

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Perindopril/Indapamid Sandoz 4 mg/1,25 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 4,00 mg perindopriili-tert-butyylimiamiinia vastaten 3,338 mg perindopriilia, ja 1,25 mg indapamidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 84,7 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pitkänomainen, kaksoiskupera tabletti, jossa on toisella puolella kaiverrus "PI".

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Perindopril/Indapamid Sandoz on tarkoitettu essentiaalisen hypertension hoitoon potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävässä määrin hallintaan pelkällä perindopriililla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Perindopril/Indapamid Sandoz otetaan suun kautta. Tabletti niellään riittävän nestemäärän (esim. vesilasillisen) kera.

Yksi Perindopril/Indapamid Sandoz -tabletti otetaan kerta-annoksena kerran vuorokaudessa, mieluiten aamuisin ennen ruokailua.

Jos mahdollista, annoksen potilaskohtainen titraaminen yhdistelmävalmisteen sisältämällä erillisillä lääkkeillä on suositeltavaa. Perindopril/Indapamid Sandoz 4 mg/1,25 mg -tabletteja käytetään, kun verenpainetta ei saada riittävässä määrin hallintaan Perindopril/Indapamid Sandoz 2 mg/0,625 mg -tableteilla (jos niitä on saatavilla). Siirtymistä suoraan monoterapiasta perindopriili/indapamidi-yhdistelmävalmisteseen voidaan harkita, jos se on kliinisesti asianmukaista.

#### Erityisryhmät

*Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.4)*

Ennen hoidon aloitusta on tarkastettava potilaan verenpainevaste ja munuaisten toiminta.

*Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)*

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

Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min), hoidon aloittaminen kahta erillistä lääkettä ja sopivaa annosta käyttäen on suositeltavaa. Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on vähintään 60 ml/min, annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Kreatiiniini- ja kalium-pitoisuuksia seurataan tihein väliajoin osana tavallista seurantaa.

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

Jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, hoito on vasta-aiheista.

Jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta, annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

*Pediatriset potilaat*

Perindopriili-tert-butyylimamiin/indapamidin turvallisuutta ja tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Perindopril/Indapamid Sandozia ei pidä määrätä lapsille eikä nuorille.

Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Perindopriiliin liittyvät:

- Yliherkkyys perindopriilille tai jollekin muulle ACE:n estäjälle
- Angioedeema aiemman ACE:n estäjähoidon aikana (ks. kohta 4.4)
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- Raskauden toinen tai kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Perindopril/Indapamid Sandoz -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Perindopril/Indapamid Sandoz -hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5)
- Kehonulkoiset hoidot, joissa veri on kosketuksissa negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa (ks. kohta 4.5)
- Merkittävä molemminpuolinen munuaisvaltimostenoosi tai ainoan toimivan munuaisen valtimostenoosi (ks. kohta 4.4).

Indapamidiin liittyvät:

- Yliherkkyys indapamidille tai jollekin muulle sulfonamidille
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min)
- Hepaattinen enkefalopatia
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Hypokalemia
- Tätä lääkevalmistetta ei yleensä ottaen suositella käytettäväksi yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka eivät ole rytmihäiriölääkkeitä ja jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohta 4.5)
- Imetys (ks. kohta 4.6)

Perindopril/Indapamid Sandoziin liittyvät

- Yliherkkyys kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

Perindopril/Indapamid Sandozia ei saa käyttää seuraavissa tapauksissa riittämättömän hoitokokemuksen vuoksi:

- Dialyysipotilaat
- Potilaat, joilla on hoitamaton sydämen vajaatoiminnan dekompensoitotila

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

**Erityisvaroitukset**

Perindopriiliin ja indapamidiin liittyvät

## **Litium**

Litiumin käyttöä samanaikaisesti perindopriilin ja indapamidin yhdistelmän kanssa ei yleisesti ottaen suositella (ks. kohta 4.5).

## **Perindopriiliin liittyvät:**

### ***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.

### ***Kaliumia säästävät lääkevalmisteet, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet***

Perindopriilin samanaikaista käyttöä kaliumia säästävien lääkevalmisteiden, kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden kanssa ei yleisesti ottaen suositella (ks. kohta 4.5).

### ***Neutropenia/agranulosytoosi, trombosytopenia/anemia***

Neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa 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 infektiota, jotka muutamissa tapauksissa eivät reagoineet intensiiviseen antibioottihoitoon. Jos perindopriilia määrätään tällaisille potilaille, valkosolujen säännöllistä seuranta suositellaan ja potilaita on neuvottava ilmoittamaan kaikista infektiosta 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 molemminpuolinen munuaisvaltimostenoosi tai ainoan toimivan munuaisen valtimostenoosi (ks. kohta 4.3). Diureettilääkitys voi pahentaa tilannetta. Munuaisten vajaatoimintaa, johon liittyy vain lieviä muutoksia seerumin kreatiniinissa, saattaa ilmetä myös potilailla, joilla on yksipuolinen munuaisvaltimon ahtauma.

### ***Yliherkkyys/angioedeema***

Kasvojen, raajojen, huulten, kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään angioedeemaa on raportoitu harvinaisena haittavaikutuksen ACE:n estäjähoitoa, kuten perindopriilia, saavilta potilailta (ks. kohta 4.8). Angioedeema voi kehittyä missä vaiheessa hoitoa tahansa. Tällöin perindopriilihoito on lopetettava välittömästi ja aloitettava seuranta, jotta oireiden täydellinen häviäminen voidaan varmistaa ennen potilaan kotiuttamista.

Jos turvotusta on vain kasvoissa ja huulissa, oireet häviävät yleensä ilman hoitoa. Oireita voi kuitenkin lievittää antihistamiinihoidolla.

Angioedeema, johon liittyy kurkunpään turvotusta voi johtaa kuolemaan. Jos turvotusta ilmenee kielessä, äänihuulissa tai kurkunpäässä ja hengitysteiden tukkeutuminen on todennäköistä, on heti aloitettava asianmukainen hoito, johon voi kuulua 1:1 000 adrenaliini-injektio ihon alle (0,3 –0,5 ml) ja/tai avoimen ilmatien varmistaminen.

ACE:n estäjiä saavilla mustaihoisilla potilailla ilmenee enemmän angioedeemaa kuin muilla.

Aiempi ACE:n estäjien käyttöön liittymätön angioedeema suurentaa angioedeeman riskiä ACE:n estäjiä käytettäessä (ks. kohta 4.3).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitriilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteealla ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen Perindopril/Indapamid Sandoz annoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Perindopril/Indapamid Sandoz –hoitoa 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 rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa saattaa lisätä angioedeeman (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikentymistä) riskiä (ks. kohta 4.5). Jos potilas käyttää jo ennestään jotakin ACE:n estäjää, rasekadotriilin, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin käytön aloittamisessa pitää olla varovainen.

ACE:n estäjiä käyttäviltä potilailta on raportoitu harvinaisena haittavaikutuksena suoliston turvotusta. Näillä potilailla oli vatsakipua (johon saattoi liittyä pahoinvointia ja oksentelua). Joihinkin tapauksiin ei liittynyt edeltävää kasvojen angioedeemaa, ja C1-esteraasipitoisuus oli normaali. Angioedeema todettiin vatsan TT-kuvauksessa, kaikukuvauksessa tai leikkauksen yhteydessä ja oireet hävisivät, kun ACE:n estäjän käyttö lopetettiin. Jos ACE:n estäjähoitoa saavalla potilaalla on vatsakipua, suoliston turvotus on otettava huomioon erotusdiagnoosissa.

#### ***Anafylaktiset 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 estäjiä saaville potilaille kehittyi 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<sup>®</sup>) toteutetun dialyysin yhteydessä potilailta, jotka ovat saaneet samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa. Näissä tapauksissa on harkittava toisenlaista dialyysikalvoa tai toiseen ryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.

#### ***Primaarinen aldosteronismi***

Jos potilaalla on primaarinen hyperaldosteronismi, reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kautta vaikuttavalla verenpainelääkkeellä ei yleensä saavuteta vastetta. Tämän vuoksi tämän lääkkeen käyttöä ei suositella.

#### ***Raskaus***

ACE:n estäjän käyttöä ei saa aloittaa raskauden aikana. Ellei ACE:n estäjähoidon jatkamista pidetä välttämättömänä, raskautta suunnittelevan potilaan tulee siirtyä johonkin toiseen verenpainelääkkeeseen, jonka turvallisuus raskauden aikana on osoitettu. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjähoito on lopetettava heti ja vaihtoehtoinen hoito aloitettava tarvittaessa (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

#### ***Imetys***

Perindopriilin käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

#### ***Indapamidiin liittyvät:***

### ***Hepaattinen enkefalopatia***

Jos potilaalla on maksan vajaatoimintaa, tiatsididiureettien ja tiatsidityyppisten diureettien käyttö voi aiheuttaa hepaattista enkefalopatiaa. Tässä tapauksessa diureetin käyttö on keskeytettävä heti.

### ***Valoyliherkkyys***

Tiatsididiureettien ja tiatsidityyppisten diureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoyliherkkyys-tapauksia (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 erityiset varotoimet**

#### *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 aloitettamaan 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, mukaanlukien munuais- valtimostenosi.

Tämän lääkevalmisteen käyttöä ei yleisesti ottaen suositella, jos potilaalla on molemminpuolinen munuaisvaltimostenosi tai vain yksi toimiva munuainen.

#### ***Hypotensio ja vesi- ja elektrolyyttivajaus***

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 kliinisiä merkkejä on seurattava järjestelmällisesti. Tällöin plasman elektrolyyttejä on seurattava säännöllisesti.

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

Lyhytkestoinen verenpaineen lasku ei ole hoidon jatkamisen este. Kun verivolyymi 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 hypokalemiaa etenkin diabeetikoilta eikä munuaisten vajaatoimintapotilailta. Kuten aina diureetin ja verenpainelääkkeen yhdistelmää käytettäessä, plasman kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti.

#### ***Apuaineita koskevat varoitukset***

Perindopril/Indapamid Sandoz sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### *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 ruokavalion natriumrajoitus 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 kreatiinipitoisuuden 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.

### ***Iäkkäät potilaat***

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***

Renovaskulaarista hypotensiota hoidetaan revaskularisaatiolla. ACE:n estäjähoidosta voi kuitenkin olla hyötyä renovaskulaarista hypotensiota sairastaville potilaille, jotka ovat leikkausjonossa tai joille leikkaus ei ole mahdollinen.

Jos Perindopril/Indapamid Sandozia määrätään potilaille, joilla on tai epäillään olevan munuaisvaltimon stenoosi, hoito on aloitettava sairaalassa pienellä lääkeannoksella, ja munuaistoimintaa ja kaliumpitoisuutta on seurattava. Joillekin potilaille on kehittynyt munuaisten vajaatoimintaa, joka on korjaantunut, kun hoito on lopetettu.

### ***Sydämen vajaatoiminta / vaikea sydämen vajaatoiminta***

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

### ***Diabetespotilaat***

Jos potilaalla on insuliiniriippuvainen diabetes (spontaani taipumus veren kaliumpitoisuuden suurenemiseen, hoito on aloitettava lääkärin valvonnassa ja tavallista pienemmällä aloitusannoksella. 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 hypertensiopotilailla 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.

### ***Aorttaläpän tai mitraaliläpän stenoosi / hypertrofinen kardiomyopatia***

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

### ***Maksan vajaatoiminta***

Harvinaisissa tapauksissa ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt oireyhtymä, joka alkaa kolestaattisella ikteruksella ja johtaa fulminanttiin maksakuolioon ja (joskus) kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismeja ei tunneta. Jos ACE:n estäjää saavalla potilaalla ilmenee keltaisuutta tai maksaentsyymien voimakasta nousua, ACE:n estäjähoito on lopetettava ja käynnistettävä asianmukainen seuranta (ks. kohta 4.8).

### ***Hyperkalemia***

ACE:n estäjää kuten perindopriilia saavilla potilailla on havaittu seerumin kaliumpitoisuuden kohoamista. ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, koska ne estävät aldosteronin vapautumista. Jos potilaan munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkalemia on kuitenkin mahdollinen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, heikkenenyt munuaisten toiminta, ikää yli 70-vuotta, diabetes mellitus, muita samanaikaisia tapahtumia (etenkin nestehukka), akuutti sydämen vajaatoiminnan dekompensointi, metabolinen asidoosi ja/tai potilas käyttää kaliumlisiä (mukaan lukien suolankorvikkeita), kaliumia säästäviä diureetteja (esim. spironolaktonia, eplerenonia, triamtereenia tai amiloridinia) tai sellaisia lääkevalmisteita, jotka suurentavat seerumin kaliumpitoisuutta (esim. hepariinia, trimetopriimia tai kotrimoksatsolia, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksatsoli, muita ACE:n estäjiä, asetyylisalisyylihappoa  $\geq 3$  g/vrk, COX-2-estäjiä tai ei-selektiivisiä NSAIDeja, immunosuppressantteja kuten siklosporiinia tai takrolimuusia ja erityisesti aldosteronin estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia). Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien ja kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden käyttöön liittyvä seerumin kaliumarvojen nousu voi olla merkittävää varsinkin, jos potilaalla on munuaistoiminnan häiriö. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, jopa kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Jos edellä mainittujen aineiden käyttöä katsotaan asianmukaiseksi, käytössä on oltava varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaistoimintaa on seurattava tiheästi (ks. kohta 4.5).

### ***Indapamidiin liittyvät:***

#### ***Neste- ja elektrolyyttitasapaino***

##### ***Natriumarvot***

Nämä on tarkistettava ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisin väliajoin. 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). Kaikki diureettihoidot voivat aiheuttaa hyponatremiaa, ja seuraukset voivat joskus olla hyvin vakavat. Hyponatremia ja siihen liittyvä hypovolemia voivat aiheuttaa nestehukkaa ja ortostaattista hypotensiota. Samanaikainen kloridi-ionihukka saattaa aiheuttaa sekundaarisen kompensatorisen metabolisen alkaloosin. Tällaisen vaikutuksen ilmaantuvuus on vähäistä ja vaikeusaste on lievä.

##### ***Kaliumarvot***

Tiatsididiureetteihin ja tiatsidisukuisiin diureetteihin liittyvä merkittävä riski on kaliumvaje, johon liittyy hypokalemia. 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, 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 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.

#### *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*

Hyperurikemiatilaiden 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 noin 25 mg/l eli 220 mikromol/l).

Iäkkäillä potilailla plasman kreatiniiniarvot on suhteutettava ikään, painoon ja potilaan sukupuoleen Cockcroftin laskukaavaa käyttäen:

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

missä: ikä on vuosina  
paino kilogrammoina  
plasman kreatiniinipitoisuus mikromooleina/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. Tällaista tilapäisestä munuaisten toiminnallisesta vajaatoiminnasta ei ole haittaa potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, mutta se voi kuitenkin pahentaa aiemmin kehittyntä munuaisten vajaatoimintaa.

#### *Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma*

Sulfonamidit tai sulfonamidien johdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Reaktion oireita ovat muun muassa näkökyvyn äkillinen heikkeneminen tai silmäkipu, ja ne alkavat tyypillisesti muutaman tunnin tai viikkojen kuluessa lääkehoidon aloittamisesta. Hoitamattomana akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijaisena hoitona on lääkehoidon mahdollisimman nopea keskeyttäminen. Välitöntä lääketieteellistä tai kirurgista hoitoa saatetaan joutua harkitsemaan, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Akuutin ahdaskulmaglaukooman riskitekijöitä voivat olla mm. aiempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### *Sekä perindopriiliin ja indapamidiin liittyvät:*

**Seuraavien samanaikaista käyttöä ei suositella:**

#### *Litium*

ACE:n estäjien ja litiumpitoisuuden samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Perindopriilin ja indapamidin yhdistelmää ei



suositella käytettäväksi yhdessä litiumin kanssa, mutta jos tämän yhdistelmän käyttö on välttämätöntä, seerumin litiumpitoisuutta on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4).

### **Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:**

#### ***Baklofeeni***

Verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistuminen. Verenpainetta on seurattava ja verenpainetta alentavan lääkityksen annosta on tarvittaessa muutettava.

#### ***Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID) (≥ 3 g/vrk asetyylisalisyylihappoannokset 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 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.

### **Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:**

#### ***- Imipramiinin kaltaiset (trisykliset) masennuslääkkeet, neuroleptit***

Verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistuminen ja ortostaattisen hypotension (addiktiivinen vaikutus) riskin suureneminen.

#### ***Perindopriiliin liittyvät:***

#### ***- Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön yhteydessä***

Kliiniset tutkimustiedot ovat osoittaneet, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittapahtumien, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaistoiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintymistiheys vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

#### ***- Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkevalmisteet***

Jotkin lääkkeet tai lääkeryhmät saattavat lisätä hyperkalemian esiintymistä: aliskireeni, kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, tulehduskipulääkkeet, hepariinit, immunosuppressantit, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi. Näiden lääkevalmisteiden yhdistelmä suurentaa hyperkalemian riskiä.

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

#### ***- Aliskireeni***

Hyperkalemian, munuaistoiminnan heikkenemisen sekä kardiovaskulaarisairastavuuden ja -kuolleisuuden riski on suurentunut, jos potilaalla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta.

#### ***- Kehonulkoiset hoidot***

Kehonulkoiset hoidot, joissa veri on kosketuksissa negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa, kuten dialyysi tai hemofiltratio tiettyjen high-flux-kalvojen avulla (esim. polyakrylonitriilikalvot) ja LDL-afereesi dekstraanisulfaatin avulla, sillä vaikeiden anafylaktistyyppisten reaktioiden riski on suurentunut (ks. kohta 4.3). Jos tällaisia hoitoja tarvitaan, on harkittava toisentyppisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.

**- Angioedeeman riskiä suurentavat lääkevalmisteet**

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

**Seuraavien samanaikaista käyttöä ei suositella:**

**- Aliskireeni**

Muiden kuin diabetes- tai munuaisten vajaatoimintapotilaiden hyperkalemian, munuaistoiminnan heikkenemisen sekä kardiovaskulaarisairastavuuden ja -kuolleisuuden riski on suurentunut (ks. kohta 4.4).

**- ACE:n estäjän ja angiotensiinireseptorin salpaajan samanaikainen käyttö**

Kirjallisuudessa on raportoitu, että jos potilaalla on todettu ateroskleroottinen tauti, sydämen vajaatoiminta tai diabetes ja siihen liittyviä kohde-elinvaurioita, ACE:n estäjän ja angiotensiinireseptorin salpaajan samanaikaiseen käyttöön liittyy suurempi hypotension, synkopen, hyperkalemian ja munuaistoiminnan heikkenemisen (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien) esiintymistiheys verrattuna reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkeaineen käyttöön yksinään. Kaksoissalpaus (esim. ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan yhdistelmällä) on rajoitettava yksilöllisesti määriteltyihin tapauksiin, jolloin munuaistoimintaa, kaliumarvoja ja verenpainetta on seurattava tarkkaan (ks. kohta 4.4).

**- Estramustiini**

Haittatapahtumien, kuten angioedeeman, suurentunut riski.

**- Kaliumia säästävät diureetit (spironolaktoni, triamtereeni yksinään tai yhdistelmänä), kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet**

Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin perindopriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa. ACE:n estäjät vähentävät diureeteista aiheuttavaa kaliumhukkaa. Kaliumia säästävistä diureeteista (esim. spironolaktonista, triamtereenista tai amiloridista), kaliumlisistä tai kaliumia sisältävistä suolankorvikkeista voi aiheutua huomattavasti suurentunut seerumin kaliumpitoisuus (mahdollisesti hengenvaarallinen). Hoidossa on oltava varovainen myös, jos perindopriilin kanssa samanaikaisesti käytetään muita lääkkeitä, jotka suurentavat seerumin kaliumpitoisuutta, kuten trimetopriimia ja kotrimoksatsolia (trimetopriimia ja sulfametoksatsolia sisältävä yhdistelmävalmiste), sillä trimetopriimilla tiedetään olevan amiloridin kaltainen kaliumia säästävä diureettivaikutus. Perindopriilin ja edellä mainittujen lääkkeiden käyttöä yhdistelmänä ei sen vuoksi suositella. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista todetun hypokalemian vuoksi, hoidossa on oltava varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta sekä EKG:tä on seurattava tihein väliajoin ( ks. kohta 4.4).

Spironolaktonin käyttö sydämen vajaatoiminnan yhteydessä, ks. kohta Eryityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö.

**Eryityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:**

**- Diabeteslääkkeet (insuliini, suun kautta otettavat hypoglykeemiset lääkkeaineet)**

Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että ACE:n estäjien ja diabeteslääkkeiden (insuliinien, suun kautta otettavien hypoglykeemisten lääkkeaineiden) samanaikainen käyttö voi voimistaa verensokeriarvoja alentavaa vaikutusta ja siten suurentaa hypoglykemian riskiä. Ilmiö näyttää olevan todennäköisempi yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana ja munuaisten vajaatoimintapotilailla.

**- Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet**

ACE:n estäjien (esim. perindopriilin) tiedetään aiheuttavan angioedeemaa. ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin (akuutin ripulin hoitoon käytettävä lääkevalmiste) kanssa, mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) kanssa ja gliptiinien kanssa (linagliptiinin, saksagliptiinin, sitagliptiinin tai vildagliptiinin kanssa gliptiinien aiheuttaman dipeptidyylipeptidaasi IV:n [DPP-IV] vähentyneen aktiivisuuden vuoksi) voi aiheuttaa lisääntyneen angioedeeman riskin (ks. kohta 4.4).

#### **- Kaliumia säästämättömät diureetit**

Diureettilääkitystä käytävillä potilailla, ja erityisesti niillä, joilla on volyyymi- ja/tai suolavaje, voi esiintyä liiallista verenpaineen laskua ACE:n estäjähoidon aloituksen jälkeen. Hypotensiivisten vaikutusten riskiä voidaan pienentää lopettamalla diureettilääkitys, lisäämällä volyyymiä ja suolansaantia ennen perindopriililääkityksen aloittamista pienillä ja asteittain suurenevilla annoksilla. *Hypertensiopotilailla*, joille aiempi diureettihoito on voinut aiheuttaa suola-/volyymivajeen, diureettihoito on lopetettava ennen hoidon aloittamista ACE:n estäjällä, jolloin kaliumia säästämättömän diureettihoito voidaan aloittaa uudelleen, tai hoito ACE:n estäjällä on aloitettava pienellä annoksella, jota suurennetaan vähitellen.

*Jos potilas käyttää diureettia kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan hoitoon*, hoito ACE:n estäjällä pitää aloittaa hyvin pienellä annoksella, kun hoidossa käytetyn kaliumia säästämättömän diureetin annosta on mahdollisesti ensin pienennetty.

Munuaistoimintaa (kreatiniinipitoisuutta) on aina seurattava ACE:n estäjillä toteutettavan hoidon ensimmäisten viikkojen aikana.

#### **- Kaliumia säästävät diureetit (eplerenoni, spironolaktoni)**

Eplerenoni tai spironolaktoni annoksina 12,5–50 mg/vrk ja ACE:n estäjät pieninä annoksina: NYHA-luokan II–IV sydämen vajaatoiminnan hoidossa, kun ejektiofraktio on < 40 % ja potilas on aiemmin käyttänyt ACE:n estäjiä ja loop-diureetteja, on hyperkalemian (mahdollisesti kuolemaan johtavan) riski, etenkin jos yhdistelmähoidon määräämistä koskevia suosituksia ei noudateta. Ennen yhdistelmähoidon aloittamista on tarkistettava, ettei potilaalla ole hyperkalemiaa eikä munuaisten vajaatoimintaa.

Kalium- ja kreatiniinipitoisuuksien tarkkaa seurantaa suositellaan aluksi kerran viikossa ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen kuukausittain.

#### **- Siklosporiini**

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

#### **- Hepariini**

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

#### **Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:**

#### **- Verenpainelääkkeet ja vasodilataattorit**

Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö voi voimistaa perindopriilin hypotensiivisiä vaikutuksia. Samanaikainen käyttö nitroglyseriinin ja muiden nitraattien tai muiden vasodilataattorien kanssa voi alentaa verenpainetta entisestään.

#### **- Allopurinoli, sytostaatit, immunosuppressantit, systeemiset kortikosteroidit ja 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).

#### **- Sympatomimeetit**

Sympatomimeetit voivat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavia vaikutuksia.

#### **- Kulta**

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

### Indapamidiin liittyvät:

#### **Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:**

##### **- Kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) aiheuttavat lääkevalmisteet**

Hypokalemian riskin vuoksi indapamidi on syytä antaa varoen, kun sitä käytetään yhdessä kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes) aiheuttavien lääkevalmisteiden, kuten luokkaan IA kuuluvien sydämen rytmihäiriölääkkeiden (kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi), luokkaan III kuuluvien sydämen rytmihäiriölääkkeiden (amiodaroni, dofetilidi, ibutilidi, bretyliini, sotaloli), joidenkin neuroleptien (klooripromatsiini, syamematsiini, levomepromatsiini, tioridatsiini, trifluoriperatsiini), bentsamidien (amisulpridi, sulpiridi, sultopridi, tiapridi), butyrofenoneja (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 lääkevalmisteet: amfoterisiini B (laskimoon annettuna), glukokortikoidit ja mineralokortikoidit (systemisesti annettuina), tetrakosaktidi, suolta stimuloivat laksatiivit**

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

##### **- Digitalisvalmisteet**

Matala kaliumpitoisuus edistää digitaliksen haittojen ilmenemistä.

Kaliumpitoisuutta ja EKG:tä on seurattava ja hoitoa on tarvittaessa harkittava uudelleen.

##### **- Allopurinoli**

Samanaikainen käyttö indapamidin kanssa voi suurentaa allopurinolin aiheuttamien yliherkkyysoireiden ilmaantuvuutta.

#### **Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:**

##### **- Kaliumia säästävät diureetit (amiloridi, spironolaktoni, triamtereeni)**

Rationaaliset yhdistelmät ovat hyödyllisiä osalle potilaista, mutta hypokaleemiaa tai hyperkaleemiaa (etenkin munuaisten vajaatoimintaa tai diabetesta sairastavilla potilailla) voi silti esiintyä. Plasman kaliumpitoisuutta sekä EKG:tä on seurattava ja hoito on tarvittaessa arvioitava uudelleen.

##### **- Metformiini**

Metformiinista aiheutuva laktaattiasidoosia, joka johtuu mahdollisesta diureetteihin, etenkin loop-diureetteihin, liittyvästä munuaisten toiminnallisesta vajaatoiminnasta.

Metformiinia ei saa käyttää, jos plasman kreatiniini arvot 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 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 (systeminen antoreitti)**

Verenpainetta alentavan vaikutuksen heikkeneminen (kortikosteroideista johtuva suolan ja nesteen kertyminen elimistöön).

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Perindopril/Indapamid Sandozin käyttöä ei suositella raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ottaen huomioon tämän yhdistelmävalmisteen komponenttien vaikutukset raskauteen ja imetykseen. Perindopril/Indapamid Sandoz on vasta-aiheinen raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana.

Valmiste on vasta-aiheinen myös imetyksen aikana. Näin ollen Perindopril/Indapamid Sandozin 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).**

Epidemiologinen näyttö teratogeenisuuden vaarasta altistuttaessa ACE:n estäjille ensimmäisen trimesterin aikana ei ole ollut vakuuttava, mutta pientä riskin suurenemista ei kuitenkaan voida sulkea pois. Jos jatkuva ACE:n estäjähoito ei ole välttämätön, raskautta suunnittelevan potilaan on vaihdettava toiseen verenpainelääkitykseen, jonka käyttö raskauden aikana on osoitettu turvalliseksi. Kun raskaus on todettu, ACE:n estäjähoito on lopetettava välittömästi ja vaihtoehtoinen hoito on aloitettava tarpeen mukaan.

Altistuminen ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana aiheuttaa sikiötoksisuutta (heikentynyttä munuaisten toimintaa, lapsiveden niukkuutta, kallon luutumisen hidastumista) ja toksisuutta vastasyntyneelle (munuaisten vajaatoiminta, hypotensio, hyperkalemia). (Ks. kohta 5.3).

Jos altistuminen ACE:n estäjille on tapahtunut toisen raskauskolmanneksen aikana, suositellaan munuaistoiminnan ja kallon kontrollia ultraäänitutkimuksella. Vastasyntyneitä, joiden äidit ovat käyttäneet ACE:n estäjiä, on seurattava tarkkaan hypotension, oligurian ja hyperkalemian varalta (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4).

##### Indapamidiin liittyvät:

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) indapamidin käytöstä raskaana oleville naisille.

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.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi indapamidin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

##### *Imetys*

Perindopril/Indapamid Sandoz on vasta-aiheinen imetyksen aikana.

##### Perindopriiliin liittyvät:

Koska perindopriilin käytöstä imetyksen aikana ei ole riittävästi tietoa, perindopriilin käyttöä ei suositella, vaan on suositeltavampaa käyttää vaihtoehtoisia hoitoja, joiden turvallisuus imetyksen aikana on osoitettu, erityisesti kun imetetään vastasyntynyttä tai keskosta.

### 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 lähisukuinen aine tiatsididiureetteille, joiden imetyksenaikaiseen käyttöön on liittynyt maidonerityksen vähenemistä tai jopa loppumista kokonaan.

Indapamidi on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana.

### Hedelmällisyys

#### Sekä perindopriiliin ja indapamidiin liittyvät:

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia naaras- eikä urosrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole odotettavissa.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

### Perindopriiliin, indapamidiin ja Perindopril/Indapamid Sandoziin liittyvät

Kummallakaan Perindopril/Indapamid Sandoz -tablettien kahdesta vaikuttavasta aineesta, yksinään tai yhdessä, ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, mutta joillakin potilailla voi ilmetä alhaiseen verenpaineeseen liittyviä yksilöllisiä reaktioita, etenkin hoidon alussa tai yhdessä toisen verenpainelääkkeen kanssa.

Ajokyky tai koneiden käyttökyky voivat tällöin heiketä.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Perindopriilin käyttö estää reniini-angiotensiini-aldosteroniakselin toimintaa ja pyrkii vähentämään indapamidin aiheuttamaa kaliumhukkaa. Neljällä prosentilla perindopriili/indapamidihoidtoa saavasta ilmenee hypokalemiaa (kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l).

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset:

- perindopriilin käytössä: huimaus, päänsärky, parestesiat, makuaistin häiriöt, näön heikkeneminen, kierto huimaus, tinnitus, hypotensio, yskä, hengenahdistus, vatsakipu, ummetus, dyspepsia, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, kutina, ihottuma, lihasspasmit ja voimattomuus.

- indapamidin käytössä: yliherkkyysoireet, lähinnä dermatologisia, allergia- ja astmareaktioihin ja makulopapulaariseen ihottumaan taipuvaisilla potilailla.

### Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu kliinisten tutkimusten aikana ja/tai markkinoilletulon jälkeen. Haittavaikutukset ilmoitetaan ilmaantuvuuden mukaan:

Hyvin yleinen (> 1/10), yleinen (> 1/100, < 1/10), melko harvinainen (> 1/1 000, < 1/100), harvinainen (> 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutukset	Yleisyys	
		Perindopriili	Indapamidi
Infektiot	Nuha	Hyvin harvinainen	-
Veri ja imukudos	Eosinofilia	Melko harvinainen*	-

	Agranulosytoosi (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Aplastinen anemia	-	Hyvin harvinainen
	Pansytopenia	Hyvin harvinainen	-
	Leukopenia	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Neutropenia (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	-
	Hemolyyttinen anemia	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Trombosytopenia (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Yliherkkyys (lähinnä ihon yliherkkyysreaktioita allergia- ja astmareaktioihin taipuvaisilla potilailla)	-	Yleinen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hypoglykemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	Melko harvinainen*	-
	Hyperkalemia, korjaantuu hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen*	-
	Hyponatremia (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen*	Tuntematon
	Hyperkalsemia	-	Hyvin harvinainen
	Kaliumvaje, johon liittyy kaliumpitoisuuden pieneneminen, erityisen vakavaa joillakin suuren riskin potilailla (ks. kohta 4.4)	-	Tuntematon
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Mielialan vaihtelu	Melko harvinainen	-
	Unihäiriöt	Melko harvinainen	-
	Sekavuus	Hyvin harvinainen	-
<b>Hermosto</b>	Huimaus	Yleinen	-
	Päänsärky	Yleinen	Harvinainen
	Parestesiat	Yleinen	Harvinainen
	Makuaistin häiriöt	Yleinen	-
	Uneliaisuus	Melko harvinainen*	-
	Synkopee	Melko harvinainen*	Tuntematon
	Aivohalvaus mahdollisesti liiallisen hypotension seurauksena suuren riskin potilailla (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	-
	Hepaattisen enkefalopatian ilmenemisen mahdollisuus maksan vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	-	Tuntematon
<b>Silmät</b>	Näön heikkeneminen	Yleinen	Tuntematon

	Likinäköisyys (ks. kohta 4.4)	-	Tuntematon
	Näön hämärtyminen	-	Tuntematon
	Suonikalvon effuusion (ks. Kohta 4.4)		Tuntematon
	Ahdaskulmaglaukooma (ks. Kohta 4.4)		Tuntematon
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Kiertohuimaus	Yleinen	Harvinainen
	Tinnitus	Yleinen	-
<b>Sydän</b>	Sydämentykytys	Melko harvinainen*	-
	Takykardia	Melko harvinainen*	-
	Angina pectoris (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	-
	Rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä)	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Sydäninfarkti mahdollisesti liiallisen hypotension seurauksena suuren riskin potilailla (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	-
	Kääntyvien kärkien takykardia (mahdollisesti kuolemaan johtava) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	-	Tuntematon
<b>Verisuonisto</b>	Hypotensio (ja hypotensioon liittyvät vaikutukset) (ks. kohta 4.4)	Yleinen	Hyvin harvinainen
	Vaskuliitti	Melko harvinainen*	-
	Raynaud'n oireyhtymä	Tuntematon	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Yskä (ks. kohta 4.4).	Yleinen	-
	Hengenahdistus	Yleinen	-
	Bronkospasmi	Melko harvinainen	-
	Eosinofiilinen keuhkokuume	Hyvin harvinainen	-
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Vatsakipu	Yleinen	-
	Ummetus	Yleinen	Harvinainen
	Ripuli	Yleinen	-
	Dyspepsia	Yleinen	-
	Pahoinvointi	Yleinen	Harvinainen
	Oksentelu	Yleinen	Melko harvinainen
	Suun kuivuus	Melko harvinainen	Harvinainen
	Haimatulehdus	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
<b>Maksa ja sappi</b>	Hepatiitti (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	Tuntematon
	Maksatoiminnan poikkeavuus	-	Hyvin harvinainen
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>	Kutina	Yleinen	-
	Ihottuma	Yleinen	-
	Makulopapulaarinen ihottuma	-	Yleinen
	Nokkosihottuma (ks. kohta 4.4)	Melko	Hyvin



		harvinainen	harvinainen
	Angioedeema (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
	Purppura	-	Melko harvinainen
	Runsas hikoilu	Melko harvinainen	-
	Valoherkkyysreaktiot	Melko harvinainen*	Tuntematon
	Pemfigoidi	Melko harvinainen*	-
	Psoriaasin paheneminen	Harvinainen*	-
	Erythema multiforme	Hyvin harvinainen	-
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	-	Hyvin harvinainen
	Stevens–Johnsonin oireyhtymä	-	Hyvin harvinainen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Lihaskrampit	Yleinen	-
	Aiemmin ilmenneen akuutin SLE-taudin mahdollinen paheneminen	-	Tuntematon
	Nivelkipu	Melko harvinainen*	-
	Lihaskipu	Melko harvinainen*	-
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen	-
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Erektiohäiriöt	Melko harvinainen	-
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Voimattomuus	Yleinen	-
	Rintakipu	Melko harvinainen*	-
	Huonovointisuus	Melko harvinainen*	-
	Ääreisosien turvotus	Melko harvinainen*	-
	Kuume	Melko harvinainen*	-
	Väsytys	-	Harvinainen
<b>Tutkimukset</b>	Veren ureapitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen*	-
	Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen*	-
	Veren bilirubiiniarvon suureneminen	Harvinainen	-
	Maksaentsyymiarvojen suureneminen	Harvinainen	Tuntematon
	Hemoglobiiniarvon ja hematokriittiarvon pieneneminen (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	-
	Veren glukoosipitoisuuden suureneminen	-	Tuntematon
	Veren virtsahappopitoisuuden suureneminen	-	Tuntematon

	QT-ajan pidentyminen EKG:ssä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	-	Tuntematon
<b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>	Kaatuminen	Melko harvinainen*	-

\* Yleisyys kliinisissä tutkimuksissa on laskettu spontaanien haittatapahtumaraporttien perusteella.

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

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

### Hoito

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 makuulle pääpuoli muuta kehoa alemmaksi madallettuna. Tarvittaessa voidaan antaa isotonista natriumkloridiliuosta 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: reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, perindopriili ja diureetit, ATC-koodi: C09BA04

Perindopril/Indapamid Sandoz on yhdistelmävalmiste, joka sisältää perindopriili-tert-butyyliamiinisuolaa (ACE:n estäjä) ja indapamidia (klorosulfamoyylidiureetti). Sen farmakologiset ominaisuudet ovat samanlaiset kuin kummankin vaikuttavan aineen erikseen käytettynä ja lisäksi näiden aineiden yhdistelmästä saatavia synergisiä vaikutuksia.

### Vaikutusmekanismi

Perindopril/Indapamid Sandoziin liittyvät:

Perindopril/Indapamid Sandoz -tablettien vaikutus on voimakkaampi kuin sen kahden vaikuttavan aineen verenpainetta alentava vaikutus erikseen käytettynä.

#### Perindopriiliin liittyvät:

Perindopriili on angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjä (ACE:n estäjä), joka konvertoi angiotensiini I:tä verisuonia supistavaksi aineeksi, angiotensiini II:ksi. Entsyymi stimuloi lisäksi aldosteronin erityistä lisämunuaiskuoresta ja stimuloi verisuonia supistavan aineen, bradykiniinin, hajoamista vaikuttamattomiksi heptapeptideiksi. Tästä seuraa:

- aldosteronin erityksen väheneminen
- plasman reniinivaikutuksen lisääntyminen, koska aldosteroni ei enää tuota negatiivista palautetta
- pitkäkestoisen hoidon yhteydessä ääreisosien kokonaisresistenssin väheneminen ja ensisijaisen vaikutuksen kohdistuminen lihaksen ja munuaisten verisuonistokerrokseen, mihin ei liity suolan tai nesteiden 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 potilaita 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 rasiitustitulokset paranevat.

#### Indapamidiin liittyvät:

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

#### **Farmakodynaamiset vaikutukset**

##### Perindopriiliin/indapamidiin liittyvät:

Perindopriili/indapamidi saa verenpainetautiä sairastavilla potilaan iästä riippumatta aikaan diastolista ja systolista valtimopainetta alentavan vaikutuksen potilaan ollessa makuullaan tai seisaallaan. Tämä verenpainetta alentava vaikutus kestää 24 tuntia. Verenpaineen aleneminen ilmenee alle kuukauden kuluessa eikä toleranssia lääkeaineelle kehity. Hoidon lopettaminen ei aiheuta rebound-vaikutusta. Perindopriilin ja indapamidin samanaikainen anto sai kliinisissä tutkimuksissa aikaan verenpainetta alentavan vaikutuksen, joka oli suurempi kuin vaikuttavia aineita erikseen käytettäessä.

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.

Verenpainetautia sairastavat potilaat, joilla oli todettu vasemman sydänkammion hypertrofia (vasemman kammion massaindeksi (left ventricular mass index, LVMI) miehillä yli 120 g/m<sup>2</sup> ja naisilla yli 100 g/m<sup>2</sup>), satunnaistettiin PICXEL-tutkimuksessa joko 2 mg perindopriiliä ja 0,625 mg indapamidia yhdistelmänä tai 10 mg enalapriilia kerran vuorokaudessa yhden vuoden ajan saaneeseen hoitoryhmään. Annosta muutettiin verenpaineseurannan mukaan enintään annokseen 8 mg perindopriiliä ja 2,5 mg indapamidia yhdistelmänä tai 40 mg enalapriilia vuorokaudessa. Potilaista vain 34 % jatkoi hoitoa annoksella 2 mg perindopriiliä 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/m<sup>2</sup>) kuin enalapriilia saaneessa ryhmässä (-1,1 g/m<sup>2</sup>) 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 perindopriili/indapamidi -valmisteille hyväksytyä suuremmilla (perindopriili/indapamidi 2 mg/0,625 mg ja perindopriili/indapamidi 4 mg/1,25 mg) 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 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.

#### Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestosta

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

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

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

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) - tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n 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:

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 valtimoissa ilmenevään komplianssiin sekä kokonaisresistenssin vähenemiseen ja pikkuvaltimoiden ääreissuonten resistenssin vähenemiseen. Indapamidi vähentää vasemman kammion hypertrofiaa.

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

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

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

#### Pediatriiset potilaat

Tietoja ei ole saatavilla perindopriili/indapamidihoidosta lapsilla.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Perindopriiliin/indapamidiin 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 otettu perindopriili imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus saavutetaan tunnin kuluessa. Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on yksi tunti.

Koska ruoka vähentää perindopriilin muuntumista perindopriilaatiksi ja siten biologista hyötyosuutta, perindopriili-tert-butyliamiini on otettava kerran vuorokaudessa suun kautta otettavana kerta-annoksena ennen aamiaista.

##### Jakautuminen

Vapaan perindopriilaatin jakautumistilavuus on noin 0,2 l/kg. Perindopriilaatti sitoutuu plasman proteiineihin 20-prosenttisesti pääasiassa angiotensiinikonvertaasiin, mutta se riippuu pitoisuudesta.

##### Biotransformaatio

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.

##### Eliminaatio

Perindopriilaatti eliminoituu virtsan mukana ja sitoutumattoman osan terminaalinen puoliintumisaika on noin 17 tuntia, jolloin vakaa tila saavutetaan 4 päivän kuluessa.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Perindopriiliannoksen ja plasman altistuksen välisen suhteen on osoitettu olevan lineaarinen.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Perindopriilaatin eliminaatio on heikentynyt vanhuksilla sekä sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä kehoitetaan sovittamaan annos vajaatoiminnan vaikeusasteen (kreatiniinipuhdistuman) mukaan.

##### *Dialyysi*

Perindopriilaatti puhdistuma dialyysissä on 70 ml/min.

##### *Kirroosi*

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:

##### Imeytyminen

Indapamidi imeytyy ruoansulatuskanavasta nopeasti ja täydellisesti. Ihmisellä plasman huippupitoisuus saavutetaan noin tunnin kuluttua valmisteen ottamisesta suun kautta.

##### Jakautuminen

Plasmassa proteiiniin sitoutuu 79%.

##### Biotransformaatio ja eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika on 14–24 tuntia (keskiarvo 18 tuntia). Toistuvasta annosta ei seuraa lääkeaineen kertymistä elimistöön. Lääkeaine eliminoituu pääasiassa virtsan (70 % annoksesta) ja ulosteen (22 %) kautta vaikuttamattomina metaboliitteina.

#### Erityisryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Farmakokineettiset ominaisuudet eivät muutu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Perindopriilin/indapamidin toksisuus on hiukan suurempi kuin sen vaikuttavien aineiden. Munuaisvaikutukset eivät näyttäneet voimistuneen rotilla. Lääkeaineyhdistelmä aiheutti kuitenkin ruoansulatuskanavan haittoja koirille ja emoon kohdistuvat toksiset vaikutukset näyttivät voimistuneen rotilla (perindopriiliin verrattuna).

Nämä haittatapahtumat on kuitenkin osoitettu annoksilla, joiden turvallisuusmarginaali on hyvin huomattava verrattuna käytettyihin terapeuttisiin annoksiin.

Perindopriilillä ja indapamidilla erikseen tehdyt prekliiniset tutkimukset eivät osoittaneet genotoksisia eivätkä karsinogeenisiä vaikutuksia. Lisääntymistoksisuustutkimukset eivät osoittaneet alkiotoksisia, teratogeenisiä eivätkä hedelmällisyyttä heikentäviä vaikutuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Hydroksipropylibetadeksi  
Laktoosimonohydraatti  
Povidoni K25  
Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa  
Hydratoitu kolloidinen piidioksidi  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

PVC / PVDC // Al-läpipainopakkaukset Al-pussissa, jossa kuivatusainetta  
Kesto aika pussin avaamisen jälkeen:  
6 kk

### **6.4 Säilytys**

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

Avatun pussin säilytys:  
Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Tabletit on pakattu Alu/Alu-läpipainopakkauksiin tai PVC / PVDC // Al-läpipainopakkauksiin, jotka on laitettu kuivatusainetta sisältävään Al-pussiin ja koteloon.

Pakkauskoot:  
7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 90, 100 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsen Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

26962

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/  
UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04.11.2010  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.04.2018

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

06.05.2021