

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.4)

Ennen hoidon aloitusta on tarkastettava potilaan verenpainevaste ja munuaisten toiminta.

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Perindopriiliin liittyvät:

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

Indapamidiin liittyvät:

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

Perindopriil/Indapamid Sandoziin liittyvät

- Yliherkkyys kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

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

- Dialyysipotilaat
- Potilaat, joilla on hoitamaton sydämen vajaatoiminnan dekompensoitotila

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityisvaroitukset

Perindopriiliin ja indapamidiin liittyvät

Litium

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

Perindopriiliin liittyvät:

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

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

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

Kaliumia säästävät lääkevalmisteet, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet

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

Neutropenia/agranulosytoosi, trombosytopenia/anemia

Neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa on raportoitu ACE:n estäjiä saaneilta potilailta. Jos munuaistoiminta on normaali eikä muita komplisoivia tekijöitä ole, neutropeniaa ilmenee vain harvoin. Perindopriilin käytössä on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on verisuonten kollageenisairaus, immunosuppressantti-, allopurinoli- tai 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 infektiioon 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 molemmipuolinen munuaisvaltimostenoosi tai ainoan toimivan munuaisen valtimostenoosi (ks. kohta 4.3). Diureettilääkitys voi pahentaa tilannetta. Munuaisten vajaatoimintaa, johon liittyy vain lieviä muutoksia seerumin kreatiinissa, saattaa ilmetä myös potilailla, joilla on yksipuolinen munuaisvaltimon ahtauma.

Yliherkkyys/angioedeema

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

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

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

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

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

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitriilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen Perindopril/Indapamid Sandoz annoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Perindopril/Indapamid Sandoz –hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriilia ja valsartaania sisältävän 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.

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

Anafylaktiset reaktiot siedätyshoidon aikana

Yksittäisiä pitkittyneitä, henkeä uhkaavia anafylaktisia reaktioita on raportoitu ACE:n estäjähoitoa saavilta potilailta, jotka ovat saaneet siedätyshoitoa mehiläisen tai ampiaisen pistoihin liittyvän allergian lievittämiseksi. ACE:n estäjien käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa allergisia siedätyshoitoa saavia potilaita ja käyttöä on vältettävä, jos potilas saa immunoterapiaa. Nämä reaktiot voidaan kuitenkin välttää keskeyttämällä ACE:n estäjähoito vähintään 24 tunniksi ennen hoitoa silloin, kun potilas tarvitsee sekä ACE:n estäjähoitoa että siedätyshoitoa.

Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin aikana

ACE:n estäjiä saaville potilaille kehittyy harvoin hengenvaarallisia anafylaktoidisia reaktioita dekstraanisulfaatilla 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 on harkittava toisenlaista dialyysikalvoa tai toiseen ryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.

Primaarinen aldosteronismi

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

Raskaus

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

Imetys

Perindopriilin käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

Indapamidiin liittyvät:

Hepaattinen enkefalopatia

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

Valoyliherkkyys

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

Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Perindopriiliin ja indapamidiin liittyvät:

Munuaisten vajaatoiminta

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

Jos hypertensiopotilaalla ei ole ennestään ilmeisiä munuaisvaurioita ja jos verikokeissa näkyy munuaisten vajaatoiminta, hoito voidaan joutua lopettamaan ja mahdollisesti aloitettamaan uudelleen joko pienellä annoksella tai vain yhdellä vaikuttavalla aineella.

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

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

Hypotensio ja vesi- ja elektrolyyttivajaus

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

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

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

Kalium

Perindopriilin ja indapamidin yhteiskäyttö ei estä hypokalemiaa etenkin diabeetikoilta eikä munuaisten vajaatoimintapotilailta. Kuten aina diureetin ja verenpainelääkkeen yhdistelmää käytettäessä, plasman kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti.

Apuaineita koskevat varoitukset

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

Perindopriiliin liittyvät:

Yskä

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

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

Iäkkäät potilaat

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

Ateroskleroosi

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

Renovaskulaarinen hypertensio

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

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

Sydämen vajaatoiminta / vaikea sydämen vajaatoiminta

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

Diabetespotilaat

Jos potilaalla on insuliiniriippuvainen diabetes (spontaani taipumus veren kaliumpitoisuuden suurenemiseen, hoito on aloitettava lääkärin valvonnassa ja tavallista pienemmällä aloitusannoksella. Aiemmin peroraalista diabeteslääkitystä tai insuliinia käyttäneiden diabetespotilaiden verensokeria on seurattava tarkoin ACE:n estäjähoidon ensimmäisen kuukauden aikana (ks. kohta 4.5).

Etnisten ryhmien väliset erot

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

Leikkaus/anestesia

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hypotensiota anestesian aikana, etenkin jos käytettävä anestesia-aine voi laskea verenpainetta. Jos mahdollista, pitkävaikutteisen ACE:n estäjän kuten perindopriilin käyttö on suositeltavaa lopettaa vuorokausi ennen leikkausta.

Aorttaläpän tai mitraaliläpän stenoosi / hypertrofinen kardiomyopatia

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

Maksan vajaatoiminta

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

Hyperkalemia

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

Indapamidiin liittyvät:

Neste- ja elektrolyytitasapaino

Natriumarvot

Nämä on tarkistettava ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisin väliajoin. Natriumpitoisuuden lasku voi olla aluksi oireeton ja sen vuoksi säännöllinen seuranta on välttämätöntä. Verikokeita on otettava useammin iäkkäillä ja kirroosia sairastavilta potilailta (ks. kohdat 4.8 ja 4.9). Kaikki diureettihoidot voivat aiheuttaa hyponatremiaa, ja seuraukset voivat joskus olla hyvin vakavat. Hyponatremia ja siihen liittyvä hypovolemia voivat aiheuttaa nestehukkaa ja ortostaattista hypotensiota. Samanaikainen kloridi-ionihukka saattaa aiheuttaa sekundaarisen kompensatorisen metabolisen alkaloosin. Tällaisen vaikutuksen ilmaantuvuus on vähäistä ja vaikeusaste on lievä.

Kaliumarvot

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

Näissä tapauksissa hypokalemia lisää sydänglykosidien sydäntoksisuutta ja sydämen rytmihäiriöiden vaaraa.

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

Näissä tapauksissa on tarpeen seurata kaliumarvoja tiheämmin. Plasman kaliumarvot on syytä mitata ensimmäisen kerran hoidon alkua seuraavalla viikolla.

Jos kaliumarvojen todetaan olevan matalat, ne on korjattava. Seerumin pienen magnesiumpitoisuuden yhteydessä havaittu hypokalemia ei välttämättä reagoi hoitoon, ellei seerumin magnesiumpitoisuutta korjata.

Plasman magnesiumpitoisuus

Tiatsidien ja niiden sukuisten diureettien, mukaan lukien indapamidin, on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mistä saattaa seurata hypomagnesemia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Kalsiumarvot

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

Verensokeriarvot

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

Virtsahappo

Hyperurikemiapotilaiden taipumus kihtikohtauksiin voi olla suurentunut.

Munuaisten toiminta ja diureetit

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

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

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

missä: ikä on vuosina

paino kilogrammoina

plasman kreatiniinipitoisuus mikromooleina/l.

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

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

Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sekä perindopriiliin ja indapamidiin liittyvät:

Seuraavien samanaikaista käyttöä ei suositella:

Litium

ACE:n estäjien ja litiumpitoisuuden samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Perindopriilin ja indapamidin yhdistelmää ei suositella käytettäväksi yhdessä litiumin kanssa, mutta jos tämän yhdistelmän käyttö on välttämätöntä, seerumin litiumpitoisuutta on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4).

Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

Baklofeeni

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

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID) (≥ 3 g/vrk asetyylisalisyylihappoannokset mukaan lukien)

Kun ACE:n 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.

Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

- Imipramiinin kaltaiset (trisykliset) masennuslääkkeet, neuroleptit

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

Perindopriiliin liittyvät:

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

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

- Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkevalmisteet

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

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

- Aliskireeni

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

- Kehonulkoiset hoidot

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

- Angioedeeman riskiä suurettavat lääkevalmisteet

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

Seuraavien samanaikaista käyttöä ei suositella:

- Aliskireeni

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

- ACE:n estäjän ja angiotensiinireseptorin salpaajan samanaikainen käyttö

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

- Estramustini

Haittatapahtumien, kuten angioedeeman, suurentunut riski.

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

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

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

Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

- Diabeteslääkkeet (insuliini, suun kautta otettavat hypoglykeemiset lääkkeaineet)

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

todennäköisempi yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana ja munuaisten vajaatoimintapotilailla.

- Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

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

- Kaliumia säästämättömät diureetit

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

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

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

- Kaliumia säästävät diureetit (eplerenoni, spironolaktoni)

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

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

- Siklosporiini

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

- Heparini

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

Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

- Verenpainelääkkeet ja vasodilataattorit

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

- Allopurinoli, sytostaatit, immunosuppressantit, systeemiset kortikosteroidit ja prokaiiniamidi

Samanaikainen ACE:n estäjien käyttö voi johtaa leukopenian riskin suurenemiseen (ks. kohta 4.4).

- Anesteetit

ACE:n estäjät voivat voimistaa tiettyjen anesteettien verenpainetta alentavaa vaikutusta (ks. kohta 4.4).

- Sympatomimeetit

Sympatomimeetit voivat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavia vaikutuksia.

- Kuluta

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

Indapamidiin liittyvät:

Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

- Kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) aiheuttavat lääkevalmisteet

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

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

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

- Digitalisvalmisteet

Hypokalemia ja/tai hypomagnesemia altistavat digitaalisen toksisille vaikutuksille. Kaliumpitoisuutta, magnesiumpitoisuutta ja EKG:tä on seurattava ja hoitoa on tarvittaessa harkittava uudelleen.

- Allopurinoli

Samanaikainen käyttö indapamidin kanssa voi suurentaa allopurinolin aiheuttamien yliherkkyyksireaktioiden ilmaantuvuutta.

Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

- Kaliumia säästävät diureetit (amiloridi, spironolaktoni, triamtereeni)

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

- Metformiini

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

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

- Jodia sisältävä varjoaine

Diureettien aiheuttaman nestevajeen yhteydessä akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski on suurentunut, etenkin jos käytetään suuria annoksia jodia sisältävää varjoainetta.

Potilaalle on annettava nesteytyshoitoa ennen jodia sisältävän valmisteiden antamista.

- Kalsium(suolat)

Kalsiumpitoisuuden suurenemisen riski, koska kalsiumin erittyminen virtsaan vähenee.

- Siklosporiini, takrolimuusi

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

- Kortikosteroidit, tetrakosaktidi (systeminen antoreitti)

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

Valmiste on vasta-aiheinen myös imetyksen aikana. Näin ollen Perindopril/Indapamid Sandozin käytön tärkeyttä imettävälle äidille on punnittava ja imettämisen lopettamista harkittava.

Raskaus

Perindopriiliin liittyvät:

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

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

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

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

Indapamidiin liittyvät:

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

Pitkäkestoinen altistuminen tiatsidivalmisteille kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi vähentää äidin plasmatilavuutta sekä kohdun ja istukan verenvirtausta, mikä voi aiheuttaa iskemiaa sikiölle ja istukalle sekä kasvun hidastumista.

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

Varmuuden vuoksi indapamidin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Perindopril/Indapamid Sandoz on vasta-aiheinen imetyksen aikana.

Perindopriiliin liittyvät:

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

Indapamidiin liittyvät:

Ei ole riittävästi tietoa indapamidin/metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Yliherkkyyttä sulfonamidijohdannaisille ja hypokalemiaa voi esiintyä. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

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

Indapamidi on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Sekä perindopriiliin ja indapamidiin liittyvät:

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Perindopriiliin, indapamidiin ja Perindopril/Indapamid Sandoziin liittyvät

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

Ajokyky tai koneiden käyttökyky voivat tällöin heiketä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset:

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

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

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutukset	Yleisyys	
		Perindopriili	Indapamidi
Infektiot	Nuha	Hyvin harvinainen	-
Veri ja imukudos	Eosinofilia	Melko harvinainen*	-
	Agranulosytoosi (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Aplastinen anemia	-	Hyvin harvinainen
	Pansytopenia	Hyvin harvinainen	-
	Leukopenia	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Neutropenia (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	-
	Hemolyyttinen anemia	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Trombosytopenia (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
Umpieritys	Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	Harvinainen	-
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (lähinnä ihon yliherkkyysreaktioita allergia- ja astmareaktioihin taipuvaisilla potilailla)	-	Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitus	Hypoglykemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	Melko harvinainen*	-
	Hyperkalemia, korjaantuu hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen*	-
	Hyponatremia (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen*	Melko harvinainen
	Hyperkalsemia	-	Hyvin harvinainen
	Hypokalemia (ks. kohta 4.4)	-	Yleinen
	Hypokloremia	-	Harvinainen
	Hypomagnesemia	-	Harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Mielialan vaihtelu	Melko harvinainen	-
	Unihäiriöt	Melko harvinainen	-
	Masennus	Melko harvinainen	-
	Sekavuus	Hyvin harvinainen	-
Hermosto	Huimaus	Yleinen	-
	Päänsärky	Yleinen	Harvinainen
	Parestesiat	Yleinen	Harvinainen
	Makuaistin häiriöt	Yleinen	-
	Uneliaisuus	Melko	-

		harvinainen*	
	Synkopee	Melko harvinainen*	Tuntematon
	Aivohalvaus mahdollisesti liiallisen hypotension seurauksena suuren riskin potilailla (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	-
	Hepaattisen enkefalopatian ilmenemisen mahdollisuus maksan vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	-	Tuntematon
Silmät	Näön heikkeneminen	Yleinen	Tuntematon
	Likinäköisyys (ks. kohta 4.4)	-	Tuntematon
	Näön hämärtyminen	-	Tuntematon
	Suonikalvon effuusion (ks. Kohta 4.4)	-	Tuntematon
	Ahdaskulmaglaukooma (ks. Kohta 4.4)	-	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus	Yleinen	Harvinainen
	Tinnitus	Yleinen	-
Sydän	Sydämentykytys	Melko harvinainen*	-
	Takykardia	Melko harvinainen*	-
	Angina pectoris (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	-
	Rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä)	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Sydäninfarkti mahdollisesti liiallisen hypotension seurauksena suuren riskin potilailla (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	-
	Kääntyvien kärkien takykardia (mahdollisesti kuolemaan johtava) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	-	Tuntematon
Verisuonisto	Hypotensio (ja hypotensioon liittyvät vaikutukset) (ks. kohta 4.4)	Yleinen	Hyvin harvinainen
	Vaskuliitti	Melko harvinainen*	-
	Punastelu	Harvinainen	-
	Raynaud'n oireyhtymä	Tuntematon	-
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä (ks. kohta 4.4).	Yleinen	-
	Hengenahdistus	Yleinen	-
	Bronkospasmi	Melko harvinainen	-
	Eosinofiilinen keuhkokuume	Hyvin harvinainen	-
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu	Yleinen	-

	Ummetus	Yleinen	Harvinainen
	Ripuli	Yleinen	-
	Dyspepsia	Yleinen	-
	Pahoinvointi	Yleinen	Harvinainen
	Oksentelu	Yleinen	Melko harvinainen
	Suun kuivuus	Melko harvinainen	Harvinainen
	Haimatulehdus	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
Maksa ja sappi	Hepatiitti (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	Tuntematon
	Maksatoiminnan poikkeavuus	-	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	Yleinen	-
	Ihottuma	Yleinen	-
	Makulopapulaarinen ihottuma	-	Yleinen
	Nokkosihottuma (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
	Angioedeema (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
	Purppura	-	Melko harvinainen
	Runsas hikoilu	Melko harvinainen	-
	Valoherkkyysreaktiot	Melko harvinainen*	Tuntematon
	Pemfigoidi	Melko harvinainen*	-
	Psoriaasin paheneminen	Harvinainen*	-
	Erythema multiforme	Hyvin harvinainen	-
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	-	Hyvin harvinainen
	Stevens–Johnsonin oireyhtymä	-	Hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskrampit	Yleinen	-
	Aiemmin ilmenneen akuutin SLE-taudin mahdollinen paheneminen	-	Tuntematon
	Nivelkipu	Melko harvinainen*	-
	Lihaskipu	Melko harvinainen*	-
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen	-
	Anuria/Oliguria	Harvinainen	-
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriöt	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus	Yleinen	-
	Rintakipu	Melko harvinainen*	-
	Huonovointisuus	Melko harvinainen*	-
	Ääreisosien turvotus	Melko	-

		harvinainen*	
	Kuume	Melko harvinainen*	-
	Väsytys	-	Harvinainen
Tutkimukset	Veren ureapitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen*	-
	Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen*	-
	Veren bilirubiiniarvon suureneminen	Harvinainen	-
	Maksaentsyymiarvojen suureneminen	Harvinainen	Tuntematon
	Hemoglobiiniarvon ja hematokriittiarvon pieneneminen (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	-
	Veren glukoosipitoisuuden suureneminen	-	Tuntematon
	Veren virtsahappopitoisuuden suureneminen	-	Tuntematon
	QT-ajan pidentyminen EKG:ssä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	-	Tuntematon
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Kaatuminen	Melko harvinainen*	-

* Yleisyys kliinisissä tutkimuksissa on laskettu spontaanien haittatapahtumaraporttien perusteella.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

Oireet

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

Hoito

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, perindopriili ja diureetit, ATC-koodi: C09BA04

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

Vaikutusmekanismi

Perindopril/Indapamid Sandoziin liittyvät:

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

Perindopriiliin liittyvät:

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

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

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

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

Perindopriili vähentää sydämen työmäärää:

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

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilaita tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu:

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

Myös rasitustestitulokset paranevat.

Indapamidiin liittyvät:

Indapamidi on sulfonamidijohdos, jossa on indolirengas, ja se on farmakologisesti sukua tiatsidisuolaisille diureeteille. Indapamidi estää natriumin imeytymistä takaisin laimentavasta kortikaalisesta lohkoista. Se lisää natriumin ja kloridien erittymistä virtsaan sekä vähäisemmässä

määrin myös kaliumin ja magnesiumin erittymistä lisäten siten virtsan muodostumista ja alentaen verenpainetta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Perindopriiliin/indapamidiin liittyvät:

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

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

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

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

Teho vasemman sydänkammion painoindeksiin oli parempi perindopriili/indapamidi -valmisteille hyväksytyä suuremmilla (perindopriili/indapamidi 2 mg/0,625 mg ja perindopriili/indapamidi 4 mg/1,25 mg) yhdistelmän annoksilla.

Verenpaineen osalta eri hoitoryhmiin satunnaistettujen potilasjoukkojen välisen keskimääräisen eron arvioitiin olevan systolisessa verenpaineessa -5,8 mmHg (luottamusväli 95 % (-7,9, -3,7), p < 0,0001) ja diastolisessa verenpaineessa -2,3 mmHg (luottamusväli 95 % (-3,6, -0,9), p = 0,0004), jolloin muutos oli suurempi perindopriilin ja indapamidin yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Perindopriiliin liittyvät:

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

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

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

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

Hoidon lopettamisesta ei seuraa rebound-ilmiotä verenpaineeseen.

Perindopriilillä on verisuonia laajentavia ominaisuuksia ja se palauttaa päävaltimorungon kimmoisuuden, korjaa valtimoiden resistenssin histomorfologiset muutokset ja vähentää vasemman kammion hypertrofiaa.

Tiatsididiureetin lisääminen lääkitykseen tarvittaessa saa aikaan suuremman vaikutuksen kuin käytettäessä lääkeaineita erikseen.

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

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

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

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

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

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

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

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

Indapamidiin liittyvät:

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

Sen verenpainetta alentava vaikutus on suhteessa valtimoissa ilmenevään komplianssiin sekä kokonaisresistenssin vähenemiseen ja pikkuvaltimoiden ääreissuonten resistenssin vähenemiseen.

Indapamidi vähentää vasemman kammion hypertrofiaa.

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

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

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

Pediatriset potilaat

Tietoja ei ole saatavilla perindopriili/indapamidihoidosta lapsilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Perindopriiliin/indapamidiin liittyvät:

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

Perindopriiliin liittyvät:

Imeytyminen ja biologinen hyötyosuus

Suun kautta otettu perindopriili imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus saavutetaan tunnin kuluessa. Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on yksi tunti. Koska ruoka vähentää perindopriilin muuntumista perindopriilaatiksi ja siten biologista hyötyosuutta, perindopriili-tert-butyyliamiini on otettava kerran vuorokaudessa suun kautta otettavana kertanannoksena ennen aamiaista.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Perindopriiliannoksen ja plasman altistuksen välisen suhteen on osoitettu olevan lineaarinen.

Erityisryhmät

Ikäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Dialyysi

Perindopriilaatti puhdistuma dialyysissä on 70 ml/min.

Kirroosi

Maksakirroosi vaikuttaa perindopriilin kinetiikkaan: kantamolekyylin maksapuhdistuma on vähentynyt puoleen. Muodostuvan perindopriilaatin määrä ei kuitenkaan muutu, ja sen vuoksi annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Indapamidiin liittyvät:

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Plasmassa proteiiniin sitoutuu 79%.

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettiset ominaisuudet eivät muutu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tabletit on pakattu Al/Al-läpipainopakkauksiin ja edelleen koteloon.

Pakkauskoot:

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

26962

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/
UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04.11.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.04.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.5.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 4,00 mg perindopril-tert-butylamin, motsvarande 3,338 mg perindopril och 1,25 mg indapamid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 84,7 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit, avlång, bikonvex tablett med ”PI” präglad på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Perindopril/Indapamid Sandoz är avsett för behandling av essentiell hypertoni hos patienter med otillräcklig blodtrycks kontroll med perindopril i monoterapi.

4.3 Dosering och administreringsätt

Dosering

En Perindopril/Indapamid Sandoz tablett tas som en engångsdos en gång dagligen, helst på morgonen före måltid.

När det är möjligt rekommenderas individuell dositering med de enskilda komponenterna i kombinationsläkemedlet. Perindopril/Indapamid Sandoz 4 mg/1,25 mg tablett används när Perindopril/Indapamid Sandoz 2 mg/0,625 mg tablett (om tillgängliga) inte ger tillräcklig blodtrycks kontroll. Att byta direkt från monoterapi till kombinationen perindopril/indapamid kan övervägas när det är kliniskt lämpligt.

Särskilda patientgrupper

Äldre (se avsnitt 4.4)

Patientens blodtryckssvar och njurfunktion ska kontrolleras innan behandling påbörjas.

Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4)

Vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) är behandling kontraindicerad. Vid måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–60 ml/min) rekommenderas att behandlingen inleds med två separata läkemedel och i lämpliga doser. Ingen dosjustering krävs vid kreatininclearance minst 60 ml/min. Kreatinin- och kaliumnivåer övervakas frekvent som en del av rutinmässig övervakning.

Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2)

Vid kraftigt nedsatt leverfunktion är behandling kontraindicerad. Vid måttligt nedsatt leverfunktion är dosjustering inte nödvändig.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för perindopril-tert-butylamin/indapamid för barn och ungdomar har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Perindopril/Indapamid Sandoz ska inte ordineras för barn eller ungdomar.

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Relaterat till perindopril:

- Överkänslighet mot perindopril eller mot någon annan ACE-hämmare
- Angioödem i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare (se avsnitt 4.4)
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem
- Andra eller tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Samtidig användning av Perindopril/Indapamid Sandoz och läkemedel innehållande aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).
- Samtidig behandling med kombinationen sakubitril/valsartan. Perindopril/Indapamid Sandoz får inte sättas in tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av kombinationen sakubitril/valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5)
- Extrakorporeal behandling som gör att blod kommer i kontakt med negativt laddade ytor (se avsnitt 4.5)
- Betydande bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en ensamt fungerande njure (se avsnitt 4.4).

Relaterat till indapamid:

- Överkänslighet mot indapamid eller mot någon annan sulfonamid
- Kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Hepatisk encefalopati
- Kraftigt nedsatt leverfunktion
- Hypokalemi
- Detta läkemedel rekommenderas i allmänhet inte för användning i kombination med icke-arytmiska läkemedel som kan orsaka torsades de pointes (se avsnitt 4.5)
- Amning (se avsnitt 4.6)

Relaterat till Perindopril/Indapamid Sandoz

- Överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

På grund av otillräcklig terapeutisk erfarenhet bör Perindopril/Indapamid Sandoz ej användas till:

- Dialyspatienter
- Patienter med obehandlad hjärtdekomensation

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda varningar

Relaterat till perindopril och indapamid

Litium

Samtidig användning av litium och kombinationen perindopril/indapamid rekommenderas vanligtvis inte (se avsnitt 4.5).

Relaterat till perindopril:

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist och under frekvent och noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium

Samtidig användning av perindopril och kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium rekommenderas vanligtvis inte (se avsnitt 4.5).

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni/anemi

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Neutropeni förekommer sällan hos patienter som har normal njurfunktion och inga andra komplicerande faktorer. Perindopril bör användas med yttersta försiktighet till patienter med kollagen kärlsjukdom, immunsuppressiv terapi, behandling med allopurinol eller prokainamid, eller en kombination av dessa komplicerande faktorer, särskilt om det finns tidigare nedsatt njurfunktion. En del av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner, vilka i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om perindopril används till sådana patienter, rekommenderas regelbunden kontroll av antal vita blodkroppar, och patienterna bör instrueras att rapportera alla tecken på infektion (t.ex. ont i halsen, feber) (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Renovaskulär hypertoni

Risken för hypotoni och nedsatt njurfunktion ökar när ACE-hämmare används för att behandla patienter med bilateral njurartärstenos eller med njurartärstenos i en enda fungerande njure (se avsnitt 4.3). Diuretika kan förvärra situationen. Nedsatt njurfunktion med endast milda förändringar i serumkreatinin kan också förekomma hos patienter med ensidig njurartärstenos.

Överkänslighet/angioödem

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller larynx har i sällsynta fall rapporterats hos patienter behandlade med ACE-hämmare, inklusive perindopril (se avsnitt 4.8). Detta kan inträffa när som helst under behandlingen. I sådana fall bör behandling med perindopril omedelbart avbrytas och lämplig övervakning initieras och fortgå tills symtomen helt försvunnit innan patienten skrivs ut.

I de fall där svullnad har varit begränsad till ansiktet och läpparna gick tillståndet i allmänhet tillbaka utan behandling. Antihistaminer har dock varit till nytta för lindring av symtomen.

Angioödem associerat med larynxödem kan vara livshotande. När tungan, glottis eller larynx är påverkade, finns risk för luftvägshinder. Adekvat terapi, som kan inkludera subkutan adrenalinslösning 1:1 000 (0,3 till 0,5 ml), och/eller åtgärder för att säkerställa öppen luftväg hos patienten ska genast vidtas.

Svarta patienter som får ACE-hämmare har rapporterats ha en högre incidens av angioödem jämfört med icke svarta.

Patienter med en anamnes av angioödem utan samband med behandling med ACE-hämmare kan ha en ökad risk för angioödem om de får ACE-hämmare (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av ACE-hämmare och kombinationen sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av den ökade risken för angioödem. Behandling med kombinationen sakubitril/valsartan får inte påbörjas tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av Perindopril/Indapamid Sandoz.

Perindopril/Indapamid Sandoz får inte sättas in tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av kombinationen sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig användning av ACE-hämmare med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin kan leda till en ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägar eller tunga, med eller utan andningsbesvär) (se avsnitt 4.5). Försiktighet bör iaktas när behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och vildagliptin påbörjas hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

Intestinalt angioödem har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlas med ACE-hämmare. Dessa patienter uppvisade buksmärtor (med eller utan illamående och kräkningar). I vissa fall förekom inget föregående ansiktsangioödem och C1-esterasnivåerna var normala. Angioödemet diagnostiserades genom procedurer som datortomografi eller ultraljud av buken eller vid kirurgi, och symtomen gick tillbaka när behandlingen med ACE-hämmare avslutades. Intestinalt angioödem bör inkluderas i differentialdiagnosen om patienter med ACE-hämmare har buksmärtor.

Anafylaktiska reaktioner under desensibilisering

Ihållande livshotande anafylaktiska reaktioner har rapporterats hos patienter som genomgår desensibiliseringsbehandling med hymenoptera (geting, bi) -gift vid samtidig användning av ACE-hämmare. Försiktighet ska iaktas vid användning av ACE-hämmare hos patienter som får desensibiliseringsbehandling och användning ska undvikas om patienten får immunterapi. Dessa reaktioner kan dock undvikas genom att tillfälligt avbryta behandlingen med ACE-hämmare i minst 24 timmar före behandlingen för de patienter som behöver både ACE-hämmare och desensibilisering.

Anafylaktoida reaktioner under lågdensitetslipoproteinaferes (LDL-aferes)

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare under LDL-aferes med dextransulfat råkat ut för livshotande anafylaktoida reaktioner. Dessa reaktioner kan undvikas genom temporärt uppehåll av behandlingen med ACE-hämmare före varje aferes.

Hemodialyspatienter

Anafylaktoida reaktioner har rapporterats hos patienter som dialyserats med högpermeabla dialysmembran (t.ex. AN 69®) och samtidigt behandlats med en ACE-hämmare. Hos dessa patienter bör användning av en annan typ av dialysmembran eller en annan klass av antihypertensiva medel övervägas.

Primär aldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism svarar i allmänhet inte på blodtryckssänkande läkemedel som verkar genom att hämma renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Därför rekommenderas inte användning av detta läkemedel.

Graviditet

Behandling med ACE-hämmare får inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet övergå till alternativ antihypertensiv behandling med väldokumenterad säkerhetsprofil för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, ska en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Amning

Perindopril rekommenderas inte under amning.

Relaterat till indapamid:

Hepatisk encefalopati

Tiaziddiuretika och tiazidliknande diuretika kan orsaka hepatisk encefalopati hos patienter med nedsatt leverfunktion. I detta fall ska behandling med diuretika omedelbart avbrytas.

Fotosensitivitet

Fall av fotosensitivetsreaktioner har rapporterats för tiaziddiuretika och tiazidliknande diuretika (se avsnitt 4.8). Om fotosensitivetsreaktioner inträffar rekommenderas att behandlingen avbryts. Om det

anses nödvändigt att återinsätta det diuretiska läkemedlet bör de exponerade hudområdena skyddas för sol och artificiellt UVA-ljus.

Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Relaterat till perindopril och indapamid:

Nedsatt njurfunktion

Vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) är behandling kontraindicerad. Hos vissa hypertensiva patienter utan existerande uppenbar njurskada och för vilka njurbloodprov indikerar nedsatt njurfunktion, ska behandlingen avbrytas och eventuellt återupptas med antingen en låg dos eller med endast en av de aktiva substanserna.

Hos dessa patienter kommer rutinmässig uppföljning att inkludera frekvent övervakning av kalium- och kreatininnivåer: efter två veckors behandling och därefter varannan månad under stabiliseringsperioden. Nedsatt njurfunktion har rapporterats främst hos patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande störning i njurfunktionen, inklusive njurartärstenos.

Användning av detta läkemedel rekommenderas vanligtvis inte om patienten har bilateral njurartärstenos eller bara en fungerande njure.

Hypotoni och vätske- och elektrolytförlust/brist

Risk för plötslig hypotoni föreligger vid redan existerande natriumbrikt (särskilt hos patienter med njurartärstenos). Systematisk övervakning bör därför utföras vid kliniska tecken på vätske- och elektrolytförlust, vilka kan uppkomma vid episoder av diarré eller kräkningar. Hos dessa patienter ska plasmaelektrolyter övervakas regelbundet.

Vid kraftigt blodtrycksfall kan intravenös infusion av fysiologisk saltlösning vara nödvändig.

Tillfälliga blodtrycksfall är inte ett hinder för fortsatt behandling. När blodvolym och blodtryck är på en tillfredsställande nivå igen kan behandlingen startas om med antingen en lägre dos eller med endast en av de aktiva substanserna.

Kalium

Samtidig användning av perindopril och indapamid förhindrar inte uppkomsten av hypokalemi, speciellt inte hos diabetiker eller patienter med nedsatt njurfunktion. Liksom för alla antihypertensiva medel i kombination med ett diuretikum bör plasmakaliumnivåerna övervakas regelbundet.

Varningar om hjälpämnen

Perindopril/Indapamid Sandoz innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Relaterat till perindopril:

Hosta

Torrhosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Karakteristiskt för hostan är att den är ihållande och upphör efter det att behandlingen avbrutits. Om detta symptom inträffar ska man beakta att det kan bero på läkemedelsbehandlingen. Om behandling med ACE-hämmare fortfarande är önskvärdt kan fortsatt behandling övervägas.

Pediatrisk population

Effekt och tolerabilitet för perindopril, separat eller i kombination, för barn och ungdomar har inte fastställts.

Risk för arteriell hypotoni och/eller nedsatt njurfunktion (i fall av hjärtsvikt, vid vatten-och elektrolytbrist, etc.)

Stark stimulering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet har särskilt observerats vid allvarlig salt- och vätskebrist (strikt natriumdiet eller långvarig behandling med diuretikum) hos patienter med initialt lågt blodtryck eller som tidigare haft njurartärstenos, hjärtsvikt eller levercirrhos med svullnad och ascites.

Blockeringen av detta system med en ACE-hämmare kan därför orsaka, särskilt efter den första administreringen och under de första två veckorna under behandling, ett plötsligt blodtrycksfall och/eller en ökning av kreatinin i plasma vilket tyder på funktionellt nedsatt njurfunktion. Ibland (dock sällsynt) kan detta inträffa akut, och med en varierande tid till debut. I dessa fall bör behandlingen initieras med en lägre dos och ökas succesivt.

Äldre

Njurfunktion och kaliumnivåer bör utvärderas innan behandling påbörjas. Initialdosen titreras därefter utifrån blodtryckssvaret, särskilt i fall av salt-och vätskebrist för att undvika plötslig hypotoni.

Ateroskleros

Risken för hypotoni finns för alla patienter, men särskild försiktighet bör iaktas hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebral cirkulationsinsufficiens. I detta fall bör behandlingen initieras med en låg dos.

Renovaskulär hypertoni

Behandlingen av renovaskulär hypertoni är revaskulering. ACE-hämmare kan dock vara fördelaktiga hos patienter med renovaskulär hypertoni som väntar på korrigerande operation eller när en sådan operation inte är möjlig.

Om Perindopril/Indapamid Sandoz ordineras för patienter som har eller misstänks ha njurartärstenos ska behandlingen påbörjas på sjukhus med en låg dos och njurfunktionen och kaliumnivån ska övervakas. En del av dessa patienter kan utveckla funktionell njursvikt, vilket vanligen är reversibelt vid avbrytande av behandling.

Hjärtsvikt/svår hjärtsvikt

Hos patienter med svår hjärtsvikt (grad IV) bör behandlingen inledas under medicinsk övervakning med en reducerad initialdos. Behandling med betablockerare hos patienter med kranskärllsvikt bör inte avbrytas, utan ACE-hämmaren ska läggas till betablockeraren.

Diabetespatienter

Behandling av patienter med insulinberoende diabetes mellitus (spontan tendens till ökade nivåer av kalium) bör inledas under medicinsk övervakning med en reducerad initialdos. Hos diabetespatienter som tidigare behandlats med orala diabetesmedel eller insulin ska blodglukosnivån övervakas noggrant under den första månadens behandling med en ACE-hämmare (se avsnitt 4.5).

Etniska skillnader

Liksom andra ACE-hämmare kan perindopril vara mindre effektivt på att sänka blodtrycket hos svarta patienter än hos icke svarta patienter. Detta kan bero på en högre prevalens av hypertension med låga reninnivåer i den svarta hypertensiva patientgruppen.

Kirurgi/anestesi

ACE-hämmare kan orsaka hypotoni under anestesi, särskilt när bedövningsmedlet som ges är ett medel som kan orsaka blodtrycksfall. Om möjligt, rekommenderas det att behandling med långverkande ACE-hämmare som perindopril avbryts en dag före det kirurgiska ingreppet.

Aorta- och mitralklaffstenos/hypertrof kardiomyopati

ACE-hämmare bör ges med försiktighet till patienter med utflödes hinder från vänster kammare.

Nedsatt leverfunktion

I sällsynta fall har ACE-hämmare associerats med ett syndrom som börjar med kolestatisk gulsot och vidareutvecklas till fulminant levernekros och (ibland) leder till döden. Mekanismen bakom detta syndrom är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som utvecklar gulsot eller en betydande ökning av leverenzymnivåer ska avbryta behandling med ACE-hämmare och få lämplig medicinskt uppföljning (se avsnitt 4.8).

Hyperkalemi

Ökning av serumkalium har noterats hos patienter som får ACE-hämmare liksom perindopril. ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi, eftersom de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Hyperkalemi är dock möjlig om patienten har nedsatt njurfunktion, försämring av njurfunktionen, ålder > 70 år, diabetes mellitus, interkurrenta tillstånd (särskilt dehydrering), akut hjärtdekomensation, metabolisk acidosis och/eller samtidig användning av kaliumtillskott (inklusive saltersättningsmedel) eller kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid) eller läkemedel förknippade med förhöjningar av serumkalium (t.ex. heparin, trimetoprim eller kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol, andra ACE-hämmare, acetylsalicylsyra ≥ 3 g/dag, COX-2 hämmare och icke selektiva NSAIDs samt immunsuppressiva medel såsom ciklosporin eller takrolimus och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare). Användning av kaliumtillskott, kaliumsparande diuretika eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel kan leda till en påtaglig ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hyperkalemi kan orsaka allvarliga, i vissa fall fatala arytmier. Om användning av ovannämnda läkemedel anses vara ändamålsenlig, ska de användas med försiktighet och serumkalium och njurfunktion bör monitoreras frekvent (se avsnitt 4.5).

Relaterat till indapamid:

Vätske- och elektrolytbalans

Natriumnivåer

Dessa bör kontrolleras innan behandlingen påbörjas och med jämna mellanrum därefter. Minskning av natriumnivåer kan initialt vara asymtomatiska och regelbunden övervakning är därför nödvändig. Blodprov bör utföras oftare hos äldre och hos patienter med cirros (se avsnitt 4.8 och 4.9). All diuretikabehandling kan orsaka hyponatremi, vilket kan få mycket allvarliga konsekvenser. Hyponatremi och hypovolemi kan orsaka uttorkning och ortostatisk hypotoni. Samtidig förlust av kloridjoner kan orsaka sekundär kompenserande metabolisk alkalos. Förekomsten och graden av denna effekt är liten.

Kaliumnivåer

Tiaziddiuretika och tiazidrelaterade diuretika medför en signifikant risk för kaliumbrist med hypokalemi. Risken för sänkning av kaliumnivåerna (< 3,4 mmol/l) bör förhindras hos vissa högriskpopulationer, såsom äldre och/eller undernärda patienter, oavsett om de tar flera läkemedel samtidigt eller inte, hos patienter med cirros med ödem och ascites, hos patienter med kranskärlsjukdom och hos patienter med hjärtsvikt.

I dessa fall ökar hypokalemi hjärttoxiciteten av hjärtglykosider och ökar risken för arytmier. Patienter med förlängt QT-intervall är också en riskgrupp, oavsett om ursprunget är medfött eller iatrogen. Hypokalemi, precis som bradykardi, främjar uppkomsten av allvarliga arytmier, särskilt torsades de pointes, som kan vara dödlig.

I dessa fall är mer frekventa mätningar av kaliumnivåerna nödvändiga. Den första mätningen av plasmakaliumnivåerna bör utföras under den första veckan efter behandlingsstart.

Om låga kaliumnivåer upptäcks krävs korrigerande. Hypokalemi som påträffas i samband med låg magnesiumhalt i serum kan vara refraktär mot behandling om inte serummagnesium korrigeras.

Plasmamagnesium

Tiazider och besläktade diuretika inklusive indapamid har visat ökad utsöndring av magnesium via urinen, vilket kan resultera i hypomagnesemi (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Kalciumnivåer

Tiaziddiuretika och tiazidrelaterade diuretika kan minska urinutsöndringen av kalcium och orsaka en mild och övergående ökning av plasmakalciumnivåerna. Markant ökade plasmanivåer av kalcium kan vara relaterade till odiagnostiserad hyperparatyroidism. I sådana fall bör behandlingen avbrytas innan bisköldkörtelfunktionen undersöks.

Blodsocker

Övervakning av blodglukos är viktigt hos diabetespatienter, särskilt om kaliumnivåerna är låga.

Urinsyra

Patienter med hyperurikemi kan ha ökad risk för giktattacker.

Njurfunktion och diuretika

Tiaziddiuretika och tiazidrelaterade diuretika är bara fullt effektiva när njurfunktion är normal eller endast något försämrad (kreatininnivåer lägre än cirka 25 mg/l, dvs. 220 µmol/l hos en vuxen).

Hos äldre ska värdet av plasmakreatininnivåerna justeras efter patientens ålder, vikt och kön enligt Cockcroft-formeln:

$$cl_{cr} = (140 - \text{ålder}) \times \text{kroppsvikt} / 0,814 \times \text{plasmakreatinin}$$

med: ålder uttryckt i år
 kroppsvikt i kg
 plasmakreatinin i mikromol/l.

Denna formel är lämplig för äldre män och bör anpassas för kvinnor genom att multiplicera resultatet med 0,85.

I början av behandlingen kan diuretikum orsaka hypovolemi till följd av förlust av vätska och natrium. Detta orsakar en minskning av glomerulär filtration vilket kan leda till en ökning av blodurea och kreatinin. Denna övergående funktionella njurinsufficiens har ingen negativ inverkan hos patienter med normal njurfunktion, men kan dock försämma befintlig njurfunktionsnedsättning.

Koroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Sulfonamider eller sulfonamidderivat kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i koroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen omfattar snabbt försämrad synskärpa eller ögonsmärta som vanligen inträffar inom timmar till veckor efter medicineringen inletts. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent förlust av synen. Den primära behandlingen är att sätta ut läkemedlet så snart som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling behöver övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom är tidigare allergi mot sulfonamider eller penicillin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Gemensamt för perindopril och indapamid:

Samtidig användning rekommenderas ej:

Litium

Reversibla öknings av serumlitiumkoncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och ACE-hämmare. Användning av kombinationen perindopril och indapamid tillsammans med litium rekommenderas inte, men om samtidig användning är nödvändig, ska serumlitiumnivåerna övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning som kräver särskild försiktighet:

Baklofen

Ökad blodtryckssänkande effekt. Blodtrycket ska övervakas och den blodtryckssänkande dosen ska anpassas vid behov.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) (inklusive acetylsalicylsyra i doser ≥ 3 g/dag)

När ACE-hämmare används samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (t.ex. acetylsalicylsyra vid antiinflammatorisk dosregim, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAIDs), kan den blodtryckssänkande effekten försvagas. Samtidig användning av ACE-hämmare och NSAIDs kan leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med tidigare nedsatt njurfunktion. Kombinationen bör ges med försiktighet, speciellt till äldre. Patienterna ska vara tillräckligt hydrerade och övervakning av

njurfunktionen i samband med inledning av samtidig behandling, och periodvis därefter, ska övervägas.

Samtidig användning som kräver försiktighet:

- Imipraminliknande antidepressiva medel (tricykliska medel), neuroleptika

Förstärkning av den blodtryckssänkande effekten och ökad risk för ortostatisk hypotension (additiv effekt).

Relaterat till perindopril:

- Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) vid samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren

Data från kliniska studier har visat att förekomst av biverkningar såsom hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) genom samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

- Läkemedel som inducerar hyperkalemi

Vissa läkemedel eller terapeutiska klasser kan öka förekomsten av hyperkalemi: aliskiren, kaliumsalter, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorantagonister, NSAID, hepariner, immunsuppressiva läkemedel såsom ciklosporin eller takrolimus, trimetoprim. Kombination av dessa läkemedel ökar risken för hyperkalemi.

Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

- Aliskiren

Hos patienter som lider av diabetes eller nedsatt njurfunktion finns en ökad risk för hyperkalemi, nedsatt njurfunktion och kardiovaskulär morbiditet och mortalitet.

- Extrakorporeala behandlingar

Extrakorporeala behandlingar som gör att blod kommer i kontakt med negativt laddade ytor, såsom dialys eller hemofiltration med vissa högpermeabla membran (t.ex. polyakrylnitrimembran) och lågdensitetslipoprotein aferes med dextransulfat på grund av ökad risk för allvarlig anafylaktisk reaktion (se avsnitt 4.3). Om sådan behandling krävs, bör hänsyn tas till om en annan typ av dialysmembran eller ett blodtryckssänkande läkemedel ur en annan grupp ska användas.

- Läkemedel som ökar risken för angioödem

Samtidig användning av ACE-hämmare med kombinationen sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom detta ökar risken för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Samtidig användning rekommenderas ej:

- Aliskiren

Hos patienter som inte lider av diabetes eller nedsatt njurfunktion finns en ökad risk för hyperkalemi, nedsatt njurfunktion och kardiovaskulär morbiditet och mortalitet (se avsnitt 4.4).

- Samtidig behandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare

I litteraturen har det rapporterats att samtidig behandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare hos patienter med etablerad aterosklerotisk sjukdom, hjärtsvikt eller diabetes med skador på målorgan är associerad med en högre förekomst av hypotoni, synkope, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) jämfört med användning av enbart ett läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Dubbelblockad (t.ex. genom att kombinera en ACE-hämmare med en angiotensin II-receptorantagonist) bör begränsas till individuellt definierade fall med noggrann övervakning av njurfunktionen, kaliumnivåer och blodtryck (se avsnitt 4.4).

- Estramustin

Risken för biverkningar såsom angioödem är ökad.

- Kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren, separat eller i kombination), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium

Trots att serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi inträffa hos vissa patienter som behandlas med perindopril. ACE-hämmare minskar diuretika-inducerad kaliumförlust. Behandling med kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium (eventuellt dödlig). Försiktighet bör även iaktas när perindopril ges samtidigt med andra läkemedel som ökar serumkalium, såsom trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) eftersom trimetoprim är känt för att fungera som ett kaliumsparande diuretikum liksom amilorid. Kombinationen av perindopril med ovan nämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning ändå är indicerad på grund av konstaterad hypokalemi, bör de användas med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium och med EKG (se avsnitt 4.4). Användning av spironolakton vid hjärtsvikt, se avsnitt Samtidig användning som kräver särskild försiktighet.

Samtidig användning som kräver särskild försiktighet:

- Antidiabetika (insulin, orala hypoglykemiska medel)

Epidemiologiska undersökningar har visat att samtidig administrering av ACE-hämmare och diabetesmedel (insulin, orala hypoglykemiska medel) kan orsaka en ökad blodsockersänkande effekt med risk för hypoglykemi. Detta visades vara mer vanligt under de första veckorna av kombinerad behandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion.

- Läkemedel som ökar risken för angioödem

Det är känt att ACE-hämmare (t.ex. perindopril) kan orsaka angioödem. Samtidig användning av ACE-hämmare och racekadotril (läkemedel som används för behandling av akut diarré), mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och gliptiner (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin eller vildagliptin) på grund av minskad aktivitet av dipeptidylpeptidas IV [DPP-IV] orsakad av gliptin) kan orsaka en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

- Icke-kaliumsparande diuretika

Patienter som behandlas med diuretika, särskilt de som har volym- och/ eller saltbrist, kan uppleva kraftig blodtryckssänkning efter inledning av behandling med en ACE-hämmare. Risken för hypotensiva effekter kan minskas genom att diuretikabehandlingen avbryts eller genom att volymen eller saltintaget ökas innan behandlingen inleds med låga doser av perindopril som gradvis ökas. Vid hypertoni, när tidigare behandling med diuretika kan ha orsakat salt-/volymbrist, måste antingen diuretikumet avbrytas innan behandling med ACE-hämmare inleds, i vilket fall ett icke-kaliumsparande diuretikum därefter kan återinföras eller behandling med ACE-hämmaren inledas med en låg dos och ökas gradvis.

Vid diuretikabehandlad kongestiv hjärtsvikt bör behandling med ACE-hämmare inledas med en mycket låg dos, eventuellt efter att doseringen av det associerade icke-kaliumsparande diuretikumet minskats.

I samtliga fall måste njurfunktionen (kreatinivärden) övervakas under de första veckorna av behandlingen med ACE-hämmare.

- Kaliumsparande diuretika (eplerenon, spironolakton)

Vid eplerenon- eller spironolaktondoser mellan 12,5 mg och 50 mg per dag tillsammans med låga doser av ACE-hämmare:

Vid behandling av patienter med hjärtsvikt klass II–IV (NYHA) med en ejektionsfraktion < 40 % och som tidigare behandlats med ACE-hämmare och loopdiuretika finns en risk för hyperkalemi (eventuellt med dödlig utgång) särskilt om förskrivningsrekommendationerna för denna kombination inte följs.

Före initiering av kombinationen bör avsaknad av hyperkalemi och nedsatt njurfunktion kontrolleras.

Noggrann övervakning av kalium- och kreatininnivåer rekommenderas en gång i veckan under den första behandlingsmånaden och därefter en gång per månad.

- Ciklosporin

Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och ciklosporin. Kontroller av serumkalium rekommenderas.

Heparin

Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och heparin. Kontroller av serumkalium rekommenderas.

Samtidig användning som kräver försiktighet:

- Antihypertensiva medel och kärlvidgande medel

Samtidig användning av dessa medel kan öka den blodtryckssänkande effekten av perindopril. Samtidig användning av nitroglycerin och andra nitrater, eller andra kärlvidgande medel, kan ytterligare sänka blodtrycket.

- Allopurinol, cytostatika eller immunsuppressiva läkemedel, systemiska kortikosteroider eller prokainamid

Samtidig användning av dessa läkemedel med ACE-hämmare kan leda till en ökad risk för leukopeni (se avsnitt 4.4).

- Anestesimedel

ACE-hämmare kan förstärka den hypotensiva effekten av vissa anestesimedel (se avsnitt 4.4).

- Sympatomimetika

Sympatomimetika kan minska den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.

- Guld

Nitritoida reaktioner (med symptom som ansiktsrodnad, illamående, kräkningar och hypotoni) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter under behandling med injicerbart guld (natriumaurotiomalat) och samtidig behandling med ACE-hämmare inklusive perindopril.

Relaterat till indapamid:

Samtidig användning som kräver särskild försiktighet:

- Läkemedel som inducerar torsades de pointes

På grund av risken för hypokalemi bör indapamid användas med försiktighet vid kombination med läkemedel som kan inducera torsades de pointes såsom: klass IA antiarytmika (kinidin, hydrokinidin, disopyramid), klass III antiarytmiska medel (amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretylium, sotalol), vissa neuroleptika (klorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), bensamider (amisulprid, sulprid, sultoprid, tiaprid), butyrofenoner (droperidol, haloperidol), andra neuroleptika (pimozid) och andra substanser såsom bepridil, cisaprid, diphemanil, IV erytromycin, halofantrin, mizolastin, moxifloxacin, pentamidin, sparfloxacin, IV vinkamin, metadon, astemizol eller terfenadin. Förebyggande och korrigerande av låga kaliumnivåer vid behov: QT-övervakning.

- Kaliumsänkande läkemedel: amfotericin B (intravenöst), glukokortikoider och mineralkortikoider (systemisk administrering), tetrakosaktid, tarmstimulerande medel

Ökad risk för låga kaliumnivåer (additiv effekt). Övervakning av kaliumnivåer och korrigerande vid behov, särskild hänsyn krävs vid behandling med hjärtglykosider. Icke-stimulerande laxermedel bör användas.

- Digitalisglykosider

Hypokalemi och/eller hypomagnesemi predisponerar för de toxiska effekterna av digitalis. Kaliumnivåer, magnesiumnivåer och EKG bör övervakas och behandlingen övervägas på nytt vid behov.

- Allopurinol

Samtidig användning med indapamid kan öka förekomsten av överkänslighetsreaktioner orsakade av allopurinol.

Samtidig användning som kräver försiktighet:

- Kaliumsparande diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren)

Rationella kombinationer är nyttiga för en del patienter, men hypokalemi eller hyperkalemi (särskilt hos patienter med nedsatt njursvikt eller diabetes) kan dock förekomma. Plasmakaliumnivåer och EKG bör övervakas och behandlingen övervägas på nytt vid behov.

- Metformin

Metformininducerad laktacidosis på grund av möjlig funktionell njurinsufficiens är associerad med diuretika och i synnerhet med loopdiuretika.

Metformin ska inte användas om plasmakreatininnivåerna överstiger 15 mg/l (135 mikromol/l) hos män och 12 mg/l (110 mikromol/l) hos kvinnor.

- Kontrastmedia innehållande jod

I händelse av dehydrering inducerad av diuretika föreligger en ökad risk för akut njursvikt, särskilt vid användning av höga doser kontrastmedia innehållande jod.

Patienten ska ges vätskebehandling innan den joderade föreningen administreras.

- Kalcium (salter)

Risk för ökade nivåer av kalcium på grund av minskad utsöndring av kalcium i urinen.

- Ciklosporin, takrolimus

Risk för ökade kreatininnivåer utan förändring i cirkulerade nivåer av ciklosporin, även när det inte förekommer salt- eller vätskebrist.

- Kortikosteroider, tetrakosaktid (systemisk administrering)

Minskad blodtryckssänkande effekt (salt- och vätskeretention på grund av kortikosteroider).

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Perindopril/Indapamid Sandoz rekommenderas inte under graviditetens första trimester på grund av effekterna av de enskilda komponenterna i kombinationen på graviditet och amning.

Perindopril/Indapamid Sandoz är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern av graviditeten.

Läkemedlet är också kontraindicerat under amning. Därför ska fördelarna med Perindopril/Indapamid Sandoz för modern och avslutande av amning övervägas.

Graviditet

Relaterat till perindopril:

**ACE-hämmare bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4).
ACE-hämmare är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).**

Epidemiologiska data rörande risk för teratogenicitet efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan dock inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid

konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med ACE-hämmare under andra och tredje trimestern inducerar fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotension, oliguri och hyperkalemi (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Relaterat till indapamid:

Det finns inga eller begränsad mängd data (från färre än 300 graviditeter) om användning av indapamid hos gravida kvinnor.

Långvarig exponering för tiazider under graviditetens tredje trimestern kan reducera moderns plasmavolym såväl som det uteroplacentära blodflödet, vilket kan orsaka fetoplacentär ischemi och risk för tillväxthämning.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd är det att föredra att undvika indapamid under graviditet.

Amning

Perindopril/Indapamid Sandoz är kontraindicerat under amning.

Relaterat till perindopril:

Eftersom ingen information finns tillgänglig angående användning av perindopril under amning, rekommenderas inte perindopril utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Relaterat till indapamid:

Det finns otillräcklig information om utsöndring av indapamid/metaboliter i bröstmjolk. Överkänslighet mot sulfonamidderivat och hypokalemi kan uppstå. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Indapamid är nära besläktat med tiaziddiuretika som associeras med en minskning eller upphörande av mjölksekretion under amning.

Indapamid är kontraindicerat under amning.

Fertilitet

Gemensamt för perindopril och indapamid:

Reproduktionstoxikologiska studier visade ingen inverkan på fertiliteten hos hon-och hanråttor (se avsnitt 5.3). Ingen inverkan på människans fertilitet förväntas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekter relaterade till perindopril, indapamid eller Perindopril/Indapamid Sandoz

De två aktiva komponenterna i Perindopril/Indapamid Sandoz har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, varken som monoterapi eller i kombination. Dock kan individuella reaktioner som beror på lågt blodtryck förekomma hos vissa patienter, framför allt vid början av behandlingen eller i kombination med andra antihypertensiva medel.

Detta kan resultera i att förmågan att framföra fordon eller att använda maskiner kan försämrats.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Perindopril hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet och minskar indapamidinducerad kaliumbrist. Hos fyra procent av patienter som får behandling med perindopril/indapamid förekommer hypokalemi (kaliumkoncentration < 3,4 mmol/l).

De vanligaste rapporterade biverkningarna är:

- relaterat till perindopril: yrsel, huvudvärk, parestesier, dysgeusi, synrubbingar, vertigo, tinnitus, hypotoni, hosta, dyspné, buksmärta, förstoppning, dyspepsi, diarré, illamående, kräkningar, klåda, utslag, muskelkramp och asteni.

- relaterat till indapamid: hypokalemi, överkänslighetsreaktioner, huvudsakligen dermatologiska, hos patienter med benägenhet för allergiska och astmatiska reaktioner och makulopapulära utslag.

Biverkningstabell

Följande biverkningar har observerats under kliniska studier och/eller efter godkännande för försäljning. Biverkningarna anges enligt frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-systemets organklassificering	Biverkningar	Frekvens	
		Perindopril	Indapamid
Infektioner	Rinit	Mycket sällsynta	-
Blodet och lymfsystemet	Eosinofili	Mindre vanliga*	-
	Agranulocytos (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Aplastisk anemi	-	Mycket sällsynta
	Pancytopeni	Mycket sällsynta	-
	Leukopeni	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Neutropeni (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-
	Hemolytisk anemi	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Trombocytopeni (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
Endokrina systemet	Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)	Sällsynta	-
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (huvudsakligen dermatologiska, hos patienter med benägenhet för allergiska och astmatiska reaktioner)	-	Vanliga
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi (se avsnitt 4.4 och 4.5)	Mindre vanliga*	-
	Hyperkalemi, som är reversibel vid avbrott i behandlingen (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga*	-

	Hyponatremi (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga*	Mindre vanliga
	Hyperkalcemi	-	Mycket sällsynta
	Hypokalemi (se avsnitt 4.4)	-	Vanliga
	Hypokloremi	-	Sällsynta
	Hypomagnesemi	-	Sällsynta
Psykiska störningar	Humörsvängningar	Mindre vanliga	-
	Sömnstörningar	Mindre vanliga	-
	Depression	Mindre vanliga	-
	Delirium	Mycket sällsynta	-
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Vanliga	-
	Huvudvärk	Vanliga	Sällsynta
	Parestesier	Vanliga	Sällsynta
	Dysgeusi	Vanliga	-
	Somnolens	Mindre vanliga*	-
	Svimning	Mindre vanliga*	Ingen känd frekvens
	Stroke, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-
	Risk för att utveckla leverencefalopati hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4)	-	Ingen känd frekvens
Ögon	Synnedstättning	Vanliga	Ingen känd frekvens
	Myopi (se avsnitt 4.4)	-	Ingen känd frekvens
	Dimsyn	-	Ingen känd frekvens
	Koroidal effusion (se avsnitt 4.4)	-	Ingen känd frekvens
	Trångvinkelglaukom (se avsnitt 4.4)	-	Ingen känd frekvens
Öron och balansorgan	Rotatorisk yrsel	Vanliga	Sällsynta
	Tinnitus	Vanliga	-
Hjärtat	Hjärtklappning	Mindre vanliga*	-
	Takykardi	Mindre vanliga*	-
	Angina pectoris (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-
	Arytmi (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer)	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Myokardinfarkt, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-
	Torsades de pointes (eventuellt dödlig) (se	-	Ingen känd frekvens

	avsnitt 4.4 and 4.5)		
Blodkärl	Hypotoni (och effekter relaterade till hypotoni) (se avsnitt 4.4)	Vanliga	Mycket sällsynta
	Vaskulit	Mindre vanliga*	-
	Rodnad	Sällsynta	-
	Raynauds syndrom	Ingen känd frekvens	-
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta (se avsnitt 4.4)	Vanliga	-
	Dyspné	Vanliga	-
	Bronkospasm	Mindre vanliga	-
	Eosinofil pneumoni	Mycket sällsynta	-
Magtarmkanalen	Buksmärt	Vanliga	-
	Förstoppning	Vanliga	Sällsynta
	Diarré	Vanliga	-
	Dyspepsi	Vanliga	-
	Illamående	Vanliga	Sällsynta
	Kräkningar	Vanliga	Mindre vanliga
	Muntorrhet	Mindre vanliga	Sällsynta
	Pankreatit	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
Lever och gallvägar	Hepatit (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
	Onormal leverfunktion	-	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Klåda	Vanliga	-
	Utslag	Vanliga	-
	Makulopapulärt utslag	-	Vanliga
	Urtikaria (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
	Angioödem (se avsnitt 4.4).	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
	Purpura	-	Mindre vanliga
	Hyperhidros	Mindre vanliga	-
	Fotosensitivitetsreaktioner	Mindre vanliga*	Ingen känd frekvens
	Pemfigoid	Mindre vanliga*	-
	Förvärring av psoriasis	Sällsynta*	-
	Erythema multiforme	Mycket sällsynta	-
	Toxisk epidermal nekrolys	-	Mycket sällsynta
	Stevens–Johnsons syndrom	-	Mycket sällsynta
	Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramper	Vanliga
Möjlig försämring av existerande akut SLE (systemisk lupus erythematosus)		-	Ingen känd frekvens
Artralgi		Mindre vanliga*	-
Myalgi		Mindre	-

		vanliga*	
Njurar och urinvägar	Nedsatt njurfunktion	Mindre vanliga	-
	Anuri/oliguri	Sällsynta	-
	Akut njursvikt	Sällsynta	Mycket sällsynta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erektill dysfunktion	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Vanliga	-
	Bröstsmärta	Mindre vanliga*	-
	Malaise	Mindre vanliga*	-
	Perifert ödem	Mindre vanliga*	-
	Feber	Mindre vanliga*	-
	Trötthet	-	Sällsynta
Undersökningar	Ökningar av blodurea	Mindre vanliga*	-
	Ökning av blodkreatinin	Mindre vanliga*	-
	Ökning av blodbilirubin	Sällsynta	-
	Ökning av leverenzymvärden	Sällsynta	Ingen känd frekvens
	Minskning av hemoglobin och hematokrit (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-
	Ökning av blodglukos	-	Ingen känd frekvens
	Ökning av urinsyranivåerna i blodet	-	Ingen känd frekvens
	QT-förlängning på EKG (se avsnitt 4.4 och 4.5)	-	Ingen känd frekvens
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Fall	Mindre vanliga*	-

* Frekvensen är beräknad från spontanrapportering av biverkningar i kliniska prövningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande.

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Vid överdosering är de mest sannolika biverkningarna hypotension med illamående, kräkningar, muskelkramper, yrsel, somnolens, förvirring, oliguri som kan utvecklas till anuri (på grund av hypovolemi). Störningar i salt- och vätskebalans (hyponatremi och hypokalemi) kan förekomma.

Behandling

Inledande behandling är att snabbt avlägsna det svalda läkemedlet från kroppen genom ventrikelsköljning och/eller administrering av medicinskt kol, varefter vätske- och elektrolytbalansen återställs på en vårdenhet specialiserad på detta tills balansen återgår till det normala.

Om signifikant hypotension uppstår ska patienten placeras i liggande ställning med huvudet lägre än kroppen.

Vid behov kan patienten ges intravenös isoton natriumkloridlösning eller rehydrering på annat sätt. Perindoprils aktiva form, perindoprilat, kan avlägsnas från kroppen genom dialys (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel som påverkar renin-angiotensionsystemet, perindopril och diuretika C09BA04

Perindopril/Indapamid Sandoz är en kombination av perindopril-tert-butylaminsalt (en ACE-hämmare) och indapamid (klorosulfamoyldiuretikum). Läkemedlets farmakologiska egenskaper består av de separata egenskaperna för varje komponent och dessutom den additiva, synergistiska verkan av de två substanserna i kombination.

Verkningsmekanism

Relaterat till Perindopril/Indapamid Sandoz:

Effekten av Perindopril/Indapamid Sandoz tabletter är starkare än den blodtryckssänkande effekten av de två aktiva substanserna i monoterapi.

Relaterat till perindopril:

Perindopril är en hämmare av angiotensinkonverterande enzym (ACE-hämmare) som konverterar angiotensin I till angiotensin II, en vasokonstriktor.

Enzymet stimulerar också utsöndringen av aldosteron från binjurebarken och stimulerar nedbrytningen av bradykinin, en vasokonstriktor, till heptapeptider utan effekt. Detta leder till:

- minskning av aldosteronutsöndring
- ökning av plasmarenineffekt, eftersom aldosteron inte längre ger negativ feedback
- minskning av det totala perifera motståndet med primär effekt på muskelns och njurarnas kärlbäddar, utan ansamling av salt eller vätska i kroppen eller reflex takyardi i samband med långvarig behandling.

Perindoprils blodtryckssänkande effekt förekommer också hos patienter med låg eller normal reninivå.

Perindopril verkar genom sin aktiva metabolit, perindoprilat. De andra metaboliterna är inaktiva.

Perindopril reducerar hjärtats arbete genom:

- en vasodilaterande effekt på vener, troligen orsakad av förändringar i metabolismen av prostaglandiner: sänkning av pre-load
- minskning av det totala perifera motståndet: sänkning av after-load.

Undersökningar av patienter med hjärtinsufficiens har visat:

- sänkt vänster och höger ventrikulärt fyllnadstryck
- reducerat totalt perifert vaskulärt motstånd
- ökad hjärtminutvolym och förbättrat hjärtindex
- ökning av lokalt muskelblodflöde.

Arbetsbelastningstest har också visat på förbättring.

Relaterat till indapamid:

Indapamid är ett sulfonamidderivat med en indolring, farmakologiskt relaterat till gruppen tiaziddiuretika. Indapamid hämmar reabsorption av natrium från den kortikala delen där utspädningen sker. Det ökar urinutsöndringen av natrium och klorider och, i mindre utsträckning, utsöndringen av kalium och magnesium, vilket ökar urinproduktionen och har en blodtryckssänkande verkan.

Farmakodynamiska effekter

Relaterat till perindopril/indapamid:

Hos hypertensiva patienter, oavsett ålder, utövar perindopril/indapamid en antihypertensiv effekt på diastoliskt och systoliskt arteriellt tryck både i ryggläge och i stående position. Dess blodtryckssänkande effekt varar i 24 timmar. Blodtryckssänkningen erhålls på mindre än en månad utan takyfyaxi. Avbrytande av behandling leder inte till någon reboundeffekt. I kliniska prövningar gav samtidig administrering av perindopril och indapamid en blodtryckssänkande effekt som var större än för de aktiva substanserna i monoterapi.

PICXEL, en randomiserad dubbelblind aktivt kontrollerad multicenterstudie, utvärderade med hjälp av ekokardiografi effekterna av perindopril/indapamid på vänsterkammarmhypertrofi jämfört med enalapril i monoterapi.

I PIXCEL randomiserades patienter med LVH (definierat som vänsterkammarmassindex (LVMI) $> 120 \text{ g/m}^2$ hos män och $< 100 \text{ g/m}^2$ hos kvinnor) och patienterna fick antingen en kombination av perindopril (2 mg) och indapamid (0,625 mg) eller enalapril i monoterapi (10 mg). Läkemedlet togs en gång dagligen i ett års tid. Den individuella dosen justerades enligt patienternas blodtryckssvar upp till perindopril 8 mg och indapamid 2,5 mg eller enalapril 40 mg en gång dagligen. Endast 34 % av patienterna fortsatte behandlingen med perindopril/indapamid 2 mg/0,625 mg (jämfört med 20 % av patienterna som fick enalapril 10 mg).

I slutet av behandlingen hade LVMI minskat signifikant mer i perindopril/indapamid-gruppen ($-10,1 \text{ g/m}^2$) jämfört med enalapril-gruppen ($-1,1 \text{ g/m}^2$) i hela den randomiserade patientpopulationen. Skillnaden mellan förändringen av LVMI mellan patientgrupperna var $-8,3$ (95 % KI $(-11,5; -5,0)$, $p < 0,0001$).

En bättre effekt på LVMI uppnåddes med högre doser än de som är godkända för kombinationen perindopril/indapamid (perindopril/indapamid 2 mg/0,625 mg och perindopril/indapamid 4 mg/1,25 mg).

Beträffande blodtryck var den uppskattade genomsnittliga skillnaden mellan grupperna i den randomiserade populationen $-5,8 \text{ mmHg}$ (95 % KI $(-7,9; -3,7)$, $p < 0,0001$) för systoliskt blodtryck och $-2,3 \text{ mmHg}$ (95 % KI $(-3,6; -0,9)$, $p = 0,0004$) för diastoliskt blodtryck, till förmån för perindopril/indapamidgruppen.

Relaterat till perindopril:

Perindopril är aktiv i alla grader av hypertoni: mild, måttlig och svår. En minskning av systoliskt och diastoliskt blodtryck i såväl ryggläge som stående har observerats.

Den antihypertensiva aktiviteten är maximal mellan 4 och 6 timmar efter en engångsdos och varar åtminstone 24 timmar.

Efter 24 timmar är graden av ACE-hämning fortfarande signifikant, ca 80 %.

I svarande patienter normaliseras blodtrycket inom en månad och består utan förekomst av takyfyaxi. Avbrytande av behandling leder inte till någon reboundeffekt på blodtrycket.

Perindopril har kärilvidgande egenskaper och förbättrar elasticiteten hos större artärer, korrigerar histomorfometriska förändringar i resistensartärer och minskar vänsterkammarmhypotrofi.

En adjuvant behandling med tiaziddiuretika ger bättre effekt än användning av läkemedlen i monoterapi.

Kombinationen av en ACE-hämmare och en tiazid minskar också risken för hypokalemi associerad med diuretika.

Data från kliniska prövningar gällande dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] och VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes på kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes samt evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant positiv effekt på renala eller kardiovaskulära utfall och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi.

Resultaten är också relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare p.g.a. att dessa har liknande farmakodynamiska egenskaper.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid på grund av en ökad risk för biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskirengruppen än i placebogrupperna och biverkningar samt allvarliga biverkningar (hyperkalemi, hypotoni och nedsatt njurfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebogrupperna.

Relaterat till indapamid:

Indapamid, som monoterapi, har en antihypertensiv effekt som kvarstår i 24 timmar. Denna effekt uppnås vid doser med låga diuretiska effekter.

Den antihypertensiva effekten av indapamid är proportionell mot förbättringen av arteriell överstämning och en minskning av total- och arteriell perifer vaskulär resistens.

Indapamid minskar vänsterkammahypertrofi.

När den rekommenderade dosen av tiaziddiuretika och tiazidrelaterade diuretika överskrids når den blodtryckssänkande effekten en plattå, medan biverkningarna fortsätter att öka. Om behandlingen inte är effektiv bör dosen inte ökas.

Vidare har kort, medellång eller långvarig behandling med indapamid hos patienter med högt blodtryck inte visat sig:

- ha någon effekt på lipidmetabolismen för triglycerider, LDL-kolesterol eller HDL-kolesterol
- ha någon effekt på kolhydratmetabolismen, inte ens hos hypertensiva patienter med diabetes.

Pediatrisk population

Inga data finns tillgängliga för användning av perindopril/indapamid hos barn.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Relaterat till perindopril/indapamid:

Samtidig administrering av perindopril och indapamid förändrar inte deras farmakokinetiska egenskaper jämfört med separat administrering av substanserna.

Relaterat till perindopril:

Absorption och biotillgänglighet

Efter oral administrering är absorptionen av perindopril snabb och maxkoncentrationen uppnås inom 1 timme. Perindopriils halveringstid i plasma är 1 timme.

Eftersom intag av föda minskar omvandlingen till perindoprilat, och därmed biotillgängligheten, ska perindopril-tert-butylamin administreras oralt en gång dagligen, på morgonen före måltid.

Distribution

Distributionsvolymen för obundet perindoprilat är ungefär 0,2 l/kg. Proteinbindningen av perindoprilat till plasmaproteiner är 20 %, huvudsakligen till angiotensinkonverterande enzym, men bindningen är koncentrationsberoende.

Metabolism

Perindopril är en prodrug. Tjugosju procent av den administrerade dosen perindopril når blodbanan som den aktiva metaboliten perindoprilat. Förutom aktivt perindoprilat ger perindopril upphov till fem metaboliter, alla inaktiva. Perindoprilats maximala plasmakoncentration uppnås inom 3 till 4 timmar.

Eliminering

Perindoprilat elimineras i urinen och halveringstiden för den obundna fraktionen är ungefär 17 timmar, vilket resulterar i steady state inom 4 dagar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Det har påvisats ett linjärt samband mellan dosen av perindopril och dess plasmaexponering.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Eliminationen av perindoprilat är nedsatt hos äldre och även hos patienter med hjärt- eller njursvikt.

Nedsatt njurfunktion

Dosanpassning vid nedsatt njurfunktion är önskvärd, baserat på graden av funktionsnedsättning (kreatininclearance).

Dialys

Dialysclearance av perindoprilat är motsvarande 70 ml/min.

Levercirros

Perindopriils kinetik är modifierad hos patienter med levercirros: leverclearance av modermolekylen är reducerad till hälften. Mängden av perindoprilat som bildas är dock oförändrad och därför erfordras ingen dosanpassning (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Relaterat till indapamid:

Absorption

Indapamid absorberas snabbt och fullständigt från mag-tarmkanalen. Hos människor uppnås maximal plasmakoncentration ungefär en timme efter oral administrering.

Distribution

Plasmaproteinbindningen är 79 %.

Metabolism och eliminering

Eliminationshalveringstiden är 14 till 24 timmar (i genomsnitt 18 timmar). Det sker ingen ackumulering efter upprepad dosering. Eliminering sker främst via urinen (70 % av dosen) och feces (22 %) som inaktiva metaboliter.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken är oförändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kombinationen av perindopril och indapamid är något mer toxisk än någon av de enskilda komponenterna. Hos råttor verkar inte de njurtoxiska effekterna potentieras. I studierna orsakade

kombinationen emellertid gastrointestinala biverkningar hos hundar, och hos råttor verkar de toxiska effekterna

öka hos dräktiga honor (jämfört med perindopril).

Dessa biverkningar uppstod dock vid doser med en mycket signifikant säkerhetsmarginal jämfört med de rekommenderade terapeutiska doserna.

Prekliniska studier utförda separat med perindopril och indapamid visade inga tecken på genotoxiska eller karcinogena effekter. Reproduktionstoxikologiska studier visade inga tecken på embryotoxiska eller teratogena effekter eller effekter på fertiliteten.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydroxipropylbetadex

Laktosmonohydrat

Povidon K25

Silikoniserad mikrokristallin cellulosa

Hydrerad kolloidal kiseldioxid

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljus- och fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i Al/Al-blistarförpackningar och placerade i en kartong.

Förpackningsstorlekar:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 90, 100 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

26962

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 4 november 2010

Datum för den senaste förnyelsen: 22 april 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

31.5.2022