

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Coprenessa 4 mg/1,25 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen tabletti sisältää:

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi

Jokainen tabletti sisältää 67,48 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Soikea, valkoinen, hieman kaksoiskupera reunoistaan viistottu tabletti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4):

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

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

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

Potilaan tilan seurantaan tulee kuulua tiiviit seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuuksien mittaukset

(esim. joka toinen kuukausi).

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

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

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

Pediatriiset potilaat:

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

Iäkkäät potilaat:

Ennen hoidon aloitusta on tarkastettava potilaan verenpainevaste ja munuaisten toiminta.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Perindopriiliin liittyvät:

- Yliherkkyys perindopriilille tai muille ACE:n estäjille;
- Aiemman ACE:n estäjähoidon yhteydessä esiintynyt angioedeema (Quincken edeema);
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema;
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6);
- Coprenessa 4 mg/1,25 mg -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1);
- Samanaikainen käyttö sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Coprenessa 4 mg/1,25 mg -hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).
- Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa (ks. kohta 4.5)
- Merkittävä ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma (ks. kohta 4.4).

Indapamidiin liittyvät:

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

Sekä perindopriiliin että indapamidiin liittyvät:

- Yliherkkyys kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

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

- dialyysipotilaille
- potilaille, joilla on hoitamaton sydämen dekompenaatio.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityisvaroitukset

Litium

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

Perindopriiliin liittyvät

Neutropenia/Agranulosytoosi/Trombositopenia/Anemia

Neutropeniaa/agranulosytoosia, trombositopeniaa ja anemiaa on raportoitu ACE:n estäjiä saaneilta potilailta. Jos munuaistoiminta on normaali eikä muita komplisoivia tekijöitä ole, neutropeniaa ilmenee vain harvoin. Perindopriilin käytössä on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on verisuonten kollageenisairaus, immunosuppressantti-, allopurinoli- tai prokaiinamidilääkitys 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 infektoihin viittaavista oireista (esim. kurkkukivusta tai kuumeesta) (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Renovaskulaarinen hypertensio

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

Yliherkkyys/Angioedeema

Kasvojen, raajojen, huulten, kielen, äänielinten ja/tai kurkunpään angioedeemaa on raportoitu ilmenneen harvoin ACE:n estäjähoitoa, myös perindopriilia, saaneille potilaille. 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 erotusdiagnostiikkaan.

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitriliia 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

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. Näiltä reaktioilta on välttytty keskeyttämällä ACE:n estäjähoito ennen kutakin afereesia.

Hemodialyysipotilaat

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

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 estäjiä 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

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 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 aloittamaan uudelleen joko pienellä annoksella tai vain yhdellä vaikuttavalla aineella.

Näiden potilaiden kalium- ja kreatiniinipitoisuuksia on seurattava tihein väliajoin tavallisen seurannan yhteydessä: hoidon kestänyt kaksi viikkoa ja tämän jälkeen kahden kuukauden välein, kun hoitotasapaino on hyvä. Munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu erityisesti potilailta, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta tai perussairautena jokin munuaistoiminnan häiriö, mukaan lukien munuaisvaltimostenosi.

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

Hypotensio ja häiriöt neste- ja elektrolyyttitasapainossa

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

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

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

Kalium

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

Apuaineisiin liittyvät erityisvaroitukset

Laktoosi

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

Natrium

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

Perindopriiliin liittyvät

Yskä

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

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

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

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

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

Iäkkäät

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

Potilaat, joilla on ateroskleroosi

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

Renovaskulaarinen hypertensio

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

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

Sydämen vajaatoiminta/vaikea sydämen vajaatoiminta

Jos potilaalla on vaikea sydämen vajaatoiminta (luokka IV), hoito on aloitettava lääkärin valvonnassa ja

tavallista pienemmällä aloitusannoksella. Sepelvaltimotautia sairastavien hypertensiopotilaiden beetasalpaajahoidoa ei pidä lopettaa, vaan ACE:n estäjä lisätään beetasalpaajan rinnalle.

Diabetespotilaat

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

Aiemmin peroraalista diabeteslääkitystä tai insuliinia käyttäneiden diabetespotilaiden verensokeria on

seurattava tarkoin ACE:n estäjähoidon ensimmäisen kuukauden aikana.

Etnisten ryhmien väliset erot

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

Aortan tai mitraaliläpän ahtauma/hypertrofinen kardiomyopatia

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

Maksan vajaatoiminta

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

Hyperkalemia

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

Indapamidiin liittyvät

Neste- ja elektrolyyttitasapaino

Natriumarvot

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

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

Kaliumarvot

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

Pidentynyt QT-aika

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

Näissä tapauksissa on tarpeen seurata kaliumarvoja tiheämmin. Plasman kaliumarvot on syytä mitata ensimmäisen kerran hoidon alkua seuraavalla viikolla. Jos kaliumarvojen todetaan olevan matalat, ne on korjattava.

Kalsiumarvot

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

Veren glukoosi

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

Virtsahappo

Hyperurikemiapotilaiden riski kihti-kohtauksille voi olla suurentunut.

Munuaisten toiminta ja diureetit

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

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

missä: Ikä on vuosina

Paino on kilogrammoina

Plasman kreatiniini on mikromol/l

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

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

Urheilijat

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

Suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja toissijainen ahdaskulmaglaukooma

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sekä perindopriiliin että indapamidiin liittyvät:

Yhteiskäyttöä ei suositella:

Litium

ACE:n estäjien ja litiumin samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu korjautuvaa seerumin litiumtason nousua ja toksisuutta. 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 (ks. kohta 4.4).

Yhteiskäyttö, joka vaatii erityistä huolellisuutta:

Baklofeeni

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

Ei-steroidiset anti-inflammatoriset lääkkeet (NSAID) (suuret asetyylisalisyylihapoannokset mukaan lukien)

Kun ACE:n estäjä annetaan samanaikaisesti ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (esim. asetyylisalisyylihapon tulehdusta estävien annosten, COX-2-estäjien ja ei-selektiivisten NSAIDien) kanssa, verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä. ACE:n estäjien samanaikainen käyttö NSAIDien kanssa saattaa johtaa munuaisten toiminnan heikkenemisen riskin suurenemiseen, myös mahdolliseen äkilliseen munuaisten vajaatoimintaan ja seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen, etenkin potilailla, joiden munuaisten toiminta on jo ennestään heikko. Tällaista yhdistelmää on käytettävä varoen etenkin iäkkäiden potilaiden hoidossa. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaisten toiminnan seuranta on harkittava samanaikaisen hoidon aloittamisen yhteydessä sekä ajoittain sen jälkeen.

Yhteiskäyttö, joka vaatii huolellisuutta:

Imipramiinin kaltaiset (trisykliset) masennuslääkkeet, neuroleptit

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

Perindopriiliin liittyvät

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

Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkeaineet

Tietyt lääkeaineet tai lääkeaineryhmät saattavat lisätä hyperkalemian ilmenemistä: aliskireeni, kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat,

NSAIDit, hepariinit, immunosuppressiiviset lääkeaineet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi. Näiden lääkeaineiden yhdistelmä suurentaa hyperkalemian riskiä.

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista:

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

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

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

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

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

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

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

Kaliumia säästävät diureetit (spironolaktoni, triamtereeni, yksin tai yhdistelmänä), kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet: ACE:n estäjät vähentävät diureettien aiheuttamaa kaliumhukkaa. Vaikka seerumin kaliumpitoisuus pysyy tavallisesti normaalirajoissa, joillakin perindopriilihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa. Kaliumia säästävät diureetit (esim. spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet voivat lisätä kaliumpitoisuutta seerumissa huomattavasti (jopa johtaa kuolemaan). Hoidossa on oltava varovainen myös, jos perindopriilin kanssa samanaikaisesti käytetään muita lääkeaineita, 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 (trimetopriimiä/sulfametoksatsolia), voi olla suurentunut hyperkalemian riski (ks. kohta 4.4).

Yhteiskäyttö, 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 kongestiivisessä 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 ektiofraktio on < 40 % ja jota on aiemmin hoidettu ACE:n estäjillä ja loop-diureeteilla, on olemassa mahdollisesti kuolemaan johtavan hyperkalemian riski, erityisesti jos tällaisten lääkkeiden yhdistelmäkäyttöä koskevia suosituksia ei noudateta.

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

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

Rasekadotriili

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

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

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

Yhteiskäyttö, joka vaatii huolellisuutta:

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

Allopurinoli, sytostaatit tai immunosuppressiiviset lääkkeet, systeemiset kortikosteroidit tai prokaiiniamidi

Samanaikainen ACE:n estäjien käyttö voi johtaa leukopenian riskin suurenemiseen.

Anesteetit

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

Kulta

Nitritoidireaktioita (oireina mm. kasvojen punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja hypotensio) on raportoitu harvoin potilailla, jotka saavat samanaikaista kulta hoitoa (natriumaurotiomalaattia)

injektiona ja ACE:n estäjiä, kuten perindopriilia.

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

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

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

Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö

Kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) aiheuttavat lääkkeet

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

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

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

Sydänglykosidit

Matala kaliumpitoisuus edistää sydänglykosidien haittojen ilmenemistä.

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

Yhteiskäyttö, joka vaatii huolellisuutta:

Metformiini

Metformiinista aiheutuva laktaattiasidoosi, joka johtuu mahdollisesta munuaisten toiminnallisesta vajaatoiminnasta, liittyy diureetteihin, etenkin loopdiureetteihin.

Metformiinia ei saa käyttää, jos plasman kreatiniiniarvot ylittävät miehillä 15 mg/l (135 mikromol/l) ja naisilla 12 mg/l (110 mikromol/l).

Jodipitoiset varjoaineet

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

Kalsium(suolat)

Kalsiumpitoisuuden suurenemisen riski, koska kalsiumin erittyminen virtsaan vähenee.

Siklosporiini, takrolimuusi

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

Raskaus

Perindopriiliin liittyvät:

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

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

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Indapamidiin liittyvät:

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

Imetys

Coprenessa-valmistetta ei 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 keskosenä 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 näiden yhdistelmän käyttöön:

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

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Yleisimmin raportoidut havaitut haittavaikutukset ovat:

- perindopriiliin liittyvät: heitehuimaus, päänsärky, parestesia, makuhäiriö, näkökyvyn heikkeneminen, kiertoahuimaus, tinnitus, hypotensio, yskä, hengenahdistus, vatsakipu, ummetus, dyspepsia, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, kutina, ihottuma, 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 perindopriilin ja indapamidin yhdistelmähoiton 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	-
	Hemolyytinen 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 ravitus	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 suuren 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*	-
	Takykardia	Melko harvinaiset*	-
	Angina pectoris (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	-

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

sidekudos	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*	-
	Väsytys	-	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 estäjähoidon, myös perindopriilihoidon, liittyvä haittavaikutus.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: perindopriili ja diureetit
ATC-koodi: C09BA04

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

Farmakologinen vaikutusmekanismi

Coprenessa -tabletteihin liittyvät

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

Perindopriiliin liittyvät

Vaikutusmekanismi

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

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Perindopriili vähentää sydämen työtä:

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

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu, että:

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

Rasituskokeen tulokset ovat myös parantuneet.

Indapamidiin liittyvät

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

Verenpainetta alentavan vaikutusmekanismin erityispiirteet

Coprenessa-valmisteeseen liittyvät

Verenpainepotilaiden iästä riippumatta Coprenessa-valmisteella on annoksesta riippuvainen, diastolista ja systolista valtimopainetta alentava vaikutus sekä makuu- että pystyasennossa. Verenpainetta alentava vaikutus kestää 24 tuntia. Verenpaineen aleneminen ilmenee alle kuukaudessa, eikä toleranssia lääkkeelle kehity. Hoidon lopettamisella ei ole rebound-vaikutusta. Kliinisissä tutkimuksissa perindopriilin ja indapamidin samanaikainen anto sai aikaan verenpainetta alentavan vaikutuksen, joka oli suurempi kuin vaikuttavista aineista erikseen käytettäessä. Pieniannoksisen perindopriili/indapamidi-yhdistelmän mahdollisia vaikutuksia sydän- ja verisuonitauteihin sairastuvuuteen tai näiden sairauksien aiheuttamaan kuolleisuuteen ei ole tutkittu.

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

Teho vasemman sydänkammion painoindeksiin oli parempi Preterax- ja Coversyl Comp -valmisteille hyväksytyä annostusta suuremmilla perindopriilin ja indapamidin yhdistelmän annoksilla. Verenpaineen osalta eri hoitoryhmiin satunnaistettujen potilasjoukkojen välisen keskimääräisen eron arvioitiin olevan systolisessa verenpaineessa -5,8 mmHg (luottamusväli 95 % (-7,9; -3,7), p < 0,0001) ja diastolisessa verenpaineessa -2,3 mmHg (luottamusväli 95 % (-3,6; -0,9), p = 0,0004), jolloin muutos oli suurempi perindopriilin ja indapamidin yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Perindopriiliin liittyvät

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Hoidon keskeyttäminen ei aiheuta rebound-ilmiötä.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesta 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

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

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

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

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

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

Käyttö pediatrialle potilaille

Tietoja Coprenessa-valmisteen käytöstä lapsille ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Coprenessa-tabletteihin liittyvät

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

Perindopriiliin liittyvät

Imeytyminen ja biologinen hyötyosuus

Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen perindopriili imeytyy nopeasti ja maksimipitoisuus saavutetaan tunnin kuluttua annoksesta. Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on yksi tunti.

Biotransformaatio

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

Koska ruoka vähentää perindopriilaatin muodostumista ja siten lääkkeen biologista hyväksikäytettävyyttä, olisi perindopriili-*tert*-butyyliamiinisulaa sisältävä lääke otettava kerran vuorokaudessa, aamuisin ennen aamupalaa.

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

Jakautuminen

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

Eliminaatio

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

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Mahdollinen dialyysihoito

Dialyysin yhteydessä perindopriilaatin puhdistuma on 70 ml/min.

Maksakirroosi

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

Indapamidiin liittyvät

Imeytyminen

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

Jakautuminen

79 % sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei muuta tämän lääkeaineen farmakokinetiikkaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosimonohydraatti
Natriumvetykarbonaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle.

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23714

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.02.2008/28.7.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.8.2020