

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:

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.

Neerukahjustusega patsiendid (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.

Maksakahjustusega patsiendid (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 ACE inhibiitorite suhtes,
- anamneesis ACE inhibiitori kasutamisel tekkinud angioödeem (Quincke ödeem),
- 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).

Indapamiidiga seotud:

- ülitundlikkus indapamiidi või teiste sulfoonamiidide suhtes,
- raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min),
- hepaatiline entsefalopaatia,
- raske maksakahjustus,
- hüpokaleemia,
- üldjuhul ei ole soovitatav kasutada koos mitteamüütiliste ravimitega, mis põhjustavad *torsade de pointes*'t (vt lõik 4.5),
- imetamine (vt lõik 4.6)

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:

ACE 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).

Ülitundlikkus/angioödeem:

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga, kaasa arvatud perindopriiliga ravitud patsientidel on harva täheldatud näo, jäsemete, huulte, keele, glottise ja/või kõri angioödeemi. See võib ravi käigus ilmnedu 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.

Kõritursegaga 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 oksendamisega 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.

mTOR inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) samaaegne kasutamine: angioödeemi (nt hingamisteede või keele turse koos respiratoorse kahjustusega või ilma) risk võib olla suurem patsientidel, kes kasutavad samaaegselt mTOR inhibiitoreid (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) (vt lõik 4.5).

Anafülaktoidsed reaktsioonid desensibiliseeriva ravi ajal:

On üksikuid andmeid eluohtlike anafülaktoidsete 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.

Kaaliumit säästvad diureetikumid, kaaliumisoolad:

Perindopriili kombinatsioon kaaliumit säästvate diureetikumidega, kaaliumisooladega 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:

Maksafunktsiooni häire korral võivad tiasiiddiureetikumid ja tiasiididega sarnased diureetikumid põhjustada hepaatilist entsefalopaatiat. 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 (kreatiniini 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.

Abiained:

Prenewel 8 mg/2,5 mg ei tohi võtta harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäiretega patsiendid.

Perindopriiliga seotud:

Köha:

AKE inhibiitorite kasutamisel on tekkinud kuiv köha. Köha on püsiv ning kaob ravi katkestamisel. Selle sümptomi esinemisel tuleb kaaluda iatrogenet etoloogiat. 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 tekkeag 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.

Ateroskleroosiga patsiendid:

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 ootaval 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.

Teised riskigrupid:

Ravi tuleb alustada arsti järelevalvel ja väiksema algannusega raske (IV astme) südamepuudulikkuse või insuliinsõltuva diabeediga haigetel (kaaliumisisalduse spontaanse suurenemise oht) 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.

Diabeedihäiged:

Diabeedihäigetel, kes kasutavad suukaudseid diabeediravimeid või insuliini, tuleb AKE inhibiitori kasutamise ajal, eriti ravi esimesel kuul, jälgida glükoosisisaldust.

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 kasutatav 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:

Mõnedel patsientidel on ilmnenud ravi ajal AKE-inhibiitoritega, sealhulgas perindopriiliga, kaaliumisisalduse tõus veres. 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, triamtereen või amiloriid), kaaliumilisandeid või kaaliumit sisaldavaid soolaasendajaid; või neil patsientidel, kes kasutavad muid ravimeid, mis tõstavad vere kaaliumisisaldust (nt hepariin, ko-trimoksaasool, tuntud ka kui trimetoprim/sulfametoksasool). 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. Kui eelnevalt mainitud ravimite samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, peab neid kasutama ettevaatlikult ja regulaarselt kontrollima vere kaaliumisisaldust (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).

Kaaliumisisaldus:

Kaaliumisisalduse vähenemine ja hüpokaleemia on tiasiiddiureetikumide ja nendega sarnaste diureetikumide kasutamisel suurimaks ohuks. Kaaliumisisalduse vähenemist (alla 3,4 mmol/l) tuleb vältida riskigrupi patsientidel: eakad ja raskes 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 kardiotoxilisust 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.

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:

Glükoosisalduse 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 hüповoleemia glomerulaarfiltratsiooni vähenemist. See võib põhjustada uurea 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.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Üldine perindopriilile ja indapamiidile:

Kombinatsioonid, mida ei soovitata:

Liitium: Liitiumi ja AKE-inhibiitori samaaegne kasutamine on põhjustanud vere liitiumi kontsentratsiooni ja toksilisuse suurenemise. Samaaegne kasutamine tiasiiddiureetikumidega võib suurendada liitiumi sisaldust veelgi ja suurendada AKE inhibiitoritest tingitud liitiumi mürgistuse ohtu. 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).

Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist hoolikust:

- Baklofeen: Antihüpertensiivse toime tugevnemine. Vajalik on vererõhu ja neerufunktsiooni jälgimine ning selle põhjal ka vajadusel antihüpertensiivse ravi korrigeerimine.
- Mittesteroidsed põletikuvastased ained (sh atsetüülsalitsüülhape suurtes annustes): 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.

Kombinatsioonid mille kasutamine nõuab mõningast ettevaatlikust:

- Imipramiini sarnased antidepressandid (tritsüklilised), neuroleptikumid: Antihüpertensiivse toime tugevnemine, suurenenud risk ortostaatiliseks hüpotensiooniks (farmakoloogiline sünergism).
- Kortikosteroidid, tetrakosaktiid: Antihüpertensiivse toime nõrgenemine (kortikosteroididest põhjustatud soola ja vee retentsioon).
- Teised antihüpertensiivsed ravimid: Teiste antihüpertensiivsete ravimite kasutamine samaaegselt perindopriili/indapamiidiga võib põhjustada liigset vererõhu alanemist.

Perindopriiliga seotud:

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonraviga 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).

Kombinatsioonid mida ei soovitata kasutada:

- Kaaliumisäästvad diureetikumid (spironolaktoon, triamteren kas üksi või kombinatsioonis teiste ravimitega), kaalium (soolad): AKE inhibiitorid nõrgendavad diureetilist kaaliumikadu. Kaaliumisäästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamteren või amiloriid), kaaliumipreparaadid või kaaliumisisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada märkimisväärse vere kaaliumisisalduse tõusu (potentsiaalselt letaalne). Kui samaaegne kasutus hüperkaleemia tõttu on siiski vajalik, tuleb sellise kombinatsiooni juures olla ettevaatlik ja jälgida pidevalt vere kaaliumisisaldust ja EKG-d.

Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist hoolikust:

- Antidiabeetilised ravimid (insuliin, hüpopglükeemilised sulfoonamiidid): Kaptopriili ja enalapriili kasutamisel esinenud kõrvaõimed. AKE inhibiitorite kasutamine võib suurendada suhkruõvehaigetel insuliini või vere glükoositaset langetavate sulfoonamiidide hüpopglükeemilist toimet. Hüpopglükeemiliste episoodide teke on väga harv (glükoosi tolerantsus paraneb ja sellest tulenevalt väheneb insuliini vajadus).
- 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).
- Ko-trimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool): Ko-trimoksasooli (trimetoprim/sulfametoksasool) samaaegselt võtvatel patsientidel on suurem oht hüperkaleemia tekkeks (vt lõik 4.4).

Kombinatsioonid, mille kasutamine nõuab mõningast ettevaatlikust:

- Allopurinool, tsütostaatikumid või immunosupressandid, süsteemselt kasutatavad kortikosteroidid või prokaiinamiid: Nende ravimite samaaegne kasutamine AKE inhibiitoritega võib suurendada leukopeenia tekke riski.
- Anesteetilised ravimid: AKE inhibiitorid võivad tugevdada mõningate anesteetikumide vererõhku alandavat toimet.
- Diureetikumid (tiasiidid või lingudiureetikumid): Eelnev ravi suures annuses diureetikumiga enne perindopriiliga ravi alustamist võib põhjustada veremahu langust ja riski hüpotensiooni tekkeks.
- Kuld: Harva on teatatud nitritoidreaktsioonidest (sümptomiteks on näoõhetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon) patsientidel, kes saavad ravi kullapreparaadi (naatriumaurotiomalaat) süstelahusega ja samaaegselt AKE inhibiitorravi perindopriiliga.

Indapamiidiga seotud:

Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist tähelepanu:

- *Ravimid, mis põhjustavad torsade de pointes't:* Hüpokaleemia ohu tõttu tuleb indapamiidi manustada ettevaatusega koos ravimitega, mis võivad indutseerida *torsade de pointes't*, nt IA klassi antiarütmilised ravimid (kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid), III klassi antiarütmilised ravimid (amiodaroon, dofetiliid, ibutiliid, bretüülium, sotalool), mõned neuroleptikumid (kloorpromasiin, tsüamemasiin, levomepromasiin, tioridasiin, trifluoperasiin), bensamiidid (amisulpriid, sulpiriid, sultopriid, tiapriid), butürofenoonid (droperidool, haloperidool), teised neuroleptikumid (pimosiid) ja teised ravimid, nagu 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.
- Südameglükosiidid: Madala kaaliumi kontsentratsiooni korral on suurem risk südameglükosiidide toksiliste kõrvaltoimete tekkeks. Tuleks mõõta kaaliumisisaldust ja jälgida EKG-d. Vajadusel korrigeerida ravi.

Kombinatsioonid, mis nõuavad mõningast ettevaatlikust:

- 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 dehüdratsiooni 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 suureneada.
- Tsüklosporiin: Risk kreatiniinisalduse suurenemiseks (ilma, et muutuks tsüklosporiini sisaldus) esineb ka siis, kui organismis ei ole soola- ja veepuudust.

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 on Prenewel 8 mg/2,5 mg kasutamine vastunäidustatud. 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 rasedust 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:

Tiasiidi pikaajaline kasutamine raseduse kolmanda trimestri ajal võib põhjustada emal veremahu vähenemist, samuti väheneb ka verevool platsentasse, mis võib põhjustada feto-platsentaarset isheemiat ja kasvupeetust. Lisaks on harva teatatud hüpoglükeemiast ja trombotsütopeeniast vastsündinutel, kui kokkupuude ravimiga on olnud vahetult enne sünnitust.

Imetamine

Rinnaga toitmise ajal on Prenewel 8 mg/2,5 mg kasutamine vastunäidustatud.

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:

Indapamiid eritub rinnapiima. Indapamiid on väga sarnane tiasiiddiureetikumidele, mida on imetamise ajal seostatud rinnapiima tekke vähenemise või isegi pärssimisega. Võib ilmneda ülitundlikkus sulfoonamiidide derivaatide suhtes, hüperkaleemia ja nukleaarikterus.

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

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 hüperkaleemia (kaaliumisisaldus väiksem kui 3,4 mmol/l).

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).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv:

- Trombotsütopeenia, leukopeenia/neutropeenia, agranulotsütoos, aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia.
- Aneemia (vt lõik 4.4) tekkest on teatatud AKE inhibiitori kasutamisel teatud juhtudel (neerutrantsplantaadiga või hemodialüüsitavad patsiendid).

Ainevahetus-ja toitumishäired

Harv:

- Hüperkaltseemia.

Teadmata:

- Kaaliumisisalduse vähenemine koos hüpokaleemiaga, mis teatud riskigrupi patsientidel võib esineda tõsisel kujul (vt lõik 4.4).
- Kaaliumisisalduse suurenemine, tavaliselt pöörduv.
- Hüponatreemia koos hüповoleemiaga, mis põhjustavad dehüdratsiooni ja ortostaatilist hüpotensiooni.

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt:

- Meeleolu- või unehäired.

Närvisüsteemi häired

Sage:

- Paresteesia, peavalu, asteenia, peeringlustunne, vertiigo.

Väga harv:

- Segasus.

Teadmata:

- Süngoop.

Silma kahjustused

Sage:

- Nägemishäired

Kõrva ja labürindi kahjustused

Sage:

- Tinnitus

Südamehäired

Väga harv:

- Arütmia, sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia, kodade fibrillatsioon, stenokardia ja müokardiinfarkt, mis võib kõrge riskifaktoriga patsientide puhul olla sekundaarsed sügavale hüpotensioonile (vt lõik 4.4).

Teadmata:

- *Torsade de pointes* (võib olla fataalne) (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Vaskulaarsed häired

Sage:

- Hüpotensioon, ortostaatiline või mitte (vt lõik 4.4).

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage:

- AKE inhibiitorite kasutamisel on teatatud kuiva kõha tekkest. Kõha on püsiv ja möödub ravi lõpetamisel. Sellise sümptomi olemasolul tuleb mõelda iatrogenesele etioloogiale.
- Düspnoe.

Aeg-ajalt:

- Bronhospasm.

Väga harv:

- Eosinofiilne pneumoonia, riniit.

Seedetrakti häired

Sage:

- Kõhukinnisus, suukuivus, iiveldus, epigastralne valu, anoreksia, oksendamine, kõhuvalu, maitsetundlikkuse häired, düspepsia, kõhulahtisus.

Väga harv:

- Pankreatiit.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv:

- Tsütolüütiline või kolestaatiline hepatiit (vt lõik 4.4).

Teadmata:

- Maksapuudulikkuse korral võib tekkida hepaatiline entsefalopaatia (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage:

- Lööve, kihelus, makulopapuloosne lööve.

Aeg-ajalt:

- Näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, häälepilu piirkonna ja/või kõri angioödeem, nõgestõbi (vt lõik 4.4).
- Allergia ja astma eelsoodumusega patsientidel ülitundlikkusreaktsioonid, peamiselt dermatoloogilised reaktsioonid.
- Purpur.
- Olemasoleva dissemineeritud süsteemse luupuse võimalik ägenemine.

Harv:

- Psoriaasi ägenemine.

Väga harv:

- Multiformne erüteem, toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom.
- Teatatud on valgustundlikkuse reaktsioonidest (vt lõik 4.4).

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage:

- Lihaskrambid.

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt:

- Neerupuudulikkus.

Väga harv:

- Äge neerupuudulikkus.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt:

- Impotentsus.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage:

- Asteenia.

Aeg-ajalt:

- Higistamine.

Uuringud

Teadmata:

- QT intervalli pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- Kusihappe- ja glükoosisalduse suurenemine veres ravi ajal.
- Maksaensüümide aktiivsuse tõus.
- Uurea ja kreatiniinisalduse kerge suurenemine plasmas, mis on pöörduv ravi katkestamisel. Selline suurenemine tekib sagedamini neeruarteri stenoosi, diureetikumidega ravitava arteriaalse hüpertensiooni ja neerupuudulikkuse korral.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise kõige sagedasem tunnus on hüpotensioon, mis võib vahel esineda samaaegselt koos iivelduse, oksendamise, lihaskrampide, peeringluse, unisuse, segasuse, anuuriani progresseeruda võiva oliguuriaga (hüповoleemiast 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 klorosulfamoüülide 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

Toimemehhanism

Perindopriil on angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitor. Selle ensüümi toimetel 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 veresoonkonnas 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, perindopriiladist. 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 ehokardiograafia 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 mööduka 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 (tahhüülaksia).

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 kasutatakse ainult diureetikumi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and *i*n combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) 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 monoteeraapiaga 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.

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

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

Biotransformatsioon

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

Toit vähendab konversiooni perindopriilaadiks ja sellest tulenevalt ka ravimi biosaadavust. Seega tuleks perindopriilertbutüülamiini soola ööpäevane annus manustada ühe korraga, hommikuti, enne sööki.

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Jaotumine

Seondumata perindopriilaadi jaotusruumala on ligikaudu 0,2 l/kg. Plasmavalkudega, peamiselt angiotensiini konverteeriva ensüümiga, on seondunud 20%, kuid see parameeter on kontsentratsioonist sõltuv.

Eritumine

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

Eakad

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

Neerukahjustus

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

Perindopriilaadi kliirens dialüüsil on 70 ml/min.

Maksakahjustus

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 1 tund pärast ravimi suukaudset manustamist. Ravim seondub 79% ulatuses plasmavalkudega.

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%).

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, kartsinogeenset ega teratogeenset toimet.

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

juuni 2018