

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Coversyl Comp Novum 10 mg / 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 6,79 mg perindopriilia, joka vastaa 10 mg perindopriiliarginiinia, ja 2,5 mg indapamidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 8 mm ja kuperan sivun läpimitta on 11 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg -tabletit on tarkoitettu essentiaalisen hypertension hoitoon aikaisemman hoidon tilalle niille potilaille, joiden hypertensio on jo hallinnassa samanaikaisesti annettavilla perindopriililla ja indapamidilla samoin annoksin.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yksi Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg -tabletti vuorokaudessa kerta-annoksena mieluiten aamuisin ennen ateriaa.

Erytisryhmät

Iäkkäät (ks. kohta 4.4)

Iäkkäiden potilaiden plasman kreatiniiniarvot on suhteutettava ikään, painoon ja sukupuoliin. Hoitoa voidaan antaa iäkkäille, jos potilaan munuaisten toiminta on normaali ja kun vaste verenpaineeseen on otettu huomioon.

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)

Valmisteen käyttö vaikeaa ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 60 ml/min) sairastavilla on vasta-aiheista.

Potilaan tavanomaiseen seurantaan kuuluu säännöllinen kreatiniini- ja kaliumarvojen tarkistus.

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

Valmistetta ei saa antaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville.

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien annosta ei tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Coversyl Comp Novum -valmisteen turvallisuutta ja tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg -valmistetta ei saa antaa lapsille eikä nuorille.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Perindopriiliin liittyvät:

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille ACE:n estäjille
- Aiemmin sairastettu angioedeema (Quincken edeema), joka liittyy aiempaan hoitoon ACE:n estäjillä (ks. kohta 4.4)
- Perinnöllinen/idiopaattinen angioedeema
- Raskauden toinen ja viimeinen kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Coversyl Comp Novum -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1)
- Sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen samanaikainen käyttö. Coversyl Comp Novum -valmisteen käytön saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (ks. 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 vaikuttavalle aineelle tai muille sulfonamideille
- Vaikea ja keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 60 ml/min)
- Hepaattinen enkefalopatia
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Hypokalemia

Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg -tabletteihin liittyvät:

- Yliherkkyys kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

Koska käyttökokemusta ei ole riittävästi, Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg -tabletteja ei saa antaa

- dialyysihoitoa saaville potilaille
- potilaille, joilla on hoitamaton inkompensoitunut sydämen vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityisvaroitukset

Yleiset perindopriiliin ja indapamidiin liittyvät:

Litium:

Litiumin käyttöä yhdessä perindopriilin ja indapamidin yhdistelmän kanssa ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

Perindopriiliin liittyvät:

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä pitäisi antaa vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Kaliumia säästävät 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).

Neutropenia/agranulocytoosi/trombosytopenia/anemia

Neutropeniaa/agranulocytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa on raportoitu esiintyneen ACE:n estäjiä käyttävillä potilailla. Neutropeniaa esiintyy kuitenkin harvoin potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta eikä muita komplisoivia tekijöitä. Perindopriilia tulee käyttää erityisen varoen, jos potilaalla on systeeminen sidekudossairaus, immunosuppressiivisilla valmisteilla annettu hoito, allopurinoli- tai prokainamidihoido tai jokin näiden komplisoivien tekijöiden yhdistelmä, etenkin jos potilaan munuaistoiminta on jo heikentynyt. Muutamilla tällaisilla potilailla on ilmennyt vakavia infektioita, joihin intensiivinen antibioottihoito ei aina ole tehonnut. Jos perindopriilia annetaan tällaisille potilaille, valkosoluarvot on syytä määrittää säännöllisesti ja potilasta kehoitettava kertomaan lääkärille, jos infektio-oireita (esim. kurkkukipu, kuume) ilmenee (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 kreatiinissa, saattaa ilmetä myös potilailla, joilla on yksipuolinen munuaisvaltimon ahtauma.

Yliherkkyys/angioedeema

Kasvojen, raajojen, huulien, kielen, ääninelinten ja/tai kurkunpään angioedeemaa on ilmoitettu esiintyneen harvoin angiotensiiniä konvertoivan entsyymien estäjiä, myös perindopriilia, saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Näitä oireita voi ilmetä missä tahansa hoidon vaiheessa. Tällaisessa tapauksessa perindopriilihoito on lopetettava välittömästi ja potilasta on tarkkailtava, kunnes oireet häviävät ja hänet voidaan kotiuttaa. Jos turvotusta ilmenee vain kasvoissa ja huulissa, vaikutus häviää tavallisesti ilman hoitoa, mutta antihistamiineja voidaan käyttää oireiden lievittämiseksi.

Angioedeema yhdessä kurkunpään turvotuksen kanssa voi johtaa kuolemaan. Jos turvotusta esiintyy kielessä, äänielimissä tai kurkunpäässä, se voi johtaa hengitysteiden tukkeutumiseen. Jos näin tapahtuu, asianmukaisiin hoitotoimenpiteisiin on ryhdyttävä välittömästi, esim. antamalla ihon alle adrenaliiniruiske (1:1000, 0,3 - 0,5 ml) ja/tai huolehtia, että hengitystiet pysyvät avoinna.

Mustaihoisilla ACE:n estäjiä saavilla potilailla on raportoitu olleen angioedeemaa useammin kuin muulla väestöllä.

Jos potilaalla on ollut angioedeemaa muuten kuin ACE:n estäjien käytön yhteydessä, angioedeeman vaara voi olla suurentunut ACE:n estäjien käytön aikana (ks. kohta 4.3.).

Intestinaalista angioedeemaa on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä. Potilailla esiintyi vatsakipua (johon voi liittyä pahoinvointia ja oksentelua); joissakin tapauksissa ilman ensin esiintyvää kasvojen angioedeemaa, ja C-1 esteraasin taso oli normaali. Angioedeema todettiin vatsan TT-kuvauksissa, ultraäänikuvauksissa tai leikkauksen yhteydessä. Intestinaalisen angioedeeman oireet poistuivat, kun hoito ACE:n estäjällä lopetettiin. Intestinaalisen angioedeeman pitäisi kuulua ACE:n estäjää saavien potilaiden erotusdiagnosiin, jos heillä esiintyy mahakipua.

Perindopriilin käyttö yhdistelmänä sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista suurentuneen angioedeeman riskin vuoksi (ks. kohta 4.3). Hoidon sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua perindopriilihoidon viimeisen annoksen jälkeen. Jos hoito sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella lopetetaan, perindopriilihoidon saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (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 pistäisimyrkyn (ampiaiset, mehiläiset) siedätyshoidon aikana. ACE:n estäjiä on käytettävä varoen siedätyshoitoa saavilla allergikoilla ja sen antamista pistäisimyrkyn siedätyshoitoa saaville on vältettävä. Tällaiset reaktiot voidaan kuitenkin välttää keskeyttämällä ACE:n estäjähoito tilapäisesti vähintään vuorokautta 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

Anafylaktoidisia reaktioita on raportoitu esiintyneen ACE:n estäjiä saavilla potilailla, jotka saavat samanaikaisesti dialyysihoidoa hyvin läpäisevillä kalvoilla (high-flux, esim. AN 69®). Näitä potilaita hoidettaessa tulee harkita eri dialyysikalvojen käyttämistä tai muuta verenpainelääkitystä.

Primaari aldosteronismi

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

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen suunnittelee raskautta, 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 (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.

Valoyliherkkyys

Valoyliherkkyttä on raportoitu ilmenneen tiatsidien ja niihin kuuluvien tiatsididiureettien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos valoyliherkkyttä ilmenee hoidon aikana, hoito keskeytetään. Jos diureetin käyttö pitää aloittaa uudestaan, auringolle tai keinovalolle (UVA) altistuvat ihoalueet suojataan.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Yleiset perindopriiliin ja indapamidiin liittyvät:

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Näiden potilaiden kliiniseen seurantaan kuuluu kalium- ja kreatiniiniarvojen tiivis seuranta, ensin kahden viikon hoidon jälkeen ja ylläpitohoidon aikana kahden kuukauden välein. Munuaisten vajaatoimintaa on ilmoitettu lähinnä potilailla, jotka sairastavat vaikeaa sydämen vajaatoimintaa tai joilla on taustalla oleva munuaisten vajaatoiminta kuten munuaisvaltimon ahtaumaan liittyvä.

Tämän valmisteen käyttöä ei yleensä suositella potilaille, joiden molemmat munuaisvaltimot ovat ahtauneet tai joilla on vain yksi toimiva munuaisten.

Hypotensio sekä neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt

Aiemmin kehittyneen natriumvajeen yhteydessä on äkillisen hypotension vaara (etenkin potilailla, joilla on munuaisvaltimon ahtauma). Sen vuoksi neste- ja elektrolyyttivajeen kliinisiä merkkejä on seurattava järjestelmällisesti hoidon aikana mahdollisesti esiintyvän, ripulin tai oksentelun yhteydessä. Näillä potilailla plasman elektrolyyttipitoisuuksia on seurattava säännöllisesti.

Huomattava hypotensio voi edellyttää isotonisen suolaliuoksen antamista laskimoon.

Ohimenevä hypotensio ei ole hoidon jatkamisen este. Kun riittävä verivolyymi 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 verenpainelääkkeen ja diureetin yhdistelmän yhteydessä.

Apuaineet

Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg -tabletteja ei saa antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinenlaktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

Natriumpitoisuus

Coversyl Comp Novum 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 sen häviäminen, 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.

Pediatriset potilaat

Perindopriilin siedettävyyttä ja tehoa yksinään tai yhdistelmän osana lapsille ja nuorille annettuna ei ole tutkittu.

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 vähäsuolaisen ruokavalion tai pitkäkestoisen diureettihoidon) yhteydessä, kun potilaan verenpaine oli jo hoidon alussa matala, 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 kreatiinipitoisuuden 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.

Iäkkäät

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

Ateroskleroosi

Kaikilla potilailla on hypotension vaara, mutta potilaisiin, joilla on iskeeminen sydäntauti tai aivoverenkierron vajaatoiminta, on kiinnitettävä erityistä huomiota. 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.

Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg -hoito ei sovi potilaille, joilla tiedetään tai epäillään olevan munuaisvaltimon ahtauma, koska hoito aloitetaan sairaalassa Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg -tablettien annostusta pienemmällä annostuksella.

Sydämen vajaatoiminta / vaikea sydämen vajaatoiminta

Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg -hoito ei sovi vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (luokka IV) sairastaville, koska tämän potilasryhmän hoito on aloitettava pienellä annoksella lääkärin valvonnassa. Sepelvaltimoiden vajaatoimintaa sairastavien verenpainepotilaiden beetasalpaajahoitoa ei saa lopettaa: ACE:n estäjähoito lisätään beetasalpaajahoitoon.

Diabeetikot

Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg -hoito ei sovi insuliiniriippuvaista diabetes mellitusta (spontaani taipumus kaliumarvojen nousuun) sairastaville, koska hoito on aloitettava pienellä annoksella lääkärin valvonnassa.

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

Etniset erot

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

Leikkaus/anestesia

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa verenpaineen laskua anestesian yhteydessä, etenkin jos käytettävään anestesia-aineeseen voi liittyä verenpaineen laskua.

Sen vuoksi pitkävaikutteisten ACE:n estäjien, kuten perindopriilin, käyttö suositellaan lopetettavaksi päivää ennen leikkausta.

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 mekanisme ei tunneta. Jos ACE:n estäjiä käyttävillä potilailla kehittyy keltatauti tai huomattavaa maksaentsyymipitoisuuden nousua, hoito ACE:n estäjillä on keskeytettävä ja potilasta on seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.8).

Hyperkalemia

Joillekin potilailla on tullut seerumin kaliumpitoisuuden nousua ACE:n estäjähoidon aikana, mukaan lukien perindopriilihoito. ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, sillä ne estävät aldosteronin vapautumista. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöitä ovat munuaisten vajaatoiminta, heikentyvä munuaisten toiminta, korkea ikä (> 70 vuotta), diabetes mellitus, samanaikaiset tapahtumat, kuten erityisesti nestevajaus, akuutti sydämen dekompenaatio, metabolinen asidoosi, samanaikainen kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö, tai seerumin kaliumpitoisuuden kohoamiseen liittyvien lääkeaineiden (esim. hepariini, kotrimoksatsoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksatsoli, muut ACE:n estäjät; angiotensiini II -reseptorin salpaajat; asetyylisalisylihappo ≥ 3 g/vrk; COX-2:n estäjät ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet; immunosuppressiiviset lääkeaineet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi; trimetopriimi) ja etenkin aldosteronin estäjien tai angiotensiinireseptorien salpaajien käyttö. Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö voi johtaa huomattavaan seerumin kaliumpitoisuuden kohoamiseen, erityisesti munuaisten vajaatoimintapotilailla. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus jopa kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Kaliumia säästävien diureettien ja angiotensiinireseptorien salpaajien käytössä ACE:n estäjiä saaville potilailla pitää olla varovainen, ja kaliumin pitoisuutta seerumissa ja munuaisten toimintaa pitää seurata. Mikäli Coversyl Comp Novum-valmisteen ja edellä mainittujen valmisteiden samanaikainen käyttö katsotaan välttämättömäksi, niiden käytössä on oltava varovainen ja seerumin kaliumpitoisuutta pitää seurata tihein väliajoin (ks. kohta 4.5).

Indapamidiin liittyvät:

Neste- ja elektrolyytitasapaino

Natriumarvot

Nämä on tarkistettava ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisin väliajoin. Natriumpitoisuuden lasku voi olla aluksi oireeton ja sen vuoksi säännöllinen seuranta on välttämätöntä. Verikokeita on otettava useammin iäkkäiltä ja kirroosia sairastavilta potilailta (ks. kohdat 4.8 ja 4.9). Kaikenlainen diureesihoito voi aiheuttaa hyponatremiaa, toisinaan hyvin vakavin seurauksin. Hyponatremia ja siihen liittyvä hypovolemia voivat aiheuttaa elimistön kuivumista ja ortostaattista hypotensiota. Samanaikainen kloridijonien hukka voi aiheuttaa toissijaisen kompensatorisen metabolisen alkaloosin: tätä vaikutusta ilmaantuu vain vähän ja silloinkin lievänä.

Kaliumarvot

Tiatsididiureetteihin ja tiatsidisukuisiin diureetteihin liittyvä merkittävä riski on kaliumvaje, johon liittyy hypokalemia. Hypokalemia voi aiheuttaa lihasten häiriöitä. Rabdomyolysia on raportoitu pääasiassa vaikeasteisen 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, sepelvaltimotautia sairastavilla sekä sydämen vajaatoimintaa sairastavilla.

Näissä tapauksissa hypokalemia lisää sydänglykosidien sydäntoksisuutta ja sydämen rytmihäiriöiden vaaraa. Riskiryhmään kuuluvat myös potilaat, joiden QT-aika on pidentynyt, riippumatta siitä, onko tila synnynnäinen vai kehittykö se hoidon seurauksena.

Hypokalemia, kuten myös bradykardia, edistävät vaikeiden sydämen rytmihäiriöiden, erityisesti toisinaan kuolemaan johtavan kääntyvien kärkien takykardian (torsades de pointesin), ilmenemistä.

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

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

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.

Plasman magnesiumpitoisuus

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

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 valmisteeseen sisältämä vaikuttava aine voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen tuloksen.

Silmän suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja toissijainen ahdaskulmaglaukooma

Sulfonamidilääkkeet tai sulfonamidijohdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka aiheuttaa silmän suonikalvon effuusion ja siihen liittyvän näkökenttäpuutoksen, ohimenevää myopiaa ja akuutin ahdaskulmaglaukooman. Oireita ovat äkillisesti alkava näkö tarkkuuden heikkeneminen tai silmäkipu, jotka ilmenevät tyypillisesti tuntien tai viikkojen kuluessa lääkkeen käytön aloittamisesta. 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

Yleiset perindopriiliin ja indapamidiin liittyvät:

Seuraavien samanaikaista käyttöä ei suositella

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

Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö

- **Baklofeeni:** Voimistunut verenpainetta alentava vaikutus. Tarkkaile verenpainetta ja muuta tarvittaessa verenpainetta alentavan lääkityksen annostusta.
- **Tulehduskipulääkkeet (NSAIDit) (mukaan lukien asetyylisalisyylihappo ≥ 3 g/vrk):** Kun ACE:n estäjiä annetaan samanaikaisesti ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden (esim. asetyylisalisyylihapon tulehdusta estävien annosten, COX-2-estäjien ja ei-selektiivisten NSAIDien) kanssa, verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä. ACE:n estäjien samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa saattaa johtaa suurempaan munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiin, myös mahdolliseen äkilliseen munuaisten vajaatoimintaan ja seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen, etenkin potilailla, joiden munuaisten toiminta on jo ennestään heikko. Tällaista yhdistelmää on käytettävä varoen etenkin iäkkäiden potilaiden hoitoon. Potilaiden asianmukaisesta neste- ja suolapitoisuudesta on huolehdittava ja munuaisten toiminnan seuranta on harkittava samanaikaisen hoidon aloittamisen yhteydessä sekä ajoittain sen jälkeen.

Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö

- **Imipramiinin kaltaiset (trisykliset) masennuslääkkeet, neuroleptit:** Verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistuminen ja ortostaattisen hypotension (additiivinen vaikutus) riskin suureneminen.

Perindopriiliin liittyvät:

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittatapahtumien, 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).

Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.3 ja 4.4). Hoidon sakubitriilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua perindopriilihoitoon viimeisen annoksen jälkeen. Perindopriilihoitoon saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja gliptiinien (esim. linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini) kanssa voi aiheuttaa lisääntyneen angioedeeman riskin (ks. kohta 4.4).

Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkkeet

Kaliumpitoisuus seerumissa pysyy tavallisesti normaaliarvoissa, mutta joillakin potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa Coversyl Comp Novum-hoidon aikana. Erät lääkkeineet tai terapeutiset luokat voivat lisätä hyperkalemian ilmaantumista: aliskireeni, kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit (esim. spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi), ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet, hepariinit, immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi ja kotrimoksatsoli (trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmä), sillä trimetopriimin tiedetään vaikuttavan amiloridin tavoin kaliumia säästävänä diureettina. Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää hyperkalemian vaaraa. Näin ollen Coversyl Comp Novum -valmisteen käyttöä yhdistelmänä edellä mainittujen lääkkeiden kanssa ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista, näiden käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta pitää seurata tihein väliajoin.

Seuraavan 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.

Seuraavien samanaikaista käyttöä ei suositella

- **Aliskireeni:** Hyperkalemian, munuaistoiminnan heikkenemisen ja kardiovaskulaarisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden suurenemisen riski muilla potilailla kuin niillä, joilla on diabetes tai heikentynyt munuaistoiminta (ks. kohta 4.4).
- **Samanaikainen hoito ACE:n estäjällä ja angiotensiinireseptorin salpaajalla:** Kirjallisuudessa on raportoitu, että ACE:n estäjällä ja angiotensiinireseptorin salpaajalla annettavan samanaikaisen hoidon yhteydessä esiintyy enemmän hypotensiota, pyörtymisiä, hyperkalemiaa ja munuaistoiminnan heikkenemistä (mukaan lukien akuuttia munuaisten vajaatoimintaa) kuin käytettäessä vain yhtä reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavaa lääkeainetta, silloin kun potilaalla on diagnosoitu aterosklerootinen sairaus, sydämen vajaatoiminta tai diabetes, johon liittyy pääte-elinvaurio. Kaksoisestoa (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 (esim. triamtereeni, amiloridi, jne.), kalium(suolat):** Hyperkalemia (mahdollisesti kuolemaan johtava), erityisesti munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (additiiviset hyperkalemiaa aiheuttavat vaikutukset). Perindopriilin ja edellä mainittujen lääkkeiden yhdistämistä ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos samanaikainen käyttö on kuitenkin tarpeen, yhdistelmäkäytössä on noudatettava varovaisuutta ja seerumin kaliumarvo on määritettävä usein. Spironolaktonin käyttö sydämen vajaatoiminnassa, katso jäljempänä kohta "Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö".

Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö

- **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 estäjähoitoon 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 estäjähoitoon 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 tiiviisti aluksi kerran viikossa ensimmäisen hoitokuukauden ajan ja sitten kerran kuukaudessa.

Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö

- **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 lääkeaineet, systeemiset kortikosteroidit tai prokaiiniamidi:** Samanaikainen ACE:n estäjien käyttö voi johtaa leukopenian riskin suurenemiseen (ks. kohta 4.4).
- **Anesteetit:** ACE:n estäjät voivat voimistaa tiettyjen anesteettien verenpainetta alentavaa vaikutusta (ks. kohta 4.4).
- **Sympatomimeetit:** Sympatomimeetit saattavat vähentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavia vaikutuksia.
- **Kulta:** Nitritoidisia reaktioita (oireina kasvojen punoitusta, pahoinvointia, oksentelua ja hypotensiota) on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, jotka saavat samanaikaisesti kultahoitoa (natriumaurotiomalaattia) injektiona ja ACE:n estäjiä, kuten perindopriilia.

Indapamidiin liittyvät:

Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö

- **Kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) aiheuttavat lääkkeet:** Hypokalemian riskin vuoksi indapamidi on syytä antaa varoen, kun sitä käytetään yhdessä kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa, joita ovat mm.
 - luokkaan Ia kuuluvat sydämen rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
 - luokkaan III kuuluvat sydämen rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, dofetilidi, ibutilidi, bretylium, sotaloli)
 - jotkut psykoosilääkkeet
- fentiatsiinit (esim. klooripromatsiini, syamematsiini, levomepromatsiini, tioridatsiini, trifluoperatsiini)

bentsamidit (esim. amisulpridi, sulpiridi, sultopridi, tiapridi)

butyrofenonit (esim. droperidoli, haloperidoli)

muut psykoosilääkkeet (esim. pimotsidi)

muut lääkkeet (esim. bepridili, sisapridi, difemaniili, erytromysiini laskimoon, halofantriini, mitsolastiini, moksifloksasiini, pentamidiini, sparfloksasiini, vinkamiini laskimoon, metadoni, astemitsoli, terfenadiini).

Matalan kaliumpitoisuuden ehkäisy ja korjaaminen tarvittaessa: QT-ajan seuraaminen.

- **Kaliumpitoisuutta pienentävät lääkkeet:** Amfoterisiini B (laskimoon annettuna), glukokortikoidit ja mineralokortikoidit (systemisesti annettuina), tetrakosaktidi, suolta stimuloivat laksatiivit: matalan kaliumpitoisuuden riskin suureneminen (additiivinen vaikutus). Kaliumpitoisuuden seuranta ja korjaaminen tarvittaessa: huomioitava erityisesti digitaalisen käytön yhteydessä. Laksatiiveina tulisi käyttää valmisteita, jotka eivät stimuloi suolta.
- **Digitalisvalmisteet:** Hypokalemia ja/tai hypomagnesemia altistavat digitaalisen toksisille vaikutuksille. Plasman kaliumpitoisuutta, magnesiumpitoisuutta ja EKG:tä tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa hoitoa.
- **Allopurinoli:** Samanaikainen indapamidihoido voi lisätä yliherkkyysoireita allopurinolille.

Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö

- **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:** Metformiinista aiheutuva laktaattiasidoosi, joka johtuu mahdollisesta diureetteihin, erityisesti loop-diureetteihin, liittyvästä munuaisten toiminnallisesta vajaatoiminnasta. Metformiinia ei saa käyttää, jos plasman kreatiniiniarvot ylittävät miehillä 15 mg/l (135 mikromol/l) ja naisilla 12 mg/l (110 mikromol/l).
- **Jodia sisältävä varjoaine:** Diureettien aiheuttaman nestevajeen yhteydessä akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski on suurentunut, etenkin jos käytetään suuria annoksia jodia sisältävää varjoainetta. Potilaalle on annettava nesteytys hoitoa ennen jodia sisältävän valmisteiden antamista.
- **Kalsium (suolat):** Kalsiumpitoisuuden suurenemisen riski, koska kalsiumin erittyminen virtsaan vähenee.
- **Siklosporiini, takrolimuusi:** Kreatiniinipitoisuuden suurenemisen riski, johon ei liity muutoksia verenkierron siklosporiinipitoisuuteen silloinkaan, kun potilaalla ei ole suola- ja nestevajetta.
- **Kortikosteroidit, tetrakosaktidi (systeminen anto):** Verenpainetta alentavan vaikutuksen väheneminen (kortikosteroidien aiheuttama suola- ja nesteretentio).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Huomioiden Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg -valmisteen yksittäisten ainesosien vaikutukset raskauteen ja imetykseen, sitä ei suositella käytettäväksi raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg -valmisteen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista.

Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg -valmisteen käyttöä imetyksen aikana ei suositella, joten on päätettävä lopettaa joko imetys tai lääkitys imetyksen ajaksi. Päätöksenteossa on huomioitava lääkityksen 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 epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen suunnittelee raskautta, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjän 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 hyperkalemiata) (ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Indapamidiin liittyvät:

Indapamidin käytöstä raskaana oleville naisille on tietoa vain vähän tai ei lainkaan (tiedot alle 300 raskauden lopputuloksesta). Pitkäkestoinen altistuminen tiatsidivalmisteille kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi vähentää äidin plasmatilavuutta sekä kohdun ja istukan verenvirtausta, mikä voi aiheuttaa iskemiaa sikiölle ja istukalle sekä kasvun hidastumista. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi indapamidin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetyks

Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg -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 keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Indapamidiin liittyvät:

Ei ole riittävästi tietoa indapamidin/metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Yliherkkyttä sulfonamidijohdannaisille ja hypokalemiata voi esiintyä.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Indapamidi on lähisukuinen aine tiatsididiureeteille, joiden rintaruokinnan aikaiseen käyttöön on liittynyt maidonerityksen vähenemistä ja jopa 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 koneiden käyttökykyyn

Kumpikaan valmisteen kahdesta vaikuttavasta aineesta ei yksinään tai eikä yhdessä Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg -tableteissa käytettyinä vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, mutta joillakin potilailla voi ilmetä alhaiseen verenpaineeseen liittyviä yksilöllisiä reaktioita etenkin hoidon alussa tai yhdessä toisen verenpainelääkkeen kanssa käytettynä.

Ajokyky tai koneiden käyttökyky voivat tällöin heikentyä.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Kuudella prosentilla Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg -hoitoa saavista ilmenee hypokalemia (kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l).

Yleisimmän 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, lihasspasmit ja heikkous.
- indapamidiin liittyvät: hypokalemia, pääasiassa ihoon liittyvät yliherkkyyksiä reaktiot henkilöillä, joilla on taipumusta allergisiin ja astmaattisiin reaktioihin ja makulopapulaarisiin ihottumiin.

b. Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu kliinisten tutkimusten aikana ja/tai valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä ja ne on luokiteltu seuraavien esiintymistiheyksien mukaan:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Esiintymistiheys	
		Perindopriili	Indapamidi
Infektiot	Riniitti	Hyvin harvinaiset	-
Umpieritys	Antidiureettisen hormonin epääasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	Harvinaiset	-
Veri ja imukudos	Eosinofilia	Melko harvinaiset*	-
	Agranulosytoosi (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Aplastinen anemia	-	Hyvin harvinaiset
	Pansytopenia	Hyvin harvinaiset	-
	Leukopenia	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Neutropenia (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	-
	Hemolyyttinen anemia	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Trombosytopenia (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (pääasiassa ihoon liittyvät reaktiot henkilöillä, joilla on taipumusta allergisiin ja astmaattisiin reaktioihin)	-	Yleiset
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia	-	Yleiset
	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
	Hypokloremia	-	Harvinaiset
	Hypomagnesemia	-	Harvinaiset
	Hyperkalsemia	-	Hyvin harvinaiset
Psyykkiset häiriöt	Mielialan muutokset	Melko harvinaiset	-
	Masennus	Melko harvinaiset*	-
	Unihäiriö	Melko harvinaiset	-
	Sekavuus	Hyvin harvinaiset	-
Hermosto	Heitehuimaus	Yleiset	-
	Päänsärky	Yleiset	Harvinaiset

MedDRA- elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Esiintymistiheys	
		Perindopriili	Indapamiidi
	Parestesia	Yleiset	Harvinaiset
	Makuhäiriö	Yleiset	-
	Uneliaisuus	Melko harvinaiset*	-
	Pyörtyminen	Melko harvinaiset*	Tuntematon
	Aivohalvaus, joka saattaa suuren riskin potilailla johtua verenpaineen liiallisesta alenemisestä (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	-
	Hepaattisen enkefalopatian kehittymisriski maksan vajaatoimintapotilaille (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	-	Tuntematon
Silmät	Näkökyvyn heikkeneminen	Yleiset	Tuntematon
	Myopia (ks. kohta 4.4)	-	Tuntematon
	Akuutti ahdaskulmaglaukooma	-	Tuntematon
	Silmän suonikalvon effuusio	-	Tuntematon
	Näön sumeneminen	-	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus	Yleiset	Harvinaiset
	Tinnitus	Yleiset	-
Sydän	Sydämentykytys	Melko harvinaiset*	-
	Takykardia	Melko harvinaiset*	-
	<i>Angina pectoris</i> (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	-
	Sydämen rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia, eteisvärinä)	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Sydäninfarkti, joka saattaa suuren riskin potilailla johtua verenpaineen liiallisesta alenemisestä (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*	-
	Punastuminen	Harvinaiset*	-
	Raynaud'n oireyhtymä	Tuntematon	-
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä (ks. kohta 4.4)	Yleiset	-
	Hengenahdistus	Yleiset	-
	Bronkospasmi	Melko harvinaiset	-
	Eosinofiilinen keuhkokuume	Hyvin harvinaiset	-
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu	Yleiset	-
	Ummetus	Yleiset	Harvinaiset
	Ripuli	Yleiset	-
	Dyspepsia	Yleiset	-
	Pahoinvointi	Yleiset	Harvinaiset
	Oksentelu	Yleiset	Melko harvinaiset
	Suun kuivuminen	Melko harvinaiset	Harvinaiset
	Haimatulehdus	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Maksa ja sappi	Hepatiitti (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
	Epänormaali maksan toiminta	-	Hyvin harvinaiset
Iho ja ihonalainen kudos	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

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

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

Valikoitujen haittavaikutusten 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 haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

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

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 madallettuna. 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: perindopriili ja diureetit, ATC-koodi: C09BA04

Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg on ACE:n estäjän perindopriiliarginiinisolan ja kloorisulfamoyyliidiureetin indapamidin yhdistelmä. Sen farmakologiset ominaisuudet ovat samanlaiset kuin kummankin vaikuttavan aineen erikseen käytettynä ja lisäksi näiden aineiden yhdistelmästä saadaan synergistinen vaikutus.

Vaikutusmekanismi

Perindopriiliin liittyvät:

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.

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.

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 rasiustestitulokset paranevat.

Indapamidiin liittyvät:

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg -tabletteihin liittyvät:

Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg alentaa annoksesta riippuvaisesti verenpainetautia sairastavien diastolista ja systolista valtimopainetta riippumatta potilaan iästä tai siitä, onko potilas makuullaan tai seisaallaan.

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).

Teho vasemman sydänkammion painoindeksiin oli parempi 8 mg:n perindopriilin *tert* butyyliamiini- (vastaa 10 mg perindopriiliarginiinia) /2,5 mg:n indapamidiannoksilla.

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

Perindopriiliin liittyvät:

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

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

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

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

Hoidon lopettamisesta ei seuraa rebound-ilmiotä verenpaineeseen.

Perindopriiilla 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 lääkkeitä erikseen.

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

Indapamidiin liittyvät:

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

Sen verenpainetta alentava vaikutus on suhteessa 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 indapamidihoito:

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

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

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

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppi 2 diabetes, johon liittyi näyttöä pääte-elinvauriosta. VA NEPHRON-D-tutkimuksessa potilailla oli tyyppi 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin ja/tai kardiovaskulaarisin 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 näiden samankaltaisten farmakodynaamisten ominaisuuksien takia.

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 haitallisten lopputulosten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittatahtumia sekä vakavia merkityksellisiä haittatahtumia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten toimintahäiriö) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Käyttö pediatrialle potilaille

Tietoja Coversyl Comp Novum -valmisteen käytöstä lapsille ei ole saatavilla.

5.2 Farmakokineetiikka

Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg -tabletteihin liittyvät:

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

Perindopriiliin liittyvät:

Imeytyminen ja biologinen hyötyosuus

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

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Perindopriiliannoksen ja plasman altistuksen välisen suhteen on osoitettu olevan suora.

Erytisryhmät

Iäkkäät:

Perindopriilaatin eliminaatio on heikentynyt iäkkäillä 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 valmisteesta suun kautta.

Jakautuminen

Plasmassa proteiiniin sitoutuu 79 %.

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

Erytisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta:

Farmakokineettiset ominaisuudet eivät muutu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Perindopriilin ja indapamidin yhdistelmän toksisuus on hieman suurempi kuin sen vaikuttavien aineiden. Munuaisvaikutukset eivät näytä voimistuvan rotilla. Lääkeaineyhdistelmä aiheuttaa kuitenkin ruoansulatuskanavan haittoja koirille ja emotoksisuutta rotille ilman teratogeenistä vaikutusta. Nämä haittavaikutukset on kuitenkin osoitettu annoksilla, joiden turvallisuusmarginaali on hyvin huomattava verrattuna käytettyihin terapeuttisiin annoksiin.

Perindopriiliin liittyvät:

Kroonisissa toksisuustutkimuksissa (rotilla ja apinoilla) oraalisella valmisteella haitat kohdistuivat munuaisiin, mutta olivat palautuvia.

Mutageenisuutta ei ole havaittu tutkimuksissa *in vitro* tai *in vivo*.

Reproduktiotoksisuustutkimuksissa (rotilla, hiirillä, kaniineilla ja apinoilla) ei havaittu merkkejä embryotoksisuudesta tai teratogeenisuudesta. ACE:n estäjien on kuitenkin lääkeaineluokkana osoitettu jyrksijöillä ja kaniineilla vaikuttavan haitallisesti sikiön myöhäisvaiheen kehitykseen, mikä johtaa sikiökuolemiin ja synnyttäisiin vaikutuksiin: munuaisvaurioita ja peri- ja postnataalisuuden lisääntymistä on havaittu. Uros- ja naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt.

Rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa ei havaittu karsinogeenisuutta.

Indapamidiin liittyvät:

Suurimmat eri eläinlajeille oraalisesti annetut annokset (40–8 000 kertaa hoitoannoksia suuremmat) ovat osoittaneet indapamidin diureettisten vaikutusten voimistuvan. Akuuttia toksisuutta selvittävässä kokeissa, joissa indapamidia on annettu laskimoon tai vatsaonteloon, tärkeimmät myrkytysoireet ovat liittyneet indapamidin farmakologisiin vaikutuksiin, kuten hengityksen hidastuminen ja perifeerinen vasodilataatio. Reproduktioksiuustutkimuksissa ei todettu alkiotoksisuutta, teratogeenisuutta eikä hedelmällisyyden heikkenemistä. Indapamidilla tehtyjen mutageenisuus- ja karsinogeenisuustutkimusten tulokset ovat osoittautuneet negatiivisiksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletoidin

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti (E 470B)

Maltodekstriini

Vedetön kolloidinen piidioksidi (E 551)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Kalvopäällyste

Glyseroli (E 422)

Hypromelloosi (E 464)

Makrogoli 6000

Magnesiumstearaatti (E 470B)

Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

14, 20, 28, 30 tai 50 tablettia polypropyleenipakkauksessa, joka on varustettu matalatiheyksisestä polyetyleenistä valmistetulla annostelua helpottavalla välikannella ja valkoisen kuivausainegeelin sisältävällä, matalatiheyksisestä polyetyleenistä valmistetulla tulpalla.

Pakkauskoot: 1 x 14, 1 x 20, 1 x 28, 1 x 30 tai 1 x 50 tablettia

2 x 28, 2 x 30 tai 2 x 50 tablettia

3 x 30 tablettia

4 x 30 tablettia

10 x 50 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex – Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

24868

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.1.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.05.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 6,79 mg perindopril, vilket motsvarar 10 mg perindoprilarginin och 2,5 mg indapamid.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, rund filmdragerad tablett med en diameter på 8 mm och ytkrökning på 11 mm

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg är indicerat som substitutionsterapi för behandling av essentiell hypertoni hos patienter som redan är adekvat kontrollerade med perindopril och indapamid taget samtidigt vid samma dosnivå.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

En tablett Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg per dag som en enkeldos, helst på morgonen och före en måltid.

Särskilda patientgrupper

Äldre (se avsnitt 4.4)

Hos äldre måste kreatininkoncentrationen i plasma justeras i förhållande till ålder, vikt och kön. Äldre patienter kan behandlas om njurfunktionen är normal och efter att blodtryckssvaret har utvärderats.

Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4)

Behandlingen är kontraindicerad vid svårt och måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 60 ml/min).

Vanlig medicinsk uppföljning bör inkludera frekvent övervakning av kreatinin- och kaliumnivåer.

Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2)

Behandlingen är kontraindicerad vid svårt nedsatt leverfunktion.

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion krävs ingen dosjustering.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg för barn och ungdomar har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg ska inte användas hos barn och ungdomar.

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Kopplat till perindopril

- Överkänslighet mot den aktiva substansen 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 Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg med produkter som innehåller aliskiren hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1)
- Samtidig användning med sakubitri/valsartan behandling. Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg får inte initieras förrän 36 timmar efter den sista dosen sakubitri/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).

Kopplat till indapamid

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot andra sulfonamider
- Svårt och måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 60 ml/min)
- Hepatisk encefalopati
- Svårt nedsatt leverfunktion
- Hypokalemi

Kopplat till Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg

- Överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

På grund av otillräcklig terapeutisk erfarenhet ska Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg inte användas till:

- Dialyspatienter
- Patienter med obehandlad dekompenenserad hjärtsvikt

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Kopplat till både perindopril och indapamid

Litium

Kombination av litium med perindopril/indapamid rekommenderas vanligtvis inte (se avsnitt 4.5).

Kopplat till perindopril

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av

RAAS genom 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 patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

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

Kaliumsparande läkemedel, kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltsubstitut

Kombination av perindopril och kaliumsparande läkemedel, kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltsubstitut rekommenderas i allmänhet inte (se avsnitt 4.5).

Neutropeni/agranulocytos/trombocytopeni/anemi

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Neutropeni förekommer sällan hos patienter som har normal njurfunktion och inga andra komplicerande faktorer. Perindopril bör användas med yttersta försiktighet till patienter med kollagen kärleksjukdom, immunsuppressiv terapi, behandlade med allopurinol eller prokainamid, eller en kombination av dessa faktorer, särskilt vid 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 patienten skall instrueras att rapportera varje tecken på infektion (t.ex. ont i halsen, feber) (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Renovaskulär hypertoni

En ökad risk för hypotoni och njurinsufficiens föreligger när en patient med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en ensamt fungerande njure behandlas med ACE-hämmare (se avsnitt 4.3). Behandling med diuretika kan vara en bidragande orsak. Förlust av njurfunktionen kan förekomma med bara små förändringar i serumkreatinin, till och med hos patienter med unilateral 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 skall behandling med perindopril omedelbart avbrytas och lämplig övervakning inledas för att säkerställa fullständig tillbakagång av symtomen innan patienten skrivs ut. I de fall där svullnaden var begränsad till ansiktet och läpparna gick tillståndet i allmänhet tillbaka utan behandling; antihistamin har dock varit till nytta för lindring av symtomen.

Angioödem sammankopplade med larynxödem kan vara livshotande. När tunga, glottis eller larynx är involverade och medför risk för luftvägsobstruktion, ska lämplig behandling omgående ges. Detta kan inkludera subkutan administrering av adrenalinlösning 1:1000 (0,3 ml till 0,5 ml) och/eller upprätthållande av fria luftvägar.

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 relation till ACE-hämmarbehandling kan utgöra en riskgrupp för angioödem om de får en ACE-hämmare (se avsnitt 4.3).

Intestinalt angioödem har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlas med ACE-hämmare. Dessa patienter uppvisade buksmärtor (med eller utan illamående eller kräkningar); i en del 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 ACE-hämmarbehandlingen avslutades. Intestinalt angioödem skall inkluderas i differentialdiagnosen på patienter som behandlas med en ACE-hämmare och uppvisar buksmärtor.

Samtidig användning av perindopril med sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.3). Sakubitril/valsartan får inte initieras förrän 36 timmar efter att den sista dosen perindopril tagits. Om behandling med sakubitril/valsartan avbryts får behandling med perindopril inte initieras förrän 36 timmar efter den sista dosen sakubitril/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 iakttas 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.

Anafylaktoida reaktioner under desensibilisering

Det finns enstaka rapporter om patienter som fått långvariga, livshotande anafylaktoida reaktioner vid användning av ACE-hämmare under desensibiliseringsbehandling med gift från hymenoptera (bin, getingar). ACE-hämmare ska användas med försiktighet till allergiska patienter som genomgår desensibilisering och undvikas hos patienter som genomgår desensibilisering med gift. Dessa reaktioner kan dock undvikas genom tillfälligt utsättande av ACE-hämmaren i minst 24 timmar före behandlingen för de patienter som behöver både ACE-hämmare och desensibilisering.

Anafylaktoida reaktioner under lågdensitetslipoproteinaferes (LDL-aferes)

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

Hemodialyspatienter

Anafylaktoida reaktioner har rapporterats hos patienter som dialyserats med högpermeabla dialysmembran (t.ex. AN 69®) och samtidigt behandlats med en ACE-hämmare. För dessa patienter bör man överväga att använda ett annat dialysmembran eller en annan klass av antihypertensiva medel.

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.

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 blodtryckssänkande 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).

Kopplat till indapamid

Hepatisk encefalopati

Om leverfunktionen är nedsatt kan tiaziddiuretika och tiazidbesläktade diuretika orsaka hepatisk encefalopati som kan utvecklas till leverkoma, särskilt vid störningar i elektrolytbalansen. Administrering av diuretikumet måste stoppas omedelbart om detta inträffar.

Ljusöverkänslighet

Fall av ljusöverkänslighetsreaktioner har rapporterats med tiazider och tiazidbesläktade diuretika (se avsnitt 4.8). Om en ljusöverkänslighetsreaktion inträffar under behandlingen rekommenderas det att behandlingen avbryts. Om återinsättande av diuretikumet anses nödvändigt, rekommenderas det att utsatta områden skyddas mot sol eller artificiellt UVA-ljus.

Försiktighetsåtgärder vid användning

Kopplat till perindopril och indapamid

Nedsatt njurfunktion

Behandlingen är kontraindicerad vid svårt och måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 ml/min).

Hos hypertoni-patienter utan befintlig uppenbar njurskada och för vilka njurbloodprov indikerar funktionell njurfunktionsnedsättning, ska behandlingen avbrytas och eventuellt återupptas antingen med en låg dos eller med endast en av de aktiva substanserna.

Hos dessa patienter bör vanlig medicinsk uppföljning inkludera frekvent övervakning av kalium och kreatinin: efter två veckors behandling och därefter varannan månad vid underhållsbehandling. 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 befintlig natriumbrist (särskilt hos patienter med njurartärstenos). Systematisk övervakning ska därför utföras med avseende på kliniska tecken på vätske- och elektrolytförlust, vilka kan uppkomma vid episoder av diarré eller kräkningar. Regelbunden övervakning av plasmalektrolyter ska utföras hos sådana patienter.

Vid signifikant hypotoni kan intravenös infusion av isoton saltlösning vara nödvändig.

Övergående hypotoni är inte en kontraindikation för fortsatt behandling. När blodvolym och blodtryck är på en tillfredställande nivå igen kan behandlingen återupptas antingen med en lägre dos eller med endast en av de aktiva substanserna.

Kaliumnivåer

Samtidig användning av perindopril och indapamid förhindrar inte uppkomsten av hypokalemi, särskilt inte hos diabetespatienter eller patienter med nedsatt njurfunktion. Liksom för alla antihypertensiva medel i kombination med ett diuretikum, ska kaliumnivåerna i plasma övervakas regelbundet.

Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natriummängd

Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Kopplat till perindopril

Hosta

Torrhosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Karakteristiskt för hostan är att den är ihållande och upphör vid utsättande av behandlingen. Hosta till följd av behandling med ACE-hämmare bör beaktas som en tänkbar differentialdiagnos vid hosta. Om behandling med en ACE-hämmare fortfarande är att föredra, kan fortsatt behandling övervägas.

Pediatrisk population

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

Risk för arteriell hypotoni och/eller nedsatt njurfunktion (vid hjärtsvikt, vätske- och elektrolytbrist etc.)

Signifikant stimulering av RAAS har observerats särskilt vid signifikant vätske- och elektrolytbrist (kost med strikt natriumbegränsning eller långvarig behandling med diuretikum), hos patienter med initialt lågt blodtryck, njurartärstenos, kongestiv hjärtsvikt eller levercirrhos med ödem 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 funktionell njurfunktionsnedsättning.

Tillståndet är sällsynt, men kan ibland inträffa akut, och med en varierande tid till debut.

I dessa fall ska behandlingen påbörjas med en lägre dos och ökas gradvis.

Äldre

Njurfunktion och kaliumnivåer ska undersökas innan behandlingen påbörjas. Den initiala dosen justeras därefter efter blodtryckssvar, särskilt vid förekomst av vätske- och elektrolytbrist, för att undvika plötslig hypotoni.

Ateroskleros

Det föreligger en risk för hypotoni hos alla patienter, men särskild försiktighet ska iaktas hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär insufficiens. Hos dessa patienter ska behandlingen påbörjas med en låg dos.

Renovaskulär hypertoni

Behandlingen av renovaskulär hypertoni är revaskularisering. 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 Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg inte lämplig eftersom behandlingen bör inledas på sjukhus med en dos lägre än Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg.

Hjärtsvikt/svår hjärtsvikt

Hos patienter med svår hjärtsvikt (grad IV) är behandling med Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg inte lämpligt eftersom behandlingen ska inledas under medicinsk övervakning med en reducerad initialdos.

Behandling med betablockerare hos hypertoniopatienter med kranskärlssvikt ska 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 Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg inte lämpligt eftersom behandlingen ska inledas under medicinsk övervakning med en reducerad initialdos.

Hos diabetespatienter som behandlats med orala diabetesmedel eller insulin ska blodglukosnivån övervakas noggrant särskilt under den första månadens behandling med en ACE-hämmare (se avsnitt 4.5).

Etniska skillnader

Perindopril är uppenbarligen, som andra ACE-hämmare, mindre effektiv för blodtryckssänkning hos svarta människor än hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låga reninnivåer hos den svarta hypertoni populationen.

Kirurgi/anestesi

ACE-hämmare kan orsaka hypotoni under anestesi, särskilt när anestesimedlet som ges är ett medel som kan orsaka blodtrycksfall.

Det rekommenderas därför att behandling med långverkande ACE-hämmare som perindopril om möjligt avbryts en dag före det kirurgiska ingreppet.

Aorta- eller mitralklaffstenos/hypertrof kardiomyopati

ACE-hämmare skall ges med försiktighet till patienter med hinder i utflödet från vänster kammare.

Leversvikt

I sällsynta fall har ACE-hämmare förknippats med ett syndrom som börjar med kolestatisk gulsot och vidareutvecklas till fulminant levernekros och som (ibland) leder till döden. Syndromets mekanism är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som utvecklar gulsot eller en betydande ökning av leverenzymnivåer skall avbryta ACE-hämmarbehandling och följas upp medicinskt (se avsnitt 4.8).

Hyperkalemi

Förhöjningar av serumkalium har observerats hos en del patienter behandlade med ACE-hämmare, inklusive perindopril. 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 njurinsufficiens, försämring av njurfunktionen, ålder (> 70 år), diabetes mellitus, tillstötande händelse, särskilt dehydrering, akut hjärtdekomensation, metabolisk acidosis och samtidig användning av kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel; eller intag av andra läkemedel förknippade med förhöjningar av serumkalium (t.ex. heparin, kotrimoxazol, kallas även trimetoprim/sulfametoxazol, andra ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare, acetylsalicylsyra ≥ 3 g/dag, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAID, immunsuppressiva medel såsom ciklosporin eller takrolimus, trimetoprim) och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare.

Användningen av kaliumtillskott, kaliumsparande diuretika eller kaliuminnehållande saltsubstitut kan leda till en signifikant ökning av serumkalium särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hyperkalemi kan orsaka allvarliga, ibland fatala arytmier. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare ska användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion ska övervakas. Om samtidig användning av ovan nämnda medel bedöms lämplig, skall dessa användas med försiktighet och frekvent uppföljning av serumkalium (se avsnitt 4.5).

Kopplat till indapamid

Vätske- och elektrolytbalans

Natriumkoncentration

Natriumkoncentrationen ska mätas innan behandlingen påbörjas och regelbundet under behandlingen. Minskningen av natriumkoncentrationen kan till en början vara asymtomatisk och regelbunden övervakning är därför nödvändig. Äldre och cirrotiska patienter ska övervakas mer frekvent (se avsnitt 4.8 och 4.9). Alla diuretika kan orsaka hyponatremi, vilket ibland kan ha mycket allvarliga konsekvenser. Hyponatremi med hypovolemi kan orsaka dehydrering och ortostatisk hypotoni. Samtidig förlust av kloridjoner kan leda till sekundär kompensatorisk metabolisk alkalos: incidensen och svårighetsgraden av denna effekt är liten.

Kaliumkoncentration

Kaliumbrist med hypokalemi är den viktigaste risken vid användning av tiaziddiuretika och tiazidbesläktade diuretika. Hypokalemi kan orsaka muskelstörningar. Fall av rabdomyolys har rapporterats, främst i samband med svår hypokalemi. Risken för utveckling av hypokalemi (< 3,4 mmol/l) måste förhindras hos vissa högriskgrupper inklusive äldre och/eller undernärda patienter, oavsett om de tar flera läkemedel eller inte, cirrotiska patienter med ödem och ascites samt patienter med kranskärslsjukdom och hjärtsvikt.

I dessa situationer ökar hypokalemi hjärttoxiciteten hos digitalispreparat och risken för arytmier. Personer med långt QT-intervall är också i riskzonen, oavsett om förlängningen är medfödd eller iatrogen. Hypokalemi och bradykardi är predisponerande faktorer för uppkomst av svåra arytmier, i synnerhet potentiellt dödlig torsades de pointes.

Mer frekvent övervakning av kaliumkoncentrationen i plasma är nödvändigt i alla situationer. Den första mätningen av kaliumkoncentrationen i plasma ska utföras under den första veckan efter behandlingsstart. Konstaterad hypokalemi måste korrigeras. Hypokalemi som konstateras i samband med låg magnesiumhalt i serum kan vara svårbehandlad såvida inte magnesiumhalten i serum korrigeras.

Kalciumkoncentration

Tiaziddiuretika och tiazidbesläktade diuretika kan minska utsöndringen av kalcium i urinen och orsaka en lätt och övergående ökning av kalciumkoncentrationen i plasma. Påtaglig hyperkalcemi kan bero på tidigare oupptäckt hyperparatyreos. I dessa situationer ska behandlingen avbrytas innan paratyreoideafunktionen undersöks.

Magnesium i plasma

Tiazider och relaterade diuretika, däribland indapamid, har visats öka utsöndringen av magnesium via urinen, vilket kan leda till hypomagneseми (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Blodglukos

Övervakning av blodglukos är viktigt hos patienter med diabetes, särskilt i närvaro av hypokalemi.

Urinsyra

Benägenheten för giktanfall kan öka hos patienter med hyperurikemi.

Njurfunktion och diuretika

Tiaziddiuretika och tiazidbesläktade diuretika ger full effekt endast när njurfunktionen är normal eller endast lätt nedsatt (kreatininkoncentration under cirka 25 mg/l, dvs. 220 mikromol/l hos vuxna).

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

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

med: ålder uttryckt i år

kroppsvikt i kg

plasmakreatinin i mikromol/l

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

Diuretika kan i början av behandlingen orsaka hypovolemi på grund av förlust av vatten och natrium, vilket orsakar en minskning av glomerulär filtration. Detta kan leda till en ökning av blodurea och kreatinin. Denna övergående funktionella njurinsufficiens har ingen negativ effekt hos patienter med normal njurfunktion, men kan förvärra befintlig njurinsufficiens.

Idrottare

Idrottare bör notera att detta läkemedel innehåller en läkemedelssubstans som kan ge ett positivt resultat i dopingtest.

Koroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Sulfonamider eller sulfonamidderivat kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i koroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut uppkomst av försämrad synskärpa eller ögonsmärta och uppträder vanligen inom några timmar till veckor efter behandlingsstart. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synnedsättning. Den primära åtgärden är att avbryta behandlingen så snabbt som möjligt. Snabb medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerbart. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom kan innefatta sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kopplat till perindopril och indapamid

Samtidig användning rekommenderas ej

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

Samtidig användning som kräver särskild försiktighet

- **Baklofen:** Ökad blodtryckssänkande effekt. Övervaka blodtrycket och anpassa den blodtryckssänkande dosen vid behov.
- **Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) (inklusive acetylsalicylsyra ≥ 3 g/dag):** När ACE-hämmare används samtidigt med NSAID (t.ex. acetylsalicylsyra vid antiinflammatorisk dosregim, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAID), kan den blodtryckssänkande effekten försvagas. Samtidig användning av ACE-hämmare och NSAID kan leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med existerande nedsatt njurfunktion. Kombinationen bör ges med försiktighet, speciellt till äldre. Patienterna ska vara tillräckligt hydrerade och övervägande bör göras att övervaka njurfunktionen efter påbörjad samtidig behandling, och periodvis därefter.

Samtidig användning som kräver viss försiktighet

- **Imipraminliknande antidepressiva läkemedel (tricykliska), neuroleptika:** Ökad blodtryckssänkande effekt och ökad risk för ortostatisk hypotoni (additiv effekt).

Kopplat 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 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 ökar risken för angioödem

Samtidig användning av ACE-hämmare med sakubitri/valsartan är kontraindicerat på grund av ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4). Sakubitri/valsartan får inte initieras förrän 36 timmar efter den sista dosen perindopril. Perindopril får inte initieras förrän 36 timmar efter den sista dosen sakubitri/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och gliptiner (t.ex. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kan leda till en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som inducerar hyperkalemi

Trots att serumkalium vanligtvis stannar inom normala gränser kan hyperkalemi uppstå hos vissa patienter som behandlas med Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg. Vissa läkemedel eller terapeutiska klasser kan öka förekomsten av hyperkalemi: aliskiren, kaliumsalt, kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorantagonister, NSAID, hepariner, immunsuppressiva läkemedel såsom ciklosporin eller takrolimus, trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), eftersom trimetoprim är känt för att fungera som ett kaliumsparande diuretikum i likhet med amilorid. Kombination av dessa läkemedel ökar risken för hyperkalemi. Kombinationen av Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg med ovannämnda läkemedel rekommenderas

därför inte. Om samtidig användning är indicerad ska läkemedlen användas med försiktighet och regelbunden kontroll av serumkalium.

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 high-flux membran (t.ex. polyakrylnitrimembran) och LDL aferes med dextransulfat på grund av ökad risk för svår anafylaktoid reaktion (se avsnitt 4.3). Om sådan behandling krävs bör hänsyn tas till om man borde använda en annan typ av dialysmembran eller ett blodtryckssänkande läkemedel ur en annan grupp.

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 slutorganskada 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 RAAS. Dubbel blockad (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:** Risk för flera biverkningar såsom angioneurotiskt ödem (angioödem).
- **Kaliumsparande diuretika (t.ex. triamteren, amilorid...), kaliumsalter:** Hyperkalemi (eventuellt med dödlig utgång), särskilt i samband med nedsatt njurfunktion (additiv hyperkalemisk verkan). Kombination av perindopril med ovan nämnda medel rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Om samtidig användning ändå är indikerad skall de användas med försiktighet och med frekvent kontroll av serumkalium. Användning av spironolakton vid hjärtsvikt, se avsnitt "Samtidig användning som kräver särskild försiktighet".

Samtidig användning som kräver särskild försiktighet

- **Antidiabetika (insulin, orala hypoglykemiska medel):** Epidemiologiska undersökningar har visat att samtidig administrering av ACE-hämmare och diabetesmedel (insulin, orala hypoglykemiska medel) kan orsaka en ökad blodssockersänkande effekt med risk för hypoglykemi. Detta synes 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 kraftigt blodtrycksfall 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 och när tidigare behandling med diuretika kan ha orsakat salt-/ volymbrist, måste antingen diuretikumet avbrytas innan behandling med ACE-hämmare inleds, i vilket fall ett icke-kaliumsparande diuretikum därefter kan återinföras eller behandling med ACE-hämmaren inledas med en låg dos och ökas gradvis.
Vid diuretikabehandlad kongestiv hjärtsvikt bör behandling med ACE-hämmare inledas med en mycket låg dos, eventuellt efter att doseringen av det associerade icke-kaliumsparande diuretikumet minskats. I samtliga fall måste njurfunktionen (kreatinivärden) övervakas under de första veckorna av behandlingen med ACE-hämmare.

- **Kaliumsparande diuretika (eplerenon, spironolakton):** Vid eplerenon- eller spironolaktondoser mellan 12,5 mg och 50 mg per dag tillsammans med låga doser av ACE-hämmare: Vid behandling av patienter med klass II–IV hjärtsvikt (NYHA) med en ejektionsfraktion <40 % och som tidigare behandlats med ACE-hämmare och loopdiuretika finns en risk för hyperkalemi (eventuellt med dödlig utgång), särskilt om förskrivningsrekommendationerna för denna kombination inte följs. Före initiering av kombinationen bör avsaknad av hyperkalemi och njursvikt kontrolleras. Noggrann övervakning av kalemi och kreatinemi rekommenderas en gång i veckan under den första behandlingsmånaden och därefter en gång per månad.

Samtidig användning som kräver viss försiktighet

- **Antihypertensiva medel och kärlvidgande medel:** Samtidig användning av dessa medel kan öka perindopriils blodtryckssänkande effekt. 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).
- **Sympatomimetika:** Sympatomimetika kan reducera ACE-hämmares antihypertensiva effekt.
- **Guld:** Nitritoida reaktioner (med symptom som ansiktsrodnad, illamående, kräkningar och hypotoni) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter under behandling med injicerbart guld (natriumaurotiomalat) och samtidig ACE-hämmarbehandling inklusive perindopril.

Kopplat till indapamid

Samtidig användning som kräver särskild försiktighet

- **Läkemedel som orsakar torsades de pointes:** På grund av risken för hypokalemi ska 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 antiarytmika (t.ex. amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretylium, sotalol)
 - vissa antipsykotiska medel:
 - fentiaziner (t.ex. klorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin)
 - benzamider (t.ex. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid)
 - butyrofenoner (t.ex. droperidol, haloperidol)
 - övriga antipsykotiska medel (t.ex. pimozid)
 - övriga substanser: (t.ex. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin i.v., halofantrin, mizolastin, moxifloxacin, pentamidin, sparfloxacin, vinkamin i.v., metadon, astemizol, terfenadin).

Förebyggande och korrigerande av låga kaliumnivåer vid behov: QT-övervakning.

- **Kaliumsänkande läkemedel:** amfotericin B (i.v.), gluk- och mineralkortikoider (systemisk användning), tetrakosaktid, tarmstimulerande laxermedel. Ökad risk för hypokalemi (additiv effekt). Övervakning av kaliumkoncentrationen i plasma och korrigerande om nödvändigt. Ska beaktas särskilt vid samtidig behandling med digitalis. Använd icke-tarmstimulerande laxermedel.
- **Digitalispreparat:** Hypokalemi och/eller hypomagnesemi predisponerar för de toxiska effekterna av digitalis. Övervakning av kalium- och magnesiumhalten i plasma, liksom av EKG, rekommenderas samt att behandlingen justeras vid behov.
- **Allopurinol:** Samtidig behandling med indapamid kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Samtidig användning som kräver viss försiktighet

- **Kaliumsparande diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren):** Även om kombinerad användning är befogad hos vissa patienter kan hypokalemi eller hyperkalemi ändå förekomma (särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion eller diabetes). Kaliumkoncentrationen i plasma och EKG ska övervakas och behandlingen justeras enligt behov.
- **Metformin:** Metformininducerad mjölksyraacidosis orsakad av eventuell funktionell njurfunktionsnedsättning kopplad till diuretika och särskilt loopdiuretika. Använd inte metformin om koncentrationen av kreatinin i plasma överstiger 15 mg/l (135 mikromol/l) hos män och 12 mg/l (110 mikromol/l) hos kvinnor.
- **Joderade kontrastmedel:** I samband med dehydrering orsakad av diuretika finns det en ökad risk för akut nedsatt njurfunktion, särskilt vid användning av höga doser av joderade kontrastmedel. Rehydrering före administrering av det joderade kontrastmedlet.
- **Kalcium (salter):** Risk för hyperkalcemi till följd av minskad utsöndring av kalcium i urinen.
- **Ciklosporin, takrolimus:** Risk för ökad kreatininkoncentration utan någon förändring i cirkulerande ciklosporinkoncentrationer, också utan salt-/vätskebrist.
- **Kortikosteroider, tetrakosaktid (systemisk användning):** Minskad blodtryckssänkande effekt (ansamling av salt/vätska orsakad av kortikosteroider).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

På grund av effekterna av de enskilda komponenterna i denna kombinationsprodukt på graviditet och amning rekommenderas Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg inte under graviditetens första trimester. Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester. Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg rekommenderas inte under amning. Ett beslut måste därför fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg efter att man tagit hänsyn till fördelen med behandling för kvinnan.

Graviditet

Kopplat 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 inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ antihypertensiv 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, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för ACE-hämmare förekommit från och med graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Kopplat till indapamid

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av indapamid i gravida kvinnor. Långvarig exponering för tiazid under graviditetens tredje trimester kan minska moderns plasmavolymer och uteroplacentalt blodflöde, vilket kan orsaka fetoplacental ischemi och tillväxthämning.

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

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av indapamid under graviditet.

Amning

Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg rekommenderas inte under amning.

Kopplat till perindopril

Eftersom ingen information angående användning av perindopril under amning finns, 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.

Kopplat till indapamid

Det finns inte tillräckligt med information om indapamid/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Överkänslighet mot sulfonamidderivat samt hypokalemi kan förekomma. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Indapamid är nära besläktat med tiaziddiuretika som har förknippats med minskad eller till och med hämmad mjölkutsöndring under amning.

Indapamid rekommenderas inte under amning.

Fertilitet

Kopplat till perindopril och indapamid

Reproduktionstoxikologiska studier visade inga effekter på fertilitet hos hon- eller hanråttor (se avsnitt 5.3). Det förväntas inga effekter på fertilitet hos människor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kopplat till perindopril, indapamid och Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg

De två aktiva substanserna (separat eller kombinerade i Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg) har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, men individuella reaktioner som beror på lågt blodtryck kan förekomma hos vissa patienter, framför allt vid början av behandlingen eller i kombination med andra antihypertensiva medel.

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

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Perindopril hämmar renin-angiotensin-aldosteronaxeln och minskar indapamidinducerad kaliumförlust. Sex procent av patienter som behandlas med Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg upplever hypokalemi (kaliumnivå < 3,4 mmol/l).

De vanligaste rapporterade biverkningarna är:

- med perindopril: yrsel, huvudvärk, parestesier, dysgeusi, synnedstättning, vertigo, tinnitus, hypotoni, hosta, dyspné, buksmärta, förstoppning, dyspepsi, diarré, illamående, kräkningar, klåda, utslag, muskelkramper och asteni.

- med indapamid: hypokalemi, överkänslighetsreaktioner, huvudsakligen kutana, hos personer predisponerade för allergiska och astmatiska reaktioner och makulopapulära utslag.

b. Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har observerats under kliniska prövningar och/eller vid användning efter marknadsintroduktion och ordnas under följande frekvenser:

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

MedDRA-systemets organklassificering	Biverkningar	Frekvens	
		Perindopril	Indapamid
Infektioner och infestationer	Rinit	Mycket sällsynta	-
Endokrina systemet	Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)	Sällsynta	-
Blodet och lymfsystemet	Eosinofili	Mindre vanliga*	-
	Agranulocytos (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Aplastisk anemi	-	Mycket sällsynta
	Pancytopeni	Mycket sällsynta	-
	Leukopeni	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Neutropeni (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-
	Hemolytisk anemi	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Trombocytopeni (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighet (reaktioner, huvudsakligen dermatologiska, hos patienter med benägenhet för allergiska och astmatiska reaktioner)	-	Vanliga
Metabolism och nutrition	Hypokalemi (se avsnitt 4.4)	-	Vanliga
	Hypoglykemi (se avsnitt 4.4 och 4.5)	Mindre vanliga*	-
	Hyperkalemi som är reversibel vid avbrott (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga*	-
	Hyponatremi (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga*	Mindre vanliga
	Hypokloremi	-	Sällsynta
	Hypomagnesemi	-	Sällsynta
	Hyperkalcemi	-	Mycket sällsynta
Psykiska störningar	Humörsvägningar	Mindre vanliga	-
	Depression	Mindre vanliga*	-
	Sömnstörningar	Mindre vanliga	-
	Förvirring	Mycket sällsynta	-
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Vanliga	-
	Huvudvärk	Vanliga	Sällsynta
	Parestesier	Vanliga	Sällsynta
	Dysgeusi	Vanliga	-
	Somnolens	Mindre vanliga*	-
	Svimmelhet	Mindre vanliga*	Ingen känd frekvens
	Stroke, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-
	Risk för uppkomst av hepatisk encefalopati i samband med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4)	-	Ingen känd frekvens
Ögon	Synnedstättning	Vanliga	Ingen känd frekvens
	Myopi (se avsnitt 4.4)	-	Ingen känd frekvens
	Akut trångvinkelglaukom	-	Ingen känd frekvens
	Koroidal effusion	-	Ingen känd frekvens
	Dimsyn	-	Ingen känd frekvens

MedDRA-systemets organklassificering	Biverkningar	Frekvens	
		Perindopril	Indapamid
Öron och balansorgan	Vertigo	Vanliga	Sällsynta
	Tinnitus	Vanliga	-
Hjärtat	Hjärtklappning	Mindre vanliga*	-
	Takykardi	Mindre vanliga*	-
	Angina pectoris (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-
	Arytmi (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer)	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Myokardinfarkt, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-
	Torsades de pointes (eventuellt fatal) (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*	-
	Raynauds fenomen	Ingen känd frekvens	-
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta (se avsnitt 4.4)	Vanliga	-
	Dyspné	Vanliga	-
	Bronkialspasm	Mindre vanliga	-
	Eosinofil pneumoni	Mycket sällsynta	-
Magtarmkanalen	Buksmärtor	Vanliga	-
	Förstoppning	Vanliga	Sällsynta
	Diarré	Vanliga	-
	Dyspepsi	Vanliga	-
	Illamående	Vanliga	Sällsynta
	Kräkning	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	-
	Makulopapulära 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	-
	Ljusöverkänslighetsreaktioner	Mindre vanliga*	Ingen känd frekvens
	Pemfigoid	Mindre vanliga*	-
	Förvärring av psoriasis	Sällsynta*	-
	Erytema multiforme	Mycket sällsynta	-
	Toxisk epidermal nekrolys	-	Mycket sällsynta
	Stevens-Johnsons syndrom	-	Mycket sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelspasmer	Vanliga	Ingen känd frekvens
	Eventuell försämring av befintlig akut disseminerad lupus erythematosus	-	Ingen känd frekvens
	Artralgi	Mindre vanliga*	-
	Myalgi	Mindre vanliga*	Ingen känd frekvens
	Muskelsvaghet	-	Ingen känd frekvens
	Rabdomyolys	-	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	Njurinsufficiens	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
	Anuri/oliguri	Sällsynta*	-
	Akut njursvikt	Sällsynta	-

MedDRA-systemets organklassificering	Biverkningar	Frekvens	
		Perindopril	Indapamid
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erektionsstörning	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	Ökningar av blodurea	Mindre vanliga*	-
	Ökningar blodkreatinin	Mindre vanliga*	-
	Förhöjning av blodbilirubin	Sällsynta	-
	Förhöjning av leverenzym	Sällsynta	Ingen känd frekvens
	Nedgång av hemoglobin och hematokrit (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-
	Ökad koncentration av glukos i blodet	-	Ingen känd frekvens
	Ökad koncentration av urinsyra i blodet	-	Ingen känd frekvens
	Förlängd QT-tid på elektrokardiogram (se avsnitt 4.4 och 4.5)	-	Ingen känd frekvens
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Fall	Mindre vanliga*	-

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Under studier i fas II och III, där man jämfört indapamid 1,5 mg och 2,5 mg, visade en analys av kaliumhalten i plasma på en dosberoende effekt av indapamid:

- Indapamid 1,5 mg: kaliumhalt i plasma < 3,4 mmol/l iaktogs 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 kaliumhalten i plasma 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: kaliumhalt i plasma < 3,4 mmol/l iaktogs 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 kaliumhalten i plasma 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 vid en överdos är hypotoni, ibland förknippad med illamående, kräkningar, kramper, yrsel, sömnhet, mental förvirring och oliguri som kan utvecklas till anuri (på grund av hypovolemi). Störningar i salt- och vätskebalans (hyponatremi, hypokalemi) kan förekomma.

Behandling

Initiala åtgärder omfattar snabb eliminering av den intagna substansen genom magsköljning och/eller administrering av aktivt kol, följt av normalisering av vätske- och elektrolytbalansen på en specialiserad inrättning.

Om uttalad hypotoni uppstår ska patienten placeras i ryggläge med huvudet sänkt. Vid behov kan patienten ges intravenös infusion med isoton koksaltlösning eller någon annan volymersättning.

Perindoprilat, den aktiva formen av perindopril, är dialyserbart (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: perindopril och diuretika, ATC-kod: C09BA04

Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg är en kombination av perindoprilargininsalt (en ACE-hämmare) och indapamid (ett klorsulfamoyldiuretikum). Läkemedlets farmakologiska egenskaper består av de separata egenskaperna för varje komponent och dessutom den additiva, synergistiska verkan av de två substanserna i kombination.

Verkningsmekanism

Kopplat till perindopril

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

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 preload
- genom en minskning av det totala perifera motståndet: sänkning av afterload.

Studier på patienter med hjärtsvikt 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.

Kopplat till indapamid

Indapamid är ett sulfonamidderivat med en indolring, farmakologiskt besläktad med tiaziddiuretika, som verkar genom att hämma reabsorptionen av natrium i det kortikala utspädande segmentet. Det ökar utsöndringen av natrium och klorid i urinen, och i mindre utsträckning även utsöndringen av kalium och magnesium, vilket resulterar i ökad urinproduktion och antihypertensiv effekt.

Farmakodynamiska effekter

Kopplat till Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg

Hos hypertensiva patienter, oavsett ålder, utövar Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg en dosberoende antihypertensiv effekt på diastoliskt och systoliskt arteriellt tryck både i ryggläge och i stående position.

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

I PIXCEL randomiserades hypertensiva patienter med LVH (definierat som vänsterkammarmassindex (LVMI) > 120 g/m² hos män och > 100 g/m² hos kvinnor) och fick antingen perindopril tert-butylamin 2 mg (motsvarande 2,5 mg perindoprilarginin) och indapamid (0,625 mg) eller enalapril i monoterapi (10 mg) en gång dagligen i ett års tid. Dosen justerades enligt patienternas blodtryckssvar upp till perindopril tert-butylamin 8 mg (motsvarande 10 mg perindoprilarginin) och indapamid 2,5 mg eller enalapril 40 mg en gång dagligen. Endast 34 % av patienterna fortsatte behandlingen med perindopril tert-butylamin 2 mg (motsvarande 2,5 mg perindoprilarginin) och indapamid 0,625 mg (jämfört med 20 % av patienterna som tog enalapril 10 mg).

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 < 0,0001).

En bättre effekt på LVMI uppnåddes med en dos om 8 mg perindopril (motsvarande 10 mg perindoprilarginin)/2,5 mg indapamid.

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.

Kopplat till perindopril

Perindopril är aktiv i alla grader av hypertoni: mild, måttlig, allvarlig; en reduktion av systoliskt och diastoliskt blodtryck i såväl ryggläge som stående läge har observerats.

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

Efter 24 timmar är graden av ACE-hämning fortfarande hög, ca 80 % av den maximala effekten.

I svarande patienter uppnås normalisering av blodtrycket inom en månad och består utan förekomst av takyfyxi.

Avbrytande av behandling leder inte till någon reboundeffekt på blodtrycket.

Perindopril har kärldvidgande egenskaper och återställer elasticiteten hos större artärer, korrigerar histomorfometrisk förändringar i resistensartärer och minskar LVH.

Vid behov ger en adjuvant behandling med tiaziddiuretika additiv synergieffekt.

Kombinationen av en ACE-hämmare och en tiaziddiuretika minskar risken för hypokalemi inducerad av diuretikabehandlingen.

Kopplat till indapamid

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

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

Indapamid minskar LVH.

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

Vid kortvarig, medellång och långvarig användning hos hypertoni-patienter har det också visats att indapamid:

- inte har någon effekt på lipidmetabolismen: triglycerider, LDL-kolesterol eller HDL-kolesterol
- inte har någon effekt på kolhydratmetabolismen ens hos hypertoni-patienter med diabetes.

Data från kliniska prövningar gällande dubbel blockad av 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 eftersom det fanns 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.

Pediatrisk användning

Inga data finns tillgängliga för användning av Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg hos barn.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Kopplat till Coversyl Comp Novum 10 mg/2,5 mg

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

Kopplat till perindopril

Absorption och biotillgänglighet

Absorptionen av perindopril efter oral administrering är snabb och maxkoncentrationen uppnås inom 1 timme. Perindoprils plasmahalveringstid är 1 timme.

Eftersom intagande av föda minskar omvandlingen till perindoprilat och därmed biotillgängligheten skall perindoprilargininsalt administreras oralt en gång dagligen på morgonen före frukost.

Distribution

Distributionsvolymen för obundet perindoprilat är ungefär 0,2 l/kg. Proteinbindningen av perindoprilat i plasma är 20 % (huvudsakligen till ACE), men bindningen är koncentrationsberoende.

Metabolism

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

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

Ett linjärt samband mellan dosen och plasmakoncentrationen av perindopril har påvisats.

Särskilda patientgrupper

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Dialys

Dialysclearance av perindoprilat är 70 ml/min.

Cirros

Perindoprils kinetik är modifierad i patienter med cirros: leverclearance av modermolekylen är reducerad till hälften. Mängden av perindoprilat som bildas är dock inte reducerad och därför erfordras ingen dosanpassning (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kopplat till indapamid

Absorption

Indapamid absorberas snabbt och fullständigt från mag-tarmkanalen.

Hos människor uppnås maximal plasmakoncentration ungefär en timme efter oral administrering.

Distribution

79 % av indapamid är bundet till plasmaproteiner.

Metabolism och eliminering

Halveringstiden för eliminering i plasma är 14–24 timmar (i genomsnitt 18 timmar). Det sker ingen ackumulering vid upprepad administrering. Eliminering sker huvudsakligen via urinen (70 % av dosen) och avföringen (22 %) i form av inaktiva metaboliter.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

De farmakokinetiska parametrarna är oförändrade hos patienter med nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kombinationen av perindopril/indapamid är något mer toxiskt än de enskilda komponenterna. Hos råttor verkar inte njureffekterna potentiäras. Kombinationen orsakade emellertid gastrointestinal toxicitet hos hundar och modertoxicitet hos råttor utan teratogena effekter.

Dessa biverkningar uppstod dock vid dosnivåer med mycket markant säkerhetsmarginal jämfört med de använda terapeutiska doserna.

Kopplat till perindopril

I de kroniska orala toxicitetsstudierna (råtta och apa) är målorganet njuren, med reversibel skada.

Ingen mutagenicitet har observerats i *in vitro*- eller *in vivo*-studier.

Reproduktionstoxikologiska studier (råtta, mus, kanin och apa) visade inga tecken på embryotoxicitet eller teratogenicitet. ACE-hämmare har emellertid, som klass, visats inducera ogynnsamma effekter på sen fosterutveckling, resulterande i fosterdöd och medfödda effekter hos gnagare och kanin: njurlesioner och en ökning av peri- och postnatal mortalitet har observerats. Fertiliteten försämrades varken hos han- eller honråttor.

Ingen karcinogenicitet har observerats i långtidsstudier på råtta och mus.

Kopplat till indapamid

Vid de högsta doserna som administrerats oralt till olika djurarter (40 till 8000 gånger den terapeutiska dosen) har en förstärkning av indapamids diuretiska egenskaper observerats. De viktigaste förgiftningssymtomen vid akuta toxicitetsstudier med indapamid administrerat intravenöst eller intraperitonealt var relaterade till den farmakologiska effekten av indapamid, dvs. bradypné och perifer vasodilation.

Reproduktionstoxikologiska studier visade ingen embryotoxicitet eller teratogenicitet och fertiliteten försämrades inte. Indapamid har gett negativa resultat i tester avseende mutagena och karcinogena egenskaper.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat (E470B)

Maltodextrin

Vattenfri kolloidal kiseldioxid (E551)

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Filmdragering

Glycerol (E422)

Hypromellos (E464)

Makrogol 6000

Magnesiumstearat (E470B)

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

14, 20, 28, 30 eller 50 tabletter i en polypropenbehållare med en flödesreducerare av lågdensitetspolyeten och ett lock av lågdensitetspolyeten innehållande vit torkmedelsgel.

Förpackningsstorlekar: 1 x 14, 1 x 20, 1 x 28, 1 x 30 eller 1 x 50 tabletter
2 x 28, 2 x 30 eller 2 x 50 tabletter
3 x 30 tabletter
4 x 30 tabletter
10 x 50 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex – Franrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24868

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.1.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

05.05.2023