

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Coprenessa 8 mg/2,5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Coprenessa 8 mg/2,5 mg tabletit on tarkoitettu korvaavaksi hoidoksi essentiaalisen hypertension hoitoon potilaille, joiden hypertensio on jo hallinnassa samanaikaisesti annettavilla perindopriililla ja indapamidilla samoin annoksin.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tavanomainen annos on yksi Coprenessa 8 mg/2,5 mg -tabletti kerran vuorokaudessa, mieluiten otettuna aamulla ennen ateriaa.

Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.4)

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

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)

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

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

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

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

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.

Lapset ja nuoret:

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

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Perindopriiliin liittyvät:

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

Indapamidiin liittyvät:

- Yliherkkyys indapamidille tai muille sulfonamideille
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min)
- Hepaattinen enkefalopatia
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Hypokalemia.

Coprenessa -tabletteihin liittyvät:

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

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityisvaroitukset

Sekä perindopriiliin että indapamidiin liittyvät:

Litium

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

Perindopriiliin liittyvät:

Neutropenia/agranulosytoosi/trombosytopenia/anemia:

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

Renovaskulaarinen hypertensio:

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

Yliherkkyys/Angioedeema:

Kasvojen, raajojen, huulten, kielen, äänielinten ja/tai kurkunpään angioedeemaa on raportoitu ilmenneen harvoin ACE:n estäjähoitoa, myös perindopriilia, saaneille potilaille (ks. kohta 4.8). Näitä voi ilmetä missä hoidon vaiheessa tahansa. Tällaisissa tapauksissa perindopriilihoito on lopetettava välittömästi, ja aloitettava potilaan tilan seuranta, jota on jatkettava siihen saakka, kunnes oireet ovat täysin hävinneet. Tapauksissa, joissa turvotus on rajoittunut kasvojen ja huulten alueelle, oireet häviävät tavallisesti ilman hoitoa. Antihistamiineja voidaan kuitenkin antaa oireiden lievittämiseksi.

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

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

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

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

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteiden kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen angioedeeman riskin vuoksi. Hoitoa sakubitriilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen perindopriiliannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia. Perindopriilihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö NEP:n estäjien (esim. rasekadotriili), mTOR-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi) ja gliptiinien (esim. linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini) kanssa voi johtaa tavanomaista suurempaan angioedeeman riskiin (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikentymistä) (ks. kohta 4.5). Jos potilas käyttää jo ennestään jotakin ACE:n estäjää, rasekadotriilin, mTOR-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja gliptiinien (esim. linagliptiinin, saksagliptiinin, sitagliptiinin, vildagliptiinin) käytön aloittamisessa pitää olla varovainen.

Anafylaktoidiset reaktiot siedätyshoidon aikana:

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

Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin aikana:

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

Hemodialyysipotilaat:

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

Primaari aldosteronismi:

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

Kaliumia säästävät lääkkeet, kaliumlisävalmisteet tai kaliumia sisältävät suolankorvikkeet:

Perindopriilin ja kaliumia säästävien lääkkeiden, kaliumlisävalmisteiden tai kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden samanaikaista käyttöä ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

Raskaus:

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

Indapamidiin liittyvät:

Hepaattinen enkefalopatia

Tiatsididiureetit ja tiatsidisukuiset diureetit voivat aiheuttaa maksan vajaatoiminnan yhteydessä, ja etenkin elektrolyyttihäiriön yhteydessä, hepaattisen enkefalopatian, joka voi edetä maksakoomaksi. Jos tällaista esiintyy, diureettien käyttö on lopetettava välittömästi.

Valoherkkyys:

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

Käyttöön liittyvät varotoimet

Sekä perindopriiliin että indapamidiin liittyvät:

Munuaisten vajaatoiminta:

Valmistetta ei saa antaa vaikeaa ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 60 ml/min) sairastaville.

Kun korkea verenpainetta sairastavalla ei ole selkeitä aiempia munuaisvaurioita ja verikokeet osoittavat toiminnallisen munuaisten vajaatoiminnan, hoito on lopetettava ja aloitettava mahdollisesti uudelleen joko pienemmällä annoksella tai vain toisella yhdistelmän vaikuttavista aineista.

Näiden potilaiden kliiniseen seurantaan kuuluu kalium- ja kreatiniiniarvojen tiivis seuranta, ensin kahden viikon hoidon jälkeen ja vakiintuneen ylläpito-hoidon aikana kahden kuukauden välein.

Munuaisten vajaatoimintaa on ilmoitettu lähinnä potilailla, jotka sairastavat vaikeaa sydämen vajaatoimintaa tai joilla on taustalla oleva munuaisten vajaatoiminta kuten munuaisvaltimon ahtauma. Tämän valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joiden molemmat munuaisvaltimot ovat ahtautuneet tai joilla on vain yksi toimiva munuainen.

Hypotensio sekä neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt:

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

Kaliumarvot:

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

Apuaineet:

Coprenessa sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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

Perindopriiliin liittyvät

Yskä:

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

Lapset ja nuoret:

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

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

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

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

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto:

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

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

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

Iäkkäät potilaat:

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

Ateroskleroosi:

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

Renovaskulaarinen hypertensio:

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

Sydämen vajaatoiminta/vaikea sydämen vajaatoiminta:

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

Diabeetikot:

Insuliiniriippuvaista diabetes mellitusta (spontaani taipumus kaliumarvojen nousuun) sairastavien hoito Coprenessa 8 mg/2,5 mg -valmisteella ei ole tarkoituksenmukaista, koska hoito on aloitettava pienellä annoksella lääkärin valvonnassa.

Verensokeritasoja seurataan tarkasti diabeetikoilla, joita on aikaisemmin hoidettu oraalilla diabeteslääkkeellä tai insuliinilla, erityisesti ACE:n estäjähoidon ensimmäisen kuukauden ajan (ks. kohta 4.5).

Etniset erot:

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

Leikkaus/anestesia:

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

Aortan tai hiippaläpän ahtauma/hypertrofinen kardiomyopatia:

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

Maksan vajaatoiminta:

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

Hyperkalemia:

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

Indapamidiin liittyvät:

Neste- ja elektrolyyttitasapaino:

Natriumarvot:

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

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

Kaliumarvot:

Tiatsididiureetteihin ja tiatsidisukuiisiin diureetteihin liittyvä merkittävä riski on kaliumvaje, johon liittyy hypokalemia. Hypokalemia voi aiheuttaa lihasten häiriöitä. Rabdomyolyyssia on raportoitu pääasiassa vaikea-asteisen hypokalemian yhteydessä. Kaliumpitoisuuden laskun (alle 3,4 mmol/l) riski on syytä ehkäistä joissakin riskiryhmissä, kuten iäkkäillä ja/tai aliravituilla potilailla riippumatta siitä, käyttävätkö he useita lääkkeitä samanaikaisesti, kirroosia sairastavilla potilailla, joilla esiintyy turvotusta ja askitesta, sepevaltimotautia sairastavilla sekä sydämen vajaatoimintaa sairastavilla

potilailla. Näissä tapauksissa hypokalemia lisää sydänglykosidien sydäntoksisuutta ja sydämen rytmihäiriöiden vaaraa.

Pidentynyt QR-aika:

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

Näissä tapauksissa on tarpeen seurata kaliumarvoja tiheämmin. Plasman kaliumpitoisuus on syytä mitata ensimmäisen kerran hoidon alkua seuraavalla viikolla. Jos kaliumpitoisuuden todetaan olevan alhainen, se on korjattava. Seerumin pienen magnesiumpitoisuuden yhteydessä havaittu hypokalemia ei välttämättä reagoi hoitoon, ellei seerumin magnesiumpitoisuutta korjata.

Magnesiumarvot:

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 n. 25 mg/l eli 220 µmol/l). Iäkkäillä potilailla plasman kreatiniiniarvot on suhteutettava ikään, painoon ja potilaan sukupuoleen Cockroftin laskukaavaa käyttäen:

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

missä: ikä on vuosina

paino on kilogrammoina

plasman kreatiniinipitoisuus on mikromol/l

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

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

Urheilijat:

Urheilijoiden on huomioitava, että valmisteen sisältämä vaikuttava aine voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen tuloksen.

Suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja toissijainen ahdaskulmaglaukooma

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdolliset yhteisvaikutukset, jotka liittyvät perindopriiliin ja indapamidiin

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

- Litium: ACE:n estäjien ja litiumin samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu korjautuvaa seerumin litiumtason nousua ja toksisuutta. Perindopriiliin ja indapamidin yhdistelmää ei suositella käytettäväksi yhdessä litiumin kanssa. Jos tämän yhdistelmän käyttö on kuitenkin välttämätöntä, seerumin litiumpitoisuutta on seurattava tarkoin ja litiumin annostusta korjattava tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö, joka vaatii erityistä huolellisuutta:

- Baklofeeni: Voimistunut verenpainetta alentava vaikutus. Tarkkaile verenpainetta ja muuta tarvittaessa verenpainetta alentavan lääkityksen annostusta.
- Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID) (mukaan lukien $\geq 3\text{g/vrk}$ asetyylisalisyylihappo): Kun ACE:n estäjiä käytetään samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden (kuten asetyylisalisyylihappo tulehdusta ehkäisevillä annoksilla, COX-2 estäjät ja ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet) kanssa, niiden verenpainetta laskeva vaikutus voi heikentyä. ACE:n estäjien ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä, mikä voi ilmetä munuaisten akuuttina vajaatoimintana ja seerumin kaliumpitoisuuden nousuna erityisesti potilailla, joilla on jo aikaisemmin todettu munuaisten vajaatoiminta. Yhdistelmää tulee käyttää varoen, erityisesti iäkkäille potilaille. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä tulee huolehtia, ja munuaisten toiminnan seuranta tulee harkita samanaikaisen hoidon aloituksen jälkeen ja säännöllisesti hoidon aikana.

Samanaikainen käyttö, joka vaatii huolellisuutta:

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

Perindopriiliin liittyvät:

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

Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkeaineet

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

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

- Aliskireeni: Hyperkalemian, munuaistoiminnan heikkenemisen ja kardiovaskulaarisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden suurenemisen riski potilailla, joilla on diabetes tai heikentynyt munuaistoiminta.
- Kehonulkoiset hoidot: Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa, kuten dialyysi tai hemofiltratio tiettyjen high-flux -kalvojen kanssa (esim. polyakrylonitriilikalvot) ja LDL-afereesi dekstraanisulfaatin kanssa, koska vaikeiden anafylaktisten reaktioiden riski on lisääntynyt (ks. kohta 4.3). Jos tällaisia hoitoja tarvitaan, on harkittava toisentyypisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.
- Sakubitriili/valsartaani: ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Samanaikaista käyttöä ei suositella:

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

Samanaikainen käyttö, joka vaatii erityistä huolellisuutta:

- Diabeteslääkkeet (insuliini, suun kautta otettavat diabeteslääkkeet): Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että ACE:n estäjien ja diabeteslääkkeiden (insuliinien, suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden) samanaikainen anto saattaa voimistaa verensokeripitoisuutta alentavaa vaikutusta ja siten aiheuttaa hypoglykemiariskin. Tämän ilmiön kehittyminen näytti olevan todennäköisempää yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina ja munuaisten vajaatoimintapotilailla.
- Kaliumia säästämättömät diureetit: ACE:n estäjähoidon aloittaminen voi alentaa verenpainetta liikaa diureettihoitoa saavilla potilailla, etenkin niillä, joilla nestetilavuus on pienentynyt ja/tai

joilla on natriumvajetta. Verenpainetta liiallisesti alentavien vaikutusten riskiä voidaan pienentää lopettamalla diureetin käyttö ja lisäämällä potilaan nestetilavuutta tai suolansaantia ennen kuin perindopriilihoito aloitetaan pienellä, asteittain suurennettavalla annoksella.

Valtimoverenpainetaudissa, jossa aiempi diureettihoito on saattanut aiheuttaa natriumvajeen/nestetilavuuden pienenemistä, on joko lopetettava diureettihoito ennen ACE:n estäjän aloitusta, minkä jälkeen kaliumia säästämättömän diureetin käyttö voidaan aloittaa uudelleen, tai aloitettava ACE:n estäjähoito pienellä, asteittain suurennettavalla annostuksella.

Diureetilla hoidetussa kongestiivisessa sydämen vajaatoiminnassa ACE:n estäjähoito on aloitettava hyvin pienellä annostuksella, mahdollisesti vasta kun hoidossa käytettävän kaliumia säästämättömän diureetin annostusta on pienennetty.

Munuaistoimintaa (kreatiniiniarvoa) on aina seurattava ACE:n estäjähoidon ensimmäisten viikkojen aikana.

- Kaliumia säästävät diureetit (eplerenoni, spironolaktoni): Kun eplerenoni- tai spironolaktoniannos on 12,5–50 mg/vrk ja ACE:n estäjäannos on pieni:
Hoidettaessa NYHA-luokan II–IV sydämen vajaatoimintaa, jossa ejektiofraktio on < 40 % ja jota on aiemmin hoidettu ACE:n estäjillä ja loop-diureeteilla, on olemassa mahdollisesti kuolemaan johtavan hyperkalemian riski, erityisesti jos tällaisten lääkkeiden yhdistelmäkäyttöä koskevia suosituksia ei noudateta.
Ennen tällaisen yhdistelmähoidon aloittamista on tarkistettava, ettei potilaalla ole hyperkalemiaa ja munuaisten vajaatoimintaa. Veren kalium- ja kreatiniinipitoisuuksi on suositeltavaa seurata tarkoin aluksi kerran viikossa ensimmäisen hoitokuukauden ajan ja sitten kerran kuukaudessa.
- Rasekadotriili: ACE:n estäjien (esim. perindopriilin) tiedetään aiheuttavan angioedeemaa. Tämä riski saattaa olla suurempi, jos samanaikaisesti käytetään rasekadotriilia (akuutin ripulin hoitoon käytettävää lääkettä).
- mTOR-kinaasin estäjät (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi): mTOR-kinaasin estäjä samanaikaisesti käytävillä potilailla saattaa olla lisääntynyt angioedeeman riski (ks. kohta 4.4)

Samanaikainen käyttö, joka vaatii huolellisuutta:

- Verenpainetta alentavat lääkeaineet ja vasodilataattorit: Näiden lääkeaineiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä perindopriilin verenpainetta alentavia vaikutuksia. Samanaikainen käyttö nitroglyseriinin ja muiden nitraattien tai muiden vasodilataattoreiden kanssa saattaa alentaa verenpainetta entisestään.
- Allopurinoli, sytostaatit tai immunosuppressiiviset lääkkeet, systeemiset kortikosteroidit tai prokaiiniamidi: ACE:n estäjien samanaikainen käyttö voi lisätä leukopenian riskiä (ks. kohta 4.4).
- Anestesia-aineet: ACE:n estäjät voivat tehostaa tiettyjen anestesia-aineiden hypotensiivista vaikutusta (ks. kohta 4.4).
- Kulta: Nitroidisia reaktioita (oireita ovat kasvojen punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja hypotensio) on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, jotka saavat hoitoa kultainjektioilla (natriumaurotiomalaatti) ja samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa, kuten perindopriilia.
- Gliptiinit (linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini): Samanaikaista ACE:n estäjähoitoa saavalla potilaalla on suurentunut riski saada angioedemaa, koska gliptiini vähentää dipeptidyylipeptidaasi IV:n (DPP-IV) aktiivisuutta.
- Sympatomimeetit: Sympatomimeetit saattavat vähentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavia vaikutuksia.
- Siklosporiini: ACE:n estäjien ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.
- Hepariini: ACE:n estäjien ja hepariinin samanaikaisessa käytössä voi esiintyä hyperkalemiaa. Seerumin kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan.

Indapamidiin liittyvät:

Samanaikainen käyttö, joka vaatii erityistä huolellisuutta:

- Kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsades de pointes*) aiheuttavat lääkkeet: Hypokalemiariskin vuoksi indapamidin käytössä on noudatettava varovaisuutta yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa. Tällaisia lääkkeitä ovat esim.: ryhmän Ia rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi); ryhmän III rytmihäiriölääkkeet

- (esim. amiodaroni, dofetilidi, ibutilidi, bretyliumi, sotaloli); tietyt antipsykootit: fentiatsiinit (esim. klooripromatsiini, syamematsiini, levomepromatsiini, tioridatsiini, trifluoperatsiini); bentsamidit (esim. amisulpridi, sulpridi, sultopridi, tiapridi); butyrofenonit (esim. droperidoli, haloperidoli); muut neuroleptit (esim. pimotsidi); muut lääkeaineet (esim. bepridiili, sisapridi, difemaniili, suonensisäinen erytromysiini, halofantriini, misolastiini, moksifloksasiini, pentamidiini, sparfloksasiini, suonensisäinen vinkamiini, metadoni, astemitsoli, terfenadiini). Alhaisen kaliumpitoisuuden ehkäisy ja korjaaminen sekä tarvittaessa QT-ajan seuraaminen on suositeltavaa.
- Kaliumia säästävät lääkkeet (laskimonsisäinen amfoterisiini B, systeemisesti käytettävät glukokortikoidit ja mineralokortikoidit (systemisesti annettuna), tetrakosaktidi, suolta stimuloivat laksatiivit): Hypokalemian riski lisääntyy (additiivinen yhteisvaikutus). Kaliumtasoa on seurattava ja korjattava tarvittaessa. Erityistä harkintaa vaaditaan tapauksissa, joissa potilas käyttää sydänglykosideja. Laksatiiveina tulisi käyttää valmisteita, jotka eivät stimuloi suolta.
 - Digitalisvalmisteet: Hypokalemia ja/tai hypomagnesemia altistavat digitaalisen toksisille vaikutuksille. Plasman kaliumpitoisuutta, magnesiumipitoisuutta ja EKG:tä tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa hoitoa.
 - Allopurinoli: Samanaikainen indapamidihoito voi lisätä yliherkkyysreaktioita allopurinolille.

Samanaikainen käyttö, joka vaatii huolellisuutta:

- Kaliumia säästävät diureetit (amiloridi, spironolaktoni, triamtereeni): Vaikka järkevät yhdistelmät ovatkin hyödyllisiä joillekin potilaille, hypokalemiaa tai hyperkalemiaa (erityisesti munuaisten vajaatoimintaa tai diabetesta sairastavilla potilailla) voi silti ilmetä. Plasman kaliumpitoisuutta ja EKG:tä on seurattava ja arvioitava hoitoa tarvittaessa uudestaan.
- Metformiini: Diureettien (etenkin loop-diureetteihin) aiheuttama toiminnallinen munuaisten vajaatoiminta lisää metformiinista johtuvan laktaattiasidoosin riskiä. Metformiinia ei pidä käyttää, jos plasman kreatiniinipitoisuus ylittää tason 15 mg/l (135 mikromol/l) miehillä tai 12 mg/l (110 mikromol/l) naisilla.
- Jodipitoiset varjoaineet: Diureettien aiheuttaman nestevajeen yhteydessä akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski on tavallista suurempi, etenkin jos käytetään suuria määriä jodipitoisia varjoaineita. Potilaan nestetasapainoa on korjattava ennen jodipitoisen varjoaineen antamista.
- Kalsium(suolat): Riski hyperkalsemialle johtuen kalsiumin vähentyneestä erittymisestä virtsaan.
- Sikloproprini, takrolimuusi: Seerumin kreatiniinipitoisuudet saattavat suureta myös ilman muutoksia veren siklopropriniinipitoisuuksissa. Näin voi käydä vaikka suola- tai nestevajetta ei olisi.
- Kortikosteroidit, tetrakosaktidi (systeminen anto): Verenpainetta alentavan vaikutuksen väheneminen (kortikosteroidien aiheuttama suola- ja nesteretentio).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

Raskaus

Perindopriiliin liittyvät

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

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumisen riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys,

ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

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

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

Indapamidiin liittyvät:

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

Imetys

Coprenessa-valmistetta ei suositella rintaruokinnan aikana.

Perindopriiliin liittyvät:

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

Indapamidiin liittyvät:

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

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Indapamidi on läheistä sukua tiatsididiureeteille, joiden imetyksenaikaiseen käyttöön tiedetään liittyneen maidonerityksen vähenemistä tai loppumista kokonaan. Indapamidia ei suositella rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Sekä perindopriiliin että indapamidiin liittyvät:

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaikutukset, jotka liittyvät perindopriiliin, indapamidiin ja Coprenessa-yhdistelmävalmisteen käyttöön:

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

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

Yleisimmin raportoidut havaitut haittavaikutukset ovat:

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

b. Haittavaikutustaulukko

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

- hyvin yleinen (> 1/10)
- yleinen (≥ 1/100, < 1/10)
- melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)
- harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
- hyvin harvinainen (< 1/10 000)
- tuntematon (saatavissa oleva tieto eri riitä arviointiin)

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Esiintymistiheys	
		Perindopriili	Indapamidi
Infektiot	Riniitti	Hyvin harvinaiset	-
Veri ja imukudos	Eosinofilia	Melko harvinaiset*	-
	Agranulosytoosi (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Aplastinen anemia	-	Hyvin harvinaiset
	Pansytopenia	Hyvin harvinaiset	-
	Leukopenia	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Neutropenia (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	-
	Hemolyyttinen anemia	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Trombosytopenia (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (pääasiassa ihoon liittyvät reaktiot henkilöillä, joilla on taipumusta allergisiin ja astmaattisiin reaktioihin)	-	Yleiset
Umpieritys	Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	Harvinaiset	-
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	Melko harvinaiset*	-
	Hyperkalemia, joka korjaantuu hoidon loputtua (ks. kohta 4.4)	Melko harvinaiset*	-
	Hyponatremia (ks. kohta 4.4)	Melko harvinaiset*	Melko harvinaiset
	Hyperkalsemia	-	Hyvin harvinaiset
	Hypokalemia (ks. kohta 4.4)	-	Yleiset
	Hypokloremia	-	Harvinaiset
	Hypomagnesemia	-	Harvinaiset
	Mielialan muutokset	Melko harvinaiset	-

Psyykkiset häiriöt	Unihäiriö	Melko harvinaiset	-
	Masennus	Melko harvinaiset	-
	Sekavuus	Hyvin harvinaiset	-
Hermosto	Heitehuimaus	Yleiset	-
	Päänsärky	Yleiset	Harvinaiset
	Parestesia	Yleiset	Harvinaiset
	Makuhäiriö	Yleiset	-
	Uneliaisuus	Melko harvinaiset*	-
	Pyörtyminen	Melko harvinaiset*	Tuntematon
	Aivohalvaus, joka saattaa suuren riskin potilailla johtua verenpaineen liiallisesta alenemisesta (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	-
	Hepaattisen enkefalopatian kehitymisriski maksan vajaatoimintapotilaille (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	-	Tuntematon
Silmät	Näkökyvyn heikkeneminen	Yleiset	Tuntematon
	Myopia (ks. kohta 4.4)	-	Tuntematon
	Näön sumeneminen	-	Tuntematon
	Akuutti ahdaskulmaglaukooma	-	Tuntematon
	Suonikalvon effuusio	-	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus	Yleiset	Harvinaiset
	Tinnitus	Yleiset	-
Sydän	Sydämentykytys	Melko harvinaiset*	-
	Takykardia	Melko harvinaiset*	-
	Angina pectoris (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	-
	Sydämen rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia, eteisvärinä)	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Sydäninfarkti, joka saattaa suuren riskin potilailla johtua verenpaineen liiallisesta alenemisesta (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	-
	Kääntyvien kärkien takykardia (mahdollisesti kuolemaan johtava) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	-	Tuntematon
Verisuonisto	Hypotensio (ja siihen liittyvät vaikutukset) (ks. kohta 4.4)	Yleiset	Hyvin harvinaiset
	Verisuonitulehdus	Melko harvinaiset*	-
	Punastelu	Harvinaiset	-
	Raynaud'n oireyhtymä	Tuntematon	-
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	Yskä (ks. kohta 4.4)	Yleiset	-
	Hengenahdistus	Yleiset	-
	Bronkospasmi	Melko harvinaiset	-
	Eosinofiilinen keuhkokuume	Hyvin harvinaiset	-
Ruoansulatuseli-	Vatsakipu	Yleiset	-
	Ummetus	Yleiset	Harvinaiset
	Ripuli	Yleiset	-
	Dyspepsia	Yleiset	-
	Pahoinvointi	Yleiset	Harvinaiset

mistö	Oksentelu	Yleiset	Melko harvinaiset
	Suun kuivuminen	Melko harvinaiset	Harvinaiset
	Haimatulehdus	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Maksa ja sappi	Hepatiitti (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
	Epänormaali maksan toiminta	-	Hyvin harvinaiset
Iho ja ihonalainen kudος	Kutina	Yleiset	-
	Ihottuma	Yleiset	-
	Makulopapulaarinen ihottuma	-	Yleiset
	Nokkosihottuma (ks. kohta 4.4)	Melko harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Angioedeema (ks. kohta 4.4)	Melko harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Purppura	-	Melko harvinaiset
	Liikahikoilu	Melko harvinaiset	-
	Valoherkkyysreaktio	Melko harvinaiset*	Tuntematon
	Pemfigoidi	Melko harvinaiset*	-
	Psoriaasin paheneminen	Harvinaisen*	-
	Erythema multiforme	Hyvin harvinaiset	-
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	-	Hyvin harvinaiset
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä	-	Hyvin harvinaiset
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristukset	Yleiset	Tuntematon
	Jo olemassa olevan akuutin yleistyneen punahukan (lupus erythematosus disseminatus) paheneminen	-	Tuntematon
	Nivelkipu	Melko harvinaiset*	-
	Lihaskipu	Melko harvinaiset*	-
	Lihasjeikkous	-	Tuntematon
	Rabdomyolyysi	-	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinaiset	-
	Anuria/oliguria	Harvinaiset	-
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriö	Melko harvinaiset	Melko harvinaiset
Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat	Heikkous	Yleiset	-
	Rintakipu	Melko harvinaiset*	-
	Huonovointisuus	Melko harvinaiset*	-
	Ääreisturvotus	Melko harvinaiset*	-
	Kuume	Melko harvinaiset*	-
	Väsymys	-	Harvinaiset
Tutkimukset	Veren ureapitoisuuden suureneminen	Melko harvinaiset*	-
	Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Melko harvinaiset*	-
	Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen	Harvinaiset	-
	Maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen	Harvinaiset	Tuntematon
	Hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen ja hematokriittiarvon pieneneminen (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	-
	Verensokeripitoisuuden suureneminen	-	Tuntematon

	Veren virtsahappopitoisuuden suureneminen	-	Tuntematon
	QT-ajan piteneminen EKG:ssä (ks. kohdat 4.4 and 4.5)	-	Tuntematon
Vammat ja myrkytykset	Kaatuminen	Melko harvinaiset*	-

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

Valikoitujen haattavaikutusten kuvaus

Indapamidivahvuuksien 1,5 mg ja 2,5 mg vertailu vaiheiden II ja III tutkimuksissa plasman kaliumanalyysin perusteella osoitti indapamidin annosriippuvaisen vaikutuksen:

- Indapamidi 1,5 mg: Plasman kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l todettiin 10 %:lla potilaista ja < 3,2 mmol/l 4 %:lla potilaista 4–6 viikon hoidon jälkeen. Kahdentoista viikon hoidon jälkeen keskimääräinen plasman kaliumpitoisuuden pieneneminen oli 0,23 mmol/l.

- Indapamidi 2,5 mg: Plasman kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l todettiin 25 %:lla potilaista ja < 3,2 mmol/l 10 %:lla potilaista 4–6 viikon hoidon jälkeen. Kahdentoista viikon hoidon jälkeen keskimääräinen plasman kaliumpitoisuuden pieneneminen oli 0,41 mmol/l.

Epäillyistä haattavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haattavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haattatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haattavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haattavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

Ensihoitotoimenpiteet aloitetaan poistamalla nieltä valmiste nopeasti elimistöstä mahahuuhtelun ja/tai lääkehiilen antamisen avulla, minkä jälkeen neste- ja elektrolyyttitasapaino palautetaan siihen erikoistuneessa hoitopaikassa, kunnes se palautuu normaaliksi. Jos potilaalla ilmenee huomattavaa hypotensiota, hänet on asetettava makuulle pääpuoli muuta kehoa alemmaksi. Tarvittaessa voidaan antaa isotonista suolaliuosta 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: ACE:n estäjät, yhdistelmävalmisteet, perindopriili ja diureetit, ATC-koodi: C09BA04.

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

Farmakologinen vaikutusmekanismi

Coprenessa-valmisteseen liittyvät

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

Perindopriiliin liittyvät

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tästä seuraa:

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

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

Perindopriilin vaikutus perustuu sen aktiiviseen metaboliittiin, perindopriilaattiin. Muilla metaboliiteilla ei ole vaikutusta. Perindopriili vähentää sydämen työmäärää:

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu:

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

Myös rasitustestitulokset paranevat.

Indapamidiin liittyvät

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

Verenpainetta alentavan vaikutusmekanismin erityispiirteet

Coprenessa-valmisteseen liittyvät

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

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

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

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 perindopriilin *tert* butyyliamiinia (vastaa 2,5 mg perindopriiliarginiinia) ja 0,625 mg indapamidia yhdistelmänä tai 10 mg enalapriilia kerran vuorokaudessa yhden vuoden ajan saaneeseen hoitoryhmään. Annosta muutettiin verenpaineseurannan mukaan enintään annokseen 8 mg *tert* butyyliamiinia (vastaa 10 mg perindopriiliarginiinia) ja 2,5 mg indapamidia yhdistelmänä tai 40 mg enalapriilia vuorokaudessa. Potilaista vain 34 % jatkoi hoitoa annoksella 2 mg perindopriilin *tert* butyyliamiinia ja 0,625 mg indapamidia (verrattuna 20 %:iin 10 mg:n enalapriiliannoksia saaneista).

Hoidon päättyessä vasemman sydänkammion painoindeksi oli pienentynyt huomattavasti enemmän 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). Parempi teho saadaan sydänkammion painoindeksiin 8 mg perindopriili-*tert*-butyyliamiini/2,5 mg indapamidi -annoksilla.

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

Perindopriiliin liittyvät

Farmakodynaamiset vaikutukset

Perindopriili tehoaa verenpainetaudin kaikkiin vaikeusasteisiin: lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan. Systolisen ja diastolisen valtimopaineen aleneminen havaittiin riippumatta siitä, oliko potilas makuullaan vai seisaallaan. Verenpainetta alentava vaikutus kerta-annoksen jälkeen on huipussaan 4-6 tunnin kuluttua ja kestää 24 tunnin ajan. Kun annoksen antamisesta on kulunut 24 tuntia, ACE:n estäjän jäännösvaikutus on vielä huomattava, noin 80 %. Vasteen saavilla potilailla normaali verenpaine saavutetaan kuukauden kuluttua ja vaikutus säilyy eikä toleranssia lääkeaineelle kehity.

Hoidon lopettamisesta ei seuraa rebound-ilmiötä verenpaineeseen.

Perindopriilillä on verisuonia laajentavia ominaisuuksia ja se palauttaa päävaltimorungon kimmoisuuden, korjaa valtimoiden resistenssin histomorfologiset muutokset ja vähentää vasemman kammion hypertrofiaa. Tiatsididiureetin lisääminen lääkitykseen tarvittaessa saa aikaan suuremman vaikutuksen kuin käytettäessä lääkeaineita erikseen.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ja VA NEPHRON-D

(The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

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

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

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

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

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

Indapamidiin liittyvät

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Tietoja Coprenessa-valmisteen käytöstä lapsille ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Coprenessa-valmisteseen liittyvät

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

Perindopriiliin liittyvät

Imeytyminen ja biologinen hyötyosuus

Suun kautta annettuna perindopriili imeytyy nopeasti ja huippupitoisuus saavutetaan tunnin kuluessa. Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on yksi tunti.

Koska ruoka vähentää perindopriilaatin muodostumista ja siten lääkkeen biologista hyväksikäytettävyyttä, perindopriili-*tert*-butyyliamiini tulisi ottaa kerran vuorokaudessa suun kautta otettavana kerta-annoksena, aamuisin ennen aamiaista.

Jakautuminen

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

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.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Perindopriiliannoksen ja plasman altistuksen välisen suhteen on osoitettu olevan suora.

Eliminaatio

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

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Mahdollinen dialyysihoito

Perindopriilaatin puhdistuma dialyysissä on 70 ml/min.

Maksakirroosi

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

Indapamidiin liittyvät

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Plasmassa proteiiniin sitoutuu 79 %.

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettiset ominaisuudet eivät muutu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Natriumvetykarbonaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle.

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

MTnr 28464

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 15.02.2011

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 29.12.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.10.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉN

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Coprenessa 8 mg/2,5 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 8 mg perindopril-tert-butylamin, motsvarande 6,68 mg perindopril och 2,5 mg indapamid.

Hjälpämne med känd effekt: laktos

	8 mg/2,5 mg tablett
laktos	134,96 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Tabletterna är vita, ovala, något bikonvexa med brytskåra på ena sidan. Brytskåran är endast till för att förenkla delning för att underlätta sväljande av tablett och inte till för att dela den i lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Coprenessa 8 mg/2,5 mg tablett är avsett som substitutionsbehandling av essentiell hypertoni hos patienter vars hypertoni är kontrollerad med perindopril och indapamid i monoterapi i samma doser.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vanlig dos av Coprenessa 8 mg/2,5 mg är en tablett dagligen. Tabletten ska helst tas på morgonen före måltid.

Äldre (se avsnitt 4.4)

Hos äldre ska plasmakreatinin justeras efter ålder, vikt och kön. Äldre kan behandlas om njurfunktionen är normal och efter att blodtryckssvaret har utvärderats.

Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4)

Coprenessa är kontraindicerat för patienter med gravt och måttlig nedsatt njurfunktion (kreatin-clearance < 60 ml/min).

Ingen dosjustering krävs vid kreatininclearance $60 \geq$ ml/min.

Vanlig medicinsk uppföljning inkluderar regelbunden övervakning av kreatinin- och kaliumnivåer.

Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2)

Vid gravt nedsatt leverfunktion är behandling kontraindicerat.

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion är dosreduktion ej nödvändig.

Pediatrisk population

Coprenessa 8 mg/2,5 mg ska inte användas hos barn och ungdomar då effekten och tolerabiliteten av perindopril hos barn och ungdomar, i monoterapi eller i kombination, inte är fastställd.

Administreringsätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Relaterat till perindopril:

- Överkänslighet mot perindopril eller mot någon annan ACE-hämmare;
- Angioödem (Quinckes ödem) i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare (se avsnitt 4.4);
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem;
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6);
- Samtidig användning av Coprenessa med läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.5 och 5.1);
- Samtidig användning med sakubitril/valsartan-behandling. Coprenessa ska inte initieras tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av sakubitril/valsartan (se 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;
- Gravyt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance $< 30 \text{ ml/min}$);
- Hepatisk encefalopati;
- Svår leversvikt;
- Hypokalemi;

Relaterat till Coprenessa:

- Överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Svår och måttlig nedsatt njurfunktion (kreatininclearance $< 60 \text{ ml/min}$)

På grund av otrillräcklig terapeutisk erfarenhet bör Coprenessa ej användas till:

- Dialyspatienter
- Patienter med obehandlad hjärtdekomensation.

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda varningar

Gemensamt för perindopril och indapamid:

Litium

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

Relaterat till perindopril:

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 kärleksjukdom, 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 njurinsufficiens 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 1:1000 (0,3 till 0,5 ml), och/eller åtgärder för att säkerställa öppen luftväg hos patienten skall 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 till behandling med ACE-hämmare kan ha en ökad risk för angioödem om de får ACE-hämmare (se avsnitt 4.3).

Intestinalt angioödem har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlas med ACE-hämmare. Dessa patienter uppvisade buksmärter (med eller utan illamående eller kräkningar); i vissa fall förekom inget föregående ansiktsangioödem och C-1-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 på patienter med ACE-hämmare som har buksmärter.

Samtidig behandling med ACE-hämmare med sakubitri/valsartan är kontraindicerat på grund av ökad risk för angioödem. Behandling med sakubitri/valsartan får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av perindopril. Behandling med perindopril får inte påbörjas förrän tidigast 36 timmar efter sista dosen av sakubitri/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och NEP-hämmare (t.ex. racekadotril), mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och gliptiner (t.ex. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kan leda till en ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt 4.5). Försiktighet ska iaktas när behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och gliptiner (t.ex. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) påbörjas hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

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. ACE-hämmare ska användas med försiktighet hos patienter som genomgår desensibilisering och bör undvikas vid desensibilisering med gift. 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 anafylaktiska reaktioner. Dessa reaktioner kan undvikas genom temporärt uppehåll av behandlingen med ACE-hämmare före varje aferes.

Hemodialyspatienter:

Anafylaktiska 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-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av detta läkemedel.

Kaliumsparande läkemedel, kaliumtillägg eller kaliuminnehållande saltsubstitut:

Kombination av perindopril med kaliumsparande läkemedel, kaliumtillägg eller kaliuminnehållande saltsubstitut rekommenderas vanligtvis inte (se avsnitt 4.5).

Graviditet:

Behandling med ACE-hämmare bör inte påbörjas under graviditet. 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 (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Relaterat till indapamid:

Hepatisk encefalopati:

Vid nedsatt leverfunktion, särskilt vid elektrolytobalans, kan tiaziddiuretika och tiazid-liknande diuretika orsaka hepatisk encefalopati som kan utvecklas till leverkoma. Behandling med diuretika bör avbrytas omedelbart om detta inträffar.

Fotosensitivitet:

Fall av fotosensitivitetsreaktioner har rapporterats för tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om fotosensitivitetsreaktioner inträffar rekommenderas att avbryta behandlingen. Om det anses nödvändigt att återinsätta det diuretiska läkemedlet bör de exponerade ytorna skyddas för sol och artificiellt UVA.

Försiktighetsåtgärder vid användning

Gemensamt för perindopril och indapamid:

Nedsatt njurfunktion:

Vid gravt och måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 ml/min) är behandling kontraindicerad.

Hos vissa hypertensiva patienter utan existerande uppenbar njurskada och för vilka njurbloodprov indikerar njurinsufficiens, 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 övervakning av kalium och kreatinin: efter två veckors behandling och därefter varannan månad under stabiliseringsperioden.

Njursvikt har rapporterats främst hos patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursvikt inklusive njurartärstenos. Användning av detta läkemedel rekommenderas vanligtvis inte om patienten har bilateral njurartärstenos eller bara en fungerande njure.

Hypotoni och vätske- och elektrolytförlust:

Risk för plötslig hypotoni föreligger vid redan existerande natriumbrist (särskilt hos patienter med njurartärstenos). Systematisk övervakning bör därför utföras vid kliniska tecken på vätske- och elektrolytförlust, vilka kan uppkomma vid episoder av frekvent diarré eller kräkningar. Hos dessa patienter bör det ske regelbundna kontroller av plasmalekolyter.

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.

Kaliumnivåer:

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.

Hjälpämnen:

Coprenessa innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktasmalabsorption ska inte ta detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

Relaterat till perindopril:

Hosta:

Torrhosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Karaktäristiskt för hostan är att den är ihållande och upphör efter det att behandlingen avbrutits. ACE-hämmarinducerad hosta bör beaktas som tänkbar differentialdiagnos vid hosta. Om behandling med ACE-hämmare fortfarande är önskvärt kan fortsatt behandling övervägas.

Pediatrisk population:

Säkerhet och effekt för perindopril, separat eller i kombination, för barn och ungdomar har inte fastställts.

Risk för arteriell hypotoni och/eller njurinsufficiens (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 vid tidpunkten för 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. I sällsynta fall kan detta inträffa akut, och med en varierande tid debut. I dessa fall bör behandlingen initieras med en lägre dos och ökas succesivt.

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 kombinerad 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 regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

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

Äldre:

Njurfunktion och kaliumnivåer bör utvärderas innan behandling påbörjas. Initialdosen justeras 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 iakttas 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.

Vid känd eller misstänkt njurartärstenos är behandling med Coprenessa 8 mg/2,5 mg inte lämplig eftersom behandlingen bör inledas på sjukhus med en dos lägre än Coprenessa 8 mg/2,5 mg.

Hjärtsvikt/svår hjärtsvikt:

Hos patienter med svår hjärtinsufficiens (grad IV) bör behandlingen inledas under medicinsk övervakning med en reducerad initialdos. Coprenessa 8 mg/2,5 mg är därför inte lämplig som initial dosering. Behandling med betablockerare hos patienter med kranskärlssvikt bör inte avbrytas. ACE-hämmaren ska då läggas till betablockeraren.

Diabetespatienter:

Hos patienter med insulinberoende diabetes mellitus (spontan tendens till ökade nivåer av kalium) är behandling med Coprenessa 8 mg/2,5 mg tabletter inte lämplig eftersom behandling ska inledas under medicinsk övervakning med en reducerad initialdos. Hos diabetespatienter som behandlas 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 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.

Det rekommenderas därför att behandling med långverkande ACE-hämmare som perindopril bör avbrytas 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 för 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:

ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Riskfaktorer för att utveckla hyperkalemi inkluderar de med nedsatt njurfunktion, försämring av njurfunktionen, ålder (> 70 år), diabetes mellitus, interkurrenta tillstånd, särskilt dehydrering, akut hjärtdekompensation, metabolisk acidosis och samtidig användning av kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel; eller de patienter med intag av andra läkemedel förknippade med förhöjningar av serumkalium (t.ex. heparin, trimetoprim eller kotrimoxazol, också känt som trimetoprim/sulfametoxazol), och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare, acetylsalicylsyra ≥ 3 g/dag, COX-2 hämmare och icke selektiva NSAIDs, immunsuppressiva medel såsom ciklosporin eller takrolimus. 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. Kaliumsparande diuretika och angiotensin-receptorblockerare bör användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion bör monitoreras (se avsnitt 4.5).

Relaterat till indapamid:

Salt-och vätskebalans

Natriumnivåer:

Dessa bör kontrolleras innan behandlingen påbörjas och med jämna mellanrum därefter. All diuretikabehandling kan sänka natriumnivåerna, vilket kan få allvarliga konsekvenser. Minskning av natriumnivåer kan initialt vara asymtomatiska och regelbundna provtagningar är därför essentiellt. Blodprov bör utföras oftare hos äldre och hos patienter med cirros (se avsnitt 4.8 och 4.9). 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. Hypokalemi kan orsaka muskelsjukdomar. Fall av rabdomyolys har rapporterats, främst i samband med svår 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 cirrhos 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.

QT-förlängning:

Patienter med förlängt QT-intervall är 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 alla 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.

Magnesiumnivåer:

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 hyperparatyreoidism. 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 Cockroft-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 försämra befintlig njurfunktionsnedsättning.

Idrottsutövare:

Idrottsutövare bör vara medvetna om att detta läkemedel innehåller en aktiv substans som kan ge positivt utslag i dopningstester.

Koroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom:

Sulfonamidläkemedel eller sulfonamidderivat läkemedel 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 perindopril och indapamid:

Samtidig användning rekommenderas ej:

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

Samtidig användning som kräver särskild försiktighet:

- Baklofen: Ökad blodtryckssänkande effekt. Övervaka blodtryck och anpassa den blodtryckssänkande dosen vid behov.

- Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (inklusive acetylsalicylsyra $\geq 3\text{g/dag}$): 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 en övervägan bör göras om att övervaka njurfunktionen efter inledande av samtidig behandling, och periodvis därefter.

Samtidig användning som kräver viss försiktighet:

- Imipraminliknande antidepressiva medel (tricykliska medel), neuroleptika: Förstärkning av den blodtryckssänkande effekten och ökar risken för ortostatisk hypotension (additiv effekt).

Relaterat till perindopril:

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin aldosteronsystemet (RAAS) genom kombinerad 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 kontraindicerad (se avsnitt 4.3):

- Aliskiren: Hos patienter med diabetes eller nedsatt njurfunktion finns en risk för hyperkalemi, försämrad njurfunktion och ökad 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. polyakrylnitrilmembran) 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.
- Sakubitril/valsartan: Samtidig användning av ACE-hämmare med 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 risk för hyperkalemi, försämrad njurfunktion och ökad 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 försämrad njurfunktion (inklusive akut njursvikt) jämfört med användning av enbart ett läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet. 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 angioneurotiskt ödem (angioödem) är ökad.
- Kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren, separat eller i kombination), kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium: ACE-hämmare minskar

diuretikainducerad kaliumförlust. Trots att serumkalium oftast stannar inom normala gränser så kan hyperkalemi inträffa hos vissa patienter som behandlas med perindopril. 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 bör de användas med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium. För användning av spironolakton vid hjärtsvikt se avsnitt "Samtidig användning som kräver särskild försiktighet".

- Kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol): Patienter som samtidigt tar kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) kan ha en ökad risk för hyperkalemi (se avsnitt 4.4).

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.
- 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 arteriell 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 (kreatininvärden) 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 forskrivningsrekommendationerna för denna kombination inte följs.
Före initiering av kombinationen bör avsaknad av hyperkalemi och nedsatt njurfunktion kontrolleras.
Noggrann övervakning av kalemi och kreatinemi rekommenderas en gång i veckan under den första behandlingsmånaden och därefter en gång per månad.
- Racekadotril: Det är känt att ACE-hämmare (t.ex. perindopril) kan orsaka angioödem. Risken kan vara förhöjd vid samtidig användning av racekadotril (ett läkemedel som används mot akut diarré).
- mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus): Patienter som samtidigt behandlas med mTOR-hämmare kan ha ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning som kräver viss 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 reducera 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).
- Guld: Nitritoida reaktioner (med symtom som ansiktsrodnad, illamående, kräkningar och hypotoni) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter under behandling med injicerbart guld (natriumurotiomalat) och samtidig behandling med ACE-hämmare inklusive perindopril.
- Gliptiner (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin): Ökad risk för angioödem hos patienter som samtidigt behandlas med en ACE-hämmare eftersom gliptin orsakar minskad aktivitet för dipeptidylpeptidas IV (DPP-IV).
- Sympatomimetika: Sympatomimetika kan reducera den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.
- Ciklosporin: Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och ciklosporin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.
- Heparin: Hyperkalemi kan inträffa vid samtidig användning av ACE-hämmare och heparin. Monitorering av serumkalium rekommenderas.

Relaterat till indapamid:

Samtidig användning som kräver särskild försiktighet:

- Läkemedel som kan inducera *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, men inte begränsat till: klass Ia antiarytmika (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid); klass III antiarytmiska medel (t.ex. amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretylium, sotalol); vissa antipsykotika: fentiaziner (t.ex. klorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin); bensamider (t.ex. amisulprid, sulprid, sultoprid, tiaprid); butyrofenoner (t.ex. droperidol, haloperidol); andra neuroleptika (t.ex. pimozid) och andra substanser (t.ex. bepridil, cisaprid, diphemanil, IV erytromycin, halofantrin, mizolastin, moxifloxacin, pentamidin, sparfloxacin, IV vinkamin, metadon, astemizol, terfenadin). Förebyggande och korrigerande av låga kaliumnivåer vid behov: QT-övervakning.
- Kaliumsänkande läkemedel (amfotericin B (intravenöst)), systemiska glukokortikoider och mineralcortikoider (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.
- Digitalispreparat: Hypokalemi och/eller hypomagnesemi predisponerar för de toxiska effekterna av digitalis. Övervakning av plasmakalium, plasmamagnesium och EKG rekommenderas och vid behov ska behandlingen ändras.
- Allopurinol: Samtidig behandling med indapamid kan öka förekomsten av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Samtidig behandling som kräver viss försiktighet:

- Kaliumsparande diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren): Även om rationella kombinationer är användbara hos vissa patienter kan hypokalemi eller hyperkalemi (särskilt hos patienter med njursvikt eller diabetes) fortfarande förekomma. Plasmakalium och EKG bör övervakas och vid behov ska behandlingen ändras.
- 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 serumkalcium 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

Coprenessa rekommenderas inte under graviditetens första trimester på grund av de enskilda komponenterna i kombinationens effekter på graviditet och amning. Coprenessa är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern av graviditeten. Coprenessa är rekommenderas inte under amning. Ett beslut måste därför fattas om man ska avbryta amningen eller avstå från läkemedelsbehandlingen efter att man tagit hänsyn till fördelen med behandling för modern.

Graviditet

Relaterat till perindopril:

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

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada 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 kan inducera human 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 (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Relaterat till indapamid:

Det finns ingen eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditetsresultat) gällande användning av indapamid hos gravida kvinnor. Lång användning av tiazider under graviditetens tredje trimester kan reducera moderns plasmavolym såväl som det uteroplacentära blodflödet, vilket kan orsaka fetoplacentär ischemi och risk för tillväxthämning.

Ingen direkt eller indirekt reproduktionstoxicitet observerades i djurstudier (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd är det att föredra att undvika indapamid under graviditet.

Amning

Coprenessa rekommenderas inte 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 bröstmjölk. Överkänslighet mot sulfonamidderivat och hypokalemi kan uppstå. En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas.

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

Fertilitet

Gemensamt för perindopril och indapamid:

Reproduktionstoxicitetsstudier visade ingen påverkan på fertiliteten hos hon-och hanrättor (se avsnitt 5.3). Ingen påverkan på människans fertilitet förväntas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Relaterade till perindopril, indapamid och Coprenessa:

Varken de två aktiva substanserna eller kombinationen påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Individuella reaktioner som beror på lågt blodtryck förekomma hos vissa patienter, framför allt vid början av behandlingen eller i kombination med andra antihypertensiva läkemedel. Detta kan resultera i att förmågan att framföra fordon eller att använda maskiner kan försämrans.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Administreringen av perindopril hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet och tenderar att minska indapamidinducerad kaliumbrist.

Hypokalemi (kaliumnivå < 3,4 mmol/l) drabbar 6 % av patienterna som behandlas med Coprenessa 8 mg/2,5 mg.

De vanligaste rapporterade biverkningarna är:

- relaterat till perindopril: yrsel, huvudvärk, parestesier, vertigo, synrubbingar, tinnitus, hypotoni, hosta, dyspné, buksmärta, förstoppning, diarré, dysgeusi, dyspepsi, illamående, kräkningar, klåda, utslag, muskelspasmer och asteni.
- relaterat till indapamid: hypokalemi, överkänslighetsreaktioner, huvudsakligen dermatologiska, hos patienter med benägenhet för allergiska och astmatiska reaktioner och makulopapulära utslag.

b. Tabell över biverkningar

Följande biverkningar kan uppstå under behandling och ordnas enligt följande frekvenser:

- Mycket vanliga (> 1/10)
- Vanliga (≥ 1/100 till < 1/10)
- Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100)
- Sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000)
- Mycket sällsynta (< 1/10 000)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

MedDRA-systemets organklassificering	Biverkningar	Frekvens	
		Perindopri l	Indapamid
Infektioner och infestationer	Rinit	Mycket sällsynta	-
Blod 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 e	-
	Hemolytisk anaemi	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Trombocytopeni (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (huvudsakligen dermatologiska, hos patienter med benägenhet för allergiska och astmatiska reaktioner)	-	Vanliga
Endokrina systemet	Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)	Sällsynta	-
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	Humörstörningar	Mindre vanliga	-
	Sömnstörningar	Mindre vanliga	-
	Depression	Mindre vanliga	-
	Konfusion	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	Synstörningar	Vanliga	Ingen känd frekvens
	Myopi (se avsnitt 4.4)	-	Ingen känd frekvens
	Dimsyn	-	Ingen känd

			frekvens
	Akut trångvinkelglaukom	-	Ingen känd frekvens
	Koroidal effusion	-	Ingen känd frekvens
Öron och balansorgan	Vertigo	Vanliga	Sällsynta
	Tinnitus	Vanliga	-
Hjärtat	Palpitationer	Mindre vanliga*	-
	Takykardi	Mindre vanliga*	-
	Angina pectoris (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-
	Arytmi (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi, förmaksflimmer)	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Myokardinfarkt, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-
	Torsade de pointes (eventuellt dödlig) (se avsnitt 4.4 och 4.5)	-	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Hypotoni (och effekter relaterade till hypotoni) (se avsnitt 4.4)	Vanliga	Mycket sällsynta
	Vaskulit	Mindre vanliga*	-
	Rodnad	Sällsynta	-
	Raynaud's fenomen	Ingen känd frekvens	-
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta (se avsnitt 4.4)	Vanliga	-
	Dyspné	Vanliga	-
	Bronkospasm	Mindre vanliga	-
	Eosinofil pneumoni	Mycket sällsynta	-
Magtarmkanalen	Buksmäta	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	-
	Ljuskänslighetsreaktion	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	Muskelspasmer	Vanliga	Ingen känd frekvens
	Möjlig försämring av existerande akut Lupus erythematosus disseminata	-	Ingen känd frekvens
	Artralgi	Mindre vanliga*	-
	Myalgi	Mindre vanliga*	-
	Muskelsvaghet	-	Ingen känd frekvens
	Rabdomyolys	-	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	Njurinsufficiens	Mindre vanliga	-
	Anuri/oliguri	Sällsynta	-
	Akut njursvikt	Sällsynta	Mycket sällsynta
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erekttil dysfunktion	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Vanliga	-
	Bröstsmärta	Mindre vanliga*	-
	Sjukdomskänsla	Mindre vanliga*	-
	Perifert ödem	Mindre vanliga*	-
	Feber	Mindre vanliga*	-
	Trötthet	-	Sällsynta
Undersökningar	Ökning av blodurea	Mindre vanliga*	-
	Ökning av blodkreatinin	Mindre vanliga*	-
	Ökning av blodbilirubin	Sällsynta	-
	Ökning av leverenzym	Sällsynta	Ingen känd frekvens
	Minskning av hematokrit och hemoglobin	Mycket	-

	(se avsnitt 4.4)	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.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Under fas II och III-studier där indapamid 1,5 mg och 2,5 mg jämfördes, visade plasmakaliumanalys en dosberoende effekt av indapamid:

- Indapamid 1,5 mg: Plasmakalium < 3,4 mmol/l observerades hos 10 % av patienterna och < 3,2 mmol/l hos 4 % av patienterna efter 4 till 6 veckors behandling. Efter 12 veckors behandling var den genomsnittliga minskningen av plasmakalium 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: Plasmakalium < 3,4 mmol/l observerades hos 25 % av patienterna och < 3,2 mmol/l hos 10 % av patienterna efter 4 till 6 veckors behandling. Efter 12 veckors behandling var den genomsnittliga minskningen av plasmakalium 0,41 mmol/l.

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

Den mest troliga biverkningen i händelse av en överdos är hypotoni, ibland tillsammans med illamående, kräkningar, muskelkramper, yrsel, sömnlöshet, förvirring och oliguri, som kan utvecklas till anuri (på grund av hypovolemi). Störningar i salt- och vätskebalans (hyponatremi och hypokalemi) kan förekomma.

Behandling

De första åtgärderna som ska vidtas består i att snabbt eliminera den eller de produkter som intagits genom magsköljning och/eller administrering av aktivt kol följt av återställande av vätske- och elektrolytbalans under medicinsk övervakning tills de återgår till det normala. Om symtomgivande hypotoni uppstår ska patienten placeras i ryggläge med benen upphöjda. Intravenös infusion med isoton koksaltlösning eller någon annan volymersättning bör administreras om det är nödvändigt. Perindoprilat, den aktiva formen av perindopril, är dialyserbart (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare, kombinationer, perindopril och diuretika, ATC-kod: C09BA04.

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

Farmakologisk verkningsmekanism

Relaterat till Coprenessa

Coprenessa skapar en additiv, synergisk effekt av de två blodtryckssänkande komponenterna.

Relaterat till perindopril

Verkningsmekanism

Perindopril är en hämmare av det enzym som konverterar angiotensin I till vasokonstriktorn angiotensin II (Angiotensin Converting Enzyme, ACE). Enzymet stimulerar dessutom utsöndringen av aldosteron från binjurebarken och stimulerar nedbrytningen av bradykinin, en vasodilaterande substans, till inaktiva heptapeptider.

Farmakodynamisk effekt

Detta resulterar i:

- en reduktion av aldosteronsekretionen,
- en ökning av plasmareninaktivitet på grund av att aldosteron inte längre utövar negativ feedback,
- en minskning av det totala perifera motståndet, med primär effekt på vaskulaturen i muskler och njurar, utan ackumulering av salt och vätska i kroppen eller reflex takyardi vid långvarig behandling.

Den blodtryckssänkande effekten av perindopril ses också hos patienter med låga eller normala reninkoncentrationer.

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),
- genom en minskning av det totala perifera motståndet (sänkning av after-load).

Klinisk effekt och säkerhet

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 tubulär reabsorption av natrium. Det ökar urinutsöndringen av natrium och klorider, och i mindre utsträckning, utsöndringen av kalium och magnesium, vilket ökar urinproduktionen och har en blodtryckssänkande verkan.

Kännetecken för den blodtryckssänkande effekten

Relaterat till Coprenessa

Hos hypertensiva patienter, oavsett ålder, utövar Coprenessa en dosberoende antihypertensiv effekt på diastoliskt och systoliskt arteriellt tryck både i rygggläge och i stående position.

Denna 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 vänsterkammarrhypertrofi jämfört med enalapril i monoterapi.

I PIXCEL randomiserades patienter med LVH (definierat som vänsterkammarmassindex (left ventricular mass index, LVMI) > 120 g/m² hos män och >100 g/m² hos kvinnor) och fick antingen perindopril 2 mg/indapamid 0,625 mg eller enalapril 10 mg i monoterapi. Läkemedlet togs en gång dagligen i ett års tid. Den individuella dosen justerade 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 2 mg/0,625 mg. 20 % av patienterna i enalapril-gruppen fortsatte med 10 mg en gång dagligen.

I slutet av behandlingen hade LVMI minskat signifikant mer i perindopril/indapamid-gruppen (-10,1 g/m²) jämfört med enalapril-gruppen (-1,1 g/m²) i hela den randomiserade patientpopulationen. Skillnaden mellan förändringen av LVMI mellan patientgrupperna var -8,3 (95 % KI (-11,5; -5,0), p < 0,001). En bättre effekt på LVMI uppnåddes med perindopril 8 mg/indapamid 2,5 mg.

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

Relaterat till perindopril

Farmakodynamisk effekt

Perindopril är aktiv i alla grader av hypertoni (mild till måttlig eller 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 ca 80 % av den maximala effekten.

I svarande patienter uppnås normalisering 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 histomorfometrisk förändringar i resistensartärer och minskar vänsterkammarrhypotrofi. En adjuvant behandling med tiaziddiuretika ger additiv synergieffekt.

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

Klinisk effekt och säkerhet

Data från kliniska prövningar gällande dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (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 av kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada.

VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades

jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra, är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare. 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 mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid på grund av en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Relaterat till indapamid

Farmakodynamisk effekt

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 överstämmelse och en minskning av total-och arteriell perifer vaskulär resistens. Indapamid minskar vänsterkammerhypertrofi.

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 Coprenessa hos barn.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Relaterat till Coprenessa

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, skall perindopril-tert-butylamin administreras oralt en gång dagligen, på morgonen före måltid.

Distribution

Distributionsvolymen för obundet perindoprilat är ungefär 0,2 l/kg. Proteinbindningen i plasma 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.

Linjäritet

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

Eliminering

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

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 elimination

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

Coprenessa är något mer toxisk än någon av de enskilda komponenterna. Hos råttor verkar inte de njurtoxiska effekterna potentiellas. 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 långt över de rekommenderade terapeutiska doserna.

Prekliniska studier utförda separat med perindopril och indapamid visade inga tecken på genotoxiska, karcinogena effekter. Reproduktionstoxikologiska studier visade inga tecken på embryotoxicitet eller teratogenicitet och fertiliteten försämrades inte.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Natriumvätekarbonat
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisters (PVC/PE/PVDC-Alu): 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 och 100 tabletter, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 28464

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 15.02.2011
Datum för förnyat godkännande: 29.12.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.10.2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea www.fimea.fi.