

**VALMISTEYHTEENVETO**

**Coversyl Comp Novum 5 mg / 1,25 mg**

**15.1.2018**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Coversyl Comp Novum 5 mg / 1,25 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3,395 mg perindopriilia, joka vastaa 5 mg perindopriiliarginiinia, ja 1,25 mg indapamidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 71,33 mg laktoosimonohydraattia  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, sauvamainen kalvopäällysteinen tabletti.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten essentiaalisen hypertension hoitoon. Coversyl Comp Novum kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu potilaille, joiden verenpainetta ei saada riittävään hoitotasapainoon pelkällä perindopriililla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Yksi Coversyl Comp Novum kalvopäällysteinen tabletti vuorokaudessa kerta-annoksena mieluiten aamuisin ennen ateriaa.

Annostuksen yksilöllistä titraamista valmisteeseen sisältämällä aineosilla erikseen suositellaan silloin, kun se on mahdollista. Coversyl Comp Novum 5 mg / 1,25 mg -valmisteeseen voidaan siirtyä, kun riittävää verenpaineen alenemista ei saavuteta Coversyl Comp Novum 2,5 mg / 0,625 mg -valmisteeseen (jos saatavilla) avulla. Suoraa siirtymistä monoterapiasta Coversyl Comp Novum 5 mg / 1,25 mg kalvopäällysteisillä tableteilla tapahtuvaan hoitoon voidaan harkita, kun se on kliinisen tilan kannalta asianmukaista.

#### Erityisryhmät

*Iäkkäät (ks. kohta 4.4)*

Hoito tulee aloittaa vasta, kun vaste verenpaineeseen ja munuaisten toiminta on tarkistettu.

*Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)*

Valmistetta ei saa antaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) sairastaville.

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (kreatiniinipuhdistuma 30 - 60 ml/min) hoito suositellaan aloitettavaksi asianmukaisilla annoksilla yhdistelmän vaikuttavia aineosia erikseen annettuna.

Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on 60 ml/min tai suurempi, annosta ei tarvitse muuttaa. Potilaan tavanomaiseen seurantaan liittyy säännöllinen kreatiniinin ja kaliumtason tarkkailu.

*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*

Perindopriiliarginiinin ja indapamidin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Coversyl Comp Novum -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
- Toinen tai kolmas raskauskolmannes (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 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

### *Indapamidiin liittyvät:*

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille sulfonamideille
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min)
- Hepaattinen enkefalopatia
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Hypokalemia
- Tämän valmisteen käyttöä ei yleensä suositella yhdessä kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) aiheuttavien ei-antiarytmisten lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.5)
- Imetys (ks. kohta 4.6).

### *Coversyl Comp Novum -tabletteihin liittyvät:*

- Yliherkkyys kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

Koska käyttökokemusta ei ole riittävästi, Coversyl Comp Novum -tabletteja ei saa antaa

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

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Erityisvaroitukset

### Yleiset perindopriiliin ja indapamidiin liittyvät:

#### *Litium*

Litiumin liittämistä perindopriiliin ja indapamidin yhdistelmähoitoon 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 kaksoisestohoittoa 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/agranulosytoosi/trombosytopenia/anemia*

Neutropeniaa/agranulosytoosia, 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 infektiioireita (esim. kurkkukipu, kuume) ilmenee (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

*Yliherkkyys/ angioedeema*

Kasvojen, raajojen, huulien, kielen, äänielinten ja/tai kurkunpään angioedeema 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 adrenaliinirisuke (1:1000, 0,3 - 0,5 ml) ja/tai huolehtimalla, että hengitystiet pysyvät avoimina.

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 erotusdiagnoosiin, jos heillä esiintyy mahakipua.

*mTOR-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi) samanaikainen käyttö:*  
mTOR-kinaasin estäjiä (esim. sirolimuusia, everolimuusia, temsirolimuusia) käyttävillä potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi angioedeeman (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikkenemistä) riski (ks. kohta 4.5).

*Anafylaktoidiset reaktiot siedätyshoidon aikana*

ACE:n estäjien käytön yhteydessä on yksittäisissä tapauksissa esiintynyt pitkäkestoisia henkeä uhkaavia anafylaktoidisia reaktioita pistiäismyrkyyn (ampiaiset, mehiläiset) siedätyshoidon aikana. ACE:n estäjiä on käytettävä varoen siedätyshoitoa saavilla allergikoilla ja sen antamista pistiäismyrkyyn 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 ilmoitettu esiintyneen 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 dialyysihoitoa hyvin läpäisevillä kalvoilla (high-flux, esim. AN 69®). Näitä potilaita hoidettaessa tulee harkita eri dialyysikalvojen käyttämistä tai muuta verenpainelääkitystä.

#### *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 hepaattisen enkefalopatian. 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*

##### *Sekä perindopriiliin että indapamidiin liittyvät:*

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Valmistetta ei saa antaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) sairastaville.

Kun korkeaa verenpainetta sairastavalla ei ole selkeitä aiemmin ilmenneitä 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 ylläpito-hoidon aikana kahden kuukauden välein. Munuaisten vajaatoimintaa on ilmoitettu lähinnä potilailla, jotka sairastavat vaikeaa sydämen vajaatoimintaa tai joiden taustalla olevaan munuaisten vajaatoimintaan liittyy munuaisvaltimon ahtauma.

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

##### *Hypotensio sekä neste- ja elektroylyttitasapainon häiriöt*

Aiemmin kehittyneen natriumvajeen yhteydessä on äkillisen hypotension vaara (etenkin potilailla, joilla on munuaisvaltimon ahtauma). Sen vuoksi neste- ja elektroylyttivajeen kliinisiä merkkejä on seurattava järjestelmällisesti hoidon aikana mahdollisesti esiintyvän ripulin tai oksentelun yhteydessä. Näillä potilailla plasman elektroylyttipitoisuuksia 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 -tabletteja ei saa antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

#### *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 käyttää, 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 natriumittoman 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 kreatiniinipitoisuuden nousun, joka osoittaa munuaisten toiminnallisen vajaatoiminnan. Tila on harvinainen, mutta se voi toisinaan ilmetä äkillisesti ja sen ilmenemisajankohta vaihtelee. Hoito on tällöin aloitettava pienemmällä annoksella ja annosta suurennetaan vähitellen.

##### *Iäkkäät*

Munuaisten toiminta ja kaliumarvot on tarkistettava ennen hoidon aloittamista. Aloitusannosta voidaan tämän jälkeen 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.

Jos Coversyl Comp Novum -valmistetta määrätään potilaalle, jolla on tai jolla epäillään olevan munuaisvaltimon ahtauma, on hoito aloitettava sairaalassa ja pienellä annostuksella. Munuaisten toimintaa ja kaliumarvoja on seurattava, koska joillekin potilaille on kehittynyt munuaisten toiminnallinen vajaatoiminta, joka on korjautunut hoidon lopettamisen jälkeen.

### *Sydämen vajaatoiminta / vaikea sydämen vajaatoiminta*

Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (luokka IV) sairastavien hoito on aloitettava pienellä annoksella lääkärin valvonnassa. Sepelvaltimoiden vajaatoimintaa sairastavien verenpainepotilaiden beetasalpaajahoidoa ei saa lopettaa: ACE:n estäjähoito lisätään beetasalpaajahoitoon.

### *Diabeetikot*

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

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

### *Etniset erot*

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

### *Leikkaus/anestesia*

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

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

### *Aortan tai hiipaläpän ahtauma / hypertrofinen kardiomyopatia*

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

### *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 käyttäville potilaille kehittyä keltatauti tai huomattava maksaentsyymipitoisuuden nousua, hoito ACE:n estäjillä on keskeytettävä ja potilasta on seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.8).

### *Hyperkalemia*

Suurentuneita kaliumpitoisuuksia seerumissa on havaittu joillakin ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla. Näin on myös perindopriilihoitoon yhteydessä. Riski hyperkalemian kehittymiselle on tavallista suurempi potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan heikentyminen, korkea ikä (yli 70-vuotias), diabetes mellitus, hoidon aikana ilmaantuvia vaivoja (erityisesti nestevajaus, akuutti sydämen vajaatoiminta, metabolinen asidoosi) tai jotka käyttävät kaliumia säästäviä diureetteja (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni, amiloridi, jne.), kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolankorvikkeita. Riski on suurempi myös potilailla, jotka käyttävät muita lääkkeitä, joiden on todettu voivan suurentaa kaliumpitoisuuksia seerumissa (esim. hepariinit; muut ACE:n estäjät; angiotensiini II -reseptorin salpaajat; asetyylisalisyylihappo  $\geq 3$  g/vrk; COX-2:n estäjät ja ei-selektiiviset NSAIDit; immunosuppressiiviset lääkkeaineet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi; trimetopriimi). Kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisää tai kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden käyttö varsinkin munuaisten vajaatoimintapotilaille voi merkittävästi lisätä

kaliumpitoisuuksia seerumissa. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia ja jopa hengenvaarallisia rytmihäiriöitä. Jos edellä mainittujen lääkkeiden samanaikainen käyttö katsotaan aiheelliseksi, niiden käytössä tulee noudattaa varovaisuutta ja kaliumpitoisuuksia seerumissa seurattava säännöllisin väliajoin (ks. kohta 4.5).

### Indapamidiin liittyvät:

#### *Neste- ja elektrolyyttitasapaino*

##### *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 kaliumvajae, johon liittyy hypokalemia. Kaliumpitoisuuden laskun (alle 3,4 mmol/l) riski on syytä ehkäistä joissakin riskiryhmissä, kuten iäkkäillä ja/tai aliravituilla potilailla riippumatta siitä, käyttävätkö he useita lääkkeitä samanaikaisesti, kirroosia sairastavilla potilailla, joilla esiintyy turvotusta ja askitesta, sepelvaltimotautia sairastavilla sekä sydämen vajaatoimintaa sairastavilla.

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.

##### *Kalsiumarvot*

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

##### *Verensokeriarvot*

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

##### *Virtsahappo*

Hyperurikemiapotilaiden taipumus kihtikohtauksiin voi olla suurentunut.

##### *Munuaisten toiminta ja diureetit*

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

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

missä: ikä on vuosina

        paino on kilogrammoina

        plasman kreatiniinipitoisuus on mikromol/l

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



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

#### *Urheilijat*

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

#### *Akuutti myopia ja toissijainen ahdaskulmaglaukooma*

Sulfonamidilääkkeet tai sulfonamidijohdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka aiheuttaa ohimenevää myopiaa ja akuutin ahdaskulmaglaukooman. 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**

#### *Sekä perindopriiliin että indapamidiin liittyvät:*

#### *Seuraavien samanaikaista käyttöä ei suositella:*

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

#### *Eriytistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:*

- **Baklofeeni:** Voimistunut verenpainetta alentava vaikutus. Tarkkaile verenpainetta ja muuta tarvittaessa verenpainetta alentavan lääkityksen annostusta.
- **Tulehduskipulääkkeet (NSAIDit) (mukaan lukien  $\geq 3$  g:n/vrk asetyylisalisyylihapoannokset):** 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 NSAIDien kanssa saattaa johtaa munuaisten toiminnan heikkenemisen riskin suurenemiseen, myös mahdolliseen äkilliseen munuaisten vajaatoimintaan ja seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen, etenkin potilailla, joiden munuaisten toiminta on jo ennestään heikko. Tällaista yhdistelmää on käytettävä varoen etenkin iäkkäiden potilaiden hoidossa. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaisten toiminnan seuranta on harkittava samanaikaisen hoidon aloittamisen yhteydessä sekä ajoittain sen jälkeen.

#### *Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:*

- **Imipramiinin kaltaiset (trisykliset) masennuslääkkeet, neuroleptit:** Verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistuminen ja ortostaattisen hypotension (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 haittapahtumien, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

#### ***Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkkeineet***

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

**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.

**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 ateroskleroottinen sairaus, sydämen vajaatoiminta tai diabetes, johon liittyy pääte-elinvaurio. Kaksoisesta (esim. yhdistämällä ACE:n estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaaja) pitäisi käyttää vain yksittäistapauksissa ja munuaistoimintaa, kaliumarvoa ja verenpainetta on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).
- **Estramustiini:** Haittavaikutusten, kuten angioneuroottisen edeeman (angioedeeman), riskin suureneminen.
- **Kaliumia säästävät diureetit (esim. triamtereeni, amiloridi, jne.), kalium(suolat):** Hyperkalemia (mahdollisesti kuolemaan johtava), erityisesti munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (additiiviset hyperkalemiaa aiheuttavat vaikutukset). Perindopriilin ja edellä mainittujen lääkeaineiden 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 estäjähoidon aloittaminen voi alentaa verenpainetta liikaa diureettihoidon 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 diureettihoidon on saattanut aiheuttaa natriumvajeen/ nestetilavuuden pienenemistä, on joko lopetettava diureettihoidon ennen ACE:n estäjän aloitusta, minkä jälkeen kaliumia säästämättömän diureetin käyttö voidaan aloittaa uudelleen, tai aloitettava ACE:n estäjähoidon pienellä, asteittain suurennettavalla annostuksella. *Diureetilla hoidetussa kongestiivisessa sydämen vajaatoiminnassa* ACE:n estäjähoidon on aloitettava hyvin pienellä annostuksella, mahdollisesti vasta kun hoidossa käytettävän kaliumia säästämättömän diureetin annostusta on pienennetty. Munuaistoimintaa (kreatiniiniarvoa) on aina seurattava ACE:n estäjähoidon ensimmäisten viikkojen aikana.
- **Kaliumia säästävät diureetit (eplerenoni, spironolaktoni):** Kun eplerenoni- tai spironolaktoniannos on 12,5–50 mg/vrk ja ACE:n estäjäannos on pieni: Hoidettaessa NYHA-luokan II–IV sydämen vajaatoimintaa, jossa ejektiofraktio on < 40 % ja jota on aiemmin hoidettu ACE:n estäjillä ja loop-diureeteilla, on olemassa mahdollisesti kuolemaan

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

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

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

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

#### Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

- **Verenpainetta alentavat lääkkeaineet 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 lääkkeaineet, systeemiset kortikosteroidit tai prokainamidi:** 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).
- **Gliptiinit (linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini):** Samanaikaista ACE:n estäjähoitoa saavalla potilaalla on suurentunut riski saada angioedemaa, koska gliptiini vähentää dipeptidyylipeptidaasi IV:n (DPP-IV) aktiivisuutta.
- **Sympatomimeetit:** Sympatomimeetit saattavat vähentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavia vaikutuksia.
- **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, kuten luokkaan IA kuuluvien sydämen rytmihäiriölääkkeiden (kinidiini, hydrokiniidiini, disopyramidi), luokkaan III kuuluvien sydämen rytmihäiriölääkkeiden (amiodaroni, dofetilidi, ibutilidi, bretylium, sotaloli), joidenkin neuroleptien (klooripromatsiini, syamematsiini, levomepromatsiini, tioridatsiini, trifluoperatsiini), bentsamidien (amisulpridi, sulpiridi, sultopridi, tiapridi), butyrofenonien (droperidoli, haloperidoli), muiden neuroleptien (pimotsidi) tai muiden lääkkeiden, kuten bepridilin, sisapridin, difemaniilin, laskimonsisäisen erytromysiinin, halofantriinin, mitsolastiinin, moksifloksasiinin, pentamidiinin, sparfloksasiinin, laskimonsisäisen vinkamiinin tai metadonin kanssa, astemitsoli, terfenadiini. Matalan kaliumpitoisuuden ehkäisy ja korjaaminen tarvittaessa: QT-ajan seuraaminen.
- **Kaliumpitoisuutta pienentävät lääkkeet:** Amfoterisiini B (laskimoon annettuna), glukokortikoidit ja mineralokortikoidit (systemisesti annettuina) tetrakosaktidi, sululta stimuloivat laksatiivit: matalan kaliumpitoisuuden riskin suureneminen (additiivinen vaikutus). Kaliumpitoisuuden seuranta ja korjaaminen tarvittaessa: huomioitava erityisesti digitaliksen käytön yhteydessä. Laksatiiveina tulisi käyttää valmisteita, jotka eivät stimuloi sululta.
- **Digitalisvalmisteet:** Matala kaliumpitoisuus edistää digitaliksen toksisten vaikutusten ilmenemistä. Kaliumpitoisuutta ja EKG:tä on seurattava ja hoitoa on tarvittaessa harkittava uudelleen.
- **Allopurinoli:** Samanaikainen indapamidihoido voi lisätä yliherkkyysoireita allopurinolille

#### Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

- **Kaliumia säästävät diureetit (amiloridi, spironolaktoni, triamtereeni):** Vaikka järkevät yhdistelmät ovatkin hyödyllisiä joillekin potilaille, hypokaleemiaa tai hyperkaleemiaa (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 nesteytyshoitoa ennen jodia sisältävän valmisteen 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

Ottaen huomioon tämän yhdistelmävalmisteen sisältämien yksittäisten aineiden vaikutukset raskauteen ja imetykseen, Coversyl Comp Novum -valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Coversyl Comp Novum -valmistetta ei saa käyttää toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Coversyl Comp Novum -valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana, 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 hyperkaleemiaa) (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 lisääntymistoksia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi indapamidin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

### **Imetys**

Coversyl Comp Novum on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana.

#### *Perindopriiliin liittyvät:*

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

#### *Indapamidiin liittyvät:*

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

Indapamidi on lähisukuinen aine tiatsididiureeteille, joiden rintaruokinnan aikaiseen käyttöön on liittynyt maidonerityksen vähenemistä ja jopa loppumista kokonaan.

Indapamidi on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana.

### **Hedelmällisyys**

#### *Sekä perindopriiliin että indapamidiin liittyvät*

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

#### *Perindopriiliin, indapamidiin ja Coversyl Comp Novum -tabletteihin liittyvät:*

Kumpikaan valmisteen kahdesta vaikuttavasta aineesta eivät Coversyl Comp Novum -tabletit vaikuta tarkkaavaisuuteen, 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 heiketä.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### **a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto**

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

Neljällä prosentilla Coversyl Comp Novum -hoitoa saavista ilmenee hypokalemia (kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l).

Yleisimmin raportoidut havaitut haittavaikutukset ovat:

- perindopriiliin liittyvät: heitehuimaus, päänsärky, parestesia, makuhäiriö, näkökyvyn heikkeneminen, kiertoahuimaus, tinnitus, hypotensio, yskä, hengenahdistus, vatsakipu, ummetus, dyspepsia, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, kutina, ihottuma, lihaskrampit ja heikkous.
- indapamidiin liittyvät: pääasiassa ihoon liittyvät yliherkkyyksireaktiot 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

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

MedDRA-järjestelmän elinluokka	Haittavaikutukset	Esiintymistiheys	
		Perindopriili	Indapamidi
<b>Infektiot</b>	Riniitti	Hyvin harvinaiset	-
<b>Veri ja imukudos</b>	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
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Yliherkkyys (pääasiassa ihoon liittyvät reaktiot henkilöillä, joilla on taipumusta allergisiin ja astmaattisiin reaktioihin)	-	Yleiset
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>	Hypoglykemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	Melko harvinaiset*	-
	Hyperkalemia, joka korjaantuu hoidon loputtua (ks. kohta 4.4)	Melko harvinaiset*	-
	Hyponatremia (ks. kohta 4.4)	Melko harvinaiset	Tuntematon
	Hyperkalsemia	-	Hyvin harvinaiset
	Kaliumhukka hypokalemian yhteydessä, erityisen vakava tietyille suuren riskin ryhmille (ks. kohta 4.4)	-	Tuntematon
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Mielialan muutokset	Melko harvinaiset	-
	Unihäiriö	Melko harvinaiset	-
	Sekavuus	Hyvin harvinaiset	-
<b>Hermosto</b>	Heitehuimaus	Yleiset	-
	Päänsärky	Yleiset	Harvinaiset
	Parestesia	Yleiset	Harvinaiset
	Makuhäiriö	Yleiset	-
	Uneliaisuus	Melko harvinaiset*	-
	Pyörtyminen	Melko harvinaiset*	Tuntematon
	Aivohalvaus, joka saattaa suuren riskin potilailla johtua verenpaineen liiallisesta alenemisesta (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	-
	Hepaattisen enkefalopatian kehittymisriski maksan vajaatoimintapotilaille (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)	-	Tuntematon
<b>Silmät</b>	Näkökyvyn heikkeneminen	Yleiset	Tuntematon
	Myopia (ks. kohta 4.4)	-	Tuntematon
	Näön sumeneminen	-	Tuntematon
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Kiertohuimaus	Yleiset	Harvinaiset
	Tinnitus	Yleiset	-
<b>Sydän</b>	Sydämentykytys	Melko harvinaiset*	-
	Takykardia	Melko harvinaiset*	-
	Angina pectoris (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	-
	Sydämen rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia, eteisvärinä)	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Sydäninfarkti, joka saattaa suuren riskin potilailla johtua verenpaineen liiallisesta alenemisesta (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	-
	Kääntyvien kärkien takykardia (mahdollisesti kuolemaan johtava) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	-	Tuntematon
<b>Verisuonisto</b>	Hypotensio (ja siihen liittyvät vaikutukset) (ks. kohta 4.4)	Yleiset	Hyvin harvinaiset

MedDRA-järjestelmän elinluokka	Haittavaikutukset	Esiintymistiheys	
		Perindopriili	Indapamidi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Verisuonitulehdus	Melko harvinaiset*	-
	Yskä (ks. kohta 4.4)	Yleiset	-
	Hengenahdistus	Yleiset	-
	Bronkospasmi	Melko harvinaiset	-
Ruoansulatuselimistö	Eosinofiilinen keuhkokuume	Hyvin harvinaiset	-
	Vatsakipu	Yleiset	-
	Ummetus	Yleiset	Harvinaiset
	Ripuli	Yleiset	-
	Dyspepsia	Yleiset	-
	Pahoinvointi	Yleiset	Harvinaiset
	Oksentelu	Yleiset	Melko harvinaiset
	Suun kuivuminen	Melko harvinaiset	Harvinaiset
Maksa ja sappi	Haimatulehdus	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Hepatiitti (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudokset	Epänormaali maksan toiminta	-	Hyvin harvinaiset
	Kutina	Yleiset	-
	Ihottuma	Yleiset	-
	Makulopapulaarinen ihottuma	-	Yleiset
	Nokkosihottuma (ks. kohta 4.4)	Melko harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Angioedeema (ks. kohta 4.4)	Melko harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Purppura	-	Melko harvinaiset
	Liikahikoilu	Melko harvinaiset	-
	Valoherkkyysoireet	Melko harvinaiset*	Tuntematon
	Pemfigoidi	Melko harvinaiset*	-
	Psoriaasin paheneminen	Harvinaiset*	-
	<i>Erythema multiforme</i>	Hyvin harvinaiset	-
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	-	Hyvin harvinaiset
Stevens-Johnsonin oireyhtymä	-	Hyvin harvinaiset	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskrampit	Yleiset	-
	Jo olemassa olevan akuutin yleistyneen punahukan ( <i>lupus erythematosus disseminatus</i> ) paheneminen	-	Tuntematon
	Nivelkipu	Melko harvinaiset*	-
	Lihaskipu	Melko harvinaiset*	-
Munuaiset ja virtsatie	Munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinaiset	-
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriö	Melko harvinaiset	-
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Heikkous	Yleiset	-
	Rintakipu	Melko harvinaiset*	-
	Huonovointisuus	Melko harvinaiset*	-
	Ääreisturvotus	Melko harvinaiset*	-
	Kuume	Melko harvinaiset*	-
	Väsytys	-	Harvinaiset
Tutkimukset	Veren ureapitoisuuden suureneminen	Melko harvinaiset*	-
	Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen	Melko harvinaiset*	-
	Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen	Harvinaiset	-
	Maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen	Harvinaiset	Tuntematon
	Hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen ja hematokriittiarvon pieneneminen (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinaiset	-
	Verensokeripitoisuuden suureneminen	-	Tuntematon
	Veren virtsahappopitoisuuden suureneminen	-	Tuntematon

MedDRA-järjestelmän elinluokka	Haittavaikutukset	Esiintymistiheys	
		Perindopriili	Indapamidi
	suureneminen		
	QT-ajan piteneminen EKG:ssä (ks. kohdat 4.4 and 4.5)	-	Tuntematon
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	Kaatuminen	Melko harvinaiset*	-

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

#### Oireet

Yliannostapauksissa 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 potilaille nesteytys hoitoa muulla tavoin.

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: perindopriili ja diureetit, ATC-koodi: C09BA04

Coversyl Comp Novum on ACE:n estäjien perindopriiliarginiinisulolan ja kloorisulfamoyyliidiureetin indapamidin yhdistelmä. Sen farmakologiset ominaisuudet ovat samanlaiset kuin kummankin vaikuttavan aineen erikseen käytettynä ja lisäksi näiden aineiden yhdistelmästä saatavia synergisiä vaikutuksia.

#### Vaikutusmekanismi

*Coversyl Comp Novum -tabletteihin liittyvät:*

Coversyl Comp Novum -tablettien vaikutus on voimakkaampi kuin sen kahden vaikuttavan aineen verenpainetta alentava vaikutus erikseen käytettynä.



#### *Perindopriiliin liittyvät:*

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

Tästä seuraa:

- aldosteronin erityksen väheneminen
- plasman reniinivaikutuksen lisääntyminen, koska aldosteroni ei enää tuota negatiivista palautetta
- pitkäkestoisen hoidon yhteydessä ääreisosien kokonaisresistenssin väheneminen ja ensisijaisen vaikutuksen kohdistuminen lihaksen ja munuaisten verisuonikerrokseen, 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 prostaglandiinin metaboliassa: esikuorituksen väheneminen
- ääreisosien kokonaisresistenssin väheneminen: jälkikuorituksen 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 rasitustestitulokset paranevat.

#### *Indapamidiin liittyvät:*

Indapamidi on sulfonamidijohdos, jossa on indolirengas, ja se on farmakologisesti sukua tiatsidisukuisille diureeteille. Indapamidi estää natriumin imeytymistä takaisin laimentavasta kortikaalisesta lohokosta. 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 -tabletteihin liittyvät:*

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

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

Verenpainetautia sairastavat potilaat, joilla oli todettu vasemman sydänkammion hypertrofia (vasemman kammion massaindeksi (left ventricular mass index, LVMI) miehillä yli 120 g/m<sup>2</sup> ja naisilla yli 100 g/m<sup>2</sup>), satunnaistettiin PICXEL-tutkimuksessa joko 2 mg perindopriilia ja 0,625 mg indapamidia yhdistelmänä tai 10 mg enalapriilia kerran vuorokaudessa yhden vuoden ajan saaneeseen hoitoryhmään. Annosta muutettiin verenpaine seurannan mukaan enintään annokseen 8 mg perindopriilia ja 2,5 mg indapamidia yhdistelmänä tai 40 mg enalapriilia vuorokaudessa. Potilaista

vain 34 % jatkoi hoitoa annoksella 2 mg perindopriilia 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 ( $-10,1 \text{ g/m}^2$ ) kuin enalapriilia saaneessa ryhmässä ( $-1,1 \text{ g/m}^2$ ) 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 Preterax Novum 2,5 mg/0,625 mg- ja Coversyl Comp Novum 5 mg/1,25 mg -valmisteille hyväksytyä annostusta suuremmilla perindopriilin ja indapamidin yhdistelmän annoksilla.

Verenpaineen osalta eri hoitoryhmiin satunnaistettujen potilasjoukkojen välisen keskimääräisen eron arvioitiin olevan systolisessa verenpaineessa  $-5,8 \text{ mmHg}$  (luottamusväli 95 % ( $-7,9$ ,  $-3,7$ ),  $p < 0,0001$ ) ja diastolisessa verenpaineessa  $-2,3 \text{ mmHg}$  (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-ilmiötä verenpaineeseen.

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

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

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

#### *Indapamidiin liittyvät:*

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

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

Indapamidi vähentää vasemman kammion hypertrofiaa.

Kun tiatsididiureetin ja tiatsidisukuisen diureetin annos ylitetään, verenpainetta alentava vaikutus saavuttaa tasannevaiheen, kun taas 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-ainenvaihduntaan triglyseridien, LDL-kolesterolin ja HDL-kolesterolin osalta
- ei vaikuta hiilihydraattiainenvaihduntaan edes diabetesta sairastavilla verenpainetautipotilailla.

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

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

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

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin ja/tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin 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 haittatapahtumia sekä vakavia merkityksellisiä haittatapahtumia (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 Farmakokinetiikka**

*Coversyl Comp Novum -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.

### Erityisryhmät

#### 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 valmisteen ottamisesta suun kautta.

### Jakautuminen

Plasmassa proteiiniin sitoutuu 79 %.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

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

### Erityisryhmät

#### Munuaisten vajaatoiminta:

Farmakokineettiset ominaisuudet eivät muutu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Coversyl Comp Novum -valmisteen toksisuus on hieman suurempi kuin sen vaikuttavien aineiden. Munuaisvaikutukset eivät näytä voimistuvan rotilla. Lääkeaineyhdistelmä aiheuttaa kuitenkin ruoansulatuskanavan haittoja koirille ja emoon kohdistuvat toksiset vaikutukset näyttävät voimistuvan rotilla (perindopriiliin verrattuna).

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

Perindopriililla ja indapamidilla erikseen tehdyt prekliiniset tutkimukset eivät osoittaneet genotoksisia tai karsinogeenisiä vaikutuksia. Lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei todettu alkiotoksisuutta, teratogeenisuutta eikä hedelmällisyyden heikkenemistä.

## **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 Kestoaika

3 vuotta.

## 6.4 Säilytys

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

14, 20, 28, 30 tai 50 tablettia valkoisessa polypropyleenipakkauksessa, joka on varustettu matalatiheyksisestä polyetyleenistä valmistetulla annostelua helpottavalla välikannella ja valkoisen kuivausainegeelin sisältävällä, matalatiheyksisestä polyetyleenistä valmistetulla valkoisella läpinäkymättömällä 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  
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)

21953

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä 21.8.2007

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.01.2018