

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prenewel, 2 mg/0,625 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 2 mg perindopriilertbutüülamiini, mis vastab 1,67 mg perindopriilile ja 0,625 mg indapamiidi.

INN. *Perindoprilum, indapamidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoos

Üks tablett sisaldab 33,74 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Valged, pikliku kujuga, kergelt kaksikkumerad, kaldservadega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Võimalusel tuleb patsiendile sobiva annuse kindlaks tegemiseks teostada eelnevalt tiitrimine eraldi komponentidega.

Tavaline annus on üks Prenewel 2 mg/0,625 mg tablett ööpäevas ühe annusena, mis manustatakse eelistatult hommikul enne sööki. Juhul kui selline ravi on vererõhu adekvaatseks langetamiseks ebapiisav, võib kuuajalise ravi järel annust kahekordistada (st manustada hommikuti kas kaks Prenewel 2 mg/0,625 mg tabletti või ühe Prenewel 4 mg/1,25 mg tableti).

Neerukahjustus (vt lõik 4.4)

Prenewel 2 mg/0,625 mg tabletid on raske neerukahjustuse korral (kreatiini kliirens alla 30 ml/min) vastunäidustatud.

Mõõduka neerukahjustusega (kreatiini kliirens 30...60 ml/min) patsientidel on soovitatav alustada ravi sobiva väikese annusega eraldi toimeainetega. Maksimaalne annus on 1 Prenewel 2 mg/0,625 mg tablett ööpäevas.

Kui kreatiini kliirens on suurem kui 60 ml/min, ei ole annust vaja muuta.

Ravi ajal tuleb patsiendi seisundi jälgimise käigus määrata piisavalt sageli (näiteks üle ühe kuu)

kreatiniini ja kaaliumi sisaldust vereseerumis.

Maksakahjustus (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2)

Raske maksakahjustuse korral on ravi vastunäidustatud.

Mõõduka maksakahjustuse korral ei ole annust vaja kohandada.

Lapsed ja noorukid

Prenewel 2 mg/0,625 mg ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18-aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Eakad

Ravi tuleb alustada väikeses annustes toimeainete vaba kombineerimisega, või kui sobilik, siis ühe Prenewel 2 mg/0,625 mg tabletiga üks kord ööpäevas, soovitatavalt hommikuti, enne sööki. Kui vajalik, võib kuuajalise ravikuuri järgselt suurendada perindopriili annuse ettevaatlikult 4 mg-ni ööpäevas (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Ravim on suukaudseks manustamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Perindopriiliga seotud

- ülitundlikkus perindopriili või teiste AKE inhibiitorite suhtes,
- anamneesis AKE inhibiitori kasutamisel tekkinud angioödeem (Quincke ödeem),
- pärilik või idiopaatiline angioödeem,
- raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6),
- Prenewel'i 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'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,
- üldjuhul ei ole soovitatav kasutada koos mitteamüütiliste ravimitega, mis põhjustavad *torsade de pointes*'i (vt lõik 4.5),
- imetamine (vt lõik 4.6).

Perindopriili ja indapamiidiga seotud

- ülitundlikkus lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Piisava kliinilise kogemuse puudumise tõttu ei tohi Prenewel'i tablette kasutada:

- dialüüsitavatel patsientidel
- ravimata dekompenseeritud südamepuudulikkusega patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Erihoiatused

Perindopriili ja indapamiidiga seotud

Prenewel tablettide väikese annuse (2 mg/0,625 mg) kasutamisel kõrvaltoimed märkimisväärselt ei vähene, võrreldes sarnaste monokomponentsete ravimite kõige väiksemate annustega, välja arvatud hüpokaleemia (vt lõik 4.8).

Väljastada ei saa idiosünkraatiliste reaktsioonide tekkesageduse suurenemist, kui patsient saab samaaegselt kahte tema jaoks uut antihüpertensiivset ravimit. Selle riski vähendamiseks tuleb patsienti hoolikalt jälgida.

Liitium

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

Perindopriiliga seotud

Neutropeenia/agranulotsütoos/trombotsütopeenia/aneemia

AKE inhibiitoreid saavatel patsientidel on teatatud neutropeeniast/agranulotsütoosist, trombotsütopeeniast ja aneemiast. Normaalse neerufunktsiooni ja komplitseerivate teguriteta patsientidel esineb neutropeeniat harva. Erilise ettevaatusega peab perindopriili kasutama patsientidel, kellel esineb veresoonte kollageenhaigus, kes saavad immunosupressiivset ravi, ravi allopurinooli või prokaiinamiidiga või kellel esineb nende komplitseerivate tegurite kombinatsioon, eriti kui esineb eelnev neerufunktsiooni häire. Mõnedel sellistel patsientidel tekkisid tõsised nakkushaigused, mis vähestel juhtudel ei allunud intensiivsele antibiootikumravile. Kui perindopriili kasutatakse selliste patsientide raviks, on soovitatav perioodiliselt jälgida vere valgeliiblede hulka ja patsiente peab instrueerima, et nad teataksid arstile igast infektsiooninähist (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 neeru arteri 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. See võib ravi käigus ilmned a ükskõik millisel ajal. Sellistel puhkudel tuleb perindopriili kasutamine kohe lõpetada ja alustada jälgimist, mida tuleb jätkata kuni sümptomite täieliku taandumiseni. Juhtudel, kui turse haaras ainult nägu ja huuli, lahenes 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 võib tekitada hingamisteede sulgust), tuleb viivitamatult rakendada esmaabi, mis võib hõlmata subkutaanse adrenaliinilahuse 1:1000 (0,3 ml kuni 0,5 ml) süstimist ja/või patsiendi hingamisteede vabana hoidmist.

AKE inhibiitorid põhjustavad angioödeemi enam mustanahalistel patsientidel kui teistel.

Patsientidel, kellel on varem olnud angioödeemi, mis ei ole seotud AKE inhibiitori manustamisega, võib olla 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 ja 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.

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 ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga võib põhjustada angioödeemi (nt hingamisteede või keele turse koos hingamishäirega või ilma) suurenenud riski (vt lõik 4.5). Ravi alustamisel ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga patsiendil, kes juba võtab AKE inhibiitorit, tuleb olla ettevaatlik.

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. Anafülaktoidseid reaktsioone saab vältida AKE inhibiitoritega ravi ajutise katkestamisega vähemalt 24 tundi enne desensibiliseerivat ravi.

Anafülaktoidsed reaktsioonid LDL-afereesi ajal

AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel, kellel on läbi viidud madala tihedusega lipoproteiini (LDL)-aferees dekstraansulfaadiga, on harva tekkinud eluohtlike anafülaktoidseid reaktsioone. Neid reaktsioone on võimalik ära hoida 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 peab 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-aldosteroon süsteemi pärssimise kaudu. Seetõttu ei ole sellise ravimi kasutamine soovitatav.

Kaaliumi 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, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil on tõestatud raseduse ajal kasutamisel. Kui rasedus on avastatud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt katkestada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Indapamiidiga seotud

Hepaatiline entsefalopaatia

Maksafunktsiooni häire korral võivad tiasiiddiureetikumid ja tiasiididega sarnased diureetikumid põhjustada hepaatilist entsefalopaatiat. Selle tekkimisel tuleb ravi diureetikumiga kohe katkestada.

Valgustundlikkus

Tiasiidide ja tiasiididele sarnaste diureetikumide kasutamise korral on teatatud valgustundlikkuse reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkuse reaktsioon ilmneb ravi ajal, on soovitatav ravi lõpetada. Kui diureetikum-ravi taasalustamine on siiski vajalik, on soovitatav katta kehaosad päikese või kunstliku UV-kiirguse eest.

Ettevaatusabinõud ravimi kasutamisel

Ühine perindopriilile ja indapamiidile

Neerukahjustus

Raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) on ravi vastunäidustatud.

Teadaoleva eelneva neeruhaigusega 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 kreatiniini sisaldust; 2 nädalat pärast ravi alustamist ja seejärel iga kahe kuu järel. Neerupuudulikkus on peamiselt esinenud raske südamehaigusega patsientidel või kaasuva neeruhaiguse korral, sh neeruarteri stenoos.

Ravimi kasutamine ei ole üldiselt 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 plasmal.

Väljendunud hüpotensiooni korral võib osutada vajalikuks intravenoosse isotoonilise naatriumkloriidi lahuse infusioon.

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

Erihoiatused abiainetete suhtes

Prenewel 2 mg/0,625 mg tabletid sisaldavad 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 ja kaob ravi katkestamisel. Selle sümptomi esinemisel tuleb kaaluda iatrogenetset etioloogiat. Kui siiski otsustatakse ravi jätkata AKE inhibiitoriga, võib seda kaaluda.

Lapsed

Perindopriili (monoteraapia või kombinatsioonravis) efektiivsust ja taluvust lastel ja noorukitel ei ole uuritud.

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

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi märgatavat stimulatsiooni 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 turse 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 plasmal, mis viitab funktsionaalsele neerupuudulikkusele. Selle algus võib harva olla äge ning

tekkeaeq 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.

Teadaoleva 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 sellele vaatamata kasutada revaskulariseerivat operatsiooni ootavatel patsientidel või nendel, kellel sellist operatsiooni ei ole võimalik teha.

Neeruarteri stenoosi olemasolu või kahtluse korral tuleb ravi alustada haiglas, väiksema annusega ning jälgida pidevalt neerufunktsiooni ja kaaliumi kontsentratsioone. Mõnedel sellistel patsientidel võib tekkida funktsionaalne neerupuudulikkus, mis ravi katkestamisel on tavaliselt pöörduv.

Südamepuudulikkus/raske südamepuudulikkus

Ravi tuleb alustada arsti järelevalvel ja väiksema algannusega raske (IV aste) südamepuudulikkusega haigetel. Hüpertensiooniga koronaarpuudulikkusega patsientidel ei tohi lõpetada ravi beetaadrenoblokaatoritega - AKE inhibiitorit tuleb manustada lisaks beetaadrenoblokaatorile.

Diabeedihaigeted

Insuliinsõltuva diabeediga haigetel (kaaliumisisalduse spontaanse suurenemise oht) tuleb ravi alustada arsti järelevalve all ja väiksema algannusega. Diabeedihaigetel, kes kasutavad suukaudseid diabeediravimeid või insuliini, tuleb AKE inhibiitorit kasutamisel jälgida glükoosisisaldust, eriti ravi esimesel kuul.

Etnilised erinevused

Nagu kõigi teistegi AKE inhibiitorite puhul, on tõenäoliselt ka perindopriili vererõhku alandav toime mustanahalistel väiksem kui teistel. Põhjuseks on tõenäoliselt madala reniinitaseme sagedasem esinemine mustanahaliste hüpertensiooniga haigete populatsioonis.

Kirurgia/anesteesia

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid võivad anesteesia ajal põhjustada hüpotensiooni, eriti juhul, kui kasutatav anesteetikum on hüpotensiivse toimega. Seetõttu on soovitatav võimalusel katkestada ravi pika toimeajaga angiotensiini konverteeriva ensüümi 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 seoses AKE inhibiitorite kasutamisega täheldatud sündroomi, mis algab kolestaatilise ikterusega ja progresseerub fulminantse maksanekroosi tekkeni ning (mõnikord) isegi surmani. Sellise sündroomi tekkemehhanism on ebaselge. Patsientidel, kellel tekib AKE inhibiitori kasutamisel ikterus või maksaensüümide aktiivsuse märkimisväärne suurenemine, tuleb ravi AKE inhibiitoriga lõpetada ja jätta patsient 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, immunosuppressandid, 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 elektrolüütide tasakaal

Naatriumisisaldus

Naatriumisisaldust tuleb kontrollida enne ravi alustamist, seejärel regulaarsete intervallidega. 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).

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

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, nagu eakad ja/või alatoitumusega patsiendid (olenemata sellest, kas nad võtavad mitut ravimit või mitte), tsirrootilised patsiendid tursete ja astsiidiga, koronaarhaiguse ja südamepuudulikkusega patsiendid.

Sellistel juhtudel suurendab hüpokaleemia südameglükosiidide kardiotoksilisust ja südame rütmihäirete tekkeohtu.

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*'i, soodustavaks faktoriks, kusjuures need rütmihäired võivad 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 hüperparatüreoidismiga. Sellistel juhtudel tuleb enne paratüreoidnäärme funktsiooni uuringut ravi katkestada.

Vere glükoosisaldus

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 ainult kergelt häiritud (täiskasvanutel kreatiniinisaldus vähem kui 25 mg/l, st 220 mikromooli/l).

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

Cl_{cr} (kreatiniini kliirens) = $(140 - \text{vanus}) \times \text{kehakaal} / 0,814 \times \text{kreatiniinisaldus plasmas}$,
kusjuures: vanus on väljendatud aastates,
kehakaal kilogrammides,
kreatiniinisaldus plasmas mikromooli/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 urea- ja kreatiniinisalduse suurenemist veres. Selline mööduv funktsionaalne neerupuudulikkus ei oma tagajärgi normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kuid võib süvendada eelnevalt olemasolevat neerukahjustust.

Sportlased

Sportlased peavad tähele panema, 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 pöördumatut tõusu ja toksilisust. Samaaegne tiasiiddiureetikumide kasutamine võib suurendada liitiumi sisaldust veelgi ning suurendada AKE inhibiitorite kasutamisest tingitud liitiumi toksilisuse 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).

Samaaegne kasutamine, mis nõuab erilist tähelepanu

Baklofeen: Antihüpertensiivse toime tugevdamine. Vajalik on vererõhu ja neerufunktsiooni jälgimine ning vajadusel antihüpertensiivse ravi korrigeerimine.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (sh atsetüülsalitsüülhappe suurtes annustes): AKE inhibiitorite manustamisel samaaegselt mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (nt atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastane annus, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võib vähendada AKE inhibiitorite hüpertensioonivastast toimet. MSPVA-de ja AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine võib suurendada riski neerufunktsiooni halvenemisele, sh võib ilmnedagi äge neerupuudulikkus, ja põhjustada seerumi kaaliumisisalduse tõusu, eriti patsientidel, kellel on neerufunktsiooni kahjustus. Seda kombinatsiooni tuleb manustada ettevaatusega, eriti eakate puhul. Patsiendid peavad olema hästi hüdreeritud ja kombinatsioonravi alguses, seejärel perioodiliselt, tuleb jälgida neerufunktsiooni.

Samaaegne kasutamine, mis nõuab mõningast ettevaatlikust

Imipramiini sarnased antidepressandid (tritsüklilised), neuroleptikumid: Antihüpertensiivse toime tugevdamine ja suurenenud risk ortostaatiliseks hüpotensiooniks (aditiivne toime).

Perindopriiliga seotud

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil 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, immunosupressandid, nagu tsüklosporiin või takroliimus, trimetoprim. Nende ravimite kombinatsioonid suurendavad hüperkaleemia riski.

Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud

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 polüakrülonitriilmembraanid) 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 antihüpertensiiivsete 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).

Duaablokaadi (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.

Kaaliumi säästvad diureetikumid (spironolaktoon, triamteren kas monoterapiiana või kombinatsioonis teiste ravimitega), kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad: AKE inhibiitorid nõrgendavad diureetikumide kaaliumi välja viivat toimet. Kuigi seerumi kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normi piiridesse, võib mõnel perindopriiliga ravitud patsiendil tekkida hüperkaleemia. Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamteren või amiloriid), kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada vere kaaliumisisalduse märkimisväärset 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 ravimite samaaegne kasutamine on kindlaks tehtud hüpokaleemia tõttu siiski vajalik, tuleks sellise kombinatsiooniga olla ettevaatlik ja jälgida pidevalt vereseerumi kaaliumisisaldust ja EKG-d.

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, hüpopglükeemilised sulfoonamiidid): epidemioloogilised uuringud viitavad, et AKE-inhibiitorite ja antidiabeetiliste ravimite (insuliinid, suukaudsed hüpopglükeemilised ravimid) kooskasutamine võib põhjustada vere glükoositaset langetavate ravimite suurenenud toimet, põhjustades hüpopglükeemia riski. See võib tõenäoliselt ilmneda kombineeritud ravi esimestel nädalatel ja neerukahjustusega patsientidel.

Kaaliumi mittesäästvad diureetikumid: diureetikume saavatel patsientidel, eriti neil, kellel on vedeliku ja/või soolade puudus, võib pärast ravi alustamist AKE-inhibiitoritega tekkida liigne vererõhu langus. Hüpotensivset 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 mittesäästva 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 mittesäästva 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 AKE inhibiitoritega: 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: Samaaegne kasutamine AKE inhibiitoritega võib suurendada leukopeenia tekkeriski.

Anesteetilised ravimid: AKE inhibiitorid võivad tugevdada mõningate anesteetikumide vererõhku alandavat toimet.

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

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 nõuab erilist tähelepanu

Ravimid, mis põhjustavad torsade de pointes'i: Hüpokaleemia ohu tõttu tuleb indapamiidi manustada ettevaatusega koos ravimitega, mis võivad indutseerida *torsade de pointes'*i, näiteks: 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); teised ravimid, nagu bepridiil, tsisapriid, difemaniil, intravenoosne erütromütsiin, halofantriin, misolastiin, moksifloksatsiin, pentamidiin, sparfloksatsiin, intravenoosne 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 kaaliumikontsentratsiooni tekkeks (aditiivne toime). Kaaliumisisalduse jälgimine ja vajadusel korrigeerimine. Erilist hoolt on vaja juhtudel, kui kasutatakse südameglükosiide. Kasutada tuleb mitteosmootse toimega lahtisteid.

Südameglükosiidid: Madala kaaliumikontsentratsiooni korral on suurem risk südameglükosiidide toksiliste toimete tekkeks. Tuleb mõõta kaaliumisisaldust ja jälgida EKG-d. Vajadusel korrigeerida ravi.

Samaaegne kasutamine, mis nõuab mõningast ettevaatust

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 kui kasutatakse suurtes annustes joodi sisaldavaid kontrastaineid. Enne joodi sisaldava kontrastaine manustamist tuleb patsient korralikult hüdreerida.

Kaltsium (soolad): Kaltsiumi vähenenud eritumise tõttu uriiniga võib kaltsiumisisaldus plasmas suurened.

Tsüklosporiin, takroliimus: Risk kreatiniinisalduse suurenemiseks, ilma et muutuks tsüklosporiinisaldus, 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'i raseduse esimesel trimestril kasutada. Raseduse teisel ja kolmandal trimestril on Prenewel'i kasutamine vastunäidustatud.

Prenewel on vastunäidustatud rinnaga toitmisel ajal. Seega tuleb otsustada, kas katkestada imetamine või katkestada ravi Prenewel'iga, võttes arvesse ravi tähtsust emale.

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 on tingimata vajalik, tuleb rasedumist planeerivad patsiendid üle viia 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, oligohüdrarnion, 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 ning vähendada ka verevoolu platsentasse, mistõttu võib lootel tekkida hapnikupuudus ja kasvupeetus.

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

Ettevaatusena on parem vältida indapamiidi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Prenewel on vastunäidustatud rinnaga toitmisel ajal.

Perindopriiliga seotud

Kuna puudub informatsioon perindopriili kasutamise kohta imetamise ajal, ei ole perindopriili kasutamine soovitatav ja eelistatud on üleminek alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil 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.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Indapamiid on väga sarnane tiasiiddiureetikumidele, mille kasutamist rinnaga toitmise ajal on seostatud rinnapiima tekke vähenemise või isegi pidurdumisega.

Indapamiid on imetamise ajal vastunäidustatud.

Fertiilsus

Ühine perindopriilile ja indapamiidile

Reproduktsioonitoksilisuse 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 nende kombinatsiooniga seotud toimed

Kumbki toimeaine eraldi ega nende kombinatsioon ei vähenda tähelepanuvõimet. Kuid mõnedel patsientidel võivad vererõhu langusest tekkida individuaalsed reaktsioonid, seda eriti ravi algul või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Selle tulemusena võib autojuhtimise ja masinate käsitlemise võime halveneda.

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Perindopriili manustamine pärsib reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemi ja vähendab indapamiidi põhjustatud kaaliumi kaotust. Hüpokaleemia (kaaliumisisaldus väiksem kui 3,4 mmol/l) tekkis 2%-l kliinilistes uuringutes perindopriili /indapamiidi kombinatsiooni 2 mg/0,625 mg saanud ja 4% perindopriili /indapamiidi kombinatsiooni 4 mg/1,25 mg saanud patsientidest.

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed on:

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

b. Kõrvaltoimete tabel

Soovimatud kõrvaltoimed, mis võivad perindopriili ja indapamiidi kombineeritud ravi ajal tekkida, 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
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpoglükeemia (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*	Teadmata
	Hüperkaltseemia	-	Väga harv
	Kaaliumipuudus koos hüpokaleemiaga, eriti tõsine teatud kõrge riskiga populatsioonidel (vt lõik 4.4)	-	Teadmata
Psühhiaatrilised häired	Meeleolu muutused	Aeg-ajalt	-
	Unehäired	Aeg-ajalt	-
	Segasusseisund	Väga harv	-
Närvisüsteemi häired	Pearinglus	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	Vertiigo	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
	Vaskuliit	Aeg-ajalt*	-
	Raynaud' fenomen	Teadmata	-
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha (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	Lihaskrambid	Sage	-
	Olemasoleva dissemineeritud erütematoosse luupuse võimalik ägenemine	-	Teadmata
	Artralgia	Aeg-ajalt*	-
	Müalgia	Aeg-ajalt*	-
Neerude ja kuseteede häired	Neerupuudulikkus	Aeg-ajalt	-
	Äge neerupuudulikkus	Väga harv	Väga harv
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme	Erektsioonihäired	Aeg-ajalt	-

häired			
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 kusi happesisalduse 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.

Teiste AKE-inhibiitorite kasutamisel on teatatud antidiureetilise hormooni liignõrjustuse sündroomi (SIADH) tekkest. SIADH on AKE-inhibiitorite, sh perindopriilravi käigus väga harva tekkida võib komplikatsioon.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise kõige sagedasem manifestatsioon on hüpotensioon. Lisaks sellele võib esineda ka iiveldus, oksendamine, lihaskrambid, pearinglus, unisus, segasus ja anuuriani progresseeruda võib oliguuria (hüpovoleemiast tingituna). Võivad esineda ka soolade ja vee tasakaaluhäired (hüponatreemia ja hüpokaleemia).

Ravi

Maoloputus ja/või aktiveeritud söe manustamine koos samaaegse vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu taastamisega. Kui tekib raskekujuline hüpotensioon, tuleb patsient paigutada lamavasse asendisse, pea madalamale ja vere mahu taastamiseks manustada kas intravenoosselt või muul viisil füsioloogilist lahust. Perindopriilat, perindopriili aktiivne vorm, on dialüüsitav (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja diureetikumid.
ATC-kood: C09BA04

Prenewel on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori, perindopriiltterbutülamiini soola ja

klorosulfamoöülide klassi kuuluva diureetikumi, indapamiidi, kombinatsioonpreparaat. Selle ravimi farmakoloogilised omadused tulenevad tema toimeainetest ning neile lisandub kahe toimeaine kombineerimisel tekkiv farmakoloogiline aditiivne-sünergistlik toime.

Farmakoloogiline toimemehhanism

Prenewel'iga seotud

Prenewel'i kasutamisel tekkiv sünergism tuleneb tema kahe toimeaine liituvast antihüpertensiivsest toimest.

Perindopriiliga seotud

Toimemehhanism

Perindopriil on angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitor. Selle ensüümi toime moodustub organismis angiotensiin I-st vasokonstriktorsete omadustega angiotensiin II.

AKE inhibeerimine vähendab angiotensiin II sisaldust vereplasmas ja seetõttu tõuseb plasma reniini aktiivsus (reniini vabastamise negatiivse tagasiside signaalide inhibeerimine) ja väheneb aldosterooni sekretsioon. Sellest tulenevalt toimub perifeerse resistentsuse langus, mis on enam väljendunud lihaste ja neerude veresoontes, pikaajase ravi korral ei kaasne sellega soolade ega vee retentsiooni, ega samuti reflektorset bradükardiat.

Kuna AKE inaktiveerib bradükiniini, siis AKE inhibeerimise tulemuseks on ka tsirkuleeriva ja lokaalse kallikreini-kiniini süsteemi aktiivsuse tõus (ja seega aktiveerub prostaglandiini süsteem). On võimalik, et see mehhanism aitab kaasa AKE inhibiitorite vererõhu alandamisele ja osaliselt seetõttu tekivad kõrvaltoimed (näiteks kõha).

Farmakodünaamilised toimed

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

Perindopriili toime on tingitud tema aktiivsest metaboliidist, perindopriilist. Teised metaboliidid on inaktiivsed.

Perindopriil vähendab südame tööd:

- tänu veenide vasodilatatsioonile, tingitud ilmselt prostaglandiinide metabolismi muutustest: väheneb eelkoormus,
- tänu totaalset perifeerse resistentsuse vähenemisele: väheneb järelkoormus.

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.

Samuti on paranenud koormustestide tulemused.

Indapamiidiga seotud

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

Antihüpertensiivse toime iseloomustus

Prenewel'iga seotud

Sõltumata hüpertensiooniga haigete vanusest, langetab ravim annusest sõltuvalt nii süstoolset kui diastoolset vererõhku, nii seisvas kui lamavas asendis patsientidel. Ravimi antihüpertensiivne toime

kestab 24 tundi. Vererõhu lõppväärtusteni jõutakse vähem kui ühekuulise ravi järel ning tahhüülaksiaat ei esine; ravi katkestamisel ei ole tagasilöögi efekti. Kliinilistes uuringutes leiti, et perindopriili ja indapamiidi samaaegsel kasutamisel oli vererõhku alandav toime tugevam kui võinuks eeldada üksiktoimeainete toimete liitumisest.

Perindopriili ja indapamiidi väikesaannuselise kombinatsiooni mõju kardiovaskulaarsele haigestumusele ja suremusele ei ole uuritud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Multitsentrilises, randomiseeritud, topeltpimedas kontrollitud uuringus (PICXEL) hinnati ehkardiograafia 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) $>120 \text{ g/m}^2$ meestel ja $>100 \text{ g/m}^2$ naistel) ühe-aastaseks raviks kas perindopriil 2 mg/indapamiid 0,625 mg või enalapriil 10 mg üks kord ööpäevas gruppi. 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 ($-10,1 \text{ g/m}^2$), võrreldes enalapriili rühmaga ($-1,1 \text{ g/m}^2$). LVMI muutuse erinevus rühmade vahel oli $-8,3$ (95% CI $(-11,5,-5,0)$, $p < 0.0001$).

Parem LVMI vähendav toime avaldus suuremate perindopriili/indapamiidi annuste juures, kui Prelectal'i ja BiPrelectal'i jaoks on ametlikult kinnitatud.

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: kerge, mõõdukas ja raske. Süstoolse ja diastoolse vererõhu langus on täheldatav nii lamavas kui seisvas asendis. Ühekordse annuse manustamise järel tekkinud vererõhu langus on enim väljendunud 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 vasodilatatoorne toime ning ta taastab suuremate arterite seina 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 (*ON*going *T*elmidartan *A*lone and *i*n combination with Ramipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi ACE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonekonna või ajuveresoonekonna 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 monoterapiaga 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 monoterapiana 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'i kasutamise kohta lastel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Prenewel'iga seotud

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

Perindopriiliga seotud

Imendumine ja biosaadavus

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 perindopriili konversiooni perindopriilaadiks ja sellest tulenevalt ka ravimi biosaadavust. Seega tuleks perindopriiltertbutüülamiini 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. Perindopriilaadi plasmavalkudega, peamiselt angiotensiini konverteeriva ensüümiga, seondumine on 20%, kuid see on kontsentratsioonist sõltuv.

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 seega 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

Perindopriili ja indapamiidi kombinatsiooni toksilisus on veidi suurem kui tema komponentidel. Rottidel ei ole neerukahjustuse manifesteerumise suurenemist leitud. Küll on aga kombinatsioon põhjustanud gastrointestinaalset toksilisust koertel ja näib, et tiinetel rottidel on perindopriiliga

võrreldes toksiline toime tugevam.

Siiski on need kõrvaltoimed esinenud selliste annuste kasutamisel, mis on palju suuremad kui terapeutilised annused.

Prekliinilised uuringud, mis viidi läbi perindopriili ja indapamiidiga eraldi, ei näidanud genotoksilist, kartsinogeenset ega teratogeenset toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Naatriumvesinikkarbonaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 30°C.

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.
(OPA/Al/PVC/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.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

563207

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.10.2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.12.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

August 2020