

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Perindopril/Indapamide Teva, 2,5 mg/0,625 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1,704 mg perindopriili, mis vastab 2,5 mg perindopriiltosilaadile, mis teiseneb *in situ* perindopriilnaatriumiks, ja 0,625 mg indapamiidi.

INN. *Perindoprilum, indapamidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 74,056 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged kapslikujulised kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ristiläbimõõt on ligikaudu 4 mm ja pikiläbimõõt 8 mm ning ühel küljel on poolitusjoon ja teine külj on sile.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudne.

Tavaline annus on üks Perindopril/Indapamide Teva 2,5 mg/0,625 mg õhukese polümeerikattega tablett ööpäevas ühe annusena, eelistatult hommikul enne sööki. Kui pärast ühekuulist ravi ei saavutata vererõhu kontrolli, võib annust kahekordistada.

Eakad (vt lõik 4.4)

Ravi tuleb alustada tavalise annusega, mis on üks Perindopril/Indapamide Teva 2,5 mg/0,625 mg õhukese polümeerikattega tablett ööpäevas.

Neerukahjustusega patsiendid (vt lõik 4.4)

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

Mõõduka neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min) on maksimaalne annus üks Perindopril/Indapamide Teva 2,5 mg/0,625 mg tablett ööpäevas.

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

Ravi ajal tuleb sageli määrata kreatiniini ja kaaliumi sisaldust.

Maksakahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2)

Raske maksakahjustuse korral on ravi vastunäidustatud.

Mõõduka maksakahjustuse korral ei ole annust vaja kohandada.

Lapsed

Perindopril/Indapamide Teva 2,5 mg/0,625 mg ei tohi kasutada laste ja noorukite raviks, sest perindopriili monoravi või kombineeritud ravi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole veel tõestatud.

4.3 Vastunäidustused

Perindopriiliga seotud:

- ülitundlikkus toimeaine või teiste AKE inhibiitorite suhtes;
- anamneesis AKE inhibiitori kasutamisel tekkinud angioödeem (Quincke ödeem);
- pärilik/idiopaatiline angioödeem;
- raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6);
- Perindopril/Indapamide Teva 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 perindopriiliga ei tohi alustada varem, kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5).

Indapamiidiga seotud:

- ülitundlikkus toimeaine või teiste sulfoonamiidide suhtes;
- raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min);
- hepaatiline entsefalopaatia;
- raske maksakahjustus;
- hüpokaleemia;
- üldjuhul ei ole soovitatav kasutada koos mitteamütiliste ravimitega, mis põhjustavad *torsade de pointes*'i (vt lõik 4.5);
- imetamine (vt lõik 4.6).

Perindopril/Indapamide Teva 'ga seotud:

- ülitundlikkus lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

Piisava kliinilise kogemuse puudumise tõttu ei tohi Perindopril/Indapamide Teva't kasutada:

- dialüüsitavatel patsientidel,
- ravimata decompenseerunud südamepuudulikkusega patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Erihoiatused

Perindopriili ja indapamiidiga seotud:

Perindopril/Indapamide Teva 2,5 mg/0,625 mg madalaannuselise kombinatsiooniga ei vähene märkimisväärselt kõrvaltoimed, võrreldes sarnaste monokomponentsete ravimite kõige väiksemate annustega, välja arvatud hüpokaleemia (vt lõik 4.8). Välistada ei saa idiosünkraatiliste reaktsioonide suurenenud sagedust, kui patsient saab samaaegselt kahte temale uut antihüpertensiivset ravimit. Selle riski minimeerimiseks tuleb patsienti hoolikalt jälgida.

Liitium:

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

Perindopriiliga seotud:

Neutropeenia/agranulotsütoos:

AKE inhibiitorit saavatel patsientidel on teatatud neutropeeniast/agranulotsütoosist, trombotsütopeeniast ja aneemiast. Patsientidel, kellel on normaalne neerufunktsioon ja pole muid komplitseerivaid faktoreid, tekib neutropeenia harva. Kollageenhaigusi põdevate patsientide, immuunreaktsiooni pärssivat ravi, allopurinooli või prokaiinamiidi ravi saavate patsientide, või nende komplitseerivate faktorite kombinatsiooniga patsientide puhul (eriti kui esineb 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 juhtudel tuleb perindopriili kasutamine kohe lõpetada ja alustada jälgimist, mida tuleb jätkata kuni sümptomite täieliku taandumiseni. Kui turse haarab ainult nägu ja huuli, laheneb seisund tavaliselt ilma vastava ravita, kuigi sümptomite leevendamisel on abi olnud antihistamiinikumidest.

Kõritursega seotud angioödeem võib osutada fataalseks. Kui angioödeem haarab keele, glottise või kõri (kohad, kus see saab tekitada hingamisteede sulgust), tuleb viivitamatult rakendada esmaabi, mis hõlmab 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 või oksendamise või ilma); mõnel juhul ei esinenud varem näoturset ja C-1 esteraasi tase oli normaalne. Angioödeem diagnoositi kõhu kompuutertomograafia, 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 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). Ettevaatlik tuleb olla ravi alustamisel ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga patsiendil, kes juba võtab AKE inhibiitorit.

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:

AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel, kellel on läbi viidud madala tihedusega lipoproteiin (LDL)-aferees dekstraansulfaadiga, on harva tekkinud eluohtlikke 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 samaaegselt AKE-inhibiitoriga saanud dialüüsi *high-flux*-dialüsaatoriga (nt AN 69®). Selliste patsientide puhul peab kaaluma teistsugust tüüpi dialüüsimembraanide või teise klassi kuuluva antihüpertensiivse aine kasutamist.

Kaaliumit säästvad diureetikumid, kaaliumisoolad:

Perindopriili kombinatsioon kaaliumit säästvate diureetikumidega, kaaliumisooladega ei ole tavaliselt soovitatav (vt lõik 4.5).

Rasedus ja imetamine:

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

Perindopriili ei ole soovitatav kasutada imetamise ajal.

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 järelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

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

Indapamiidiga seotud:

Maksafunktsiooni häire kaasumisel võivad tiasiid-diureetikumid 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

Perindopriili ja indapamiidiga seotud:

Neerukahjustus:

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

Teadaoleva neerukahjustuseta 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 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 (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 naatriumkloriidi lahuse 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.

Perindopriiliga seotud:

Köha:

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

Lapsed:

Perindopriili (monoteraapiana 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 stimuleerimist on eriti täheldatud vee- ja elektrolüütide sisalduse väljendunud vähenemise korral (range naatriumivaba 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.

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. ACE inhibiitoreid võib sellele vaatamata kasutada revaskulariseerivat operatsiooni ootavatel patsientidel või nendel, kellel operatsiooni ei ole võimalik teha.

Kui Perindopril/Indapamide Teva kirjutatakse välja patsiendile, kellel on või kahtlustatakse neeruarteri stenoosi, tuleb ravi alustada haiglas väikse annusega, jälgides neerufunktsiooni ja kaaliumi sisaldust, sest mõnedel patsientidel on tekkinud funktsionaalne neerupuudulikkus, mis oli ravi katkestamisel pöörduv.

Teised riskigrupid:

Ravi tuleb alustada arsti järelevalvel ja väiksema algannusega raske (IV astme) südamepuudulikkuse või insuliinsõltuva diabeediga haigetel (kaaliumi sisalduse spontaanse suurenemise oht). Hüpertensiooniga koronaarpuudulikkusega patsientidel ei tohi lõpetada ravi beetaadrenoblokaatoritega – ACE inhibiitorit tuleb manustada lisaks beetaadrenoblokaatorile.

Diabeedihaigeted:

Diabeedihaigetel, kes kasutavad suukaudseid diabeediravimeid või insuliini, tuleb ACE inhibiitori kasutamisel jälgida glükoosisisaldust, eriti ravi esimesel kuul.

Etnilised erisused:

Nagu kõigi teistegi ACE 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 ACE inhibiitoreid kasutada ettevaatlikult.

Maksapuudulikkus:

Harvadel juhtudel on ACE inhibiitorite kasutamisel täheldatud sündroomi, mis algab kolestaatilise ikterusega 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 ACE inhibiitoriga lõpetada ja jääda arstliku järelevalve alla (vt lõik 4.8)

Seerumi kaaliumisisaldus:

Mõnedel patsientidel on ilmnunud ravi ajal ACE-inhibiitoritega, sealhulgas perindopriiliga, kaaliumisisalduse tõus veres. Hüperkaleemia tekkimise riskifaktoriteks on neerupuudulikkus,

neerufunktsiooni halvenemine, vanus (> 70-aastased), *diabetes mellitus*, hüpoaldosteronism, kaasuvad häired, eriti dehüdratsioon, äge südame decompensatsioon, metaboolne atsidoos.

AKE inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, sest need inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime tavaliselt oluline. Siiski võib hüperkaleemia esineda neerutalitluse häirega patsientidel ja/või patsientidel, kes võtavad kaaliumilisandeid (sealhulgas soolaasendajaid), kaaliumi säästvaid diureetikume, trimetoprimi või kotrimoksasooli, mida tuntakse ka trimetoprimi/sulfametoksasoolina ja eriti aldosterooni antagonistide või angiotensiini retseptorite blokaatoreid. AKE inhibiitoreid kasutataval patsientidel tuleb kaaliumi säästvaid diureetikume ja angiotensiini retseptori blokaatoreid kasutada ettevaatlikult ning jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja neerutalitlust (vt lõik 4.5).

Hüperkaleemia võib põhjustada tõsiseid, mõningatel juhtudel fataalse lõppega arütmiaid. Kui eelnevalt mainitud ravimite samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, peab neid kasutama ettevaatlikult ja on soovitatav regulaarselt kontrollida vere kaaliumisisaldust (vt lõik 4.5).

Indapamiidiga seotud:

Vee- ja elektroliitide tasakaal:

Naatriumi sisaldus:

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

Kaaliumi sisaldus:

Kaaliumi sisalduse vähenemine ja hüpokaleemia on tiasiid-diureetikumide ja nendega sarnaste diureetikumide kasutamisel suurimaks ohuks. Kaaliumi sisalduse vähenemist alla 3,4 mmol/l tuleb vältida riskigrupi patsientidel: eakad ja/või alatoitumuses patsiendid (olenemata sellest, kas nad võtavad mitut ravimit või mitte), tursete ja astsiidiga maksatsirroosiga patsiendid, koronaarhaiguse ja südamepuudulikkusega patsiendid.

Sellistel juhtudel suurendab hüpokaleemia südameglükosiidide kardiotoksilisust ja südame rütmihäirete ohtu.

Riskigrupi kuuluvad ka kaasasündinud või iatrogenese QT intervalli pikenemisega 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 kaaliumi sisalduse määramine. Esimest korda tuleb kaaliumi sisaldust plasmas määrata esimesel ravinädalal.

Kaaliumi sisalduse vähenemise korral on vajalik korrigeeriv ravi.

Kaltsiumi sisaldus:

Tiasiid-diureetikumid ja nendega sarnased diureetikumid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ja põhjustada sellega kerge ja mööduva kaltsiumi sisalduse suurenemise plasmas. Kaltsiumi sisalduse märkimisväärne suurenemine võib olla seotud diagnoosimata hüperparatüreoidismiga. Sellistel juhtudel tuleb enne paratüreoidnäärmefunktsiooni uuringut ravi katkestada.

Vereglükoos:

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

Kusihape:

Hüperurikeemiaga patsientidel on suurenenud kalduvus podagrahoogude tekkeks.

Neerufunktsioon ja diureetikumid:

Tiasiid-diureetikumid ja nendega sarnased diureetikumid toimivad täie efektiivsusega ainult juhul, kui neerufunktsioon on normaalne või ainult kergelt häiritud (täiskasvanutel kreatiniini sisaldus vähem kui 25 mg/l, st 220 mikromol/l).

Eakatel patsientidel tuleb plasma kreatiniini sisaldus (CL_{CR}) kohandada vanuse, kehakaalu ja sooga, vastavalt Cockrofti valemile:

$$CL_{CR} = (140 - \text{vanus}) \times \text{kehakaal} / 0,814 \times \text{kreatiniini sisaldus plasmas}$$

kusjuures: vanus väljendatuna aastates
kehakaal kilogrammides
kreatiniini sisaldus 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 tekkinud hüpovoleemia glomerulaarfiltratsiooni vähenemist. See võib põhjustada urea ja kreatiniini sisalduse suurenemist veres. Selline mööduv funktsionaalne neerupuudulikkus ei oma tagajärgi normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kuid võib halvendada olemasolevat neerukahjustust.

Sportlased:

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

Abiained

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga või täieliku laktaasipuudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Perindopriili ja indapamiidiga seotud:

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav:

Liitium: Liitiumi ja AKE-inhibiitori samaaegne kasutamine on põhjustanud vere liitiumi kontsentratsiooni ja toksilisuse suurenemise. Samaaegne kasutamine tiasiid-diureetikumidega võib veelgi suurendada liitiumi sisaldust ja suurendada AKE inhibiitoritest tingitud liitiumi mürgistuse ohtu. Perindopriili ja indapamiidi kombinatsiooni kooskasutamine 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 ettevaatust:

- Baklofeen: Antihüpertensiivse toime tugevnemine. Vajalik on vererõhu ja neerufunktsiooni jälgimine ning selle põhjal ka vajadusel antihüpertensiivse ravi korrigeerimine.

- Mittesteroidsed põletikuvastased ained (sh atsetüülsalitsüülhappe suurtes annustes): AKE inhibiitorite manustamisel samaaegselt mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (nt atsetüülsalitsüülhappe 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 ettevaatust:

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

- 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:

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav:

- Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad
Kuigi seerumi kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normi piiresse, võib mõnel perindopriiliga ravitud patsiendil tekkida hüperkaleemia. Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamteren või amiloriid), kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada seerumi kaaliumisisalduse märkimisväärset suurenemist. 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 kooskasutamine on näidustatud, tuleb neid ravimeid kasutada ettevaatlikult ja seerumi kaaliumisisaldust sageli jälgida.

Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist ettevaatust:

- Antidiabeetilised ravimid (insuliin, hüpopglükeemilised sulfoonamiidid): Kaptopriili ja enalapriili kasutamisel esinenud kõrvaltoimed.

AKE inhibiitorite kasutamine võib suurendada suhkruõvehaigetel insuliini või vereglükoosi taset langetavate sulfoonamiidide hüpopglükeemilist toimet. Hüpopglükeemiliste episoodide teke on väga harv (glükoosi tolerantsus paraneb ja sellest tulenevalt väheneb insuliini vajadus).

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).

- Ravimid, mis suurendavad angioödeemi tekkimise riski

AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud, kuna see suurendab angioödeemi riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine ratsekadotriiliga, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga võib põhjustada angioödeemi suurenenud riski (vt lõik 4.4).

- Tsüklosporiin: AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel tsüklosporiiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitatav on jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

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

Kombinatsioonid, mille kasutamine nõuab mõningast ettevaatust:

- 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.
- 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 näo punetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon) patsientidel, kes saavad ravi kullapreparaadi (naatriumaurotiomalaat) süstelahusega ja samaaegselt AKE inhibiitor-ravi sh perindopriili.
- Kotrimoksaasool (trimetoprim/sulfametoksasool): Samaaegselt kotrimoksaasooli (trimetoprim/sulfametoksasool) kasutataval patsientidel võib suureneda hüperkaleemia tekkimise risk (vt lõik 4.4).

Indapamiidiga seotud:

Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist ettevaatust:

- Ravimid, mis põhjustavad *torsade de pointes*'i: Hüpokaleemia ohu tõttu tuleb indapamiidi manustada ettevaatusega koos ravimitega, mis võivad indutseerida *torsade de pointes*'i, nt IA klassi antiarütmikumid (kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid), III klassi antiarütmikumid (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, i.v. erütromütsiin, halofantriin, misolastiin, moksifloksatsiin, pentamidiin, sparfloksatsiin, i.v. 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). Kaaliumi sisalduse jälgimine ja vajadusel korrigeerimine. Erilist hoolikust on vaja juhtudel kui kasutatakse südameglükosiide. Kasutada tuleb mitteosmootse toimega lahtisteid.
- Südameglükosiidid: Madala kaaliumikontsentratsiooni korral on suurem risk südameglükosiidide toksiliste kõrvaltoimete tekkeks. Tuleb mõõta kaaliumisisaldust ja jälgida EKG-d. Vajadusel korrigeerida ravi.

Kombinatsioonid, mis nõuavad mõningast ettevaatust:

- Metformiin: Diureetikumidest ja eriti just lingudiureetikumidest tingitud neerupuudulikkuse korral võib metformiin põhjustada laktatsidoosi. Kui plasma kreatiniini sisaldus on meestel üle 15 mg/l (135 mikromol/l) ja naistel üle 12 mg/l (110 mikromol/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 sisaldavat kontrastainet tuleb patsient korralikult hüdreerida.
- Kaltsium (soolad): Kaltsiumi vähenenud eritumise tõttu uriiniga võib kaltsiumi sisaldus plasmas suurenedada.
- Tsüklosporiin: Risk kreatiniini sisalduse suurenemiseks (ilma, et muutuks tsüklosporiini sisaldus) esineb ka siis, kui organismis ei ole soola- ja veepuudust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Arvestades selles ravimis sisalduvate toimeainete toimet rasedusele ja imetamisele, ei soovitata Perindopril/Indapamide Teva't raseduse esimesel trimestril kasutada. Raseduse teisel ja kolmandal trimestril on Perindopril/Indapamide Teva kasutamine vastunäidustatud.

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).

Epidemioloogilised tõendid teratogeensuse riski kohta pärast AKE inhibiitorite kasutamist raseduse esimesel trimestril ei ole lõplikud; kuigi väikest riski suurenemist ei saa siiski välistada. Juhul kui ravi jätkamine AKE inhibiitoritega ei ole tingimata vajalik, peavad rasedustumist planeerivad patsiendid üle minema alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, 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 hoolikalt jälgida hüpotensiooni võimaliku tekke suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Indapamiidiga seotud:

Tiasiidide pikaajaline kasutamine raseduse kolmanda trimestri ajal võib põhjustada emal veremahu vähenemist, samuti väheneb 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

Perindopril/Indapamide Teva on imetamise ajal vastunäidustatud.

Kuna mõlema toimeaine puhul võib rinnaga toidetud imikutel esineda tõsiseid kõrvaltoimeid, tuleb otsustada, kas katkestada imetamine või katkestada ravi, võttes arvesse ravi tähtsust emale.

Perindopriiliga seotud:

Kuna puudub teave perindopriili kasutamise kohta rinnaga toitmise ajal, ei ole perindopriili soovitatav kasutada ning eelistatult tuleks kasutada alternatiivset ravi, mille ohutusprofiil rinnaga toitmise ajal on paremini tõestatud, eriti kui imetatakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Indapamiidiga seotud:

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

Fertiilsus

Perindopriil suurtes annustes võib vähendada isaste rottide fertiilsust. Perindopriili või indapamiidi toime kohta inimese viljakusele puuduvad andmed (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Perindopriili, indapamiidi ja Perindopril/Indapamide Teva 'ga seotud:

Need kaks toimeainet, üksikult või kombinatsioonina Perindopril/Indapamide Teva koostises, ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele, kuid mõnedel patsientidel võivad vererõhu langusest tekkida häired, seda eriti ravi algul või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega.

Selle tulemusena võib kahjustuda autojuhtimise või masinate käsitlemise võime.

4.8 Kõrvaltoimed

Perindopriili manustamine pärsib reniini-angiotensiini-aldosterooni telge ja tundub vähendavat indapamiidist tingitud kaaliumisisalduse vähenemist. 2%-l Perindopril/Indapamide Teva't saanud patsientidest tekkis hüpokaleemia (kaaliumisisaldus < 3,4 mmol/l).

Ravi ajal täheldatud kõrvaltoimed on reastatud järgmise esinemissageduse alusel:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, < 1/10); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, < 1/100); harv ($\geq 1/10\ 000$, < 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), mille tekkest on teatatud AKE inhibiitori kasutamisel teatud juhtudel (neerutrantsplantaadiga või hemodialüüsitud patsiendid).

Psühhiaatrilised häired:

Aeg-ajalt: Meeleolu- või unehäired.

Närvisüsteemi häired:

Sage: Paresteesia, peavalu, asteenia, pearinglustunne, peapööritus.

Väga harv: Segasus.

Teadmata: Süngoop.

Silma kahjustused:

Sage: Nägemishäired.

Kõrva ja labürindi kahjustused:

Sage: Tinnitus.

Vaskulaarsed häired:

Sage: Hüpotensioon, ortostaatiline või mitte (vt lõik 4.4).

Teadmata: Raynaud' fenomen.

Südame häired:

Väga harv: Arütmia, sealhulgas bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia, kodade virvendusarütmia, stenokardia ja müokardiinfarkt, mis võivad sekundaarselt tekkida liigse hüpotensiooni korral kõrge riskiga patsientidel (vt lõik 4.4).

Teadmata: Torsade de pointes (võib olla fataalne) (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Sage: Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kasutamisel on teatatud kuiva kõha tekkest. Kõha on püsiv ja möödub ravi lõpetamisel. Sellise sümptomi olemasolul tuleb mõelda iatrogensele etioloogiale. Düsnoe.

Aeg-ajalt: Bronhospasm.

Väga harv: Eosinofiilne kopsupõletik, riniit.

Seedetrakti häired:

Sage: Kõhukinnisus, suukuivus, iiveldus, epigastralne valu, anoreksia, oksendamine, kõhuvalu, maitsetundlikkuse muutused, düspepsia, kõhulahtisus.

Väga harv: Pankreatiit, seedetrakti angioödeem.

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, sügelus, makulopapuloosne lööve.

Aeg-ajalt:

- Näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, glottise ja/või kõri angioödeem, urtikaaria (vt lõik 4.4).

- Allergia ja astma eelsoodumusega patsientidel ülitundlikkusreaktsioonid, peamiselt dermatoloogilised reaktsioonid.

- Purpur.

Olemasoleva dissemineeritud süsteemse erütematoosse luupuse võimalik ägenemine.

Harv: psoriaasi ägenemine.

Väga harv: Multiformne erütem, toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom.

On teatatud valgustundlikkuse reaktsioonide tekkest (vt lõik 4.4).

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:

Sage: Krambid.

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:

- Pikenenud QT intervall elektrokardiogrammil (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

- Kusihappe ja glükoosi sisalduse suurenemine veres ravi ajal.

- Uurea ja kreatiniini sisalduse kerge suurenemine plasmas, mis on pöörduv ravi katkestamisel. Tekivad sagedamini neeruarteri stenoosi, diureetikumidega ravitava arteriaalse hüpertensiooni ja neerupuudulikkuse korral.

- Maksaensüümide aktiivsuse tõus.

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 dehüdratatsiooni ja ortostaatilist hüpotensiooni.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

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

Esimeseks ravivõtteks peab olema sissevõetud ravimi(te) eemaldamine maoloputuse (ainult ühe tunni jooksul ravimi sissevõtmisest ja võimaliku tõsise intoksikatsiooni korral) ja/või söepreparaatide 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 allapoole. Vajadusel tuleb infundeerida 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 inhibiitorid ja diureetikumid, ATC-kood: C09BA04

Perindopril/Indapamide Teva on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori, perindopriiltosilaadi soola, ja klorosulfamouülide klassi kuuluva diureetikumi, indapamiidi, kombinatsioon. Selle ravimi farmakoloogilised omadused tulenevad tema toimeainetest, ning neile lisandub kahe toimeaine kombineerimisel tekkiv farmakoloogiline sünergism.

Toimemehhanism

Perindopril/Indapamide Teva'ga seotud:

Perindopril/Indapamide Teva kasutamisel tekkiv sünergism on tingitud tema kahe põhikomponendi liituvast antihüpertensiivsest toimest.

Perindopriiliga seotud:

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

Sellest on 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 kroonilise ravi korral ei kaasne sellega soolade ja vee retentsiooni või reflektorset bradükardiat.

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

Perindopriili toime on tingitud selle aktiivsest metaboliidist perindoprilaadist. 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.

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 tiasiid-diureetikumide hulka. Indapamiid pärsib naatriumi reabsorptsiooni neerukoores. Indapamiid suurendab naatriumi ja kloriidide ning vähesel määral ka kaaliumi ja magneesiumi eritumist uriiniga. Selle tulemusena suureneb eritatava uriini hulk ja alaneb vererõhk.

Farmakodünaamilised toimed

Perindopril/Indapamide Teva'ga seotud:

Sõltumata hüpertensiooniga haigete vanusest alandab Perindopril/Indapamide Teva annusest sõltuvalt nii süstoolset kui diastoolset vererõhku nii seisvas kui lamavas asendis. Antihüpertensiivne toime kestab 24 tundi. Vererõhk alaneb vähem 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 koos kasutamisel oli vererõhku alandav toime sünergia tõttu tugevam kui võinuks eeldada nende toimeainete eraldi manustamisel.

Perindopril/Indapamide Teva 2,5 mg/0,625 mg madala annusega kombinatsiooni toimet kardiovaskulaarsele haigestumusele ja suremusele ei ole veel uuritud.

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

PICXEL uuringus randomiseeriti vasaku vatsakese hüpertroofiaga (LVH) hüpertensiivsed patsiendid (eristati vasaku vatsakese massi indeksi (*left ventricular mass index*, LVMI) > 120 g/m² meestel ja > 100 g/m² naistel) üheaastaseks raviks kas perindopriiltertbutüülamiin 2 mg (ekvivalentne 2,5 mg perindopriilarginiiniga või perindopriiltosilaadiga) /indapamiid 0,625 mg gruppi või enalapriili gruppi (10 mg 1 kord ööpäevas). Annus kohandati vastavalt vererõhu kontrollile, kuni 8 mg perindopriiltertbutüülamiin (ekvivalentne 10 mg perindopriilarginiiniga või perindopriiltosilaadiga) ja 2,5 mg indapamiidi või 40 mg enalapriili üks kord ööpäevas. Ainult 34% katsealustest raviti jätkuvalt perindopriiltertbutüülamiin 2 mg (ekvivalentne 2,5 mg perindopriilarginiiniga või perindopriiltosilaadiga) /indapamiid 0,625 mg (*versus* 20% enalapriili 10 mg).

Ravi lõpus vähenes LVMI oluliselt rohkem perindopriil/indapamiid rühmas ($-10,1 \text{ g/m}^2$) võrreldes enalapriili rühmaga ($-1,1 \text{ g/m}^2$) kõigis randomiseeritud patsientkonnas. LVMI muutuse erinevus rühmade vahel oli $-8,3$ (95% CI $(-11,5; -5,0)$, $p < 0,0001$).

LVMI parem toime avaldus suuremate perindopriili/indapamiidi annuste juures, kui on märgitud Perindopril/Indapamide Teva ravimi omaduste kokkuvõttes.

Süstoolse vererõhu hinnanguline rühmadevahelise keskmise erinevus randomiseeritud patsientkonnas oli $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-7,9; -3,7)$, $p < 0,0001$) ja süstoolse vererõhu keskmise erinevus oli vastavalt $-2,3 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-3,6; -0,9)$, $p = 0,0004$), mis näitab et süstoolne/diastoolne vererõhk langes oluliselt rohkem perindopriili/indapamiidi rühmas.

Perindopriiliga seotud:

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

Ühekordse annuse järel tekiv vererõhu langus on tugevaim 4...6 tundi pärast manustamist ja see toime kestab üle 24 tunni.

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

Ravile reageerivatel patsientidel normaliseerub vererõhk pärast 1 kuu kestnud ravimi kasutamist ja see jääb püsima ilma toime nõrgenemiseta.

Ravi katkestamine ei põhjusta tagasilöögi fenomeni.

Perindopriilil on vasodilatatiivne toime ning 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 tiasiid-diureetikumi kombinatsioon vähendab hüpokaleemia riski, mis tekiks juhul, kui kasutataks ainult diureetikumi.

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 ACE-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 monoteerapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste ACE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. ACE-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 ACE-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:

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

Selle ravimi vererõhku alandav toime on proportsionaalne arteriaalse süsteemi elastsuse paranemisele ja totaalse ja perifeerse veresoonte resistentsuse vähenemisele.

Indapamiid vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

Tiasiid-diureetikumi ja tiasiidi tüüpi diureetikumi annuse suurendamisel saavutab nende ravimite vererõhku alandav toime maksimumi, samas sagenevad kõrvaltoimed ja süveneb nende raskus. Kui ravi ei ole efektiivne, ei tohi annust suurendada.

Lisaks on tõestatud, et hüpertensiivsetel patsientidel lühiajalise, keskmise pikkusega ja pikaajalise ravi jooksul indapamiid:

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Perindopril/Indapamide Teva'ga seotud:

Perindopriili ja indapamiidi koos manustamine ei muuda nende ainete farmakokineetilisi omadusi, need on samasugused kui eraldi manustades.

Perindopriiliga seotud:

Perindopriil imendub suukaudse manustamise järgselt kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 1 tunni jooksul. Perindopriili plasma poolväärtusaeg on 1 tund.

Perindopriil on eelravim. 27% manustatud ravimist jõuab vereringesse selle aktiivse metaboliidi perindopriilina. Lisaks aktiivsele perindopriilile tekib veel viis inaktiivset metaboliiti. Perindopriilide maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 3...4 tunni jooksul.

Toit vähendab perindopriili muutmist perindopriilideks, sellest tulenevalt ka biosaadavust, seega tuleks perindopriilarginiini ööpäevane annus manustada hommikuti enne sööki.

Perindopriili annuse ja tema plasma ekspositsiooni vahel on näidatud lineaarset sõltuvust.

Seondumata perindopriilide jaotusruumala on ligikaudu 0,2 l/kg. Perindopriilide plasmavalkudega seonduvus on 20%, peamiselt angiotensiini konverteeriva ensüümiga, kuid see on kontsentratsioonist sõltuv.

Perindopriil eritub uriiniga, mitteseotud fraktsiooni lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 17 tundi, mistõttu püsikontsentratsioon saabub 4 päeva jooksul.

Perindopriilide eritumine on vähenenud eakatel ning samuti südame- või neerupuudulikkusega patsientidel. Neerupuudulikkuse puhul sõltub annuse suurus neerukahjustuse raskusastmest (kreatiini kliirens).

Perindopriilide kliirens dialüüsil on 70 ml/min.

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

Indapamiidiga seotud:

Indapamiid imendub seedetraktist kiiresti ja täielikult.

Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub inimestel ligikaudu 1 tund pärast ravimi suukaudset manustamist. 79% ravimist seondub plasma valkudele.

Poolväärtusaeg on 14 kuni 24 tundi (keskmise 18 tundi). Korduval manustamisel kumulatsiooni ei teki. Põhiliselt eritub inaktiivsete metaboliitidena uriini (70% manustatud annusest) ja roojaga (22%).

Neerupuudulikkusega haigetel ei ole farmakokineetilised näitajad muutunud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Perindopril/Indapamide Teva 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 raviannustest palju suuremad.

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

Suurte annuste puhul vähendas perindopriil isaste rottide viljakust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Naatriumvesinikkarbonaat

Eelželatiniseeritud (maisi)itärklis

Povidoon K30

Magneesiumstearaat (E572)

Tableti kate:

Poü(vinüülalkohol) - osaliselt hüdrolüüsitud (E1203)

Titaandioksiid E171

Makrogool/PEG 3350 (E1521)

Talk (E553b)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

28 kuud.

Pärast avamist kasutada 100 päeva jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida purk tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valged läbipaistmatud PP purgid valge läbipaistmatu PE korgiga, mis sisaldab kuivatusainet ja on varustatud avamiskindla (TE) polüetüleenist voolupiirajaga. Purgis on 30, 60, 90, 90 (3x30) või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

802912

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.11.2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.09.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

jaanuar 2020