och artificiellt UVA.

Försiktighetsåtgärder vid användning

Gemensamt för pe rindopril och indapamid

Nedsatt njurfunktion

Vid gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) är behandling kontraindicerad. Hos vissa hypertensiva patienter utan existerande uppenbar njurskada och för vilka njurbloodprov indikerar njurinsufficiens, ska behandlingen avbrytas och eventuellt återupptas med antingen en låg dos eller med endast en av de aktiva substanserna.

Hos dessa patienter kommer rutinmässig uppföljning att inkludera övervakning av kalium och kreatinin: efter två veckors behandling och därefter varannan månad under stabiliseringsperioden. Njursvikt har rapporterats främst hos patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursvikt inklusive njurartärstenos. Användning av detta läkemedel rekommenderas vanligtvis inte om patienten har bilateral njurartärstenos eller bara en fungerande njure.

Hypotoni och vätske- och elektrolytförlust

Risk för plötslig hypotoni föreligger vid redan existerande natriumbrist (särskilt hos patienter med njurartärstenos). Systematisk övervakning bör därför utföras vid kliniska tecken på vätske-och elektrolytförlust, vilka kan uppkomma vid episoder av frekvent diarré eller kräkningar. Hos dessa patienter bör det ske regelbundna kontroller av plasmalektrolyter.

Vid kraftigt blodtrycksfall kan intravenös infusion av fysiologisk saltlösning vara nödvändig. Tillfälliga blodtrycksfall är inte ett hinder för fortsatt behandling. När blodvolym och blodtryck är på en tillfredsställande nivå igen kan behandlingen startas om med antingen en lägre dos eller med endast en av de aktiva substanserna.

Kaliumnivåer

Samtidig användning av perindopril och indapamid förhindrar inte uppkomsten av hypokalemi, speciellt inte hos diabetiker eller patienter med nedsatt njurfunktion. Liksom för alla antihypertensiva medel i kombination med ett diuretikum bör plasmakaliumnivåerna övervakas regelbundet.

Särskilda varningar för hjälpämnen

Laktos

Coprenessa 4 mg/1,25 mg tabletter innehåller laktosmonohydrat. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktasmalabsorption ska inte ta detta läkemedel.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

Relaterat till perindopril

Hosta

Torrhosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Karaktäristiskt för hostan är att den är ihållande och upphör efter det att behandlingen avbrutits. ACE-hämmarinducerad hosta bör beaktas som tänkbar differentialdiagnos vid hosta. Om behandling med ACE-hämmare fortfarande är önskvärd kan fortsatt behandling övervägas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för perindopril, separat eller i kombination, för barn och ungdomar har inte fastställts.

Risk för arteriell hypotoni och/eller njurinsufficiens (i fall av hjärtsvikt, vid vatten-och elektrolytbrist, etc.)

Stark stimulering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet har särskilt observerats vid allvarlig salt- och vätskebrist (strikt natriumdiet eller långvarig behandling med diuretikum) hos patienter med initialt lågt blodtryck eller som tidigare haft njurartärstenos, hjärtsvikt eller levercirrhos med svullnad och ascites.

Blockeringen av detta system med en ACE-hämmare kan därför orsaka, särskilt vid tidpunkten för den första administreringen och under de första två veckorna under behandling, ett plötsligt blodtrycksfall och/eller en ökning av kreatinin i plasma vilket tyder på funktionellt nedsatt njurfunktion. I sällsynta fall kan detta inträffa akut, och med en varierande tid debut. I dessa fall bör behandlingen initieras med en lägre dos och ökas succesivt.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

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

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

Äldre

Njurfunktion och kaliumnivåer bör utvärderas innan behandling påbörjas. Initialdosen justeras därefter utifrån blodtryckssvaret, särskilt i fall av salt-och vätskebrist för att undvika plötslig hypotoni.

Ateroskleros

Risken för hypotoni finns för alla patienter, men särskild försiktighet bör iaktas hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebral cirkulationsinsufficiens. I detta fall bör behandlingen initieras med en låg dos.

Renovaskulär hypertoni

Behandlingen av renovaskulär hypertoni är revaskulering. ACE-hämmare kan dock vara fördelaktiga hos patienter med renovaskulär hypertoni som väntar på korrigerande operation eller när en sådan operation inte är möjlig.

Vid känd eller misstänkt njurartärstenos bör behandlingen inledas på sjukhus i låg dos och under kontinuerlig övervakning av njurfunktion och kaliumnivåer. En del av dessa patienter kan utveckla funktionell njursvikt, vilket vanligen är reversibelt (vid avbrytande av behandling).

Hjärtsvikt/svår hjärtsvikt

Hos patienter med svår hjärtinsufficiens (grad IV) bör behandlingen inledas under medicinsk övervakning med en reducerad initialdos. Behandling med betablockerare hos patienter med kranskärlssvikt bör inte avbrytas: ACE-hämmaren ska då läggas till betablockeraren.

Diabetespatienter

Behandling av patienter med insulinberoende diabetes mellitus (spontan tendens till ökade nivåer av kalium) bör inledas under medicinsk övervakning med en reducerad initialdos. Hos diabetespatienter som behandlas med orala diabetesmedel eller insulin ska blodglukosnivån övervakas noggrant under den första månadens behandling med en ACE-hämmare (se avsnitt 4.5).

Etniska skillnader

Liksom andra ACE-hämmare kan perindopril vara mindre effektivt på att sänka blodtrycket hos svarta patienter än hos icke svarta patienter. Detta kan bero på en högre prevalens hypertension med låga reninnivåer i den svarta hypertensiva patientgruppen.

Kirurgi/anestesi

ACE-hämmare kan orsaka hypotoni under anestesi, särskilt när bedövningsmedlet som ges är ett medel som kan orsaka blodtrycksfall. Det rekommenderas därför att behandling med långverkande ACE-hämmare som perindopril bör avbrytas en dag före det kirurgiska ingreppet.

Aorta- och mitralklaffstenos/hypertrof kardiomyopati

ACE-hämmare bör ges med försiktighet till patienter med utflödeshinder från vänster kammare.

Nedsatt leverfunktion

I sällsynta fall har ACE-hämmare associerats med ett syndrom som börjar med kolestatisk gulsot och vidareutvecklas till fulminant levernekros och (ibland) leder till döden. Mekanismen för detta syndrom är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som utvecklar gulsot eller en betydande ökning av

leverenzymnivåer ska avbryta behandling med ACE-hämmare och få lämplig medicinskt uppföljning (se avsnitt 4.8).

Hyperkalemi

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Riskfaktorer för att utveckla hyperkalemi inkluderar de med nedsatt njurfunktion, försämring av njurfunktionen, ålder (> 70 år), diabetes mellitus, interkurrenta tillstånd, särskilt dehydrering, akut hjärtdekomensation, metabolisk acidosis och samtidig användning av kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel; eller de patienter med intag av andra läkemedel förknippade med förhöjningar av serumkalium (t.ex. heparin, trimetoprim eller kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol), och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare, acetylsalicylsyra ≥ 3 g/dag, COX-2 hämmare och icke selektiva NSAIDs samt immunsuppressiva medel såsom ciklosporin eller takrolimus. Användning av kaliumtillskott, kaliumsparande diuretika eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel kan leda till en påtaglig ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hyperkalemi kan orsaka allvarliga, i vissa fall fatala arytmier. Kaliumsparande diuretika och angiotensin-receptorblockerare bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör monitoreras (se avsnitt 4.5).

Relaterat till indapamid

Salt-och vätskebalans

Natriumnivåer:

Dessa bör kontrolleras innan behandlingen påbörjas och med jämna mellanrum därefter. All diuretikabehandling kan sänka natriumnivåerna, vilket kan få allvarliga konsekvenser. Minskning av natriumnivåer kan initialt vara asymtomatiska och regelbundna provtagningar är därför essentiellt. Blodprov bör utföras oftare hos äldre och hos patienter med cirros (se avsnitt 4.8 och 4.9). Hyponatremi och hypovolemi kan orsaka uttorkning och ortostatisk hypotoni. Samtidig förlust av kloridjoner kan orsaka sekundär kompenserande metabolisk alkalos: förekomsten och graden av denna effekt är liten.

Kaliumnivåer:

Tiaziddiuretika och tiazidrelaterade diuretika medför en signifikant risk för kaliumbrist med hypokalemi. Hypokalemi kan orsaka muskelsjukdomar. Fall av rabdomyolys har rapporterats, främst i samband med svår hypokalemi. Risken för sänkning av kaliumnivåerna (< 3,4 mmol/l) bör förhindras hos vissa högriskpopulationer, såsom äldre och/eller undernärda patienter, oavsett om de tar flera läkemedel samtidigt eller inte, hos patienter med cirrhos med ödem och ascites, hos patienter med kranskärlsjukdom och hos patienter med hjärtsvikt.

I dessa fall ökar hypokalemi hjärttoxiciteten av hjärtglykosider och ökar risken för arytmier.

QT-förlängning:

Patienter med förlängt QT-intervall är en riskgrupp, oavsett om ursprunget är medfött eller iatrogen. Hypokalemi, precis som bradykardi, främjar uppkomsten av allvarliga arytmier, särskilt torsades de pointes, som kan vara dödlig.

I alla dessa fall är mer frekventa mätningar av kaliumnivåerna nödvändiga. Den första mätningen av plasmakaliumnivåerna bör utföras under den första veckan efter behandlingsstart.

Om låga kaliumnivåer upptäcks krävs korrigerande. Hypokalemi som påträffas i samband med låg magnesiumhalt i serum kan vara refraktär mot behandling om inte serummagnesium korrigeras.

Magnesiumnivåer:

Tiazider och besläktade diuretika inklusive indapamid har visat ökad utsöndring av magnesium via urinen, vilket kan resultera i hypomagnesemi (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Kalciumnivåer:

Tiaziddiuretika och tiazidrelaterade diuretika kan minska urinutsöndringen av kalcium och orsaka en mild och övergående ökning av plasmakalciumnivåerna. Markant ökade plasmanivåer av kalcium kan vara relaterade till odiagnostiserad hyperparatyreoidism. I sådana fall bör behandlingen avbrytas innan bisköldkörtelfunktionen undersöks.

Blodsocker:

Övervakning av blodglukos är viktigt hos diabetespatienter, särskilt om kaliumnivåerna är låga.

Urinsyra:

Patienter med hyperurikemi kan ha ökad risk för giktattacker.

Njurfunktion och diuretika

Tiaziddiuretika och tiazidrelaterade diuretika är bara fullt effektiva när njurfunktion är normal eller endast något försämrad (kreatininnivåer lägre än cirka 25 mg/l, dvs. 220 µmol/l hos en vuxen). Hos äldre ska värdet av plasmakreatininnivåerna justeras efter patientens ålder, vikt och kön enligt Cockcroft-formeln:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{ålder}) \times \text{kroppsvikt} / 0,814 \times \text{plasmakreatinin}$$

med: ålder uttryckt i år,
kroppsvikt i kg,
plasmakreatinin i mikromol/l.

Denna formel är lämplig för äldre män och bör anpassas för kvinnor genom att multiplicera resultatet med 0,85.

I början av behandlingen kan diuretikum orsaka hypovolemi till följd av förlust av vätska och natrium. Detta orsakar en minskning av glomerulär filtration vilket kan leda till en ökning av blodurea och kreatinin. Denna övergående funktionella njurinsufficiens har ingen negativ inverkan hos patienter med normal njurfunktion, men kan dock försämma befintlig njurfunktionsnedsättning.

Idrottsutövare

Idrottsutövare bör vara medvetna om att detta läkemedel innehåller en aktiv substans som kan ge positivt utslag i dopningstester.

Koroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Sulfonamidläkemedel eller sulfonamidderivat läkemedel kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i koroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen omfattar snabbt försämrad synskärpa eller ögonsmärta som vanligen inträffar inom timmar till veckor efter medicineringen inletts. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent förlust av synen. Den primära behandlingen är att sätta ut läkemedlet så snart som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling behöver övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom är tidigare allergi mot sulfonamider eller penicillin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Gemensamt perindopril och indapamid:

Samtidig användning rekommenderas ej:

Litium: Reversibla öknings av serumlitiumkoncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och ACE-hämmare. Användning av perindopril i kombination med indapamid med litium rekommenderas inte, men om kombinationen är nödvändig, ska serumlitiumnivåerna övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning som kräver särskild försiktighet:

Baklofen: Ökad blodtryckssänkande effekt. Övervaka blodtryck och anpassa den blodtryckssänkande dosen vid behov.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) (inklusive acetylsalicylsyra ≥ 3 g/dag): När ACE-hämmare används samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (t.ex. acetylsalicylsyra vid antiinflammatorisk dosregim, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAIDs), kan den blodtryckssänkande effekten försvagas. Samtidig användning av ACE-hämmare och NSAIDs kan leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med tidigare nedsatt njurfunktion. Kombinationen bör ges med försiktighet, speciellt till äldre. Patienterna ska vara tillräckligt hydrerade och en övervägan bör göras om att övervaka njurfunktionen efter inledande av samtidig behandling, och periodvis därefter.

Samtidig användning som kräver viss försiktighet:

Imipraminliknande antidepressiva medel (tricykliska medel), neuroleptika: Förstärkning av den blodtryckssänkande effekten och ökar risken för ortostatisk hypotension (additiv effekt).

Relaterat till pe rindopril

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

Läkemedel som inducerar hyperkalemi:

Vissa läkemedel eller terapeutiska klasser kan öka förekomsten av hyperkalemi: aliskiren, kaliumsalter, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorantagonister, NSAID, hepariner, immunsuppressiva läkemedel såsom ciklosporin eller takrolimus, trimetoprim. Kombination av dessa läkemedel ökar risken för hyperkalemi.

Samtidig användning kontraindicerad (se avsnitt 4.3):

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

Extrakorporeala behandlingar: Extrakorporeala behandlingar som gör att blod kommer i kontakt med negativt laddade ytor, såsom dialys eller hemofiltration med vissa högpermeabla membran (t.ex. polyakrylnitrimembran) och lågdensitetslipoprotein aferes med dextransulfat på grund av ökad risk för allvarlig anafylaktisk reaktion (se avsnitt 4.3). Om sådan behandling krävs, bör hänsyn tas till om en annan typ av dialysmembran eller ett blodtryckssänkande läkemedel ur en annan grupp ska användas.

Sakubitril/valsartan: Samtidig användning av ACE-hämmare med sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom detta ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Samtidig användning rekommenderas ej:

Aliskiren: Hos patienter som inte lider av diabetes eller nedsatt njurfunktion finns en risk för hyperkalemi, försämrad njurfunktion och ökad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare: I litteraturen har det rapporterats att samtidig behandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare hos

patienter med etablerad aterosklerotisk sjukdom, hjärtsvikt eller diabetes med skador på målorgan är associerad med en högre förekomst av hypotoni, synkope, hyperkalemi och försämrad njurfunktion (inklusive akut njursvikt) jämfört med användning av enbart ett läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Dubbelblockad (t.ex. genom att kombinera en ACE-hämmare med en angiotensin II-receptorantagonist) bör begränsas till individuellt definierade fall med noggrann övervakning av njurfunktionen, kaliumnivåer och blodtryck (se avsnitt 4.4).

Estramustin: Risken för biverkningar såsom angioneurotiskt ödem (angioödem) är ökad.

Kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren, separat eller i kombination), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium: ACE-hämmare minskar diuretika-inducerad kaliumförlust. Trots att serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi inträffa hos vissa patienter som behandlas med perindopril. Behandling med kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium (eventuellt dödlig). Försiktighet bör även iaktas när perindopril ges samtidigt med andra läkemedel som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) eftersom trimetoprim är känt för att fungera som ett kaliumsparande diuretikum liksom amilorid. Kombinationen av perindopril med ovan nämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning ändå är indicerad bör de användas med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium. För användning av spironolakton vid hjärtsvikt se avsnitt "Samtidig användning som kräver särskild försiktighet".

Kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol): Patienter som samtidigt tar kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) kan ha en ökad risk för hyperkalemi (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning som kräver särskild försiktighet:

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

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

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

Vid diuretikabehandlad kongestiv hjärtsvikt bör behandling med ACE-hämmare inledas med en mycket låg dos, eventuellt efter att doseringen av det associerade icke-kaliumsparande diuretikumet minskats.

I samtliga fall måste njurfunktionen (kreatininvärden) övervakas under de första veckorna av behandlingen med ACE-hämmare.

Kaliumsparande diuretika (eplerenon, spironolakton): Vid eplerenon- eller spironolaktondoser mellan 12,5 mg och 50 mg per dag tillsammans med låga doser av ACE-hämmare: Vid behandling av patienter med hjärtsvikt klass II–IV (NYHA) med en ejektionsfraktion < 40 % och som tidigare behandlats med ACE-hämmare och loopdiuretika finns en risk för hyperkalemi, eventuellt med dödlig utgång, särskilt om forskrivningsrekommendationerna för denna kombination inte följs. Före initiering av kombinationen bör avsaknad av hyperkalemi och nedsatt njurfunktion kontrolleras. Noggrann övervakning av kalemi och kreatinemi rekommenderas en gång i veckan under den första behandlingsmånaden och därefter en gång per månad.

Racekadotril: Det är känt att ACE-hämmare (t.ex. perindopril) kan orsaka angioödem. Risken kan vara förhöjd vid samtidig användning av racekadotril (ett läkemedel som används mot akut diarré).

mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus): Patienter som samtidigt behandlas med mTOR-hämmare kan ha ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning som kräver viss försiktighet

Antihypertensiva medel och käravidgande medel: Samtidig användning av dessa medel kan öka den blodtryckssänkande effekten av perindopril. Samtidig användning av nitroglycerin och andra nitrater, eller andra käravidgande medel, kan ytterligare reducera blodtrycket.

Allopurinol, cytostatika eller immunsuppressiva läkemedel, systemiska kortikosteroider eller prokainamid: Samtidig användning av dessa läkemedel med ACE-hämmare kan leda till en ökad risk för leukopeni (se avsnitt 4.4).

Anestesimedel: ACE-hämmare kan förstärka den hypotensiva effekten av vissa anestesimedel (se avsnitt 4.4).

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

Gliptiner (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin): Ökad risk för angioödem hos patienter som samtidigt behandlas med en ACE-hämmare eftersom gliptin orsakar minskad aktivitet för dipeptidylpeptidas IV (DPP-IV).

Sympatomimetika: Sympatomimetika kan reducera den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.

Ciklosporin: Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och ciklosporin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Heparin: Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och heparin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Relaterat till indapamid

Samtidig användning som kräver särskild försiktighet:

Läkemedel som kan inducera torsades de pointes: På grund av risken för hypokalemi bör indapamid användas med försiktighet vid kombination med läkemedel som kan inducera *torsades de pointes* såsom, men inte begränsat till: klass Ia antiarytmika (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid), klass III antiarytmiska medel (t.ex. amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretylium, sotalol), vissa antipsykotika: fentiaziner (t.ex. klorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), bensamider (t.ex. amisulprid, sulprid, sultoprid, tiaprid), butyrofenoner (t.ex. droperidol, haloperidol), andra neuroleptika (t.ex. pimozid) och andra substanser (t.ex. bepridil, cisaprid, diphemanil, IV erytromycin, halofantrin, mizolastin, moxifloxacin, pentamidin, sparfloxacin, IV vinkamin, metadon, astemizol, terfenadin). Förebyggande och korrigerande av låga kaliumnivåer vid behov: QT-övervakning.

Kaliumsänkande läkemedel (amfotericin B (intravenöst)), systemiska glukokortikoider och mineralcortikoider (systemisk administrering), tetrakosaktid, tarmstimulerande medel): Ökad risk för låga kaliumnivåer (additiv effekt). Övervakning av kaliumnivåer och korrigerande vid behov, särskild hänsyn krävs vid behandling med hjärtglykosider. Icke-stimulerande laxermedel bör användas.

Digitalispreparat: Hypokalemi och/eller hypomagnesemi predisponerar för de toxiska effekterna av digitalis. Övervakning av plasmakalium, plasmamagnesium och EKG rekommenderas och vid behov ska behandlingen ändras.

Allopurinol: Samtidig behandling med indapamid kan öka förekomsten av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Samtidig behandling som kräver viss försiktighet:

Kaliumsparande diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren): Även om rationella kombinationer är användbara hos vissa patienter kan hypokalemi eller hyperkalemi (särskilt hos patienter med njursvikt eller diabetes) fortfarande förekomma. Plasmakalium och EKG bör övervakas och vid behov ska behandlingen ändras.

Metformin: Metformininducerad laktacidosis på grund av möjlig funktionell njursufficiens är associerad med diuretika och i synnerhet med loopdiuretika. Metformin ska inte användas om plasmakreatininnivåerna överstiger 15 mg/l (135 mikromol/l) hos män och 12 mg/l (110 mikromol/l) hos kvinnor.

Kontrastmedia innehållande jod: I händelse av dehydrering inducerad av diuretika föreligger en ökad risk för akut njursvikt, särskilt vid användning av höga doser kontrastmedia innehållande jod. Patienten ska ges vätskebehandling innan den joderade föreningen administreras.

Kalcium (salter): Risk för ökade nivåer av serumkalcium på grund av minskad utsöndring av kalcium i urinen.

Ciklosporin, takrolimus: Risk för ökade kreatininnivåer utan förändring i cirkulerade nivåer av ciklosporin, även när det inte förekommer salt- eller vätskebrist.

Kortikosteroider, tetrakosaktid (systemisk administrering): Minskad blodtryckssänkande effekt (salt- och vätskeretention på grund av kortikosteroider).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Coprenessa rekommenderas inte under graviditetens första trimester på grund av de enskilda komponenterna i kombinationens effekter på graviditet och amning.

Coprenessa är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern av graviditeten.

Coprenessa rekommenderas inte under amning. Ett beslut måste därför fattas om man ska avbryta amningen eller avstå från läkemedelsbehandlingen efter att man tagit hänsyn till fördelen med behandling för modern.

Graviditet

Relaterat till perindopril

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

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan dock inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas. Det är känt att behandling med ACE-hämmare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skallförbenning) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3). Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas

ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Relaterat till indapamid

Det finns ingen eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditetsresultat) gällande användning av indapamid hos gravida kvinnor. Långvarig exponering av tiazider under graviditetens tredje trimestern kan reducera moderns plasmavolym såväl som det uteroplacentära blodflödet, vilket kan orsaka feto-placentär ischemi och risk för tillväxthämning.

Ingen direkt eller indirekt reproduktionstoxicitet observerades i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd är det att föredra att undvika indapamid under graviditet.

Amning

Coprenessa rekommenderas inte under amning.

Relaterat till perindopril

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

Relaterat till indapamid

Det finns otillräcklig information om utsöndring av indapamid/metaboliter i bröstmjölks.

Överkänslighet mot sulfonamidderivat och hypokalemi kan uppstå. En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Indapamid är nära besläktat med tiaziddiuretika som associeras med en minskning eller upphörande av mjölksekretion under amning. Indapamid rekommenderas inte under amning.

Fertilitet

Gemensamt för perindopril och indapamid

Reproduktionstoxicitetsstudier visade ingen påverkan på fertiliteten hos hon-och hanråttor (se avsnitt 5.3). Ingen påverkan på människans fertilitet förväntas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekter relaterade till perindopril, indapamid eller en kombination av dessa

De två aktiva komponenterna har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, varken som monoterapi eller i kombination. Dock kan individuella reaktioner som beror på lågt blodtryck förekomma hos vissa patienter, framför allt vid början av behandlingen eller i kombination med andra antihypertensiva medel. Detta kan resultera i att förmågan att framföra fordon eller att använda maskiner kan försämrans.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Perindopril hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet och minskar indapamidinducerad kaliumbrist. I kliniska studier observerades hypokalemi (kaliumnivå < 3,4 mmol/l) hos 2 % respektive 4 % av patienterna som fick en kombination av 2 mg/0,625 mg respektive 4 mg/1,25 mg perindopril och indapamid.

De vanligaste rapporterade biverkningarna är:

- relaterat till perindopril: yrsel, huvudvärk, parestesier, vertigo, synrubbingar, tinnitus, hypotoni, hosta, dyspné, buksmärta, förstoppning, diarré, dysgeusi, dyspepsi, illamående, kräkningar, klåda, utslag, muskelspasmer och asteni.
- relaterat till indapamid: hypokalemi, överkänslighetsreaktioner, huvudsakligen dermatologiska, hos patienter med benägenhet för allergiska och astmatiska reaktioner och makulopapulära utslag.

b. Tabell över biverkningar

Följande biverkningar kan uppstå under behandling med kombinationen av perindopril och indapamid och ordnas enligt följande frekvenser:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

MedDRA-systemets organklassificering	Biverkningar	Frekvens	
		Perindopril	Indapamid
Infektioner och infestationer	Rinit	Mycket sällsynta	-
Blod och lymfsystemet	Eosinofili	Mindre vanliga*	-
	Agranulocytos (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Aplastisk anemi	-	Mycket sällsynta
	Pancytopeni	Mycket sällsynta	-
	Leukopeni	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Neutropeni (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-
	Hemolytisk anemi	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Trombocytopeni (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (huvudsakligen dermatologiska, hos patienter med benägenhet för allergiska och astmatiska reaktioner)	-	Vanliga
Endokrina systemet	Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)	Sällsynta	-
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi (se avsnitt 4.4 och 4.5)	Mindre vanliga*	-
	Hyperkalemi, som är reversibel vid avbrott i behandlingen (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga*	-
	Hyponatremi (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga*	Mindre vanliga
	Hyperkalcemi	-	Mycket sällsynta
	Hypokalemi (se avsnitt 4.4)	-	Vanliga
	Hypokloremi	-	Sällsynta
	Hypomagnesemi	-	Sällsynta
Psykiska störningar	Humörstörningar	Mindre vanliga	-
	Sömnstörningar	Mindre vanliga	-
	Depression	Mindre vanliga	-
	Konfusion	Mycket	-

		sällsynta	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Vanliga	-
	Huvudvärk	Vanliga	Sällsynta
	Parestesier	Vanliga	Sällsynta
	Dysgeusi	Vanliga	-
	Somnolens	Mindre vanliga*	-
	Svimning	Mindre vanliga*	Ingen känd frekvens
	Stroke, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-
	Risk för att utveckla leverencefalopati hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4)	-	Ingen känd frekvens
Ögon	Synstörningar	Vanliga	Ingen känd frekvens
	Myopi (se avsnitt 4.4)	-	Ingen känd frekvens
	Dimsyn	-	Ingen känd frekvens
	Akut trångvinkelglaukom	-	Ingen känd frekvens
	Koroidal effusion	-	Ingen känd frekvens
Öron och balansorgan	Vertigo	Vanliga	Sällsynta
	Tinnitus	Vanliga	-
Hjärtat	Palpitationer	Mindre vanliga*	-
	Takykardi	Mindre vanliga*	-
	Angina pectoris (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-
	Arytmi (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi, förmaksflimmer)	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Myokardinfarkt, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-
	Torsade de pointes (eventuellt dödlig) (se avsnitt 4.4 and 4.5)	-	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Hypotoni (och effekter relaterade till hypotoni) (se avsnitt 4.4)	Vanliga	Mycket sällsynta
	Vaskulit	Mindre vanliga*	-
	Rodnad	Sällsynta	-
	Raynaud's fenomen	Ingen känd frekvens	-
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta (se avsnitt 4.4)	Vanliga	-
	Dyspné	Vanliga	-
	Bronkospasm	Mindre vanliga	-
	Eosinofil pneumoni	Mycket	-

		sällsynta	
Magtarmkanalen	Buksmärta	Vanliga	-
	Förstoppning	Vanliga	Sällsynta
	Diarré	Vanliga	-
	Dyspepsi	Vanliga	-
	Illamående	Vanliga	Sällsynta
	Kräkningar	Vanliga	Mindre vanliga
	Muntorrhet	Mindre vanliga	Sällsynta
	Pankreatit	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
Lever och gallvägar	Hepatit (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	Onormal leverfunktion	-	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Klåda	Vanliga	-
	Utslag	Vanliga	-
	Makulopapulärt utslag	-	Vanliga
	Urtikaria (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
	Angioödem (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
	Purpura	-	Mindre vanliga
	Hyperhidros	Mindre vanliga	-
	Ljuskänslighetsreaktion	Mindre vanliga*	Ingen känd frekvens
	Pemfigoid	Mindre vanliga*	-
	Förvärring av psoriasis	Sällsynta*	-
	Erythema multiforme	Mycket sällsynta	-
	Toxisk epidermal nekrolys	-	Mycket sällsynta
	Stevens-Johnsons syndrom	-	Mycket sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelspasmer	Vanliga	Ingen känd frekvens
	Möjlig försämring av existerande akut Lupus erythematosus disseminata	-	Ingen känd frekvens
	Artralgi	Mindre vanliga*	-
	Myalgi	Mindre vanliga*	-
	Muskelsvaghet	-	Ingen känd frekvens
	Rabdomyolys	-	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	Njurinsufficiens	Mindre vanliga	-
	Anuri/oliguri	Sällsynta	-

	Akut njursvikt	Sällsynta	Mycket sällsynta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erektile dysfunktion	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Vanliga	-
	Bröstsmärta	Mindre vanliga*	-
	Sjukdomskänsla	Mindre vanliga*	-
	Perifert ödem	Mindre vanliga*	-
	Feber	Mindre vanliga*	-
	Trötthet	-	Sällsynta
Undersökningar	Ökning av blodurea	Mindre vanliga*	-
	Ökning av blodkreatinin	Mindre vanliga*	-
	Ökning av blodbilirubin	Sällsynta	-
	Ökning av leverenzym	Sällsynta	Ingen känd frekvens
	Minskning av hematokrit och hemoglobin (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-
	Ökning av blodglukos	-	Ingen känd frekvens
	Ökning av urinsyranivåerna i blodet	-	Ingen känd frekvens
	QT-förlängning på EKG (se avsnitt 4.4 och 4.5)	-	Ingen känd frekvens
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Fall	Mindre vanliga*	-

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Under fas II och III-studier där indapamid 1,5 mg och 2,5 mg jämfördes, visade plasmakaliumanalys en dosberoende effekt av indapamid:

- Indapamid 1,5 mg: Plasmakalium < 3,4 mmol/l observerades hos 10 % av patienterna och < 3,2 mmol/l hos 4 % av patienterna efter 4 till 6 veckors behandling. Efter 12 veckors behandling var den genomsnittliga minskningen av plasmakalium 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: Plasmakalium < 3,4 mmol/l observerades hos 25 % av patienterna och < 3,2 mmol/l hos 10 % av patienterna efter 4 till 6 veckors behandling. Efter 12 veckors behandling var den genomsnittliga minskningen av plasmakalium 0,41 mmol/l.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Den mest troliga manifestationen av en överdos är hypotoni. Fall av överdos kan även vara förknippade med illamående, kräkningar, muskelkramp, yrsel, sömnlöshet, förvirring och oliguri, som kan utvecklas till anuri (på grund av hypovolemi). Störningar i salt- och vätskebalans (hyponatremi och hypokalemi) kan förekomma.

Behandling

Magsköljning och/eller administrering av aktivt kol, tillsammans med återställande av vätske- och elektrolytbalansen. Om symtomgivande hypotoni uppstår ska patienten placeras i rygggläge med benen upphöjda. Intravenös infusion med isoton koksaltlösning eller någon annan volymersättning bör administreras. Perindoprilat är dialyserbart (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: perindopril och diuretika.

ATC-kod: C09BA04.

Coprenessa är en kombination av perindopril-tert-butylaminsalt (en ACE-hämmare) och indapamid (klorosulfamoyldiuretikum). Läkemedlets farmakologiska egenskaper består av de separata egenskaperna för varje komponent och dessutom den additiva, synergistiska verkan av de två substanserna i kombination.

Farmakologisk verkningsmekanism

Relaterat till Coprenessa

Coprenessa skapar en additiv, synergisk effekt av de två blodtryckssänkande komponenterna.

Relaterat till perindopril

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

Den blodtryckssänkande effekten av perindopril ses också hos patienter med låga eller normala reninkoncentrationer.

Perindopril verkar genom sin aktiva metabolit, perindoprilat. De andra metaboliterna är inaktiva. Perindopril reducerar hjärtats arbete genom:

- en vasodilaterande effekt på vener, troligen orsakad av förändringar i metabolismen av prostaglandiner (sänkning av pre-load),
- minskning av det totala perifera motståndet (sänkning av after-load).

Klinisk effekt och säkerhet

Undersökningar av patienter med hjärtinsufficiens har visat:

- sänkt vänster och höger ventrikulärt fyllnadstryck,
- reducerat totalt perifert vasculärt motstånd,
- ökad hjärtminutvolym och förbättrat hjärtindex,
- ökning av lokalt muskelblodflöde.

Arbetsbelastningstest har också visat på förbättring.

Relaterat till indapamid

Indapamid är ett sulfonamidderivat med en indoring, farmakologiskt relaterat till gruppen tiaziddiuretika. Indapamid hämmar tubulär reabsorption av natrium. Det ökar urinutsöndringen av natrium och klorider och, i mindre utsträckning, utsöndringen av kalium och magnesium, vilket ökar urinproduktionen och har en blodtryckssänkande verkan.

Kännetecknen för den blodtryckssänkande effekten

Relaterat till Coprenessa

Hos hypertensiva patienter, oavsett ålder, utövar läkemedlet en dosberoende antihypertensiv effekt på diastoliskt och systoliskt arteriellt tryck både i ryggläge och i stående position. Dess blodtryckssänkande effekt varar i 24 timmar. Blodtryckssänkningen erhålls på mindre än en månad utan taktyfyllaxi. Avbrytande av behandling leder inte till någon reboundeffekt. I kliniska prövningar gav samtidig administrering av perindopril och indapamid en blodtryckssänkande effekt som var större än för de aktiva substanserna i monoterapi. De potentiella effekterna av lågdos perindopril/indapamid på kardiovaskulär morbiditet eller mortalitet har inte studerats.

Klinisk effekt och säkerhet

PICXEL, en randomiserad dubbelblind aktivt kontrollerad multicenterstudie, utvärderade med hjälp av ekokardiografi effekterna av perindopril/indapamid på vänsterkammarmhypertrofi jämfört med enalapril i monoterapi.

I PIXCEL randomiserades patienter med LVH (definierat som vänsterkammarmassindex (LVMI) $> 120 \text{ g/m}^2$ hos män och $< 100 \text{ g/m}^2$ hos kvinnor) och fick antingen en kombination av perindopril (2 mg) och indapamid (0,625 mg) eller enalapril i monoterapi (10 mg). Läkemedlet togs en gång dagligen i ett års tid. Den individuella dosen justerades enligt patienternas blodtryckssvar upp till perindopril 8 mg och indapamid 2,5 mg eller enalapril 40 mg en gång dagligen. Endast 34 % av patienterna fortsatte behandlingen med perindopril 2 mg/0,625 mg. 20 % av patienterna i enalapril-gruppen fortsatte med 10 mg en gång dagligen. I slutet av behandlingen hade LVMI minskat signifikant mer i perindopril/indapamid-gruppen ($-10,1 \text{ g/m}^2$) jämfört med enalapril-gruppen ($-1,1 \text{ g/m}^2$) i hela den randomiserade patientpopulationen. Skillnaden mellan förändringen av LVMI mellan patientgrupperna var $-8,3$ (95 % KI $(-11,5; -5,0)$, $p < 0,001$). En bättre effekt på LVMI uppnåddes med högre doser perindopril/indapamid än de som är godkända för Preterax och Coversyl Comp. Beträffande blodtryck var den uppskattade genomsnittliga skillnaden mellan grupperna i den randomiserade populationen $-5,8 \text{ mmHg}$ (95 % KI $(-7,9; -3,7)$, $p < 0,0001$) för systoliskt blodtryck och $-2,3 \text{ mmHg}$ (95 % KI $(-3,6; -0,9)$, $p = 0,0004$) för diastoliskt blodtryck, till förmån för perindopril/indapamidgruppen.

Relaterat till perindopril

Farmakodynamisk effekt

Perindopril är aktiv i alla grader av hyperton (mild, måttlig, svår). En minskning av systoliskt och diastoliskt blodtryck i såväl ryggläge som stående har observerats. Den antihypertensiva aktiviteten är maximal mellan 4 och 6 timmar efter en engångsdos och varar åtminstone 24 timmar. Efter 24 timmar är graden av ACE-hämning ca 80 % av den maximala effekten. I svarande patienter uppnås normalisering inom en månad och består utan förekomst av taktyfyllaxi.

Avbrytande av behandling leder inte till någon reboundeffekt på blodtrycket.

Perindopril har kärilvidgande egenskaper och förbättrar elasticiteten hos större artärer, korrigerar histomorfometriska förändringar i resistensartärer och minskar vänsterkammarrhypotrofi. En adjuvant behandling med tiaziddiuretika ger additiv synergieffekt. Kombinationen av en ACE-hämmare och en tiazid minskar också risken för hypokalemi associerad med diuretika.

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra, är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

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

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

Relaterat till indapamid

Farmakodynamisk effekt

Indapamid, som monoterapi, har en antihypertensiv effekt som kvarstår i 24 timmar. Denna effekt uppnås vid doser med låga diuretiska effekter.

Den antihypertensiva effekten av indapamid är proportionell mot förbättringen av arteriell överstämmelse och en minskning av total- och arteriell perifer vaskulär resistens. Indapamid minskar vänsterkammarrhypertrofi.

När den rekommenderade dosen av tiaziddiuretika och tiazidrelaterade diuretika överskrids når den blodtryckssänkande effekten en plåtå, medan biverkningarna fortsätter att öka. Om behandlingen inte är effektiv bör dosen inte ökas.

Vidare har kort, medellång eller långvarig behandling med indapamid hos patienter med högt blodtryck inte visat sig:

- ha någon effekt på lipidmetabolismen för triglycerider, LDL-kolesterol eller HDL-kolesterol,
- ha någon effekt på kolhydratmetabolismen, inte ens hos hypertensiva patienter med diabetes.

Pediatrisk population

Inga data finns tillgängliga för användning av Coprenessa hos barn.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Relaterat till Coprenessa

Samtidig administrering av perindopril och indapamid förändrar inte deras farmakokinetiska egenskaper jämfört med separat administrering av substanserna.

Relaterat till perindopril

Absorption och biotillgänglighet

Efter oral administrering är absorptionen av perindopril snabb och maxkoncentrationen uppnås inom 1 timme. Perindopriils halveringstid i plasma är 1 timme.

Eftersom intag av föda minskar omvandlingen till perindoprilat, och därmed biotillgängligheten, skall perindopril-tert-butylamin administreras oralt en gång dagligen, på morgonen före måltid.

Distribution

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

Metabolism

Perindopril är en prodrug. Tjugosju procent av den administrerade dosen perindopril når blodbanan som den aktiva metaboliten perindoprilat. Förutom aktivt perindoprilat ger perindopril upphov till fem metaboliter, alla inaktiva. Perindoprilats maximala plasmakoncentration uppnås inom 3 till 4 timmar.

Linjäritet

Det har påvisats ett linjärt samband mellan dosen av perindopril och dess plasmaexponering.

Eliminering

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

Särskilda patientgrupper

Äldre

Eliminationen av perindoprilat är nedsatt hos äldre och även hos patienter med hjärt- eller njursvikt.

Nedsatt njurfunktion

Dosanpassning vid nedsatt njurfunktion är önskvärd, baserat på graden av funktionsnedsättning (kreatininclearance).

Dialys

Dialysclearance av perindoprilat är motsvarande 70 ml/min.

Levercirros

Perindopriils kinetik är modifierad hos patienter med levercirros: leverclearance av modermolekylen är reducerad till hälften. Mängden av perindoprilat som bildas är dock oförändrad och därför erfordras ingen dosanpassning (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Relaterat till indapamid

Absorption

Indapamid absorberas snabbt och fullständigt från mag-tarmkanalen.

Hos människor uppnås maximal plasmakoncentration ungefär en timme efter oral administrering.

Distribution

Plasmaproteinbindningen är 79 %.

Metabolism och Elimination

Eliminationshalveringstiden är 14 till 24 timmar (i genomsnitt 18 timmar). Det sker ingen ackumulering efter upprepad dosering. Eliminering sker främst via urinen (70 % av dosen) och feces (22 %) som inaktiva metaboliter.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken är oförändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kombinationen av perindopril och indapamid är något mer toxisk än någon av de enskilda komponenterna. Hos råttor verkar inte de njurtoxiska effekterna potentieras. I studierna orsakade kombinationen emellertid gastrointestinala biverkningar hos hundar, och hos råttor verkar de toxiska effekterna öka hos dräktiga honor (jämfört med perindopril).

Dessa biverkningar uppstod dock vid doser långt över de rekommenderade terapeutiska doserna. Prekliniska studier utförda separat med perindopril och indapamid visade inga tecken på genotoxiska, karcinogena effekter. Reproduktionstoxikologiska studier visade inga tecken på embryotoxicitet eller teratogenicitet och fertiliteten försämrades inte.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Natriumvätekarbonat
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (PVC/PE/PVDC/Alu): 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 och 100 tabletter i en pappkartong.
Blister (OPA/Alu/PVC/Alu): 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 och 100 tabletter i en pappkartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 23714

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 12.02.2008

Datum för förnyat godkännande: 28.07.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.5.2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea www.fimea.fi.