

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

COVERSYL COMP NOVUM 10 mg / 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 6,79 mg perindopriiliä, joka vastaa 10 mg perindopriiliarginiinia, ja 2,5 mg indapamidia.

Apuaineet: laktoosimonohydraatti
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.
Valkoinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

COVERSYL COMP NOVUM 10 mg/2,5 mg -tabletit on tarkoitettu essentiaalisen hypertension hoitoon aikaisemman hoidon tilalle niille potilaille, joiden hypertensio on jo hallinnassa samanaikaisesti annettavilla perindopriililla ja indapamidilla samoin annoksin.

4.2 Annostus ja antotapa

Suun kautta.
Yksi COVERSYL COMP NOVUM 10 mg/2,5 mg -tabletti vuorokaudessa kerta-annoksena mieluiten aamuisin ennen ateriaa.

Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.4)

Iäkkäiden potilaiden plasman kreatiniiniarvot on suhteutettava ikään, painoon ja sukupuoleen. Hoitoa voidaan antaa iäkkäille, jos potilaan munuaisten toiminta on normaali ja kun vaste verenpaineeseen on otettu huomioon.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat (ks. kohta 4.4)

Valmisteen käyttö vaikeaa ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 60 ml/min) sairastavilla on vasta-aiheista.

Potilaan tavanomaiseen seurantaan kuuluu säännöllinen kreatiniini- ja kaliumarvojen tarkistus.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2)

Valmistetta ei saa antaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville.

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien annosta ei tarvitse muuttaa.

Lapset ja nuoret

COVERSYL COMP NOVUM 10 mg/2,5 mg -valmistetta ei saa antaa lapsille eikä nuorille, koska perindopriilin siedettävyyttä ja tehoa yksinään tai yhdistelmän osana lapsille ja nuorille annettuna ei ole tutkittu.

4.3 Vasta-aiheet

Perindopriiliin liittyvät:

- yliherkkyys perindopriilille tai muille ACE:n estäjille
- aiemmin sairastettu angioedeema (Quincken edeema), joka liittyy aiempaan hoitoon ACE:n estäjillä
- perinnöllinen/idiopaattinen angioedeema
- raskauden toinen ja viimeinenkolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)

Indapamidiin liittyvät:

- yliherkkyys indapamidille tai muille sulfonamideille
- hepaattinen enkefalopatia
- vaikea maksan vajaatoiminta
- hypokalemia
- tämän valmisteen käyttöä ei yleensä suositella yhdessä kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) aiheuttavien ei antiarytmisten lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.5)
- imetys (ks. kohta 4.6).

COVERSYL COMP NOVUM 10 mg/2,5 mg -tabletteihin liittyvät:

- yliherkkyys apuaineille
- vaikea ja keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 60 ml/min)

Koska käyttökokemusta ei ole riittävästi, COVERSYL COMP NOVUM 10 mg/2,5 mg -tabletteja ei saa antaa:

- dialyysihoidoita saaville potilaille
- potilaille, joilla on hoitamaton inkompensoitunut sydämen vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Eritysisvaroitukset

Yleiset perindopriiliin ja indapamidiin liittyvät:

Litium:

Litiumin käyttöä yhdessä perindopriilin ja indapamidin yhdistelmän kanssa ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

Perindopriiliin liittyvät:

Neutropenia/agranulosytoosi:

Neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa on raportoitu esiintyneen ACE:n estäjiä käytävillä potilailla. Neutropeniaa esiintyy kuitenkin harvoin potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta eikä muita komplisoivia tekijöitä. Perindopriiliä tulee käyttää erityisen varoen, jos potilaalla on systeeminen sidekudossairaus, immunosuppressiivisilla valmisteilla annettu hoito, allopurinoli- tai prokainamidihoido tai jokin näiden komplisoivien tekijöiden yhdistelmä, etenkin jos potilaan munuaistoiminta on jo heikentynyt. Muutamilla tällaisilla potilailla on ilmennyt vakavia infektioita, joihin intensiivinen antibioottihoito ei aina ole tehonnut. Jos perindopriiliä annetaan tällaisille potilaille, valkosoluarvot on syytä määrittää säännöllisesti ja potilasta kehoitettava kertomaan lääkärille, jos infektioreiteita (esim. kurkkukipu, kuume) ilmenee.

Yliherkkyys/angioedeema:

Kasvojen, raajojen, huulien, kielen, äänielinten ja/tai kurkunpään angioedeemaa on ilmoitettu esiintyneen harvoin angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjiä, myös perindopriiliä, saaneilla potilailla. Näitä oireita voi ilmetä missä tahansa hoidon vaiheessa. Tällaisessa tapauksessa perindopriilihoito on lopetettava välittömästi ja potilasta on tarkkailtava, kunnes oireet häviävät ja hänet voidaan kotiuttaa. Jos turvotusta ilmenee vain kasvoissa ja huulissa, vaikutus häviää tavallisesti ilman hoitoa, mutta antihistamiineja voidaan käyttää oireiden lievittämiseksi.

Angioedeema yhdessä kurkunpään turvotuksen kanssa voi johtaa kuolemaan. Jos turvotusta esiintyy kielessä, äänielimissä tai kurkunpäässä, se voi johtaa hengitysteiden tukkeutumiseen. Jos näin tapahtuu, asianmukaisiin hoitotoimenpiteisiin on ryhdyttävä välittömästi, esim. antamalla ihon alle adrenaliiniiruiske (1:1000, 0,3 + 0,5 ml) ja/tai huolehtia, että hengitystiet pysyvät avoimina.

Tummaihoisilla ACE:n estäjiä saavilla potilailla on raportoitu olleen angioedeemaa useammin kuin muulla väestöllä.

Jos potilaalla on ollut angioedeemaa muuten kuin ACE:n estäjien käytön yhteydessä, angioedeeman vaara voi olla suurentunut ACE:n estäjien käytön aikana (ks. kohta 4.3.).

Intestinaalista angioedeemaa on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä. Potilailla esiintyi vatsakipua (johon voi liittyä pahoinvointia ja oksentelua); joissakin tapauksissa ilman ensin esiintyvää kasvojen angioedeemaa, ja C-1 esteraasin taso oli normaali. Angioedeema todettiin vatsan TT-kuvauksissa, ultraäänikuvauksissa tai leikkauksen yhteydessä. Intestinaalisen angioedeeman oireet poistuivat, kun hoito ACE:n estäjällä lopetettiin. Intestinaalisen angioedeeman pitäisi kuulua ACE:n estäjää saavien potilaiden erotusdiagnosiin, jos heillä esiintyy mahakipua.

Anafylaktoidiset reaktiot siedätyshoidon aikana:

ACE:n estäjien käytön yhteydessä on yksittäisissä tapauksissa esiintynyt pitkäkestoisia henkeä uhkaavia anafylaktoidisia reaktioita pistäismyrkyn (ampiaiset, mehiläiset) siedätyshoidon aikana. ACE:n estäjiä on käytettävä varoen siedätyshoitoa saavilla allergikoilla ja sen antamista pistäismyrkyn siedätyshoitoa saaville on vältettävä. Tällaiset reaktiot voidaan kuitenkin välttää keskeyttämällä ACE:n estäjähoito tilapäisesti vähintään vuorokautta ennen hoitoa, jos potilas tarvitsee sekä hoitoa ACE:n estäjillä että siedätyshoitoa.

Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin aikana:

Potilailla on harvoin esiintynyt henkeä uhkaavia anafylaktoidisia reaktioita, kun potilaat ovat saaneet hoitoa ACE:n estäjillä dekstraanisulfaattilla tapahtuvan LDL-afereesin aikana. Tällaiset reaktiot voitiin välttää keskeyttämällä ACE:n estäjillä annettava hoito tilapäisesti ennen afereesia.

Hemodialyysipotilaat

Anafylaktoidisia reaktioita on raportoitu esiintyneen ACE:n estäjiä saavilla potilailla, jotka saavat samanaikaisesti dialyysihoidoa hyvin läpäisevillä kalvoilla (high-flux, esim. AN 69®). Näitä potilaita hoidettaessa tulee harkita eri dialyysikalvojen käyttämistä tai muuta verenpainelääkitystä.

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumsuolat:

Perindopriilin ja kaliumia säästävien diureettien tai kaliumsuolojen samanaikaista käyttöä ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

Raskaus ja imetys:

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

Perindopriilin käyttöä imetyksen aikana ei suositella.

Indapamidiin liittyvät:

Tiatsididiureetit ja tiatsidisukuiset diureetit voivat aiheuttaa maksan vajaatoiminnan yhteydessä hepaattisen enkefalopatian. Jos tällaista esiintyy, diureettien käyttö on lopetettava välittömästi.

Valoyliherkkyys:

Valoyliherkkyyttä on raportoitu ilmenneen tiatsidien ja niihin kuuluvien tiatsididiureettien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos valoyliherkkyyttä ilmenee hoidon aikana, hoito keskeytetään. Jos diureetin käyttö pitää aloittaa uudestaan, auringolle tai keinovalolle (UVA) altistuvat ihoalueet suojataan.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Yleiset perindopriiliin ja indapamidiin liittyvät:

Munuaisten vajaatoiminta:

Valmistetta ei saa antaa vaikeaa ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 60 ml/min) sairastaville.

Kun korkeaa verenpainetta sairastavalla ei ole selkeitä aiempia munuaisvaurioita ja verikokeet osoittavat toiminnallisen munuaisten vajaatoiminnan, hoito on lopetettava ja aloitettava mahdollisesti uudelleen joko pienemmällä annoksella tai vain toisella yhdistelmän vaikuttavista aineista.

Näiden potilaiden kliiniseen seurantaan kuuluu kalium- ja kreatiniiniarvojen tiivis seuranta, ensin kahden viikon hoidon jälkeen ja ylläpito-hoidon aikana kahden kuukauden välein. Munuaisten vajaatoimintaa on ilmoitettu lähinnä potilailla, jotka sairastavat vaikeaa sydämen vajaatoimintaa tai joilla on taustalla oleva munuaisten vajaatoiminta kuten munuaisvaltimon ahtaumaan liittyvä.

Tämän valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joiden molemmat munuaisvaltimot ovat ahtaantuneet tai joilla on vain yksi toimiva munuaisten.

Hypotensio sekä neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt:

Aiemmin kehittyneen natriumvajeen yhteydessä on äkillisen hypotension vaara (etenkin potilailla, joilla on munuaisvaltimon ahtauma). Sen vuoksi neste- ja elektrolyyttivajeen kliinisiä merkkejä on seurattava järjestelmällisesti hoidon aikana mahdollisesti esiintyvän, ripulin tai oksentelun yhteydessä. Näillä potilailla plasman elektrolyyttipitoisuuksia on seurattava säännöllisesti.

Huomattava hypotensio voi edellyttää isotonisen suolaliuoksen antamista laskimoon.

Ohimenevä hypotensio ei ole hoidon jatkamisen este. Kun riittävä verivolyymi ja verenpaine on saatu palautetuksi, hoito voidaan aloittaa uudelleen joko pienemmällä annoksella tai pelkästään toista yhdistelmän vaikuttavista aineista käyttäen.

Kaliumarvot:

Perindopriilin ja indapamidin yhdistelmä ei ehkäise hypokalemian kehittymistä varsinkaan diabetesta sairastavilla eikä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Plasman kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti, kuten aina diureetteja sisältävien verenpainelääkkeiden yhteydessä.

Apuaineet:

COVERSYL COMP NOVUM 10 mg/2,5 mg -tabletteja ei saa antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö.

Perindopriiliin liittyvät:

Yskä:

ACE:n estäjien käytön yhteydessä on ilmoitettu kuivaa yskää. Sille on luonteenomaista pitkäkestoisuus ja sen häviäminen, kun hoito lopetetaan. Tämän oireen yhteydessä on huomioitava, että se saattaa johtua lääkityksestä. Jos ACE:n estäjiä halutaan tästä huolimatta määrätä, hoidon jatkamista voidaan harkita.

Lapset ja nuoret:

Perindopriilin siedettävyyttä ja tehoa yksinään tai yhdistelmän osana lapsille ja nuorille annettuna ei ole tutkittu.

Valtimoverenpaineen alenemisen ja/tai munuaisten vajaatoiminnan vaara (sydämen vajaatoiminnan, neste- ja elektrolyyttivajeen ym. yhteydessä):

Huomattavaa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivoitumista on havaittu etenkin huomattavan neste- ja elektrolyyttivajeen (tiukan natriumittoman ruokavalion tai pitkäkestoisen diureettihoidon) yhteydessä, kun potilaan verenpaine oli jo hoidon alussa matala, hänellä on munuaisvaltimon ahtauma, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai kirroosi, johon liittyy turvotusta ja askitesta.

Tämän järjestelmän estäminen ACE:n estäjillä voi siksi aiheuttaa etenkin valmistetta ensimmäistä kertaa annettaessa sekä kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana verenpaineen äkillisen laskun ja/tai plasman kreatiinipitoisuuden nousun, joka osoittaa munuaisten toiminnallisen vajaatoiminnan. Tila on harvinainen, mutta se voi toisinaan ilmetä äkillisesti ja sen ilmenemisajankohta vaihtelee.

Hoito on tällöin aloitettava pienemmällä annoksella ja annosta suurennetaan vähitellen.

Vanhukset:

Munuaisten toiminta ja kaliumarvot on tarkistettava ennen hoidon aloittamista. Annosta voidaan muuttaa verenpaineessa havaitun vasteen mukaan etenkin neste- ja elektrolyyttivajeen yhteydessä, jotta äkillisen hypotension ilmeneminen voidaan välttää.

Potilaat, joilla on todettu ateroskleroosi:

Kaikilla potilailla on hypotension vaara, mutta potilaisiin, joilla on iskeeminen sydäntauti tai aivoverenkierron vajaatoiminta, on kiinnitettävä erityistä huomiota. Hoito on tällöin aloitettava pienemmällä annoksella.

Renovaskulaarinen hypertensio:

Renovaskulaarisen hypertension hoito on revaskularisaatio. Renovaskulaarista hypertensiota sairastavat potilaat voivat kuitenkin hyötyä hoidosta ACE:n estäjillä odottaessaan pääsyä korjausleikkaukseen tai silloin, kun leikkaus ei ole mahdollinen.

COVERSYL COMP NOVUM 10 mg/2,5 mg -hoito ei sovi potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan munuaisvaltimon ahtauma, koska hoito aloitetaan sairaalassa COVERSYL COMP NOVUM 10 mg/2,5 mg -tablettien annostusta pienemmällä annostuksella.

Muut riskiryhmät:

COVERSYL COMP NOVUM 10 mg/2,5 mg -hoito ei sovi vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (luokka IV) tai insuliiniriippuvaista diabetes mellitusta (taipumus kaliumarvojen spontaaniin nousuun) sairastaville, koska tämän potilasryhmän hoito on aloitettava pienellä annoksella lääkärin valvonnassa. Sepelvaltimoiden vajaatoimintaa sairastavien verenpainepotilaiden beetasalpaajahoitoa ei saa lopettaa: ACE:n estäjähoito lisätään beetasalpaajahoitoon.

Diabeetikot:

Verensokeritasoja seurataan tarkasti diabeetikoilta, joita on aikaisemmin hoidettu oraalilla diabeteslääkkeellä tai insuliinilla, erityisesti ACE:n estohoidon ensimmäisen kuukauden ajan.

Etniset erot:

Kuten muidenkin angiotensiinikonvertaasientsyymien estäjien, myös perindopriilin verenpainetta alentava teho on ilmeisesti heikompi tummaihoisessa väestössä kuin muussa väestössä, mikä johtuu mahdollisesti siitä, että tilat, joihin liittyy matala reniinipitoisuus, ovat yleisempiä tummaihoisilla verenpainepotilailla.

Leikkaus/anestesia:

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa verenpaineen laskua anestesian yhteydessä, etenkin jos käytettävään anestesia-aineeseen voi liittyä verenpaineen laskua.

Sen vuoksi pitkävaikutteisten ACE:n estäjien, kuten perindopriilin, käyttö suositellaan lopetettavaksi päivää ennen leikkausta.

Aortan tai hiippaläpän ahtauma / hypertrofinen kardiomyopatia:

ACE:n estäjiä on käytettävä varoen potilailla, joilla on vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma.

Maksan vajaatoiminta:

ACE:n estäjähoitoon on harvoin liittynyt oireyhtymä, joka alkaa kolestaattisena keltaisuutena ja etenee fulminantiksi maksanekroosiksi ja (toisinaan) johtaa kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismeja ei tunneta. Jos ACE:n estäjiä käyttäville potilaille kehittyy keltatauti tai huomattavaa maksaentsyymipitoisuuden nousua, hoito ACE:n estäjillä on keskeytettävä ja potilasta on seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.8).

Hyperkalemia:

Suurentuneita seerumin kaliumpitoisuuksia on havaittu joillakin ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla. Näin myös perindopriilihoidon yhteydessä. Riski hyperkalemian kehittymiselle on tavallista suurempi potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan heikentyminen, korkea ikä (yli 70-vuotias), diabetes mellitus, hoidon aikana ilmaantuvia tapahtumia (erityisesti nestevajaus, akuutti sydämen vajaatoiminta, metabolinen asidoosi) tai jotka käyttävät 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). Kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisää tai kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden käyttö varsinkin munuaisten vajaatoimintapotilaille voi merkittävästi lisätä kaliumpitoisuuksia seerumissa. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia ja jopa hengenvaarallisia rytmihäiriöitä. Jos edellä mainittujen lääkkeiden samanaikainen käyttö katsotaan aiheelliseksi, niiden käytössä tulee noudattaa varovaisuutta ja kaliumpitoisuuksia seerumissa seurattava säännöllisin väliajoin (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 iäkkäiltä ja kirroosia sairastavilta potilailta (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

Kaliumarvot:

Tiatsididiureetteihin ja tiatsidisukuisiin diureetteihin liittyvä merkittävä riski on kaliumvaje, johon liittyy hypokalemia. Kaliumpitoisuuden 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, sepelvaltimotautia sairastavilla sekä sydämen vajaatoimintaa sairastavilla.

Näissä tapauksissa hypokalemia lisää sydänglykosidien sydäntoksisuutta ja sydämen rytmihäiriöiden vaaraa. Riskiryhmään kuuluvat myös potilaat, joiden QT-aika on pidentynyt, riippumatta siitä, onko tila synnynnäinen vai kehittynyt 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.

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.

Verensokeriarvot:

Diabeetikkojen verensokeriarvojen seuranta on tärkeää, etenkin jos kaliumarvot ovat matalat.

Virtsahappo:

Hyperurikemiapotilaiden taipumus kihtikohtauksiin 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 suhteutettava ikään, painoon ja potilaan sukupuoleen

Cockroftin laskukaavaa käyttäen:

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

missä: ikä on vuosina

 paino on kilogrammoina

 plasman kreatiniinipitoisuus on mikromol/l

Tämä laskukaava soveltuu iäkkäille miespotilaille ja naisten tulokset saadaan kertomalla tulos luvulla 0,85.

Hoidon alussa diureettien aiheuttamasta neste- ja natriumhukasta johtuva hypovolemia aiheuttaa munuaissuodatuksen vähenemistä. Se 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 aiemmin kehittyntä munuaisten vajaatoimintaa.

Urheilijat:

Urheilijoiden on huomioitava, että valmisteen sisältämä vaikuttava aine voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen tuloksen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yleiset perindopriiliin ja indapamidiin liittyvät:

Seuraavien samanaikaista käyttöä ei suositella:

Litium: ACE:n estäjien ja litiumin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi suurentaa litiumpitoisuuksia entisestään ja lisätä tätä ACE:n estäjien yhteydessä esiintyvää litiumin toksisuuden riskiä. 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).

Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

- Baklofeeni: Verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistuminen. Verenpainetta ja munuaisten toimintaa on seurattava ja verenpainetta alentavan lääkityksen annosta on tarvittaessa muutettava.
- Tulehduskipulääkkeet (suuret asetyylisalisyylihapoannokset mukaan lukien): Kun ACE:n estäjiä 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 tulehduskipulääkkeiden kanssa saattaa johtaa suurempaan munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiin, 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 hoitoon. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaisten

toiminnan seuranta on harkittava samanaikaisen hoidon aloittamisen yhteydessä sekä ajoittain sen jälkeen.

Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

- Imipramiinin kaltaiset (trisykliset) masennuslääkkeet, neuroleptit: Verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistuminen ja ortostaattisen hypotension (additiivinen vaikutus) riskin suureneminen.
- Kortikosteroidit, tetrakosaktidi: Verenpainetta alentavan vaikutuksen heikkeneminen (kortikosteroideista johtuva suolan ja nesteen kertyminen elimistöön).
- Muut verenpainetta alentavat lääkeaineet: Muiden verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden käyttäminen perindopriilin ja indapamidin yhdistelmän kanssa voi johtaa verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumiseen.

Perindopriiliin liittyvät:

Seuraavien samanaikaista käyttöä ei suositella:

- Kaliumia säästävät diureetit (spironolaktoni, triamtereeni yksinään tai yhdistelmänä), kalium (suolat): ACE:n estäjät vähentävät diureeteista aiheutuvaa kaliumhukkaa. Kaliumia säästävät diureetit (esim. spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet voivat lisätä huomattavasti seerumin kaliumpitoisuutta (mahdollisesti hengenvaarallinen). Jos samanaikainen käyttö on tarpeen todetun hypokalemian vuoksi, tällaisia lääkeyhdistelmiä on käytettävä varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta sekä EKG:tä on seurattava tiheästi.

Eriytyistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

- Diabeteslääkkeet (insuliini, hypoglykeemiset sulfonamidit): ilmoitettu kaptopriilin ja enalapriilin yhteydessä.
ACE:n estäjien käyttö voi lisätä hypoglykeemistä vaikutusta diabetespotilailla, jotka käyttävät insuliinia tai hypoglykeemisiä sulfonamideja. Hypoglykemia-kohtausten ilmeneminen on hyvin harvinaista (glukoosin sietokyvyn paraneminen, joka johtaa insuliinitarpeen vähenemiseen).

Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

- Allopurinoli, sytostaatit tai immunosuppressiiviset lääkeaineet, systeemiset kortikosteroidit tai prokaiiniamidi: samanaikainen ACE:n estäjien käyttö voi johtaa leukopenian riskin suurenemiseen.
- Anestetit: ACE:n estäjät voivat voimistaa tiettyjen anesteettien verenpainetta alentavaa vaikutusta.
- Diureetit (tiatsidi- tai loop-diureetit): aiempi suurina annoksina toteutettu diureettihoido voi johtaa verivolyymivajeeseen ja hypotension riskiin perindopriilihoitoa aloitettaessa.
- Kulta: nitritoidisia reaktioita (oireina kasvojen punoitusta, pahoinvointia, oksentelua ja hypotensiota) on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, jotka saavat samanaikaisesti kultahoitoa (natriumaurotiomalaattia) injektiona ja ACE:n estäjiä, kuten perindopriilia.

Indapamidiin liittyvät:

Eriytyistä 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 takykardiaa (torsades de pointes) aiheuttavien lääkevalmisteiden, kuten luokkaan IA kuuluvien sydämen rytmihäiriölääkkeiden (kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi), luokkaan III kuuluvien sydämen rytmihäiriölääkkeiden (amiodaroni, dofetilidi, ibutilidi, bretylium, sotaloli), joidenkin neuroleptien (klooripromatsiini, syamematsiini, levomepromatsiini, tiordatsiini, trifluoperatsiini), bentsamidien (amisulpridi, sulpiridi, sultopridi, tiapridi), butyrofenonien (droperidoli, haloperidoli), muiden neuroleptien (pimotsidi) tai muiden lääkkeiden, kuten bepridiilin, sisapridin, difemaniilin, laskimonsisäisen erytromysiinin, halofantriinin, mitsolastiinin, moksifloksasiinin, pentamidiinin, sparfloksasiinin, laskimonsisäisen vinkamiinin, metadonin, astemitsolin tai 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 korjaaminen tarvittaessa: huomioitava erityisesti sydänglykosidien käytön yhteydessä. Laksatiiveina tulisi käyttää valmisteita, jotka eivät stimuloi suolta.
- Sydänglykosidit: matala kaliumpitoisuus edistää sydänglykosidien haittojen ilmenemistä. Kaliumpitoisuutta ja EKG:tä on seurattava ja hoitoa on tarvittaessa harkittava uudelleen.

Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

- Metformiini: metformiinista aiheutuva laktaattiasidoosi, joka johtuu mahdollisesta diureetteihin, erityisesti loop-diureetteihin, liittyvästä munuaisten toiminnallisesta vajaatoiminnasta. Metformiinia ei saa käyttää, jos plasman kreatiniiniarvot ylittävät miehillä 15 mg/l (135 mikromol/l) ja naisilla 12 mg/l (110 mikromol/l).
- Jodia sisältävä varjoaine: diureettien aiheuttaman nestevajeen yhteydessä akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski on suurentunut, etenkin jos käytetään suuria annoksia jodia sisältävää varjoainetta. Potilaalle on annettava nesteytyshoitoa ennen jodia sisältävän valmisteen antamista.
- Kalsium (suolat): kalsiumpitoisuuden suurenemisen riski, koska kalsiumin erittyminen virtsaan vähenee.
- Siklosporiini: kreatiniinipitoisuuden suurenemisen riski, johon ei liity muutoksia verenkierron siklosporiinipitoisuuteen silloinkaan, kun potilaalla ei ole suola- ja nestevajetta.

4.6 Raskaus ja imetys

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 estäjiä käyttävä nainen suunnittelee raskautta, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjän käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjälle toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Indapamidiin liittyvät:

Pitkäkestoinen altistuminen tiatsidivalmisteille kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi vähentää äidin plasmatilavuutta sekä kohdun ja istukan verenvirtausta, mikä voi aiheuttaa iskemiaa sikiölle ja istukalle sekä kasvun hidastumista. Harvinaisissa tapauksissa on vastasyntyneillä ilmoitettu lisäksi hypoglykemiaa ja trombosytopeniaa, kun altistus on tapahtunut lähellä synnytystä.

Imetys:

COVERSYL COMP NOVUM 10 mg/2,5 mg -valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana.

Perindopriilin käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

Indapamidi erittyy äidinmaitoon. Indapamidi on lähisukuinen aine tiatsididiureeteille, joiden imetyksenaikaiseen käyttöön on liittynyt maidonerityksen vähenemistä ja jopa loppumista kokonaan.

Yliherkkyyttä sulfonamidijohdannaisille, hypokalemiaa ja kernikterusta voi esiintyä.

Koska molemmat tämän lääkevalmisteen sisältämät lääkeaineet saattavat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imettävänä olevalle lapselle, on päätettävä lopettaa joko imetys tai lääkitys imetyksen ajaksi.

Päätöksenteossa on huomioitava lääkityksen tärkeys äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Perindopriiliin, indapamidiin ja COVERSYL COMP NOVUM 10 mg/2,5 mg -tabletteihin liittyvät:

Kumpikaan valmisteen kahdesta vaikuttavasta aineesta eivätkä COVERSYL COMP NOVUM 10 mg/2,5 mg -tabletit vaikuta tarkkaavaisuuteen, mutta joillakin potilailla voi ilmetä alhaiseen verenpaineeseen liittyviä yksilöllisiä reaktioita etenkin hoidon alussa tai yhdessä toisen verenpainelääkkeen kanssa käytettynä.

Ajokyky tai koneiden käyttökyky voivat tällöin heikentyä.

4.8 Haittavaikutukset

Perindopriilin käyttö estää reniini-angiotensiini-aldosteroniakselin toimintaa ja pyrkii vähentämään indapamidin aiheuttamaa kaliumhukkaa. Kuudella prosentilla COVERSYL COMP NOVUM 10 mg/2,5 mg -hoitoa saavista ilmenee hypokalemia (kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l).

Seuraavia haittavaikutuksia voi ilmetä hoidon aikana ja ne ilmoitetaan ilmaantuvuuden mukaan:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos:

Hyvin harvinainen:

- trombosytopenia, leukopenia/neutropenia, agranulosytoosi, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia.
- anemiaa (ks. kohta 4.4) on tietyissä olosuhteissa (potilailla, joilla on munuaissiirännäinen tai joille tehdään hemodialyysi) raportoitu angiotensiinikonvertaasin estäjien käytön yhteydessä.

Psykkiset häiriöt:

Melko harvinainen: mielialahäiriöt tai unihäiriöt.

Hermosto:

Yleinen: parestesiat, päänsärky, heitehuimaus, pyöritys.

Hyvin harvinainen: sekavuus.

Silmät:

Yleinen: näköhäiriöt.

Kuulo ja tasapainoelin:

Yleinen: tinnitus.

Verisuonisto:

Yleinen: ortostaattinen tai muunlainen hypotensio (ks. kohta 4.4).

Sydän:

Hyvin harvinainen: rytmihäiriöt mukaan lukien bradykardia, ventrikulaarinen takykardia, eteisvärinä, angina pectoris ja sydäninfarkti voimakkaan hypotension seurauksena riskiryhmään kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Yleinen:

- kuivaa yskää on raportoitu angiotensiinikonvertaasin estäjien käytön yhteydessä. Yskälle on ominaista sen pitkäkestoisuus ja se, että yskä häviää, kun hoito keskeytetään. Tämän oireen ilmetessä on muistettava mahdollinen hoitoperäinen etiologia. Hengenahdistus.

Melko harvinainen: bronkospasmi.

Hyvin harvinainen: eosinofiilinen pneumonia, nuha.

Ruoansulatuselimistö:

Yleinen: ummetus, suun kuivuminen, pahoinvointi, oksentelu, mahakipu, makuhäiriöt, dyspepsia, ripuli.

Hyvin harvinainen: pankreatiitti.

Maksa ja sappi

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

Tuntematon: Maksan vajaatoiminnan yhteydessä hepaattisen enkefalopatian ilmeneminen on mahdollista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Iho ja ihonalainen kudus:

Yleinen: ihottuma, kutina, makulopapulaarinen ihottuma.

Melko harvinainen:

- kasvojen, raajojen, huulten, limakalvojen, kielen, äänielinten ja/tai kurkunpään angioedeema, nokkosrokko (ks. kohta 4.4).
- erityisesti iho-oirein ilmenevät yliherkkyysoireet potilailla, joilla on taipumus allergisiin reaktioihin ja astmareaktioihin.
- purppura.

Aiemmin ilmenneen SLE-taudin mahdollinen paheneminen.

Hyvin harvinainen: erythema multiforme, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä.

Valoyliherkkyysoireyhtymä on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Yleinen: lihaskouristukset.

Munuaiset ja virtsatie:

Melko harvinainen: munuaisten vajaatoiminta.

Hyvin harvinainen: akuutti munuaisten vajaatoiminta.

Sukupuolielimet ja rinnat:

Melko harvinainen: impotenssi.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleinen: voimattomuus.

Melko harvinainen: hikoilu.

Tutkimukset:

- kaliumvaje, johon liittyy erityisen vaikea kaliumpitoisuuden lasku joillakin riskiryhmään kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4).
- natriumpitoisuuden pieneneminen, johon liittyy hypovolemiaa, mistä aiheutuu nestevaje ja ortostaattista hypotensiota.
- virtsahappopitoisuuden suureneminen ja verensokeriarvojen nousu hoidon aikana.
- vähäinen ureapitoisuuden ja plasman kreatiniinipitoisuuden suureneminen, joka korjautuu hoidon lopettamisen jälkeen. Tämä on yleisempää munuaisvaltimon ahtaumaa, valtimoverenpainetautia sairastavilla diureettihoitoa saavilla tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.
- kaliumpitoisuuden usein tilapäinen suureneminen.

Harvinainen: plasman kalsiumpitoisuuden suureneminen.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa todennäköisimpiä haittavaikutuksia ovat hypotensio, johon liittyy toisinaan pahoinvointia, oksentelua, lihaskouristuksia, huimausta, unisuutta, sekavuutta, vähävirtsaaisuutta, joka voi kehittyä anuriaksi (hypovolemian vuoksi). Suola- ja nestetasapainon häiriöitä (alhainen natriumpitoisuus, alhainen kaliumpitoisuus) voi esiintyä.

Ensihoitotoimenpiteet aloitetaan poistamalla nielty valmiste nopeasti elimistöstä mahahuuhtelun ja/tai lääkehiilen antamisen avulla, minkä jälkeen neste- ja elektrolyyttitasapaino palautetaan siihen erikoistuneessa hoitopaikassa, kunnes se palautuu normaaliksi.

Jos potilaalla ilmenee huomattavaa hypotensiota, hänet on asetettava makuulleen pääpuoli muuta kehoa alemmaksi madallettuna. Tarvittaessa voidaan antaa isotonista suolaliuosta laskimoon tai antaa potilaalle nesteytyshoitoa muulla tavoin.

Perindopriilin aktiivinen muoto, perindopriilaatti, voidaan poistaa elimistöstä dialyysin avulla (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: perindopriili ja diureetit, ATC-koodi: C09BA04

COVERSYL COMP NOVUM 10 mg/2,5 mg on ACE:n estäjän perindopriiliarginiinisulolan ja kloorisulfamoyyliidiureetin indapamidin yhdistelmä. Sen farmakologiset ominaisuudet ovat samanlaiset kuin kummankin vaikuttavan aineen erikseen käytettynä ja lisäksi näiden aineiden yhdistelmästä saadaan synergistinen vaikutus.

Farmakologinen vaikutusmekanismi

Perindopriiliin liittyvät:

Perindopriili estää angiotensiinikonvertaasientsyymiä (ACE:n estäjä), joka konvertoi angiotensiini I:tä verisuonia supistavaksi aineeksi, angiotensiini II:ksi. Entsyymi stimuloi lisäksi aldosteronin erityystä lisämunuaiskuoresta ja stimuloi verisuonia laajentavan aineen, bradykiniinin, hajoamista vaikuttamattomiksi heptapeptideiksi.

Tästä seuraa:

- aldosteronin erityksen väheneminen
- plasman reniini vaikutuksen lisääntyminen, koska aldosteroni ei enää tuota negatiivista palautetta
- pitkäkestoisen hoidon yhteydessä ääreisvastuksen väheneminen ja ensisijaisen vaikutuksen kohdistuminen lihaksen ja munuaisten verisuonistoon, mihin ei liity suolan ja nesteen kertymistä elimistöön eikä refleksitakykardiaa.

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

Perindopriilin vaikutus perustuu sen aktiiviseen metaboliittiin, perindopriilaattiin. Muilla metaboliiteilla ei ole vaikutusta.

Perindopriili vähentää sydämen työmäärää:

- verisuonia laajentavan vaikutuksen seurauksena, joka todennäköisesti aiheutuu muutoksista prostaglandiinien metaboliassa: esikuormituksen väheneminen
- ääreisosien kokonaisresistenssin väheneminen: jälkikuormituksen väheneminen.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu:

- vasemman ja oikean kammion täyttöpaine pienenee
- ääreissuonten kokonaisvastus pienenee
- sydämen pumppausteho lisääntyy ja cardiac index -arvo paranee
- lihaksen paikallinen verenvirtaus paranee.

Myös rasiustestitulokset paranevat.

Indapamidiin liittyvät:

Indapamidi on sulfonamidijohdos, jossa on indolirengas, ja se on farmakologisesti sukua tiatsididiureeteille. Indapamidi estää natriumin imeytymistä takaisin laimentavasta kortikaalisesta lohkoista. Se lisää natriumin ja kloridien erittymistä virtsaan sekä vähäisemmässä määrin kaliumin ja magnesiumin erittymistä lisäten siten virtsan muodostumista ja alentaen verenpainetta.

Verenpainetta alentavan vaikutuksen ominaisuudet

COVERSYL COMP NOVUM 10 mg/2,5 mg -tabletteihin liittyvät:

COVERSYL COMP NOVUM 10 mg/2,5 mg alentaa annoksesta riippuvaisesti verenpainetauti sairastavien diastolista ja systolista valtimopainetta riippumatta potilaan iästä tai siitä, onko potilas makuullaan tai seisaallaan.

PICXEL-tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, vaikuttavalla aineella kontrolloitu monikeskustutkimus, jossa arvioitiin ultraäänikardiografian avulla perindopriilin ja indapamidin yhdistelmän vaikutusta vasemman sydänkammion hypertrofiaan yksinään käytettyyn enalapriiliin verrattuna.

Verenpainetauti sairastavat potilaat, joilla oli todettu vasemman sydänkammion hypertrofia (vasemman kammion massaindeksi (left ventricular mass index, LVMI) miehillä yli 120 g/m² ja naisilla yli 100 g/m²), satunnaistettiin PICXEL-tutkimuksessa joko 2 mg perindopriilin *tert* butyyliamiinia (vastaa 2,5 mg perindopriiliarginiinia) ja 0,625 mg indapamidia yhdistelmänä tai 10 mg enalapriilia kerran vuorokaudessa yhden vuoden ajan saaneeseen hoitoryhmään. Annosta muutettiin verenpaine seurannan mukaan enintään annokseen 8 mg *tert* butyyliamiinia (vastaa 10 mg perindopriiliarginiinia) ja 2,5 mg indapamidia yhdistelmänä tai 40 mg enalapriilia vuorokaudessa. Potilaista vain 34 % jatkoi hoitoa annoksella 2 mg perindopriilin *tert* butyyliamiinia ja 0,625 mg indapamidia (verrattuna 20 %:iin 10 mg:n enalapriiliannoksia saaneista).

Hoidon päättyessä vasemman sydänkammion painoindeksi oli pienentynyt huomattavasti enemmän perindopriilin ja indapamidin yhdistelmää saaneessa ryhmässä (-10,1 g/m²) kuin enalapriilia saaneessa ryhmässä (-1,1 g/m²) kaikissa satunnaistetuissa potilasjoukoissa. 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 8 mg:n perindopriilin *tert* butyyliamiini - (vastaa 10 mg perindopriiliarginiinia) /2,5 mg:n indapamidiannoksilla.

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 perindopriiliin ja indapamidin yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Perindopriiliin liittyvät:

Perindopriili tehoaa verenpainetaudin kaikkiin vaikeusasteisiin: lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan. Systolisen ja diastolisen valtimopaineen aleneminen havaittiin riippumatta siitä, oliko potilas makuullaan vai seisaallaan.

Kerta-annoksen jälkeen verenpainetta alentava vaikutus on suurimmillaan 4–6 tunnin kuluttua ja vaikutus kestää 24 tunnin ajan.

Kun annoksen antamisesta on kulunut 24 tuntia, ACE:n estäjän jäännösvaikutus on vielä huomattava, noin 80 %.

Vasteen saavilla potilailla normaali verenpaine saavutetaan kuukauden kuluttua ja vaikutus säilyy eikä toleranssia lääkeaineelle kehity.

Hoidon lopettamisesta ei seuraa rebound-ilmiötä verenpaineeseen.

Perindopriilillä on verisuonia laajentavia ominaisuuksia ja se palauttaa päävaltimorungon kimmoisuuden, korjaa valtimoiden resistenssin histomorfologiset muutokset ja vähentää vasemman kammion hypertrofiaa. Tiatsididiureetin lisääminen lääkitykseen tarvittaessa saa aikaan suuremman vaikutuksen kuin käytettäessä lääkeaineita erikseen.

ACE:n estäjän ja tiatsididiureetin yhdistelmä vähentää pelkän diureetin käyttöön liittyvää hypokalemian riskiä.

Indapamidiin liittyvät:

Monoterapiana annetun indapamidin verenpainetta alentava vaikutus kestää 24 tuntia. Tämä vaikutus ilmenee annoksilla, joilla diureettiset ominaisuudet ovat hyvin pieniä.

Sen verenpainetta alentava vaikutus on suhteessa valtimoiden komplianssin paranemiseen sekä kokonaisvastuksen ja pikkuvaltimoiden ääreissuonten vastuksen vähenemiseen.

Indapamidi vähentää vasemman kammion hypertrofiaa.

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

Lisäksi on osoitettu, että verenpainetauti sairastaville annettu lyhytkestoinen, keskipitkä ja pitkäkestoinen indapamidihoido:

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

5.2 Farmakokinetiikka

COVERSYL COMP NOVUM 10 mg/2,5 mg -tabletteihin liittyvät:

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

Perindopriiliin liittyvät:

Suun kautta annettuna perindopriili imeytyy nopeasti ja huippupitoisuus saavutetaan tunnin kuluessa. Perindopriiliin puoliintumisaika plasmassa on yksi tunti.

Perindopriili on aihiolääke. Annetusta perindopriiliannoksesta 27 % pääsee verenkiertoon aktiivisena metaboliittina, perindopriilaattina. Vaikuttavan perindopriilaatin lisäksi perindopriilillä on viisi muuta metaboliittia, jotka kaikki ovat vaikuttamattomia. Perindopriilaatin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3–4 tunnin kuluessa.

Koska ruoka vähentää perindopriiliin muuntumista perindopriilaatiksi ja siten hyötyosuutta, perindopriiliarginiini tulisi ottaa kerran vuorokaudessa suun kautta otettavana kerta-annoksena ennen aamiaista.

Perindopriiliannoksen ja plasman altistuksen välisen suhteen on osoitettu olevan suora. Vapaan perindopriilaatin jakautumistilavuus on noin 0,2 l/kg. Perindopriilaatti sitoutuu plasman proteiineihin 20-prosenttisesti pääasiassa angiotensiiniä konvertoivaan entsyymiin, mutta se riippuu pitoisuudesta. Perindopriilaatti eliminoituu virtsan mukana ja sitoutumattoman osan terminaalinen puoliintumisaika on noin 17 tuntia, jolloin vakaa tila saavutetaan 4 päivän kuluessa. Perindopriilaatin eliminaatio on heikentynyt vanhuksilla sekä sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä kehoitetaan sovittamaan annostus vajaatoiminnan vaikeusasteen (kreatiniinipuhdistuman) mukaan. Perindopriilaatin puhdistuma dialyysissä on 70 ml/min. Maksakirroosi vaikuttaa perindopriilin kinetiikkaan: kantamolekyylin maksapuhdistuma on vähentynyt puoleen. Muodostuvan perindopriilaatin määrä ei kuitenkaan muutu, ja sen vuoksi annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Indapamidiin liittyvät:

Indapamidi imeytyy ruoansulatuskanavasta nopeasti ja täydellisesti. Ihmisellä plasman huippupitoisuus saavutetaan noin tunnin kuluttua valmisteen ottamisesta suun kautta. Plasmassa proteiiniin sitoutuu 79 %. Eliminaation puoliintumisaika on 14–24 tuntia (keskiarvo 18 tuntia). Toistuvasta annosta ei seuraa lääkeaineen kertymistä elimistöön. Lääkeaine eliminoituu pääasiassa virtsan (70 % annoksesta) ja ulosteiden (22 %) kautta vaikuttamattomina metaboliitteina. Farmakokineettiset ominaisuudet eivät muutu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Perindopriilin ja indapamidin yhdistelmän toksisuus on hieman suurempi kuin sen vaikuttavien aineiden. Munuaisvaikutukset eivät näyttäneet voimistuneen rotilla. Lääkeaineyhdistelmä aiheutti kuitenkin ruoansulatuskanavan haittoja koirille ja toksiset vaikutukset näyttivät voimistuneen emorotilla (perindopriiliin verrattuna). Nämä haittavaikutukset on kuitenkin osoitettu annoksilla, joiden turvallisuusmarginaali on hyvin huomattava verrattuna käytettyihin terapeuttisiin annoksiin.

Perindopriiliin liittyvät:

Kroonisissa toksisuustutkimuksissa (rotilla ja apinoilla) oraalisella valmisteella haitat kohdistuivat munuaisiin, mutta olivat palautuvia. Mutageenisuutta ei ole havaittu tutkimuksissa *in vitro* tai *in vivo*. Reproduktiotoksisuustutkimuksissa (rotilla, hiirillä, kaniineilla ja apinoilla) ei havaittu merkkejä embryotoksisuudesta tai teratogeenisuudesta. ACE:n estäjien on kuitenkin lääkeaineluokkana osoitettu jyrksijöillä ja kaniineilla vaikuttavan haitallisesti sikiön myöhäisvaiheen kehitykseen, mikä johtaa sikiökuolemiin ja synnynnäisiin vaikutuksiin: munuaisvaurioita ja peri- ja postnataalisia kuolleisuuden lisääntymistä on havaittu. Rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa ei havaittu karsinogeenisuutta.

Indapamidiin liittyvät:

Suurimmat eri eläinlajeille oraalisesti annetut annokset (40–8 000 kertaa hoitoannoksia suuremmat) ovat osoittaneet indapamidin diureettisten vaikutusten voimistuvan. Akuuttia toksisuutta selvittävässä kokeissa, joissa indapamidia on annettu laskimoon tai vatsaonteloon, tärkeimmät myrkytysoireet ovat liittyneet indapamidin farmakologisiin vaikutuksiin, kuten hengityksen hidastuminen ja perifeerinen vasodilataatio. Indapamidilla tehtyjen mutageenisuus- ja karsinogeenisuustutkimusten tulokset ovat osoittautuneet negatiivisiksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti (E 470B)

Maltodekstriini

Vedetön kolloidinen piidioksidi (E 551)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Kalvopäällyste:

Glyseroli (E 422)

Hypromelloosi (E 464)

Makrogoli 6000

Magnesiumstearaatti (E 470B)

Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

14, 20, 28, 30 tai 50 tablettia polypropyleenipakkauksessa, joka on varustettu matalatiheyksisestä polyetyleenistä valmistetulla annostelua helpottavalla välikannella ja valkoisen kuivausainegeelin sisältävällä, matalatiheyksisestä polyetyleenistä valmistetulla tulpalla.

Pakkauskoot: 1 x 14, 1 x 20, 1 x 28, 1 x 30 tai 1 x 50 tablettia

2 x 28, 2 x 30 tai 2 x 50 tablettia

3 x 30 tablettia

10 x 50 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Les Laboratoires Servier

22, rue Garnier

92200 Neuilly-sur-Seine – Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr 24868

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.01.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.03.2009