

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prenewel 8 mg/2,5 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 8 mg perindopriilertbutüülamiini, mis vastab 6,68 mg perindopriilile ja 2,5 mg indapamiidi.

INN. *Perindoprilum, indapamidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoos

Üks tablett sisaldab 134,96 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Tabletid on valged, ovaalsed, kergelt kaksikkumerad, mille ühel küljel on poolitusjoon. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi patsientidel, kellel kombinatsioonravi samas annuses perindopriili ja indapamiidiga on taganud piisava vererõhu languse.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tavaline annus on üks Prenewel 8 mg/2,5 mg tablett ööpäevas ühe annusena, mis manustatakse eelistatult hommikul enne sööki.

Eakad (vt lõik 4.4)

Eakatel tuleb plasmakreatiiniin kohandada vastavalt vanusele, kehakaalule ja soole. Eakaid patsiente võib ravida normaalse neerufunktsiooni korral ja pärast vererõhu vastuse hindamist.

Neerukahjustus (vt lõik 4.4)

Raske ja mõõduka neerukahjustuse korral (kreatiiniini kliirens alla 60 ml/min) on ravi vastunäidustatud.

Annust ei ole vaja muuta, kui kreatiiniini kliirens on suurem või võrdne kui 60 ml/min.

Ravi ajal tuleb sageli määrata kreatiiniini- ja kaaliumisisaldust.

Maksakahjustus (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2)

Raske maksakahjustuse korral on ravi vastunäidustatud.

Mõõduka raskusega maksakahjustuse korral ei ole annust vaja kohandada.

Lapsed ja noorukid

Prenewel 8 mg/2,5 mg tablette ei tohi kasutada laste ja noorukite raviks, kuna perindopriili efektiivsus ja taluvus (monoteraapiana või kombinatsioonis) lastel ja noorukitel ei ole tõestatud.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Perindopriiliga seotud

- ülitundlikkus perindopriili või teiste AKE inhibiitorite suhtes,
- anamneesis AKE inhibiitori kasutamisel tekkinud angioödeem (Quincke ödeem) (vt lõik 4.4),
- pärilik või idiopaatiline angioödeem,
- raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6),
- Prenewel 8 mg/2,5 mg samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1),
- samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga. Ravi Prenewel 8 mg/2,5 mg'iga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5),
- kehavälised ravimeetodid, milles veri puutub kokku negatiivselt laetud pindadega (vt lõik 4.5),
- märkimisväärne bilateraalne neeruarteri stenoos või neeruarteri stenoos ainsa funktsioneeriva neeru korral (vt lõik 4.4).

Indapamiidiga seotud

- ülitundlikkus indapamiidi või teiste sulfoonamiidide suhtes,
- raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min),
- hepaatiline entsefalopaatia,
- raske maksakahjustus,
- hüpokaleemia.

Prenewel 8 mg/2,5 mg seotud

- ülitundlikkus lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes,
- raske ja mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens alla 60 ml/min).
- Piisava kliinilise kogemuse puudumise tõttu ei tohi Prenewel 8 mg/2,5 mg kasutada:
- dialüüsitavatel patsientidel,
- ravimata dekompenseeritud südamepuudulikkusega patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Erihoiatused

Perindopriili ja indapamiidiga seotud

Liitium

Liitiumi samaaegne manustamine perindopriili ja indapamiidi kombinatsiooniga ei ole tavaliselt soovitatav (vt lõik 4.5).

Perindopriiliga seotud

Neutropeenia/agranulotsütoos/trombotsütopeenia/aneemia

AKE inhibiitorit saavatel patsientidel on teatatud neutropeeniast/agranulotsütoosist, trombotsütopeeniast ja aneemiast. Patsientidel, kellel on normaalne neerufunktsioon ja pole muid komplitseerivaid faktoreid, tekib neutropeenia harva. Kollageenhaigusi põdevate patsientide,

immuunreaktsiooni pärssivat ravi, allopurinooli või prokaiinamiidi ravi saavate patsientide, või nende kõigi kombinatsiooniga patsientide puhul (eriti kui sinna juurde lisandub neerukahjustus) tuleb perindopriili kasutada äärmiselt ettevaatlikult. Mõnedel sellistel patsientidel on tekkinud tõsised infektsioonid, mis mõnel juhul ei allunud antibiootilisele ravile. Kui sellised patsiendid saavad perindopriili, on soovitatav perioodiliselt jälgida nende vere valgeliiblede hulka ja patsiente peab instrueerima teatama igast infektsioonile viitavast märgist (nt kurguvalu, palavik) (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Renovaskulaarne hüpertensioon

Hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse risk on suurenenud patsientidel, kellel esineb kahepoolne neeruarteri stenoos või ühe funktsioneeriva neeruga neeruarteri stenoos ja keda ravitakse AKE inhibiitoritega (vt lõik 4.3). Ravi diureetikumidega võib seda soodustada. Neerufunktsiooni halvenemine võib muuta seerumi kreatiniinisaldust ainult vähesel määral isegi ühepoolse neeruarteri stenoosiga patsientidel.

Ülitundlikkus/angioödeem

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga, kaasa arvatud perindopriiliga ravitud patsientidel on harva täheldatud näo, jäsemete, huulte, keele, glottise ja/või kõri angioödeemi (vt lõik 4.8). See võib ravi käigus ilmuda ükskõik millisel ajal. Sellistel puhkudel tuleb perindopriili kasutamine kohe lõpetada ja alustada jälgimist, mida tuleb jätkata kuni sümptomite täieliku taandumiseni. Kui turse haarab ainult nägu ja huuli, laheneb seisund tavaliselt ilma vastava ravita, kuigi sümptomite leevendamisel on abi olnud antihistamiinikumidest.

Kõritursega seotud angioödeem võib osutada fataalseks. Kui angioödeem haarab keele, glottise või kõri (kohad, kus see saab tekitada hingamisteede sulgust), tuleks viivitamatult rakendada esmaabi. Raviks tuleb koheselt süstida subkutaanselt epinefriinilahust 1:1000 (0,3 ml kuni 0,5 ml) ja/või hoida vabana patsiendi hingamisteed.

AKE inhibiitorid põhjustavad angioödeemi enam mustanahalistel patsientidel kui teistel.

Patsientidel, kellel on varem olnud angioödeemi, mis ei ole seotud AKE inhibiitori manustamisega, on AKE inhibiitorit kasutades suurem oht angioödeemi tekkeks (vt lõik 4.3).

Harva on teatatud intestinaalsest angioödeemist AKE inhibiitoriga ravitud patsientidel. Nendel patsientidel esines kõhuvalu (koos iivelduse või oksendamise või ilma); mõnel juhul ei esinenud varem näoturset ja C-1 esteraasi tase oli normaalne. Angioödeem diagnoositi kõhu kompuutertomograafia skanneeringu, ultraheli või kirurgilise operatsiooni käigus ning sümptomid kadusid pärast AKE inhibiitori kasutamise lõpetamist. Intestinaalne angioödeem peab kuuluma kõhuvalu esinemise korral AKE inhibiitorit kasutava patsiendi diferentsiaaldiagnoosi.

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu. Ravi sakubitriili/valsartaaniga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast perindopriili annust. Ravi perindopriiliga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

AKE-inhibiitorite samaaegne kasutamine koos NEP-inhibiitoritega (nt ratsekadotriil), mTOR inhibiitoritega (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja gliptiinidega (nt linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin) võib suurendada riski angioödeemi tekkeks (nt hingamisteede või keele turse koos hingamiskahjustusega või ilma) (vt lõik 4.5). Tuleb olla ettevaatlik ravi alustamisel ratsekadotriiliga, mTOR inhibiitoritega (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja gliptiinidega (nt linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin) patsientidel, kes juba võtavad AKE-inhibiitoreid.

Anafülaktoidsed reaktsioonid desensibiliseeriva ravi ajal

On üksikuid andmeid eluohtlike anafülaktoidsede reaktsioonide kohta patsientidel, kes saavad AKE inhibiitoriga ravi ajal desensibiliseerivat ravi kiletiivaliste (mesilased, herilased) mürgiga. Allergilistel, desensibiliseerivat ravi saavatel patsientidel peab AKE inhibiitoreid kasutama ettevaatlikult. Ravimi kasutamist tuleb vältida immunoteraapia ajal. Reaktsioone saab vältida AKE inhibiitorite ravi ajutise

katkestamisega vähemalt 24 tundi enne desensibiliseerivat ravi.

Anafülaktoidsed reaktsioonid LDL-afereesi ajal

Harva on madala tihedusega lipoproteiin (LDL) afereesil dekstraansulfaadiga AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel olnud eluohtlikke anafülaktoidseid reaktsioone. Neid reaktsioone on ära hoitud peatades ajutiselt AKE inhibiitori manustamise enne iga afereesi.

Hemodialüüsi saavad patsiendid

Anafülaktoidsetest reaktsioonidest on teatatud patsientidel, kes on saanud dialüüsi *high-flux* membraane (nt AN 69®) kasutava dialüsaatoriga ning keda on samal ajal ravitud AKE inhibiitoriga. Selliste patsientide puhul peaks kaaluma teistsugust tüüpi dialüüsimembraane või teise klassi kuuluva antihüpertensiivse ravimi kasutamist.

Primaarne aldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiendid ei allu tavaliselt antihüpertensiivsetele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi pärssimise kaudu. Seetõttu ei ole sellise ravimi kasutamine soovitatav.

Kaaliumi säästvad diureetikumid, ravimid, kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad

Perindopriili kombinatsioon kaaliumi säästvate ravimite, kaaliumilisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajatega ei ole tavaliselt soovitatav (vt lõik 4.5).

Rasedus

Ravi AKE inhibiitoritega ei tohi alustada raseduse ajal. Juhul kui ravi jätkamine AKE inhibiitoritega on tingimata vajalik, peaksid rasedumist planeerivad patsiendid üle minema alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud. Kui rasedus on avastatud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt katkestada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Indapamiidiga seotud

Hepaatileentsefalopaatia

Maksafunktsiooni häire korral võivad tiasiiddiureetikumid ja tiasiididega sarnased diureetikumid, eriti elektrolüütide tasakaaluhäirete korral, põhjustada hepaatilist entsefalopaatiat, mis võib edasi areneda maksakoomaks. Selle tekkimisel tuleb ravi diureetikumiga kohe katkestada.

Valgustundlikkus

Seoses tiasiidide ja tiasiididele sarnaste diureetikumide kasutamisega on teatatud valgustundlikkuse reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkuse reaktsioon ilmneb ravi ajal, on soovitatav ravi lõpetada. Kui diureetikumi manustamine on siiski vajalik, on soovitatav katta kehaosad päikese või kunstliku UVA-kiirguse eest.

Ettevaatusabinõud ravimi kasutamisel

Ühine perindopriilile ja indapamiidile

Neerufunktsiooni kahjustus

Raske ja mõõduka neerukahjustuse korral (kreatiiniini kliirens < 60 ml/min) on ravi vastunäidustatud. Teadaoleva neerukahjustusega hüpertensiivsetel patsientidel, kellel analüüsid näitavad funktsionaalset neerupuudulikkust, tuleb ravi peatada ja võimalusel jätkata ravi väiksema annusega või ainult ühe komponendiga.

Sellistel patsientidel tuleb stabiilse raviperioodi ajal sageli kontrollida kaaliumi- ja kreatiniinisaldust (2 nädalat pärast ravi alustamist ja seejärel iga kahe kuu järel). Neerupuudulikkus on peamiselt tekkinud raske südamehaigusega patsientidel või kaasuva neeruhaiguse korral, sealhulgas neeruarteri stenoos.

Ravim ei ole soovitatav juhul, kui esineb bilateraalne neeruarteri stenoos või üks funktsioneeriv neer.

Hüpotensioon ning vee ja elektrolüütide sisalduse vähenemine

Kaasuva hüponatreemia korral (esineb eriti neeruarteri stenoosiga haigetel) on suurem risk järsu hüpotensiooni tekkeks. Seetõttu tuleb regulaarselt kontrollida kliinilisi nähte, mis viitavad vee- ja elektrolüütide sisalduse vähenemisele, mis võivad tekkida näiteks samaaegse oksendamise või kõhulahtisuse korral. Sellistel patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida elektrolüütide sisaldust plasmas.

Väljendunud hüpotensiooni korral võib osutada vajalikuks intravenoosse isotoonilise soolalahuse infusioon.

Mööduv hüpotensioon ei ole ravi jätkamise vastunäidustuseks. Pärast veremahu ja vererõhu taastamist võib raviga taasalustada kas väiksemates annustes või ühe komponendiga.

Kaaliumisisaldus

Perindopriili ja indapamiidi kombinatsioon ei väldi hüpokaleemia teket, seda eriti diabeediga või neerupuudulikkusega patsientidel. Nagu iga antihüpertensiivse ravi korral, mis sisaldab diureetikumi, tuleb regulaarselt kontrollida kaaliumisisaldust plasmas.

Erihoiatused abiainete suhtes

Prenewel 8 mg/2,5 mg sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Perindopriiliga seotud

Köha

AKE inhibiitorite kasutamisel on tekkinud kuiv köha. Köha on püsiv ning kaob ravi katkestamisel. Selle sümptomi esinemisel tuleb kaaluda iatogeenset etioloogiat. Kui siiski eelistatakse ravi jätkata AKE inhibiitoriga, võib seda kaaluda.

Lapsed ja noorukid

Perindopriili (monoteraapiana või kombinatsioonravis) efektiivsust ja taluvust lastel ning noorukitel ei ole tõestatud.

Arteriaalse hüpotensiooni ja/või neerupuudulikkuse oht (südamepuudulikkuse, vee- ja elektrolüütide sisalduse vähenemise jne korral)

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi märgatavat stimuleerimist on eriti täheldatud vee- ja elektrolüütide sisalduse väljendunud vähenemise korral (range piiratud naatriumisisaldusega dieet või pikaajaline ravi diureetikumidega), algselt madala vererõhuga patsientidel, neeruarteri stenoosi korral, südame paispuudulikkuse korral või tursete ja astsiidiga maksatsirroosi korral.

AKE inhibiitor võib selle süsteemi blokeerida ning põhjustada, eriti esimese annuse manustamisel ning ravi esimesel paaril nädalal, vererõhu järsku langust ja/või kreatiniini sisalduse suurenemist plasmas, mis viitab funktsionaalsele neerupuudulikkusele. Selle algus võib harva olla äge ning tekkeärg võib olla erinev. Sellistel juhtudel tuleb ravi alustada väikeste annustega ning ravi käigus ettevaatlikult annuseid suurendada.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Eakad

Enne ravi alustamist tuleb kontrollida neerufunktsiooni ja määrata kaaliumisisaldus plasmas. Hüpotensiooni vältimiseks peavad algannusele järgnevad annused olenema vererõhu vastusest ravile, seda eriti vee- ja elektrolüütide sisalduse vähenemise korral.

Ateroskleroos

Hüpotensiooni oht on kõigil patsientidel, kuid eriline ettevaatus on vajalik südame isheemiatõvega või aju verevarustuse häiretega patsientidel. Nendel juhtudel tuleb ravi alustada väiksemate annustega.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Renovaskulaarse hüpertensiooni ravi on revaskulariseerimine. AKE inhibiitoreid võib kasutada revaskulariseerivat operatsiooni ootavatel patsientidel või nendel, kellel operatsiooni ei ole võimalik teha.

Prenewel 8 mg/2,5 mg ravi ei ole sobiv patsiendile, kellel on või kahtlustatakse neeruarteri stenoosi. Sellisel juhul tuleb ravi alustada haiglas Prenewel 8 mg/2,5 mg annusest väiksema annusega.

Südamepuudulikkus/raske südamepuudulikkus

Ravi tuleb alustada arsti järelevalvel ja väiksema algannusega raske (IV astme) südamepuudulikkusega haigetel ja seetõttu Prenewel 8 mg/2,5 mg ei ole sobiv ravi alustamiseks. Hüpertensiooniga koronaarpuudulikkusega patsientidel ei tohi lõpetada ravi beetaadrenoblokaatoritega – AKE inhibiitorit tuleb manustada lisaks beeta-adrenoblokaatorile.

Diabeedihaigeted

Insuliinsõltuva diabeediga haigetel (kaaliumisisalduse spontaanse suurenemise oht) ei ole ravi Prenewel 8 mg/2,5 mg tablettidega sobiv, mistõttu tuleb ravi alustada arsti järelevalve all ja väiksema algannusega. Diabeedihaigetel, kes kasutavad suukaudseid diabeediravimeid või insuliini, tuleb AKE inhibiitori kasutamise ajal, eriti ravi esimesel kuul, jälgida glükoosisisaldust (vt lõik 4.5).

Etnilised erinevused

Nagu kõigi teistegi AKE inhibiitorite puhul, võib perindopriili vererõhku alandav mõju olla mustanahaliste juures väiksem kui teistel. Võimalikuks põhjuseks on ilmselt madala reniinitaseme suurem levik mustanahaliste haigete populatsioonis.

Kirurgia/anesteesia

AKE inhibiitorid võivad anesteesia ajal põhjustada hüpotensiooni, eriti juhul, kui kasutatakse anesteetikum on hüpotensiivse toimega.

Seetõttu on soovitatav võimalusel katkestada ravi pika toimeajaga AKE inhibiitoriga (nagu seda on perindopriil) üks päev enne kirurgilist operatsiooni.

Aordi- või mitraalklapi stenoos/hüpertroofiline kardiomiopaatia

Südame vasaku vatsakese väljavoolu trakti obstruktsiooniga patsientidel tuleb AKE inhibiitoreid kasutada ettevaatlikult.

Maksakahjustus

Harvadel juhtudel on AKE inhibiitorite kasutamisel täheldatud sündroomi, mis algab kolestaatilisest ikterusest ja viib fulminantse maksanekroosi tekkeni ning (mõnikord) isegi surmani. Sellise sündroomi mehhanism on ebaselge. Patsientidel, kellel tekib ikterus või maksaensüümide aktiivsuse märkimisväärne suurenemine, tuleb ravi AKE inhibiitoriga lõpetada ja jääda arstliku järelevalve alla (vt lõik 4.8).

Hüperkaleemia

AKE inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, sest need inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime oluline. Hüperkaleemia tekkerisk on suurem patsientidel, kellel on neerupuudulikkus, neerufunktsiooni halvenemine, vanus (> 70-aastased), kontrollimatu *diabetes mellitus*, vedeliku tasakaalu häired, eriti dehüdratsioon, äge südame

dekompensatsioon, metaboolne atsidoos, kes samaaegselt kasutavad kaaliumit säästvaid diureetikume (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamteren või amiloriid), kaaliumilisandeid või kaaliumit sisaldavaid soolaasendajaid; või neil patsientidel, kes kasutavad muid ravimeid, mis tõstavad vere kaaliumisisaldust (nt hepariin, trimetoprim või ko-trimoksasool, tuntud ka kui trimetoprim/sulfametoksasool, ja eriti aldosterooni antagonistid või angiotensiini retseptorite blokaatorid, atsetüülsalitsüülhape ≥ 3 g ööpäevas, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d, immunosupressandid, nagu tsüklosporiin või takroliimus). Kaaliumilisandite, kaaliumit säästvate diureetikumide või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine, eriti halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel, võib viia vere kaaliumisisalduse märkimisväärse tõusuni. Hüperkaleemia võib põhjustada tõsiseid, mõnikord fataalseid arütmiaid. AKE inhibiitoreid manustavatel patsientidel tuleb kaaliumi säästvaid diureetikume, angiotensiini retseptori blokaatoreid ja teisi ülalmainitud aineid kasutada ettevaatlikult ning jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja neerutalitlust (vt lõik 4.5).

Indapamiidiga seotud

Vee- ja elektroliitide tasakaal

Naatriumisisaldus

Naatriumisisaldust tuleb kontrollida enne ravi alustamist ning regulaarselt ravi ajal. Ravi diureetikumidega võib vähendada naatriumisisaldust, mis võib viia tõsiste tagajärgedeni. Naatriumisisalduse vähenemine võib algselt olla asümptomaatiline ja seetõttu on vajalik regulaarne kontroll. Naatriumisisaldust tuleb sagedamini määrata eakatel ja maksatsirroosiga patsientidel (vt lõigud 4.8 ja 4.9).

Hüponatreemia koos hüpovoleemiaga võib põhjustada dehüdratsiooni ja ortostaatilist hüpotensiooni. Samaaegne kloriidioonide kadu võib põhjustada sekundaarset kompensatoorset metaboolset alkalooši: selle toime tekkimise tõenäosus on väike.

Kaaliumisisaldus

Kaaliumisisalduse vähenemine ja hüpokaleemia on tiasiiddiureetikumide ja nendega sarnaste diureetikumide kasutamisel suurimaks ohuks. Hüpokaleemia võib põhjustada lihaste häireid. On teatatud rabdomüolüüsi juhtudest, peamiselt just seoses raske hüpokaleemiaga. Kaaliumisisalduse vähenemist (alla 3,4 mmol/l) tuleb vältida riskigrupi patsientidel: eakad ja raskest üldseisundis patsiendid (olenemata sellest, kas nad võtavad mitut ravimit või mitte), tursete ja astsiidiga maksatsirroosiga patsiendid, koronaarhaiguse ja südamepuudulikkusega patsiendid.

Sellistel juhtudel suurendab hüpokaleemia südameglükosiidide kardiotoksilisust ja südame rütmihäirete ohtu.

QT-intervalli pikenemine

Riskigrupi kuuluvad ka etioloogiast sõltumata (kaasasündinud või iatrogenne) pikenenud QT intervalliga patsiendid. Hüpokaleemia on bradükardia korral raskeid rütmihäireid (eriti *torsade de pointes*) soodustavaks faktoriks, mis võib lõppeda surmaga.

Kõigil juhtudel on vajalik sagedasem kaaliumisisalduse määramine. Esimest korda tuleb kaaliumisisaldust plasmas määrata esimesel ravinädalal. Kaaliumisisalduse vähenemise korral on vajalik korrigeeriv ravi. Kui hüpokaleemia on seotud madala plasma magneesiumisisaldusega, siis ei pruugi ravi toimida enne, kui ka plasma magneesiumisisaldus on korrigeeritud.

Magneesiumisisaldus

On täheldatud, et tiasiidid ja sarnased diureetikumid, sealhulgas indapamiid, suurendavad magneesiumi eritumist uriiniga, mille tulemusena võib tekkida hüpomagneseemia (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Kaltsiumisisaldus

Tiasiiddiureetikumid ja nendega sarnased diureetikumid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ja põhjustada sellega kerge ja mööduva kaltsiumisisalduse suurenemise plasmas. Kaltsiumisisalduse märkimisväärne suurenemine võib olla seotud diagnoosimata hüperparatüroidismiga. Sellistel juhtudel tuleb enne paratüroidnäärme funktsiooni uuringut ravi katkestada.

Vereglükoos

Glükoosisisalduse määramine on oluline diabeediga haigetel, seda eriti juhul, kui kaasneb madal kaaliumisisaldus.

Kusihape

Hüperurikeemiaga patsientidel võib olla suurenenud kalduvus podagrahoogude tekkeks.

Neerufunktsioon ja diureetikumid

Tiasiiddiureetikumid ja nendega sarnased diureetikumid toimivad täie efektiivsusega ainult juhul, kui neerufunktsioon on normaalne või kergelt häiritud (täiskasvanutel kreatiniinisaldus vähem kui 25 mg/l, st 220 µmol/l).

Eakatel patsientidel tuleb plasma kreatiniinisaldus kohandada, võttes arvesse patsiendi vanust, kehakaalu ja sugu, vastavalt Cockrofti valemile:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{vanus}) \times \text{kehakaal} / 0,814 \times \text{plasma kreatiniinisaldus.}$$

Vanus väljendatuna aastates,
kehakaal kilogrammides
kreatiniinisaldus plasmas mikromol/l.

See valem on sobiv eakate meeste puhul. Naistel tuleb saadud tulemus korrutada 0,85-ga.

Diureetikumiga ravi alustamisel põhjustab vee ja naatriumi kaost tekkiv hüpovoleemia glomerulaarfiltratsiooni vähenemist. See võib põhjustada urea ja kreatiniinisalduse suurenemist veres. Selline mööduv funktsionaalne neerupuudulikkus ei oma tagajärgi normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kuid ta võib halvendada olemasolevat neerukahjustust.

Sportlased

Sportlasi tuleb hoiatada, et see ravim sisaldab ainet, mis võib dopingukontrollis anda positiivse tulemuse.

Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja sekundaarne suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiid või sulfoonamiidi derivaadid võivad põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mis võib põhjustada silma soonkesta efusiooni koos nägemisvälja defektiga, mööduvat müoopiat ja ägedat suletudnurga glaukoomi. Sümptomiteks on ägeda algusega nägemisteravuse vähenemine või silmavalu ning need tekivad tavaliselt tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada püsivat nägemiskaotust. Esmalt tuleb ravimi võtmine lõpetada nii kiiresti kui võimalik. Kui silma siserõhku ei saada kontrolli alla, tuleb kaaluda kohest meditsiinilist või kirurgilist ravi. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriteks võivad olla sulfoonamiidi või penitsilliini allergia esinemine anamneesis.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ühine perindopriilile ja indapamiidile

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Liitium: Liitiumi ja AKE-inhibiitori samaaegne kasutamine on põhjustanud vere liitiumi kontsentratsiooni ja toksilisuse suurenemise.. Perindopriili ja indapamiidi kombinatsiooni kasutamine samaaegselt liitiumiga ei ole soovitatav, kuid juhul, kui taoline kombinatsioon on vajalik, tuleb hoolikalt jälgida liitiumi sisaldust veres (vt lõik 4.4).

Samaaegne kasutamine, mis nõuab erilist tähelepanu

Baklofeen: Antihüpertensiivse toime tugevnemine. Jälgida vererõhku ja vajadusel kohandada antihüpertensiivse ravimi annust.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (sh atsetüülsalitsüülhape ≥ 3 g ööpäevas): AKE inhibiitorite manustamisel samaaegselt mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (nt atsetüülsalitsüülhape põletikuvastase toimega annuste korral, COX-2 inhibiitorid ja mitte-selektiivsed MSPVA-d) võib väheneda antihüpertensiivne toime. AKE inhibiitorite ja MSPVA-de samaaegne kasutamine võib suurendada riski neerufunktsiooni halvenemiseks, sh võimalik äge neerupuudulikkus, ja põhjustada vere kaaliumisisalduse tõusu, eriti eelneva kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega, eriti eakatel. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud, samuti tuleb kaaluda neerufunktsiooni jälgimist pärast kombinatsioonravi alustamist ning regulaarselt ravi ajal.

Samaaegne kasutamine, mis nõuab mõningast ettevaatlikust

Imipramiini sarnased antidepressandid (tritsüklilised), neuroleptikumid: Antihüpertensiivse toime tugevnemine, suurenenud risk ortostaatiliseks hüpotensiooniks (farmakoloogiline sünergism).

Perindopriiliga seotud

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravis AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Hüperkaleemiat indutseerivad ravimid

Mõned ravimid või ravimirühmad võivad suurendada hüperkaleemia tekkeriski: aliskireen, kaaliumisoolad, kaaliumisäästvad diureetikumid, AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, MSPVA-d, hepariinid, immunosuppressandid, nagu tsüklosporiin või takroliimus, trimetoprim. Nende ravimite kombinatsioonid suurendavad hüperkaleemia riski.

Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

- Aliskireen: diabeetikutel või neerukahjustusega patsientidel suureneb hüperkaleemia, neerufunktsiooni halvenemise ning kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse tekkerisk.
- Kehavälised ravimeetodid: kehavälised ravimeetodid, mis on põhjustanud vere kokkupuudet negatiivselt laetud pindadega, nt dialüüs või hemofiltratsioon teatud tüüpi *high-flux* membraanidega (nt poliüakrülonitriilmembraanid) ja madala tihedusega lipoproteiin-aferees dekstraansulfaadiga, suurendavad riski anafülaktoidsete reaktsioonide tekkeks (vt lõik 4.3). Kui selline ravi on vajalik, tuleb kaaluda teist tüüpi dialüüsimembraanide või teise klassi kuuluvate antihüpertensiivsete ravimite kasutamist.
- Sakubitriil/valsartaan: AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud, kuna see suurendab angioödeemi riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

- Aliskireen: teistel patsientidel peale diabeetikute või neerukahjustusega patsientide suureneb hüperkaleemia, neerufunktsiooni halvenemise ning kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse tekkerisk (vt lõik 4.4).
- Samaaegne ravi AKE-inhibiitorite ja angiotensiin-retseptori blokaatoritega: kirjanduses on avaldatud, et diagnoositud ateroskleroosilise haigusega, südamepuudulikkusega või lõpporgani kahjustusega diabeetikutel, kes saavad samaaegselt AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin-retseptori blokaatoreid, esineb võrreldes ühe reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimiva ravimi võtmisega sagedamini hüpotensiooni, süngoopi, hüperkaleemiat ja neerufunktsiooni halvenemist (sh äge neerupuudulikkus). Duaalblokaadi (nt kombineerides AKE-inhibiitorit angiotensiin II retseptori antagonistiga) tuleb piirata vaid üksikjuhtudega, jälgides seejuures pidevalt neerufunktsiooni, kaaliumisisaldust ja vererõhku (vt lõik 4.4).
- Estramustiin: suurenenud risk kõrvaltoimete, nt angioneurootilise turse (angioödeem) tekkeks.

- Kaaliumisäästvad diureetikumid (spironolaktoon, triamteren kas üksi või kombinatsioonis teiste ravimitega), kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad: AKE inhibiitorid nõrgendavad diureetilist kaaliumikadu. Kuigi seerumi kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normi piiresse, võib mõnel perindopriiliga ravitud patsiendil tekkida hüperkaleemia. Kaaliumisäästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triampteren või amiloriid), kaaliumilisandid või kaaliumisisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada märkimisväärse vere kaaliumisisalduse tõusu (potentsiaalselt letaalne). Ettevaatlik tuleb olla ka perindopriili manustamisel koos teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendavate ravimitega, nagu trimetoprim ja kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool), sest trimetoprim toimib teadaolevalt kaaliumi säästva diureetikumina, nagu amiloriid. Järelikult ei ole perindopriili kombinatsioon eelmainitud ravimitega soovitatav. Kui samaaegne kasutus hüperkaleemia tõttu on siiski vajalik, tuleb sellise kombinatsiooni juures olla ettevaatlik ja jälgida pidevalt vere kaaliumisisaldust. Spironolaktooni kasutamine südamepuudulikkuse korral, vt lõik "Samaaegne kasutamine, mis nõuab erilist tähelepanu".
- *Ko-trimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool)*: Ko-trimoksasooli (trimetoprim/sulfametoksasool) samaaegselt võtvatel patsientidel on suurem oht hüperkaleemia tekkeks (vt lõik 4.4).

Samaaegne kasutamine, mis nõuab erilist tähelepanu

- Antidiabeetilised ravimid (insuliin, suukaudsed hüpoglükeemilised ained): epidemioloogilised uuringud viitavad, et AKE-inhibiitorite ja antidiabeetiliste ravimite (insuliinid, suukaudsed hüpoglükeemilised ravimid) kooskasutamine võib põhjustada vere glükoositaset langetavate ravimite suurenenud toimet, põhjustades hüpoglükeemia riski. See võib tõenäolisemalt ilmneda kombineeritud ravi esimestel nädalatel ja neerukahjustusega patsientidel.
- Kaaliumi mittedäästvad diureetikumid: diureetikume saavatel patsientidel, eriti neil, kellel on vedeliku ja/või soolade puudus, võib pärast ravi alustamist AKE-inhibiitoritega tekkida liigne vererõhu langus. Hüpotensiivset toimet saab vähendada, lõpetades eelnevalt ravi diureetikumidega, suurendades vedeliku või soolade tarbimist enne perindopriilravi alustamist, seda nii madalate kui suuremate annuste korral.
Arteriaalse hüpertensiooni korral, mil eelnev ravi diureetikumidega võib olla tekitanud soola/vedeliku puuduse, tuleb enne ravi alustamist AKE-inhibiitoriga diureetikumravi lõpetada ja seejärel võib alustada ravi kaaliumi mittedäästva diureetikumiga või tuleb ravi AKE-inhibiitoriga alustada madala annusega, suurendades seda järk-järgult.
Diureetikumidega ravitava südame paispuudulikkuse korral, tuleb ravi AKE-inhibiitoriga alustada väga madalate annustega, võimalusel pärast vastava kaaliumi mittedäästva diureetikumi annuse vähendamist. Kõikidel juhtudel peab AKE-inhibiitorravi esimeste nädalate jooksul jälgima neerufunktsiooni (kreatiniini tasemed).
- Kaaliumisäästvad diureetikumid (eplerenoon, spironolaktoon): eplerenooni või spironolaktooni kasutamine annustes 12,5 mg kuni 50 mg ööpäevas ja koos madala annuse AKEinhibiitoritega: II...IV klassi (NYHA) <40% väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkusega patsientidel, kes on eelnevalt saanud AKE-inhibiitoreid ja lingudiureetikume, esineb potentsiaalselt eluohtliku hüperkaleemia risk, eriti juhul, kui ei järgita antud kombinatsiooni kohta käivaid annustamissoovitusi.
Enne selle kombinatsiooniga alustamist tuleb veenduda hüperkaleemia ja neerukahjustuse puudumises. Ravi esimesel kuul on soovitatav kaleemia ja kreatinineemia pidev jälgimine üks kord nädalas ning seejärel üks kord kuus
- Ratsekadotriil: AKE inhibiitorid (sh perindopriil) põhjustavad teadaolevalt angioödeemi. Risk võib suurenedada ratsekadotriili (ravim, mida kasutatakse ägeda kõhulahtisuse raviks) samaaegsel kasutamisel.
- mTOR inhibiitorid (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus): Angioödeemi risk võib olla

suurem patsientidel, kes kasutavad samaaegselt mTOR inhibiitoreid (vt lõik 4.4).

Samaaegne kasutamine, mis nõuab mõningast ettevaatust

- Antihüpertensiivsed ained ja vasodilataatorid: nende ravimite samaaegne kasutamine võib suurendada perindopriili hüpotensiivset toimet. Samaaegne kasutamine koos nitroglütseriiniga ja teiste nitraatide või muude vasodilataatoritega võib vererõhku veelgi langetada.

Allopurinool, tsütostaatikumid või immunosupressandid, süsteemselt kasutatavad kortikosteroidid või prokaiinamiid: Nende ravimite samaaegne kasutamine AKE inhibiitoritega võib suurendada leukopenia tekke riski (vt lõik 4.4).

Anesteetilised ravimid: AKE inhibiitorid võivad tugevdada mõningate anesteetikumide vererõhku alandavat toimet (vt lõik 4.4).

Kuld: Harva on teatatud nitritoidreaktsioonidest (sümptomiteks on näoõhetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon) patsientidel, kes saavad ravi kullapreparaadi (naatriumaurotiomalaat) süstelahusega ja samaaegselt AKE inhibiitorravi perindopriiliga.

Gliptiinid (linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin): Patsientidel, kes saavad samaaegselt raviks AKE inhibiitorit, esineb suurenenud risk angioödeemi tekkeks tänu dipeptidüül-peptidaas-IV (DPP-IV) aktiivsuse pärssimisele gliptiini poolt.

Sümpatomimeetikumid: sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE-inhibiitorite antihüpertensiivseid toimeid.

Tsüklosporiin: AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel koos tsüklosporiiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitav on jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Hepariin: AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel hepariiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitav on jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Indapamiidiga seotud

Samaaegne kasutamine, mis nõuavad erilist tähelepanu

- *Ravimid, mis põhjustavad torsade de pointes'i:* Hüpokaleemia ohu tõttu tuleb indapamiidi manustada ettevaatusega koos ravimitega, mis võivad indutseerida *torsade de pointes'*t, nt, kuid mitte ainult: Ia klassi antiarütmilised ravimid (kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid), III klassi antiarütmilised ravimid (nt amiodaroon, dofetiliid, ibutiliid, bretüülium, sotalool), mõned antipsühhootikumid: fenotiasiinid (nt kloorpromasiin, tsüamemasiin, levomepromasiin, tioridasiin, trifluoperasiin), bensamiidid (nt amisulpriid, sulpiriid, sultopriid, tiapriid), butürofenoonid (nt droperidool, haloperidool), teised neuroleptikumid (pimosiid) ja teised ravimid, (nt bepridiil, tsisapriid, difemaniil, IV erütromütsiin, halofantriin, misolastiin, moksifloksatsiin, pentamidiin, sparfloksatsiin, IV vinkamiin, metadoon, astemisool, terfenadiin). Vajadusel tuleb ennetada ja korrigeerida madalat kaaliumisisaldust, samuti jälgida QT intervalli.
- *Kaaliumisisaldust vähendavad ravimid: intravenoosne amfoteritsiin B, süsteemselt manustatavad glüko- ja mineralokortikosteroidid, tetrakosaktiid, stimuleeriva toimega lahtistid:* Suurenenud risk madala kaaliumi kontsentratsiooni tekkeks (aditiivne toime). Kaaliumisisalduse jälgimine ja vajadusel korrigeerimine. Erilist hoolikust on vaja juhtudel kui kasutatakse südameglükosiide. Kasutada tuleks mitteosmootse toimega lahtisteid.
- *Digitaalsete preparaadiid:* Hüpokaleemia ja/või hüpomagneesemia soodustab digitaalsete toksilisi toimeid. Soovitav on jälgida plasma kaaliumi- ja magneesiumisisaldust ja EKG-d ning vajadusel kohandada ravi.

- *Allopurinool*: samaaegne kasutamine koos indapamiidiga võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide tekkeriski allopurinooli suhtes.

Samaaegne kasutamine, mis nõuab mõningast ettevaatust

- *Kaaliumi säästvad diureetikumid (amiloriid, spironolaktoon, triamtereen)*: Kuigi mõnedel patsientidel võib kombinatsioon olla vajalik, võib siiski ilmnedä hüpokaleemiat või hüperkaleemiat, eriti neerupuudulikkuse või diabeediga patsientidel. Tuleb jälgida kaaliumisisaldust plasmas ja EKG-d, vajadusel ravi üle vaadata.
- *Metformiin*: Diureetikumidest ja eriti just lingudiureetikumidest tingitud funktsionaalse neerupuudulikkuse korral võib metformiin põhjustada laktatsidoosi. Kui plasma kreatiniinisaldus on meestel üle 15 mg/l (135 mikromooli/l) ja naistel üle 12 mg/l (110 mikromooli/l) ei tohi metformiini kasutada.
- *Joodi sisaldavad kontrastained*: Diureetikumide põhjustatud dehüdratatsiooni korral on oht ägeda neerupuudulikkuse tekkeks, eriti siis kui samaaegselt kasutatakse suurtes doosides joodi sisaldavaid kontrastaineid. Enne joodi sisaldavat kontrastainet tuleb patsient korralikult hüdreerida.
- *Kaltsium (soolad)*: Kaltsiumi vähenenud eritumise tõttu võib kaltsiumisisaldus plasmas suurenedä.
- *Tsüklosporiin, takroliimus*: Risk kreatiniinisalduse suurenemiseks (ilma, et muutuks tsüklosporiini sisaldus) esineb ka siis, kui organismis ei ole soola- ja veepuudust.
- *Kortikosteroidid, tetrakosaktiid (süsteemsed)*: antihüpertensiivse toime vähenemine (kortikosteroididest põhjustatud soola ja vee retentsioon).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Arvestades selles ravimis sisalduvate toimeainete toimet rasedusele ja imetamisele, ei soovitata Prenewel 8 mg/2,5 mg raseduse esimesel trimestril kasutada. Raseduse teisel ja kolmandal trimestril on Prenewel 8 mg/2,5 mg kasutamine vastunäidustatud.

Rinnaga toitmise ajal ei ole soovitatav Prenewel 8 mg/2,5 mg kasutada. Arvestades ravi vajadust emale, tuleb kas imetamine lõpetada või katkestada Prenewel 8 mg/2,5 mg kasutamine.

Rasedus

Perindopriiliga seotud

AKE inhibiitorite kasutamine raseduse esimesel trimestril ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). AKE inhibiitorite kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

AKE inhibiitorite kasutamise korral raseduse esimesel trimestril ei ole epidemioloogiline tõestusmaterjal teratogeensuse riski tekke osas lõplik; kuigi väikest riski suurenemist ei saa siiski välistada. Juhul kui ravi jätkamine AKE inhibiitoritega ei ole tingimata vajalik, peaksid rasestumist planeerivad patsiendid üle minema alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud.

Kui rasedus on avastatud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt katkestada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi.

AKE inhibiitorite kasutamine raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal võib teadaolevalt põhjustada fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, oligohüdramnion, koljuluude luustumise peetumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui AKE inhibiitoreid on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, soovitatakse ultraheliga kontrollida neerufunktsiooni ja koljut. Imikuid, kelle emad on raseduse ajal kasutanud AKE inhibiitoreid, tuleb pidevalt jälgida hüpotensiooni võimaliku tekke suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Indapamiidiga seotud

Indapamiidi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Tiasiidi pikaajaline kasutamine raseduse kolmanda trimestri ajal võib põhjustada emal veremahu vähenemist, samuti väheneb ka verevool platsentasse, mis võib põhjustada fetoplatsentaarset isheemiat ja kasvupeetust.

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida indapamiidi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Rinnaga toitmise ajal ei ole soovitatav Prenewel 8 mg/2,5 mg kasutada.

Perindopriiliga seotud

Kuna ei ole saadaval infot perindopriili kasutamise kohta rinnaga toitmise ajal, ei ole see soovitatav ning eelistatult tuleks kasutada alternatiivset ravi, mille ohutuse profiil rinnaga toitmise ajal on paremini tõestatud, eriti kui imetatakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Indapamiidiga seotud

Andmed indapamiidi/metaboliitide eritumisest rinnapiima on puudulikud. Võib ilmnedä ülitundlikkus sulfoonamiidide derivaatide suhtes ja hüpokaleemia. Indapamiid eritub rinnapiima.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Indapamiid on väga sarnane tiasiiddiureetikumidele, mida on imetamise ajal seostatud rinnapiima tekke vähenemise või isegi pärssimisega.

Indapamiidi ei ole soovitatav kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Ühine perindopriilile ja indapamiidile

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes ei täheldatud mõju emaste ja isaste rottide fertiilsusele (vt lõik 5.3). Toimeid inimese fertiilsusele ei ole oodata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Perindopriili, indapamiidi ja Prenewel 8 mg/2,5 mg'ga seotud

Kumbki toimeaine eraldi ega ka nende kombinatsioon ei vähenda tähelepanuvõimet, kuid mõnedel patsientidel võivad vererõhu langusest tekkida häired, seda eriti ravi algul või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Selle tulemusena võib autojuhtimise või masinate käsitlemise võime väheneda.

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Perindopriili manustamine pärsib reniini-angiotensiini-aldosterooni telge ja tundub vähendavat indapamiidist tingitud kaaliumisisalduse vähenemist.

6%-l Prenewel 8 mg/2,5 mg tablette saanud patsientidest tekkis hüpokaleemia (kaaliumisisaldus väiksem kui 3,4 mmol/l).

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed on:

- perindopriiliga seotud: pearinglus, peavalu, paresteesia, düsgeusia, nägemiskahjustus, vertiigo, tinnitus, hüpotensioon, köha, düspnoe, kõhuvalu, kõhukinnisus, düspepsia, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, sügelus, lööve, lihasspasmid ja asteenia.
- indapamiidiga seotud: hüpokaleemia, peamiselt dermatoloogilised ülitundlikkusreaktsioonid isikutel, kellel on soodumus allergiliste ja astmaatiliste reaktsioonide ning makulopapuloosse lööbe tekkeks.

b. Kõrvaltoimete tabel

Ravimi kasutamisel on ilmnenud järgmised kõrvaltoimed, mis klassifitseeritakse esinemissageduse alusel järgmiselt:

- Väga sage ($\geq 1/10$)
- Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
- Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus	
		Perindopriil	Indapamiid
Infektsioonid ja infestatsioonid	Riniit	Väga harv	-
Vere ja lümfisüsteemi häired	Eosinofiilia	Aeg-ajalt*	-
	Agranulotsütoos (vt lõik 4.4)	Väga harv	Väga harv
	Aplastiline aneemia	-	Väga harv
	Pantsütopeenia	Väga harv	-
	Leukopeenia	Väga harv	Väga harv
	Neutropeenia (vt lõik 4.4)	Väga harv	-
	Hemolüütiline aneemia	Väga harv	Väga harv
	Trombotsütopeenia (vt lõik 4.4)	Väga harv	Väga harv
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus (reaktsioonid, peamiselt dermatoloogilised, patsientidel, kellel on soodumus allergiliste ja astmaatiliste reaktsioonide tekkeks)	-	Sage
Endokriinsüsteemi häired	Antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH)	Harv	-
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpopglükeemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	Aeg-ajalt*	-
	Hüperkaleemia, pöörduv ravi lõpetamisel (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt*	-
	Hüponatreemia (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt*	Aeg-ajalt
	Hüperkaltseemia	-	Väga harv
	Hüpokaleemia (vt lõik 4.4)	-	Sage
	Hüpokloreemia	-	Harv
	Hüpomagneseemia	-	Harv
Psühhiaatrilised häired	Meeleolu muutused	Aeg-ajalt	-
	Unehäired	Aeg-ajalt	-
	Depressioon	Aeg-ajalt	-
	Segasusseisund	Väga harv	-
Närvisüsteemi häired	Peeringlus	Sage	-
	Peavalu	Sage	Harv
	Paresteesia	Sage	Harv
	Düsgeusia	Sage	-
	Unisus	Aeg-ajalt*	-
	Sünkoop	Aeg-ajalt*	Teadmata
	Insult, mis võib kõrge riskiga patsientide puhul olla sekundaarne raskele hüpotensioonile (vt lõik 4.4)	Väga harv	-

	Hepaatilise entsefalopaatia tekke tõenäosus maksapuudulikkuse korral (vt lõigud 4.3 ja 4.4)	-	Teadmata
Silma kahjustused	Nägemiskahjustus	Sage	Teadmata
	Müopia (vt lõik 4.4)	-	Teadmata
	Hägune nägemine	-	Teadmata
	Äge suletudnurga glaukoom	-	Teadmata
	Silma soonkesta efusioon	-	Teadmata
Kõrva ja labürindi kahjustused	Vertigo	Sage	Harv
	Tinnitus	Sage	-
Südame häired	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt*	-
	Tahhükardia	Aeg-ajalt*	-
	Stenokardia (vt lõik 4.4)	Väga harv	-
	Arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia, kodade fibrillatsioon)	Väga harv	Väga harv
	Müokardiinfarkt, mis võib kõrge riskiga patsientide puhul olla sekundaarne raskele hüpotensioonile (vt lõik 4.4)	Väga harv	-
	<i>Torsade de pointes</i> (potentsiaalselt surmaga lõppev) (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	-	Teadmata
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon (ja hüpotensiooniga seotud toimed) (vt lõik 4.4)	Sage	Väga harv
	Vasuliit	Aeg-ajalt*	-
	Nahaõhetus	Harv	-
	Raynaud' fenomen	Teadmata	-
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Kõha (vt lõik 4.4)	Sage	-
	Düspnoe	Sage	-
	Bronhospasm	Aeg-ajalt	-
	Eosinofiilne kopsupõletik	Väga harv	-
Seedetrakti häired	Kõhuvalu	Sage	-
	Kõhukinnisus	Sage	Harv
	Kõhulahtisus	Sage	-
	Düspepsia	Sage	-
	Iiveldus	Sage	Harv
	Oksendamine	Sage	Aeg-ajalt
	Suukuivus	Aeg-ajalt	Harv
	Pankreatiit	Väga harv	Väga harv
Maksa ja sapiteede häired	Hepatiit (vt lõik 4.4)	Väga harv	Teadmata
	Maksafunktsiooni häire	-	Väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sügelus	Sage	-
	Lööve	Sage	-
	Makulopapuloosne lööve	-	Sage
	Urtikaaria (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt	Väga harv
	Angioödeem (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt	Väga harv
	Purpur	-	Aeg-ajalt
	Hüperhidroos	Aeg-ajalt	-
	Valgustundlikkuse reaktsioon	Aeg-ajalt*	Teadmata
	Pemfigoid	Aeg-ajalt*	-
	Psoriaasi süvenemine	Harv*	-

	Multiformne erüteem	Väga harv	-
	Toksiline epidermaalne nekrolüüs	-	Väga harv
	Stevensi-Johnsoni sündroom	-	Väga harv
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihasspasmid	Sage	Teadmata
	Olemasoleva dissemineeritud erütematoosse luupuse võimalik ägenemine	-	Teadmata
	Artralgia	Aeg-ajalt*	-
	Müalgia	Aeg-ajalt*	-
	Lihasnõrkus	-	Teadmata
	Rabdomüolüüs	-	Teadmata
Neerude ja kuseteede häired	Neerupuudulikkus	Aeg-ajalt	-
	Anuuria/Oliguuria	Harv	-
	Äge neerupuudulikkus	Harv	Väga harv
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Ereksioonihäired	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia	Sage	-
	Rinnavalu	Aeg-ajalt*	-
	Halb enesetunne	Aeg-ajalt*	-
	Perifeerne turse	Aeg-ajalt*	-
	Püreeksia	Aeg-ajalt*	-
	Väsimus	-	Harv
Uuringud	Vere ureasisalduse tõus	Aeg-ajalt*	-
	Vere kreatiniinisalduse tõus	Aeg-ajalt*	-
	Vere bilirubiinisalduse tõus	Harv	-
	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Harv	Teadmata
	Hemoglobiini ja hematokriti vähenemine (vt lõik 4.4)	Väga harv	-
	Vere glükoosisalduse tõus	-	Teadmata
	Vere kusihappesisalduse tõus	-	Teadmata
	QT-pikenemine EKG-l (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	-	Teadmata
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Kukkumine	Aeg-ajalt*	-

* Esinemissagedus arvutatud kliinilistest uuringutest saadud spontaansete kõrvaltoimeteatiste põhjal.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

2. ja 3. faasi uuringutes, milles võrreldi 1,5 mg ja 2,5 mg indapamiidi annuseid, näitas plasma kaaliumisisalduse analüüs indapamiidi annusest sõltuvat toimet:

- Indapamiid 1,5 mg: plasma kaaliumisisaldust < 3,4 mmol/l täheldati 10% patsientidest ja plasma kaaliumisisaldust < 3,2 mmol/l 4% patsientidest 4...6 nädalat kestnud ravi järel. Pärast 12 nädalat kestnud ravi oli kaaliumisisalduse keskmine vähenemine 0,23 mmol/l.
- Indapamiid 2,5 mg: plasma kaaliumisisaldust < 3,4 mmol/l täheldati 25% patsientidest ja < 3,2 mmol/l 10% patsientidest 4...6 nädalat kestnud ravi järel. Pärast 12 nädalat kestnud ravi oli kaaliumisisalduse keskmine vähenemine 0,41 mmol/l.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise kõige sagedasem tunnus on hüpotensioon, mis võib vahel esineda samaaegselt koos iivelduse, oksendamise, lihaskrampide, pearingluse, unisuse, segasuse, anuuriani progresseeruda võiva oliguuriaga (hüpovoleemiast tingitud). Võivad esineda ka soolade- ja veetasakaalu häired (madal naatriumi- ja kaaliumisisaldus).

Ravi

Esimeseks ravivõtteks peab olema sissevõetud ravimi eemaldamine maoloputuse ja/või söe preparaate manustamise teel. Seejärel tuleb haiglas püüda taastada vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu kuni nende näitajate normaliseerumiseni. Kui tekib raskekujuline hüpotensioon, tuleb patsient paigutada lamavasse asendisse, pea madalamale. Vajadusel tuleb manustada kas intravenoosselt füsioloogilist lahust või kasutada mõnda teist meetodit veremahu taastamiseks. Perindopriil, perindopriili aktiivne vorm, on eemaldatav dialüüsi teel (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kombinatsioonid, perindopriil ja diureetikumid, ATC-kood: C09BA04

Prenewel 8 mg/2,5 mg on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori, perindopriilertbutüülamiini soola ja klorosulfamöüülide klassi kuuluva diureetikumi, indapamiidi kombinatsioonpreparaat. Selle ravimi farmakoloogilised omadused tulenevad tema toimeainetest ning neile lisandub kahe toimeaine kombineerimisel tekkiv farmakoloogiline aditiivne-sünergistlik toime.

Farmakoloogiline toime mehhanism

Prenewel 8 mg/2,5 mg´ga seotud

Prenewel 8 mg/2,5 mg kasutamisel tekkiv sünergism on tingitud tema kahe toimeaine liituvast antihüpertensiivsest toimest.

Perindopriiliga seotud

Toime mehhanism

Perindopriil on angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitor. Selle ensüümi toimel tekib angiotensiin I-st vasokonstriktorsete omadustega angiotensiin II. Sellele lisaks stimuleerib perindopriil neerupealistes aldosterooni sekretsiooni ja soodustab vasodilatatiivse toimega bradükiniini lagunemist inaktiivseteks heptapeptiidideks.

Farmakodünaamilised toimed

Sellest on ka tingitud:

- aldosterooni sekretsiooni vähenemine;
- plasma reniini aktiivsuse tõus, mis on tingitud sellest, et aldosteroon ei edasta enam negatiivse tagasiside signaale;

perifeerse resistentsuse langus. See toime on väljendunud lihaste ja neerude veresoontes ning pikaajase ravi korral ei kaasne sellega soolade ja vee retentsiooni või reflektorset tahhükardiat.

Perindopriili antihüpertensiivne toime on olemas ka nendel patsientidel, kellel reniini sisaldus on madal või normis.

Perindopriili toime on tingitud tema aktiivsest metaboliidist, perindopriilidist. Teised metaboliidid ei

ole aktiivsed.

Perindopriil vähendab südame töö koormust:

- tänu veenide vasodilatatsioonile. See efekt on ilmselt tingitud prostaglandiinide metabolismi muutustest: eelkoormuse vähenemine;
- totaalse perifeerse resistentsuse vähenemine: järelkoormuse vähenemine.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Südamepuudulikkusega patsientidel teostatud uuringud on näidanud, et:

- vasaku ja parema vatsakese täitumisrõhk väheneb;
- totaalne perifeerne vastupanu väheneb;
- südame väljutusmaht suureneb ja südame indeks paraneb;
- lokaalne verevool lihastes paraneb.

Koormustestide tulemused on samuti paranenud.

Indapamiidiga seotud

Indapamiid on indoolringi sisaldav sulfoonamiidi derivaat, mis farmakoloogilise klassifikatsiooni kohaselt kuulub tiasiiddiureetikumide hulka. Indapamiid pärsib naatriumi reabsorptsiooni neerukooses. Indapamiid suurendab naatriumi ja kloriidide ning vähesel määral ka kaaliumi ja magneesiumi eritumist uriiniga. Selle tulemusena suureneb eritatava uriini hulk ja alaneb vererõhk.

Antihüpertensiivse toime iseloomustus

Prenewel 8 mg/2,5 mg'ga seotud

Sõltumata hüpertensiooniga haigete vanusest alandab Prenewel 8 mg/2,5 mg annusest sõltuvalt nii süstoolset kui diastoolset vererõhku nii seisvas kui lamavas asendis patsientidel.

See antihüpertensiivne toime kestab 24 tundi. Vererõhk alaneb kiiremini kui 1 kuu jooksul pärast ravi alustamist ning selle toime nõrgenemist ei ole täheldatud. Ravi katkestamisel ei teki tagasilöögi efekti. Kliinilistes uuringutes leiti, et perindopriili ja indapamiidi kooskasutamisel oli vererõhku alandav toime tugevam kui võinuks eeldada nende toimete liitumisel tekkivast.

Multitsentrilises, randomiseeritud, topeltpimedas kontrollitud uuringus (PICXEL) hinnati ehk kardioograafia abil perindopriili/indapamiidi kombinatsiooni toimet vasaku vatsakese hüpertroofiale (LVH) võrreldes enalapriili monoterapiaga.

PICXEL uuringus randomiseeriti vasaku vatsakese hüpertroofiaga (LVH) hüpertensiivsed patsiendid (defineerituna vasaku vatsakese massi indeksina (*left ventricular mass index*, LVMI) >120 g/m² meestel ja >100 g/m² naistel) üheaastaseks raviks kas perindopriil 2 mg/indapamiid 0,625 mg gruppi või enalapriili gruppi (10 mg üks kord ööpäevas). Annust kohandati vastavalt saavutatud vererõhu väärtustele, kuni perindopriili 8 mg-ni ja indapamiidi 2,5 mg-ni või enalapriili 40 mg-ni üks kord ööpäevas. Ainult 34% katsealustest raviti jätkuvalt perindopriil 2 mg/indapamiid 0,625 mg (versus 20% enalapriili 10 mg).

Ravi lõppedes vähenes randomiseeritud patsientidel LVMI oluliselt rohkem perindopriil/indapamiid rühmas (-10,1 g/m²), võrreldes enalapriili rühmaga (-1,1 g/m²). LVMI muutuse erinevus rühmade vahel oli -8,3 (95% CI (-11,5,-5,0), p < 0.0001).

LVMI parem toime avaldus perindopriil 8 mg/indapamiid 2,5 mg annuse juures.

Süstoolse vererõhu hinnanguline rühmadevaheline keskmine erinevus kogu randomiseeritud patsientkonnas oli -5.8 mmHg (95% CI (-7.9, -3.7), p < 0.0001) ja diastoolse vererõhu keskmine erinevus oli vastavalt -2.3 mmHg (95% CI (-3.6,-0.9), p = 0.0004), mis näitab et süstoolne/diastoolne vererõhk langes perindopriil/indapamiidi rühmas oluliselt rohkem.

Perindopriiliga seotud

Farmakodünaamilised toimed

Perindopriil toimib kõigi hüpertensiooni raskusastmete korral: kergest mõõduka või raskeni. Süstoolse ja diastoolse vererõhu langus on täheldatav nii lamavas kui seisvas asendis.

Ühekordse annuse manustamise järel tekkiv vererõhu langus on tugevaim 4...6 tundi pärast

manustamist ja toime kestab üle 24 tunni.

Angiotensiini konverteeriv ensüüm on blokeeritud ligikaudu 80% ulatuses ka 24 tundi pärast ravimi manustamist.

Ravile reageerivatel patsientidel normaliseerub vererõhk ühekuulise ravimi kasutamise järel ja see efekt jääb püsima ilma toime nõrgenemiseta (tahhüülaksiata).

Ravi katkestamine ei põhjusta hüpertensiooni osas tagasilöögi fenomeni.

Perindopriilil on vasodilatatiivne toime ning ta taastab peamiste arteriaalsete veresoonte elastsuse, korrigeerib resistentsust tagavate arterite histomorfomeetrilisi muutusi ja vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat. Vajadusel lisatav tiasiidi tüüpi diureetikum põhjustab täiendavat farmakoloogilist sünergismi.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori ja tiasiiddiureetikumi kombinatsioon vähendab hüpokaleemia riski, mis tekiks juhul, kui kasutataks ainult diureetikumi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordse blokaadi kliiniliste uuringute andmed
Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ja VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Indapamiidiga seotud

Farmakodünaamilised toimed

Indapamiidil on monoteraapiana kasutades vererõhku alandav toime, mis kestab 24 tundi. See toime ilmneb annustes, mille kasutamisel diureetiline toime on minimaalne.

Ravimi vererõhku langetav toime on proportsionaalne arteriaalse süsteemi elastsuse paranemise ning totaalse ja perifeerse resistentsuse vähenemisega. Indapamiid vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

Tiasiiddiureetikumi ja tiasiidi tüüpi diureetikumi annuse suurendamisel saavutab nende ravimite vererõhku langetav toime maksimumi, samas kui kõrvaltoimed sagenevad ja süveneb nende raskusaste. Kui ravi ei ole efektiivne, ei tohi annust suurendada.

Lisaks on tõestatud, et nii lühiajalise, keskmise pikkusega, kui pikaajalise ravi jooksul indapamiid:

- ei mõjuta lipiidide metabolismi: triglütseriide, LDL-kolesterooli, HDL-kolesterooli,
- ei mõjuta süsivesikute metabolismi, isegi mitte kõrgvererõhutõvega diabeeti põdevatel patsientidel.

Lapsed

Puuduvad andmed Prenewel 8 mg/2,5 mg kasutamise kohta lastel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Prenewel 8 mg/2,5 mg'iga seotud

Perindopriili ja indapamiidi samaaegne kasutamine ei muuda nende ainete farmakokineetilisi omadusi, need on samasugused kui monoteraapia korral.

Perindopriiliga seotud

Imendumine ja biosaadavus

Perindopriil imendub suukaudse manustamise järgselt kiiresti, plasmakontsentratsiooni maksimum saabub 1 tunni jooksul. Perindopriili plasma poolväärtusaeg on 1 tund.

Toit vähendab perindopriili muutumist perindopriiliks, sellest tulenevalt väheneb ka biosaadavus, seega tuleks perindopriilertbutüülamiini ööpäevane annus manustada hommikuti enne sööki.

Jaotumine

Seondumata perindopriilaadi jaotusruumala on ligikaudu 0,2 l/kg. Perindopriilaadi plasmavalkudega seondumine on 20%, peamiselt AKE'ga, kuid see on kontsentratsioonist sõltuv.

Biotransformatsioon

Perindopriil on eelravim, vereringesse jõuab 27% manustatud ravimist aktiivse metaboliidi, perindopriilina. Lisaks aktiivsele perindopriilile, tekib veel 5 inaktiivset metaboliiti. Perindopriilaadi maksimaalne plasmakontsentratsioon kujuneb 3...4 tunni jooksul.

Lineaarsus/mittelineaarsus

On näidatud, et seos manustatud perindopriili annuse ja tema plasmakontsentratsiooni vahel on lineaarne.

Eritumine

Perindopriilaat eritub uriiniga, seondumata fraktsiooni terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 17 tundi, mistõttu püsikontsentratsioon saabub 4 päeva jooksul.

Patsientide erirühmad

Eakad

Perindopriilaadi eritumine on vähenenud eakatel ning samuti südame- või neerupuudulikkusega patsientidel.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse puhul sõltub annuse kohandamise vajadus neerukahjustuse raskusastmest (kreatiniini kliirens).

Dialüüs

Perindopriilaadi kliirens dialüüsil on 70 ml/min.

Tsirroos

Perindopriili farmakokineetika on muutunud maksatsirroosiga haigetel: perindopriili maksakliirens on vähenenud poole võrra. Samas ei ole tekkiva perindopriilaadi moodustumine vähenenud ja annust ei ole vaja korrigeerida (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Indapamiidiga seotud

Imendumine

Indapamiid imendub seedetraktist kiiresti ja täielikult. Maksimaalne plasmakontsentratsioon kujuneb inimestel ligikaudu üks tund pärast ravimi suukaudset manustamist.

Jaotumine

Ravim seondub 79% ulatuses plasmavalkudega.

Biotransformatsioon ja eritumine

Eliminatsiooni poolväärtusaeg on 14 ja 24 tunni vahel (keskmiselt 18 tundi). Korduval manustamisel kumulatsiooni ei toimu. Põhiliselt eritub inaktiivsete metaboliitidena uriini (70% manustatud annusest) ja väljaheitega (22%).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerukahjustusega haigetel ei ole ravimi farmakokineetika muutunud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prenewel 8 mg/2,5 mg toksilisus on veidi suurem kui tema komponentidel. Rottidel ei ole suurenenud neerukahjustust leitud. Kombinatsioon on põhjustanud gastrointestinaalset toksilisust koertel ja näib, et tiinetel rottidel on toksiline toime tugevam (võrreldes perindopriiliga).

Siiski, need kõrvaltoimed on esinenud annustes, mis on palju suuremad kui terapeutilised doosid.

Prekliinilised uuringud, mis viidi läbi perindopriili ja indapamiidiga eraldi, ei näidanud genotoksilist ega kartsinogeenset toimet. Reproduktsoonitoksilisuse uuringud ei viita embrüotoksilisusele või teratogeensusele, samuti ei halvenenud fertiilsus.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos

Naatriumvesinikkarbonaat

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

(PVC/PE/PVDC-Al) blistris 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 või 100 tabletti, mis on kartongkarbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

732511

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.02.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15.10.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Jaanuar 2022