

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Coprenessa 8 mg/2,5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 8 mg perindopriili-*tert*-butyyliamiinia vastaten 6,68 mg perindopriilia, ja 2,5 mg indapamidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi

	8 mg/2,5 mg tabletti
laktoosi	134,96 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Tabletit ovat valkoisia, soikeita, hieman kaksoiskuperia ja niiden toisella puolella on jakouurre. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Coprenessa-tabletit on tarkoitettu korvaavaksi hoidoksi essentiaalisen hypertension hoitoon potilaille, joiden hypertensio on jo hallinnassa samanaikaisesti annettavilla perindopriililla ja indapamidilla samoin annoksin.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tavanomainen annos on yksi Coprenessa-tabletti kerran vuorokaudessa, mieluiten otettuna aamulla ennen ateriaa.

Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.4)

Iäkkäillä potilailla plasman kreatiniinipitoisuus tulee suhteuttaa ikään, painoon ja sukupuoleen. Iäkkäitä potilaita voidaan hoitaa, jos munuaisten toiminta on normaali ja kun verenpainevaste on otettu huomioon.

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)

Hoito on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <60 ml/min).

Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 60 ml/min, annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Potilaan tavanomaiseen seurantaan liittyy säännöllinen kreatiniinin ja kaliumpitoisuuden tarkkailu.

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

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

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.

Lapset ja nuoret:

Coprenessa-valmistetta ei tule käyttää lasten tai nuorten hoitoon, koska perindopriilin tehoa ja siedettävyyttä lapsille ja nuorille yksinään tai yhteiskäytössä muiden lääkkeiden kanssa ei ole osoitettu.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Perindopriiliin liittyvät:

- Yliherkkyys perindopriilille tai muille ACE:n estäjille
- Aiemmin sairastettu angioedeema (Quincken edeema), joka liittyy aiempaan hoitoon ACE:n estäjillä
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Coprenessa-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 sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Coprenessa-hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteenannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).
- Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa (ks. kohta 4.5)
- Merkittävä ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma (ks. kohta 4.4).

Indapamidiin liittyvät:

- Yliherkkyys indapamidille tai muille sulfonamideille
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min)
- Hepaattinen enkefalopatia
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Hypokalemia
- Tämän lääkkeen samanaikaista käyttöä ei yleisesti ottaen suositella kääntyvien kärkien takykardiaa aiheuttavien, rytmihäiriölääkkeisiin kuulumattomien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5)
- Imetys (ks. kohta 4.6)

Coprenessa -tabletteihin liittyvät:

- Yliherkkyys kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vaikea tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 60 ml/min)

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

- Dialyysipotilaille
- Potilaille, joilla on hoitamaton, dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityisvaroitukset

Sekä perindopriiliin että indapamidiin liittyvät

Litium

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

Perindopriiliin liittyvät

Neutropenia/agranulosytoosi/trombosytopenia/anemia

Neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiasia on raportoitu esiintyvän potilailla, jotka ovat saaneet ACE:n estäjiä. Neutropeniaa esiintyy harvoin potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta eikä muita komplisoivia tekijöitä. Perindopriilia tulee käyttää erittäin varoen potilailla, joilla on sidekudostautiin liittyvä verisuonisairaus, immuunivastetta heikentävä hoito, allopurinoli- tai prokaiiniamidihoito tai jokin näiden komplisoivien tekijöiden yhdistelmä, varsinkin jos potilaalla on jo aikaisemmin diagnosoitu munuaisten vajaatoiminta. Joillekin näistä potilaista kehittyi vakavia infektioita, joihin voimakaskaan antibioottihoito ei joissakin tapauksissa ole tehonnut. Jos perindopriilia käytetään tällaisten potilaiden hoitoon, veren valkosolujen määrää on suositeltavaa seurata säännöllisesti ja potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan lääkärille, jos merkkejä infektiosta esiintyy (kuten kurkkukipu, kuume) (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Renovaskulaarinen hypertensio

Hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on suurentunut, jos ACE:n estäjillä hoidetaan potilaita, joilla on ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma (ks. kohta 4.3). Diureettilääkitys voi pahentaa tilannetta. Munuaisten vajaatoimintaa, jossa on vain lieviä muutoksia seerumin kreatiniinissa, saattaa ilmetä myös potilailla, joilla on yksipuolinen munuaisvaltimon ahtauma.

Yliherkkyys/Angioedeema:

Kasvojen, raajojen, huulten, kielen, äänielinten ja/tai kurkunpään angioedeemaa on raportoitu ilmenneen harvoin ACE:n estäjähoitoa, myös perindopriilia, saaneille potilailla. Näitä voi ilmetä missä hoidon vaiheessa tahansa. Tällaisissa tapauksissa perindopriilihoito on lopetettava välittömästi, ja aloitettava potilaan tilan seuranta, jota on jatkettava siihen saakka, kunnes oireet ovat täysin hävinneet. Tapauksissa, joissa turvotus on rajoittunut kasvojen ja huulten alueelle, oireet häviävät tavallisesti ilman hoitoa. Antihistamiineja voidaan kuitenkin antaa oireiden lievittämiseksi.

Kurkunpään turvotukseen liittyvä angioedeema voi johtaa kuolemaan. Kun turvotukseen liittyy kielen, äänielinten tai kurkunpään turvotus, joka voi aiheuttaa ilmäteiden tukkeutumisen, riittäviin toimenpiteisiin tulee ryhtyä välittömästi. Näitä voivat olla adrenaliinin 1:1000 (0,3 ml-0,5 ml) antaminen ja/tai potilaan hengitysteiden avoimena pitäminen.

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

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

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

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

sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteannoksen 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.

Anafylaktoidiset reaktiot siedätyshoidon aikana:

ACE:n estäjien käytön yhteydessä on yksittäisissä tapauksissa esiintynyt pitkäkestoisia henkeä uhkaavia anafylaktoidisia reaktioita pistäismyrkyyn (ampiaiset, mehiläiset) siedätyshoidon aikana. ACE:n estäjä on käytettävä varoen siedätyshoitoa saavilla allergikoilla ja sen antamista pistäismyrkyyn siedätyshoitoa saaville on vältettävä. Tällaiset reaktiot voidaan kuitenkin välttää keskeyttämällä ACE:n estäjähoito tilapäisesti vähintään 24 tuntia ennen hoitoa, jos potilas tarvitsee sekä hoitoa ACE:n estäjillä että siedätyshoitoa.

Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin aikana:

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

Hemodialyysipotilaat

Anafylaktisia reaktioita on raportoitu dialyysipotilailla, joilla käytetään dialyysissä high-flux-kalvoja (esim. AN 69®) ja jotka ovat saaneet samanaikaisesti ACE:n estäjää. Erityyppisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeaineryhmään kuuluvan verenpainelääkkeen käyttöä tulisi harkita näillä potilailla.

Primaari aldosteronismi

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

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumsuolat

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

Raskaus

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

Indapamidiin liittyvät

Hepaattinen enkefalopatia

Tiatsididiureetit ja tiatsidisukuiset diureetit saattavat aiheuttaa maksan vajaatoimintapotilaille hepaattista enkefalopatiaa. Jos tällaista ilmenee, diureetin käyttö on lopetettava välittömästi.

Valoherkkyys

Valoherkkyysreaktioita on raportoitu tiatsidien ja tiatsidisukuisten diureettien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos valoherkkyyttä ilmenee hoidon aikana, hoidon lopettaminen on suositeltavaa. Jos diureetin uudelleenantoa pidetään tarpeellisena, altistuneet alueet on suositeltavaa suojata auringonvalolta tai keinotekoiselta UVA-valolta.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Sekä perindopriiliin että indapamidiin liittyvät

Munuaisten vajaatoiminta

Valmistetta ei saa antaa vaikeaa ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 60 ml/min) sairastaville. Kun korkeaa verenpainetta sairastavalla ei ole selkeitä aiempia munuaisvaurioita ja verikokeet osoittavat toiminnallisen munuaisten vajaatoiminnan, hoito on lopetettava ja aloitettava mahdollisesti uudelleen joko pienemmällä annoksella tai vain toisella yhdistelmän vaikuttavista aineista. Näiden potilaiden kliiniseen seurantaan kuuluu kalium- ja kreatiniiniarvojen tiivis seuranta, ensin kahden viikon hoidon jälkeen ja vakiintuneen ylläpito-hoidon aikana kahden kuukauden välein. Munuaisten vajaatoimintaa on ilmoitettu lähinnä potilailla, jotka sairastavat vaikeaa sydämen vajaatoimintaa tai joilla on taustalla oleva munuaisten vajaatoiminta kuten munuaisvaltimon ahtauma. Tämän valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joiden molemmat munuaisvaltimot ovat ahtautuneet tai joilla on vain yksi toimiva munuaisten.

Hypotensio sekä neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt:

Aiemmin kehittyneen natriumvajeen yhteydessä on äkillisen hypotension vaara (etenkin potilailla, joilla on munuaisvaltimon ahtauma). Sen vuoksi neste- ja elektrolyyttivajeen kliinisiä merkkejä on seurattava järjestelmällisesti hoidon aikana mahdollisesti esiintyvän ripulin tai oksentelun yhteydessä. Näillä potilailla plasman elektrolyyttipitoisuuksia on seurattava säännöllisesti. Huomattava hypotensio voi edellyttää isotonisen suolaliuoksen antamista laskimoon. Ohimenevä hypotensio ei ole hoidon jatkamisen este. Kun riittävä verivolyyymi ja verenpaine on saatu palautetuksi, hoito voidaan aloittaa uudelleen joko pienemmällä annoksella tai pelkästään toista yhdistelmän vaikuttavista aineista käyttäen.

Kaliumarvot:

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

Apuaineet:

Coprenessa sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Perindopriiliin liittyvät

Yskä:

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

Lapset ja nuoret:

Perindopriilin tehoa ja siedettävyyttä yksinään tai lääkeyhdistelmän osana ei ole tutkittu lapsilla ja nuorilla.

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

Huomattavaa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivoitumista on havaittu etenkin huomattavan neste- ja elektrolyyttivajeen (tiukan natriumittoman ruokavalion tai pitkäkestoisen diureettihoidon) yhteydessä, jos potilaan verenpaine oli jo hoidon alussa alhainen tai jos hänellä on munuaisvaltimon ahtauma, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai kirroosi, johon liittyy turvotusta ja askitesta. Tämän järjestelmän estäminen ACE:n estäjillä voi siksi aiheuttaa, etenkin valmistetta

ensimmäistä kertaa annettaessa sekä kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana, verenpaineen äkillisen laskun ja/tai plasman kreatiniinipitoisuuden nousun, joka osoittaa munuaisten toiminnallisen vajaatoiminnan. Tila on harvinainen, mutta se voi toisinaan ilmetä äkillisesti ja sen ilmenemisajankohta vaihtelee. Hoito on tällöin aloitettava pienemmällä annoksella ja annosta suurennetaan vähitellen.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

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

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

Iäkkäät potilaat

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

Potilaat, joilla on todettu ateroskleroosi:

Kaikilla potilailla on hypotension vaara, mutta erityisesti potilailla, joilla on iskeeminen sydäntauti tai heikentynyt aivoverenkierto. Hoito on tällöin aloitettava pienemmällä annoksella.

Renovaskulaarinen hypertensio:

Renovaskulaarisen hypertension hoito on revaskularisaatio. Renovaskulaarista hypertensiota sairastavat potilaat voivat kuitenkin hyötyä hoidosta ACE:n estäjillä odottaessaan pääsyä korjausleikkaukseen tai silloin, kun leikkaus ei ole mahdollinen. Coprenessa-hoito ei sovi potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan munuaisvaltimon ahtauma. Näiden potilaiden hoito tulee aloittaa sairaalassa pienemmällä annoksella kuin Coprenessa-valmisteen annos.

Sydämen vajaatoiminta/vaikea sydämen vajaatoiminta:

Coprenessa -hoito ei sovi vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (luokka IV) sairastaville, koska tämän potilasryhmän hoito on aloitettava pienellä annoksella lääkärin valvonnassa. Sepelvaltimotautia sairastavien verenpainepotilaiden beetasalpaajahoitoa ei saa lopettaa: ACE:n estäjähoito lisätään beetasalpaajahoitoon.

Diabeetikot:

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

Verensokeritasoja seurataan tarkasti diabeetikoilla, joita on aikaisemmin hoidettu oraalisella diabeteslääkkeellä tai insuliinilla, erityisesti ACE:n estäjähoito ensimmäisen kuukauden ajan.

Etniset erot:

Kuten muidenkin angiotensiinikonvertaasientsyymiin estäjien, myös perindopriilin verenpainetta alentava teho on ilmeisesti heikompi mustaihoisessa väestössä kuin ei-mustaihoisessa väestössä, mikä johtuu mahdollisesti siitä, että tilat, joihin liittyy matala reniiniipitoisuus, ovat yleisempiä mustaihoisilla verenpainepotilailla.

Leikkaus/anestesia:

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa verenpaineen laskua anestesian yhteydessä, etenkin jos käytettävään anestesia-aineeseen voi liittyä verenpaineen laskua. Sen vuoksi pitkävaikutteisten ACE:n estäjien, kuten perindopriilin, käyttö suositellaan lopetettavaksi päivää ennen leikkausta, jos se on mahdollista.

Aortan tai hiippaläpän ahtauma/hypertrofinen kardiomyopatia:

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

Maksan vajaatoiminta:

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

Hyperkalemia:

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

Indapamidiin liittyvät

Neste-ja elektrolyyttitasapaino

Natriumarvot:

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

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

Kaliumarvot:

Tiatsididiureetteihin ja tiatsidisukuisiin diureetteihin liittyvä merkittävä riski on kaliumvaje, johon liittyy hypokalemia. Kaliumpitoisuuden laskun (alle 3,4 mmol/l) riski on syytä ehkäistä joissakin riskiryhmissä, kuten iäkkäillä ja/tai aliravituilla potilailla riippumatta siitä, käyttävätkö he useita lääkkeitä samanaikaisesti, kirroosia sairastavilla potilailla, joilla esiintyy turvotusta ja askitesta, sepelvaltimotautia sairastavilla sekä sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. 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 pointes) ilmenemistä. Näissä tapauksissa on tarpeen seurata kaliumarvoja

tiheimmin. Plasman kaliumpitoisuus on syytä mitata ensimmäisen kerran hoidon alkua seuraavalla viikolla. Jos kaliumpitoisuuden todetaan olevan alhainen, se on korjattava.

Kalsiumarvot:

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

Verensokeriarvot:

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

Virtsahappo:

Hyperurikemiapotilaiden taipumus kihtikohtauksiin voi olla suurentunut.

Munuaisten toiminta ja diureetit:

Tiatsididiureetit ja tiatsidisukuiset diureetit tehoavat täysin vain silloin, kun munuaisten toiminta on normaali tai heikentynyt vain hieman (kreatiniinipitoisuus aikuisilla alle n. 25 mg/l eli 220 µmol/l).

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

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

missä: ikä on vuosina

paino on kilogrammoina

plasman kreatiniinipitoisuus on mikromol/l

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

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

Urheilijat:

Urheilijoiden on huomioitava, että valmisteeseen sisältyvä vaikuttava aine voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen tuloksen.

Suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja toissijainen ahdaskulmaglaukooma

Sulfonamidilääkkeet tai sulfonamidijohdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka aiheuttaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvän näkökenttäpuutoksen, ohimenevää myopiaa ja akuutin ahdaskulmaglaukooman. Oireita ovat akuutti näön heikkeneminen tai kipu silmissä ja ne voivat ilmetä tunneista viikkoihin lääkevalmisteen ottamisen jälkeen. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näönmenetykseen. Ensisijaisena hoitona lääkkeen käyttö on lopetettava mahdollisimman nopeasti. Jos silmänpainetta ei saada hallintaan, voidaan joutua harkitsemaan pikaista lääkettä tai kirurgista hoitoa. Akuutin ahdaskulmaglaukooman kehittymisen mahdollisia riskitekijöitä ovat aiempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdolliset yhteisvaikutukset, jotka liittyvät perindopriiliin ja indapamidiin

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

- Litium: ACE:n estäjien ja litiumin samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu korjautuvaa seerumin litiumtason 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 välttämätöntä, seerumin litiumpitoisuutta on seurattava tarkoin ja litiumin annostusta korjattava tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö, joka vaatii erityistä huolellisuutta

- Baklofeeni: Tämä lääkeaine voi tehostaa verenpainetta alentavaa vaikutusta. Verenpainetta ja munuaisten toimintaa on seurattava ja verenpainetta alentavan lääkkeen annosta säädettävä tarvittaessa.
- Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet, mukaan lukien suuret asetyylisalisyylihappoannokset): Kun ACE:n estäjiä käytetään samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden (kuten asetyylisalisyylihappo tulehdusta ehkäisevillä annoksilla, COX-2 estäjät ja ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet) kanssa, niiden verenpainetta laskeva vaikutus voi heikentyä. ACE:n estäjien ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä, mikä voi ilmetä munuaisten akuuttina vajaatoimintana ja seerumin kaliumpitoisuuden nousuna erityisesti potilailla, joilla on jo aikaisemmin todettu munuaisten vajaatoiminta. Yhdistelmää tulee käyttää varoen, erityisesti iäkkäille potilaille. Potilaiden riittävästä nesteystyksestä tulee huolehtia, ja munuaisten toiminnan seuranta tulee harkita samanaikaisen hoidon aloituksen jälkeen ja säännöllisesti hoidon aikana.

Samanaikainen käyttö, joka vaatii huolellisuutta

- Imipramiinin kaltaiset trisykliset masennuslääkkeet, neuroleptit: Verenpainetta alentava vaikutus ja ortostaattisen hypotension riski lisääntyvät (additiivinen vaikutus).

Perindopriilin liittyvät

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

Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkkeineet

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

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista:

- Aliskireeni: Hyperkalemian, munuaistoiminnan heikkenemisen ja kardiovaskulaarisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden suurenemisen riski potilailla, joilla on diabetes tai heikentynyt munuaistoiminta.
- Kehonulkoiset hoidot: Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa, kuten dialyysi tai hemofiltratio tiettyjen high-flux -kalvojen kanssa (esim. polyakrylonitrilikalvot) ja LDL-afereesi dekstraanisulfaatin kanssa, koska vaikeiden anafylaktisten reaktioiden riski on lisääntynyt (ks. kohta 4.3). Jos tällaisia hoitoja tarvitaan, on harkittava toisentyypisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.
- Sakubitriili/valsartaani: 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).

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

- Aliskireeni: Hyperkalemian, munuaistoiminnan heikkenemisen ja kardiovaskulaarisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden suurenemisen riski muilla potilailla kuin niillä, joilla on diabetes tai heikentynyt munuaistoiminta (ks. kohta 4.4).
- Samanaikainen hoito ACE:n estäjällä ja angiotensiinireseptorin salpaajalla: Kirjallisuudessa on raportoitu, että ACE:n estäjällä ja angiotensiinireseptorin salpaajalla annettavan samanaikaisen hoidon yhteydessä esiintyy enemmän hypotensiota, pyörtymisiä, hyperkalemiaa ja munuaistoiminnan heikkenemistä (mukaan lukien akuuttia munuaisten vajaatoimintaa) kuin käytettäessä vain yhtä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavaa lääkeainetta, silloin kun potilaalla on diagnosoitu aterosklerootinen sairaus, sydämen vajaatoiminta tai diabetes, johon liittyy pääte-elinvaurio. Kaksoisesta (esim. yhdistämällä ACE:n estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaaja) pitäisi käyttää vain yksittäistapauksissa ja munuaistoimintaa, kaliumarvoa ja verenpainetta on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).
- Estramustiini: Haittavaikutusten, kuten angioneuroottisen edeeman (angioedeeman), riskin suureneminen
- Kaliumia säästävät diureetit (spironolaktoni, triamtereeni, yksin tai yhdistelmänä), kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet: ACE:n estäjät vähentävät diureettien aiheuttamaa kaliumhukkaa. Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin perindopriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa. Kaliumia säästävät diureetit (esim. spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet voivat lisätä kaliumpitoisuutta seerumissa huomattavasti (jopa johtaa kuolemaan). Hoidossa on oltava varovainen myös, jos perindopriilin kanssa samanaikaisesti käytetään muita lääkkeitä, jotka suurentavat seerumin kaliumpitoisuutta, kuten 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 tarpeen todetun hypokalemian korjaamiseksi, tällaisia lääkeyhdistelmiä on käytettävä varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta ja EKG:tä on seurattava tiheästi.
- Kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli): Potilailla, jotka ottavat samanaikaisesti kotrimoksatsolia (trimetopriimia/sulfametoksatsolia), voi olla suurentunut hyperkalemian riski (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö, joka vaatii erityistä huolellisuutta:

- Diabeteslääkkeet (insuliini, hypoglykeemiset sulfonamidit): Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että ACE:n estäjien ja diabeteslääkkeiden (insuliinien, suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden) samanaikainen anto saattaa voimistaa verensokeripitoisuutta alentavaa vaikutusta ja siten aiheuttaa hypoglykemiariskin. Tämän ilmiön kehittyminen näytti olevan todennäköisempää yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina ja munuaisten vajaatoimintapotilailla.
- Kaliumia säästämättömät diureetit: ACE:n estäjähoidon aloittaminen voi alentaa verenpainetta liikaa diureettihoitoa saavilla potilailla, etenkin niillä, joilla nestetilavuus on pienentynyt ja/tai joilla on natriumvajetta. Verenpainetta liiallisesti alentavien vaikutusten riskiä voidaan pienentää lopettamalla diureetin käyttö ja lisäämällä potilaan nestetilavuutta tai suolansaantia ennen kuin perindopriilihoito aloitetaan pienellä, asteittain suurennettavalla annoksella.
Valtimoverenpainetaudissa, jossa aiempi diureettihoito on saattanut aiheuttaa natriumvajeen/nestetilavuuden pienenemistä, on joko lopetettava diureettihoito ennen ACE:n estäjän aloitusta, minkä jälkeen kaliumia säästämättömän diureetin käyttö voidaan aloittaa uudelleen, tai aloitettava ACE:n estäjähoito pienellä, asteittain suurennettavalla annostuksella.
Diureetilla hoidetussa kongestiivisessa sydämen vajaatoiminnassa ACE:n estäjähoito on aloitettava hyvin pienellä annostuksella, mahdollisesti vasta kun hoidossa käytettävän kaliumia säästämättömän diureetin annostusta on pienennetty.
Munuaistoimintaa (kreatiniiniarvoa) on aina seurattava ACE:n estäjähoidon ensimmäisten viikkojen aikana.
- Kaliumia säästävät diureetit (eplerenoni, spironolaktoni): Kun eplerenoni- tai spironolaktoniannos on 12,5–50 mg/vrk ja ACE:n estäjäannos on pieni: Hoidettaessa NYHA-luokan II–IV sydämen vajaatoimintaa, jossa ejektiofraktio on < 40 % ja jota on aiemmin hoidettu ACE:n estäjillä ja loop-diureeteilla, on olemassa mahdollisesti kuolemaan

johtavan hyperkalemian riski, erityisesti jos tällaisten lääkkeiden yhdistelmäkäyttöä koskevia suosituksia ei noudateta.

Ennen tällaisen yhdistelmähoidon aloittamista on tarkistettava, ettei potilaalla ole hyperkalemiaa ja munuaisten vajaatoimintaa. Veren kalium- ja kreatiniinipitoisuuksi on suositeltavaa seurata tarkoin aluksi kerran viikossa ensimmäisen hoitokuukauden ajan ja sitten kerran kuukaudessa.

- Rasekadotriili: ACE:n estäjien (esim. perindopriilin) tiedetään aiheuttavan angioedeemaa. Tämä riski saattaa olla suurempi, jos samanaikaisesti käytetään rasekadotriilia (akuutin ripulin hoitoon käytettävää lääkettä).
- mTOR-kinaasin estäjät (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi): mTOR-kinaasin estäjiä samanaikaisesti käyttävillä potilailla saattaa olla lisääntynyt angioedeeman riski (ks. kohta 4.4)

Samanaikainen käyttö, joka vaatii huolellisuutta:

- Verenpainetta alentavat lääkeaineet ja vasodilataattorit: Näiden lääkeaineiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä perindopriilin verenpainetta alentavia vaikutuksia. Samanaikainen käyttö nitroglyseriinin ja muiden nitraattien tai muiden vasodilataattoreiden kanssa saattaa alentaa verenpainetta entisestään.
- Allopurinoli, sytostaatit tai immunosuppressiiviset lääkkeet, systeemiset kortikosteroidit tai prokaiiniamidi: ACE:n estäjien samanaikainen käyttö voi lisätä leukopenian riskiä.
- Anestesia-aineet: ACE:n estäjät voivat tehostaa tiettyjen anestesia-aineiden hypotensiivista vaikutusta.
- Kulta: Nitroidisia reaktioita (oireita ovat kasvojen punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja hypotensio) on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, jotka saavat hoitoa kultainjektioilla (natriumaurotiomalaatti) ja samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa, kuten perindopriilia.
- Gliptiinit (linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini): Samanaikaista ACE:n estäjähoitoa saavalla potilaalla on suurentunut riski saada angioedemaa, koska gliptiini vähentää dipeptidyylipeptidaasi IV:n (DPP-IV) aktiivisuutta.
- Sympatomimeetit: Sympatomimeetit saattavat vähentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavia vaikutuksia.
- Siklosporiini: ACE:n estäjien ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.
- Hepariini: ACE:n estäjien ja hepariinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

Indapamidiin liittyvät

Samanaikainen käyttö, joka vaatii erityistä huolellisuutta:

- Kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsades de pointes*) aiheuttavat lääkkeet: Hypokalemiariskin vuoksi indapamidin käytössä on noudatettava varovaisuutta yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa. Tällaisia lääkkeitä ovat esim.: ryhmän IA rytmihäiriölääkkeet (kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi); ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (amiodaroni, dofetilidi, ibutilidi, bretyliumi, sotaloli); tietyt neuroleptit (klooripromatsiini, syamematsiini, levomepromatsiini, tioridatsiini, trifluoperatsiini); bentsamidit (amisulpridi, sulpridi, sultopridi, tiapridi); butyrofenonit (droperidoli, haloperidoli); muut neuroleptit (pimotsidi); muut lääkeaineet, kuten bepridiili, sisapridi, difemaniili, suonensisäinen erytromysiini, halofantriini, misolastiini, moksifloksasiini, pentamidiini, sparfloksasiini, suonensisäinen vinkamiini, metadoni, astemitsoli, terfenadiini. Alhaisen kaliumpitoisuuden ehkäisy ja korjaaminen sekä tarvittaessa QT-ajan seuraaminen on suositeltavaa.
- Kaliumia säästävät lääkkeet (laskimonsisäinen amfoterisiini B, systeemisesti käytettävät glukokortikoidit ja mineralokortikoidit (systemisesti annettuna), tetrakosaktidi, suolta stimuloivat laksatiivit): Hypokalemian riski lisääntyy (additiivinen yhteisvaikutus). Kaliumtasoa on seurattava ja korjattava tarvittaessa. Erityistä harkintaa vaaditaan tapauksissa, joissa potilas käyttää sydänglykosideja. Laksatiiveina tulisi käyttää valmisteita, jotka eivät stimuloi suolta.
- Sydänglykosidit: Hypokalemia lisää sydänglykosidien toksisia vaikutuksia. Kaliumtasoa ja EKG:tä on seurattava ja hoitoa ja sen tarvetta on tarvittaessa arvioitava uudelleen.

Samanaikainen käyttö, joka vaatii huolellisuutta:

- Metformiini: Diureettien (etenkin loop-diureetteihin) aiheuttama toiminnallinen munuaisten vajaatoiminta lisää metformiinista johtuvan laktaattiasidoosin riskiä. Metformiinia ei pidä käyttää, jos plasman kreatiniinipitoisuus ylittää tason 15 mg/l (135 mikromol/l) miehillä tai 12 mg/l (110 mikromol/l) naisilla.
- Jodipitoiset varjoaineet: Diureettien aiheuttaman nestevajeen yhteydessä akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski on tavallista suurempi, etenkin jos käytetään suuria määriä jodipitoisia varjoaineita. Potilaan nestetasapainoa on korjattava ennen jodipitoisen varjoaineen antamista.
- Kalsium(suolat): Riski hyperkalsemialle johtuen kalsiumin vähentyneestä erittymisestä virtsaan.
- Siklosporiini, takrolimuusi: Seerumin kreatiniinipitoisuudet saattavat suurentaa myös ilman muutoksia veren siklosporiinipitoisuuksissa. Näin voi käydä vaikka suola- tai nestevajetta ei olisi.
- Kortikosteroidit, tetrakosaktidi (systeeminen anto): Verenpainetta alentavan vaikutuksen väheneminen (kortikosteroidien aiheuttama suola- ja nesteretentio).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ottaen huomioon yhdistelmävalmisteen erillisten ainesosien vaikutukset raskauteen ja imetykseen, Coprenessa-valmistetta ei suositella käytettäväksi ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Coprenessa-valmisteen käyttö raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana on vasta-aiheinen. Coprenessa-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana. Tämän vuoksi tulee päättää lopetetaanko imetys vai lopetetaanko Coprenessa-valmisteen käyttö ottaen huomioon hoidon tärkeys äidille.

Raskaus

Perindopriiliin liittyvät

ACE:n estäjien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). ACE:n estäjien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumisen riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

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

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 and 4.4).

Indapamidiin liittyvät

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

Imetys

Coprenessa-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana.

Perindopriiliin liittyvät

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

Indapamidiin liittyvät

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

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Indapamidi on läheistä sukua tiatsididiureeteille, joiden imetyksenaikaiseen käyttöön tiedetään liittyneen maidonerityksen vähenemistä tai loppumista kokonaan. Indapamidi on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Sekä perindopriiliin että indapamidiin liittyvät

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikutukset, jotka liittyvät perindopriiliin, indapamidiin tai Coprenessa-yhdistelmävalmisteen käyttöön: Kummallakaan vaikuttavista aineista (ei monoterapiana eikä yhdistelmähoitonakaan) ei ole vaikutusta autolla ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Joillakin potilailla voi kuitenkin esiintyä yksilöllisiä reaktioita, jotka liittyvät verenpaineen alenemiseen, etenkin hoidon alussa ja yhdistelmähoidossa jonkun muun verenpainelääkkeen kanssa. Näiden reaktioiden seurauksena ajokyky ja koneidenkäyttökyky saattaa heikentyä.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Perindopriilin käyttö estää reniini-angiotensiini-aldosteroniakselin toimintaa ja pyrkii vähentämään indapamidin aiheuttamaa kaliumhukkaa.

Kuudella prosentilla Coprenessa 8 mg/2,5 mg -hoitoa saavista ilmenee hypokalemia (kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l).

Yleisimmin raportoidut havaitut haittavaikutukset ovat:

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

b. Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmennyt yhdistelmähoidon yhteydessä. Haittavaikutukset esitetään seuraavan yleisyysluokituksen mukaisesti:

- 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 (saatavissa oleva tieto eri riitä arviointiin)

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Esiintymistiheys	
		Perindopriili	Indapamidi
Infektiot	Riniitti	Hyvin harvinaiset	-
Veri ja imukudos	Eosinofilia	Melko harvinaiset*	-
	Agranulosytoosi (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Aplastinen anemia	-	Hyvin harvinaiset
	Pansytopenia	Hyvin harvinaiset	-
	Leukopenia	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Neutropenia (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	-
	Hemolyyttinen anemia	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Trombosytopenia (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (pääasiassa ihoon liittyvät reaktiot henkilöillä, joilla on taipumusta allergisiin ja astmaattisiin reaktioihin)	-	Yleiset
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	Melko harvinaiset*	-
	Hyperkalemia, joka korjaantuu hoidon loputtua (ks. kohta 4.4)	Melko harvinaiset*	-
	Hyponatremia (ks. kohta 4.4)	Melko harvinaiset*	Tuntematon
	Hyperkalsemia	-	Hyvin harvinaiset
	Kaliumhukka hypokalemian yhteydessä, erityisen vakava tietyille suurelle riskin ryhmille (ks. kohta 4.4)	-	Tuntematon
Psyykkiset häiriöt	Mielialan muutokset	Melko harvinaiset	-
	Unihäiriö	Melko harvinaiset	-
	Sekavuus	Hyvin harvinaiset	-
Hermosto	Heitehuimaus	Yleiset	-
	Päänsärky	Yleiset	Harvinaiset
	Parestesia	Yleiset	Harvinaiset
	Makuhäiriö	Yleiset	-
	Uneliaisuus	Melko harvinaiset*	-
	Pyörtyminen	Melko harvinaiset*	Tuntematon
	Aivohalvaus, joka saattaa suuren riskin potilailla johtua verenpaineen liiallisesta alenemisesta (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	-
	Hepaattisen enkefalopatian kehittymisriski maksan vajaatoimintapotilaille (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	-	Tuntematon
Silmät	Näkökyvyn heikkeneminen	Yleiset	Tuntematon
	Myopia (ks. kohta 4.4)	-	Tuntematon
	Näön sumeneminen	-	Tuntematon
	Akuutti ahdaskulmaglaukooma	-	Tuntematon

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

	Pemfigoidi	Melko harvinaiset*	-
	Psoriaasin paheneminen	Harvainen*	-
	<i>Erythema multiforme</i>	Hyvin harvinaiset	-
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	-	Hyvin harvinaiset
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä	-	Hyvin harvinaiset
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskrampit	Yleiset	-
	Jo olemassa olevan akuutin yleistyneen punahukan (<i>lupus erythematosus disseminatus</i>) paheneminen	-	Tuntematon
	Nivelkipu	Melko harvinaiset*	-
	Lihaskipu	Melko harvinaiset*	-
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinaiset	-
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriö	Melko harvinaiset	-
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Heikkous	Yleiset	-
	Rintakipu	Melko harvinaiset*	-
	Huonovointisuus	Melko harvinaiset*	-
	Ääreisturvotus	Melko harvinaiset*	-
	Kuume	Melko harvinaiset*	-
	Väsymys	-	Harvinaiset
Tutkimukset	Veren ureapitoisuuden suureneminen	Melko harvinaiset*	-
	Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Melko harvinaiset*	-
	Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen	Harvinaiset	-
	Maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen	Harvinaiset	Tuntematon
	Hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen ja hematokriittiarvon pieneneminen (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	-
	Verensokeripitoisuuden suureneminen	-	Tuntematon
	Veren virtsahappopitoisuuden suureneminen	-	Tuntematon
	QT-ajan piteneminen EKG:ssä (ks. kohdat 4.4 and 4.5)	-	Tuntematon
Vammat ja myrkytykset	Kaatuminen	Melko harvinaiset*	-

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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. Tarvittaessa voidaan antaa isotonista suolaliuosta 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: ACE:n estäjät, yhdistelmävalmisteet, perindopriili ja diureetit, ATC-koodi: C09BA04

Coprenessa on perindopriilin *tert*-butyyliamiinisulolan (ACE:n estäjä) ja indapamidin (klorosulfamoyylidiureetti) yhdistelmävalmiste. Lääkkeen farmakologiset ominaisuudet muodostuvat kummankin komponentin erillisistä ominaisuuksista ja lisäksi näiden aineiden additiivisesta, synergistisestä yhteisvaikutuksesta.

Farmakologinen vaikutusmekanismi

Coprenessa-valmisteeseen liittyvät

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

Perindopriiliin liittyvät

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset:

Tästä seuraa:

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu:

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

Myös rasiitustestitulokset paranevat.

Indapamidiin liittyvät

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

Verenpainetta alentavan vaikutusmekanismin erityispiirteet

Coprenessa-valmisteeseen liittyvät

Coprenessa-valmiste alentaa annoksesta riippuvaisesti verenpainetautiä sairastavien diastolista ja systolista valtimopainetta riippumatta potilaan iästä tai siitä, onko potilas makuullaan tai seisaallaan.

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

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

Hoidon päättyessä vasemman sydänkammion painoindeksi oli pienentynyt huomattavasti enemmän perindopriiliin ja indapamidin yhdistelmää saaneessa ryhmässä (-10,1 g/m²) kuin enalapriilia saaneessa ryhmässä (-1,1 g/m²) kaikissa satunnaistetuissa potilasjoukoissa. Vasemman sydänkammion painoindeksin muutoksen ero ryhmien välillä oli -8,3 (luottamusväli 95 % (-11,5, -5,0), p < 0,0001).

Parempi teho saadaan sydänkammion painoindeksiin 8 mg perindopriili-*tert*-butyyliamiini/2,5 mg indapamidi -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 perindopriiliin ja indapamidin yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Perindopriiliin liittyvät

Farmakodynaamiset vaikutukset

Perindopriili tehoa verenpainetaudin kaikkiin vaikeusasteisiin: lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan. Systolisen ja diastolisen valtimopaineen aleneminen havaittiin riippumatta siitä, oliko potilas makuullaan vai seisaallaan. Verenpainetta alentava vaikutus kerta-annoksen jälkeen on huipussaan 4-6 tunnin kuluttua ja 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.

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

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

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

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Sen verenpainetta alentava vaikutus on suhteessa valtimoiden komplianssin paranemiseen sekä kokonaisvastuksen ja pikkuvaltimoiden ääreissuonten vastuksen vähenemiseen. Indapamidi vähentää vasemman kammion hypertrofiaa. Kun tiatsididiureetin ja tiatsidisukuisen diureetin suositusannos ylitetään, verenpainetta alentava vaikutus saavuttaa tasannevaiheen, kun taas haittavaikutukset lisääntyvät entisestään. Jos hoito on tehoton, annosta ei saa suurentaa.

Lisäksi on osoitettu, että verenpainetautiä sairastaville annettu lyhytkestoinen, keskipitkä ja pitkäkestoinen indapamidihoito:

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

Käyttö pediatriisille potilaille

Tietoja Coprenessa-valmisteen käytöstä lapsille ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokineetikka

Coprenessa-valmisteseen 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 annettuna perindopriili imeytyy nopeasti ja huippupitoisuus saavutetaan tunnin kuluessa. Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on yksi tunti.

Biotransformaatio

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

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Perindopriiliannoksen ja plasman altistuksen välisen suhteen on osoitettu olevan suora.

Jakautuminen

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

Eliminaatio

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

Erytisryhmät

lääkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Mahdollinen dialyysihoito

Perindopriilaatin puhdistuma dialyysissä on 70 ml/min.

Maksakirroosi

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 ja 24 tuntia (keskiarvo 18 tuntia). Toistuvasta annosta ei seuraa lääkeaineen kertymistä elimistöön. Lääkeaine eliminoituu pääasiassa virtsan (70 % annoksesta) ja ulosteiden (22 %) kautta vaikuttamattomina metaboliitteina.

Erytisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettiset ominaisuudet eivät muutu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Coprenessa-yhdistelmävalmiste on hieman toksisempi kuin sen sisältämät yksittäiset komponentit. Rotilla munuaisvaikutukset eivät kuitenkaan näytä voimistuvan. Tutkimuksissa lääkeaineyhdistelmä aiheutti kuitenkin ruoansulatuskanavaan liittyviä haittoja koirille, ja emoon kohdistuvat toksiset vaikutukset näyttivät voimistuneen rotilla (perindopriiliin verrattuna). Nämä haittavaikutukset esiintyivät kuitenkin annoksilla, jotka olivat selvästi suositeltuja hoitoannoksia suuremmat. Perindopriililla ja indapamidilla erikseen tehdyt prekliiniset tutkimukset eivät osoittaneet genotoksisia, karsinogeenisiä eikä teratogeenisiä vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumvetykarbonaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkauksessa (PVC/PE/PVDC/Al) on 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 tai 100 tablettia pakattuna koteloon. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle.

Ei erityisvaatimuksia.
Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
118 72 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

28464

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 15.2.2011
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 09.10.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.8.2020