

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 84,7 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina) ja 11,780 mg syklodekstriiniä.

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.

*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-butyyliamiinin/indapamidin turvallisuutta ja tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. 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
- 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  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Perindopril/Indapamid Sandoz -hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).

#### 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 dekompensoitiotila

### **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:

##### **Neutropenia/agranulosytoosi**

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 infektoita, jotka muutamissa tapauksissa eivät reagoineet intensiiviseen antibioottihoitoon. Jos perindopriilia määrätään tällaisille potilaille, valkosolujen säännöllistä seuranta suositellaan ja potilaita on neuvottava ilmoittamaan kaikista infektiioon viittaavista oireista (esim. kurkkukivusta tai kuumeesta).

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

Kasvojen, raajojen, huulten, kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään angioedeemaa on raportoitu harvinaisena haittavaikutuksen ACE:n estäjähoitoa, kuten perindopriilia, saavilta potilailta. 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 sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitriliia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmistelella 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 sakubitriliia 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 kehittyä harvoin hengenvaarallisia anafylaktoidisia reaktioita dekstraanisulfaattilla tehtävän LDL-afereesin aikana. Näitä reaktioilta on välttytty keskeyttämällä ACE:n estäjähoito ennen kutakin afereesia.

### ***Hemodialyysi***

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.

### ***Kaliumia säästävät diureetit, kaliumsuolat***

Perindopriiliin samanaikaista käyttöä kaliumia säästävien diureettien ja kaliumsuolojen kanssa ei yleisesti ottaen suositella (ks. kohta 4.5).

### ***Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto***

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

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

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

### ***Raskaus***

ACE:n estäjän käyttöä ei saa aloittaa raskauden aikana. Ellei ACE:n estäjähoitoa 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***

Perindopriiliin käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

### ***Indapamidiin liittyvät:***

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

### ***Valoyliherkkyys***

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

### ***Käyttöön liittyvät 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 munuaisvaltimostenosi.

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

### ***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 klinisiä 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 verivolyyymi ja verenpaine ovat jälleen tyydyttävällä tasolla, hoito voidaan aloittaa uudelleen joko pienemmällä annoksella tai vain toisella vaikuttavalla aineella.

### ***Kalium***

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

### ***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.

Perindopril/Indapamid Sandoz sisältää 11,780 mg syklodekstriiniä per tabletti.

### ***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 elektrolyyttivajauksissa jne.)***

Voimakasta reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän stimulaatiota on havaittu erityisesti huomattavan vesi- ja elektrolyyttivajauksen yhteydessä (tiukka natriumiton ruokavalio tai pitkäaikainen diureettihoido) potilailla, joiden verenpaine on ollut alunperin matala tai joilla on munuaisvaltimon ahtauma, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai maksakirroosi, johon liittyy turvotusta ja askitesta.

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

### ***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 (ks. kohta 4.2).

### ***Potilaat, joilla on ateroskleroosia***

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 munuais- valtimon stenoosi, hoito on aloitettava sairaalassa pienellä lääkemannoksella, ja munuaistoimintaa ja kaliumpitoisuutta on seurattava. Joillekin potilaille on kehittynyt munuaisten vajaatoimintaa, joka on korjaantunut, kun hoito on lopetettu.

### ***Muut riskiryhmät***

Jos potilaalla on vaikea sydämen vajaatoiminta (luokka IV) tai insuliinista riippuvainen diabetes (spontaani taipumus veren kaliumpitoisuuden nousuun), hoito on aloitettava lääkärin valvonnassa ja tavallista pienemmällä aloitusannoksella. Sepelvaltimotautia sairastavien hypertensiopotilaiden beetasalpaajahoitoa ei pidä lopettaa, vaan ACE:n estäjä lisätään beetasalpaajan rinnalle.

### ***Diabetespotilaat***

Aiemmin peroraalista diabeteslääkitystä tai insuliinia käyttäneiden diabetespotilaiden verensokeria on seurattava tarkoin ACE:n estäjähoidon ensimmäisen kuukauden aikana.

### ***Etnisten ryhmien väliset erot***

Perindopriiliin, 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 perindopriiliin 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 mekanismia 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 kaliumlisä (mukaan lukien suolankorvikkeita), kaliumia säästäviä

diureetteja (esim. spironolaktonia, eplerenonia, triamtereenia tai amiloridinia) tai sellaisia lääkevalmisteita, jotka suurentavat seerumin kaliumpitoisuutta (esim. hepariinia, trimetopriimiä tai kotrimoksatsolia, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksatsoli 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 potilas käyttää ACE:n estäjiä, kaliumia säästävien diureettien ja angiotensiinireseptorin salpaajien käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta ja munuaisten toimintaa pitää seurata (ks. kohta 4.5).

#### Indapamidiin liittyvät:

#### **Neste- ja elektrolyttitasapaino:**

##### *Natriumarvot*

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

##### *Kaliumarvot*

Tiatsididiureetteihin ja tiatsidisukuisiin diureetteihin liittyvä merkittävä riski on kaliumvajae, 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*

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 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.

#### **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. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi suurentaa litiumpitoisuuksia entisestään ja lisätä ACE:n estäjien yhteydessä esiintyvien litiumin haittojen riskiä. Perindopriilin ja indapamidin yhdistelmää ei suositella käytettäväksi yhdessä litiumin kanssa. Jos tämän yhdistelmän käyttö on kuitenkin välttämättöntä, 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.

##### ***Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID) (suuret 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.

##### ***- 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:**

##### **- Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet**

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

##### **- 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).

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

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

#### **Erityistä 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. Hypoglykemiakohtausten ilmeneminen on hyvin harvinaista (glukoosin sietokyvyn paraneminen, joka johtaa insuliinintarpeen vähenemiseen).

##### **- Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet**

ACE:n estäjien (esim. perindopriilin) tiedetään aiheuttavan angioedeemaa. ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin (akuutin ripulin hoitoon käytettävä lääkevalmiste), mTOR:n estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja vildagliptiinin kanssa voi aiheuttaa lisääntyneen angioedeeman riskin (ks. kohta 4.4).

##### **- Siklosporiini**

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

##### **- Heparini**

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

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

- **Allopurinoli, sytostaatit, immunosuppressantit, systeemiset kortikosteroidit ja prokaiiniamidi**  
Samanaikainen ACE:n estäjien käyttö voi johtaa leukopenian riskin suurenemiseen.

- **Anesteetit**

ACE:n estäjät voivat voimistaa tiettyjen anesteettien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

- **Diureetit (tiatsidi tai loop-diureetit)**

Aiempi suurina annoksina toteutettu diureettihoito voi johtaa verivolyymivajeeseen ja hypotension riskiin perindopriilihoitoa aloitettaessa.

- **Kulta**

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

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, tiordatsiini, 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 (systeemisesti annettuina), tetrakosaktidi, suolta stimuloivat laksatiivit**

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

- **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 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 nesteytys hoitoa 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, kun potilaalla ei ole suola- eikä nestevajetta.

## **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:

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**

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 vastasyntyntä tai keskosta.

#### Indapamidiin liittyvät:

Indapamidi erittyy äidinmaitoon. Indapamidi on lähisukuinen aine tiatsididiureetteille, joiden imetyksenaikaiseen käyttöön on liittynyt maidonerityksen vähenemistä tai jopa loppumista kokonaan. Yliherkkyyttä sulfonamidijohdannaisille, hypokalemiaa ja kernikerusta voi esiintyä.

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

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

Kumpikaan Perindopril/Indapamid Sandoz -tablettien kahdesta vaikuttavasta aineesta ei vaikuta tarkkaavaisuuteen, 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**

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

Seuraavia haittavaikutuksia voi ilmetä hoidon aikana ja ne 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).

##### ***Veri ja imukudos***

*Hyvin harvinainen:*

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

##### ***Psyykkiset häiriöt***

*Melko harvinainen:* mielialahäiriöt tai unihäiriöt.

##### ***Hermosto***

*Yleinen:* parestesiat, päänsärky, pyörrytys, kiertoaiheutus.

*Hyvin harvinainen:* sekavuus.

##### ***Silmät***

*Yleinen:* näköhäiriöt.

##### ***Kuulo ja tasapainoelin***

*Yleinen:* tinnitus.

##### ***Sydän***

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

##### ***Verisuonisto***

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

*Yleisyys ”tuntematon”:* Raynaud'n oireyhtymä.

##### ***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, keskiylävatsan kipu, ruokahaluttomuus, 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 kudokset**

*Yleinen:* ihottuma, kutina, makulopapulaarinen ihottuma.

*Melko harvinainen:*

- Kasvojen, raajojen, huulten, limakalvojen, kielen, äänielinten ja/tai kurkunpään angioedeema, nokkosihottuma (ks. kohta 4.4).
- Erityisesti iho-oireina ilmenevät yliherkkyysoireet potilailla, joilla on taipumus allergisiin reaktioihin ja astmareaktioihin.
- Purppura
- Aiemmin ilmenneen SLE-taudin mahdollinen paheneminen.

*Harvinainen:* psoriaasin paheneminen.

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

Valoyliherkkyysoireyhtymiä on ilmoitettu (ks. kohta 4.4).

### **Luusto, lihakset ja sidekudokset**

*Yleinen:* Lihaskouristukset.

### **Munuaiset ja virtsatiet**

*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 pieneminen, johon liittyy hypovolemiaa, mistä aiheutuu nestevaje ja ortostaattista hypotensiota.
- Virtsa happopitoisuuden suureneminen ja verensokeriarvojen nousu hoidon aikana.
- Vähäinen ureapitoisuuden ja plasman kreatiniinipitoisuuden nousu joka korjaantuu hoidon lopettamisen jälkeen. Tämä on yleisempää munuaisvaltimon ahtaumaa, valtimoverenpainetauti sairastavilla ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.
- kaliumpitoisuuden usein tilapäinen suureneminen.

*Harvinainen:* Plasman kalsiumpitoisuuden suureneminen.

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

#### 4.9 Yliannostus

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.

Ensihoitotoimenpiteet aloitetaan poistamalla nieltä valmiste nopeasti elimistöstä mahahuuhtelun ja/tai lääkkeiden 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 nesteytys hoitoa 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 (klorosulfamoyyliidiureetti). 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 eritystä lisämunuaiskuoresta ja stimuloi verisuonia supistavan aineen, bradykiniinin, hajoamista vaikuttamattomiksi heptapeptideiksi. Tästä seuraa:

- aldosteronin erityksen väheneminen
- plasman reniini-angiotensiiniin lisäntyminen, 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 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 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 rasitustestitulokset paranevat.

#### Indapamidiin liittyvät:

Indapamidi on sulfonamidijohdos, jossa on indolirengas, ja se on farmakologisesti sukua tiatsidisukuisille diureeteille. Indapamidi estää natriumin imeytymistä takaisin laimentavasta kortikaalisesta lohkosta. 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 verenpainetautia 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 (perindopril/indapamid 2 mg/0,625 mg ja perindopril/indapamid 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.

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

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

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

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

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

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

#### 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 pikkualtimoiden 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 verenpainetautiä 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.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Perindopriiliin/indapamidiin liittyvät:

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

### Perindopriiliin liittyvät:

Suun kautta otettu perindopriili imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus saavutetaan tunnin kuluessa.

Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on yksi tunti.

Perindopriili on aiholiolääke. 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 perindopriilin 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 annos vajaatoiminnan vaikeusasteen (kreatiniinipuhdistuman) mukaan.

Perindopriilaatti 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 ulosteen (22 %) kautta vaikuttamattomina metaboliitteina.

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.

Perindopriiilillä ja indapamidilla erikseen tehdyt prekliiniset tutkimukset eivät osoittaneet genotoksisia, karsinogeenisiä eikä teratogeenisiä vaikutuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Hydroksipropylibetadeksi (sisältää syklodekstriiniä)  
Laktoosimonohydraatti  
Povidoni K25  
Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa  
Hydratoitu kolloidinen piidioksidi  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

PVC / PVDC // Al-läpipainopakkaukset Al-pussissa, jossa kuivatusainetta  
Pussin avaamisen jälkeen: 6 kk  
Pussin avaamisen jälkeen: Säilytä alle 25 °C.

### **6.4 Säilytys**

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

PVC/PVDC//Al-läpipainopakkaukset Al-pussissa, jossa kuivatusainetta  
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **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**

Ei erityisvaatimuksia.

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**

11.06.2019