

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Perindopril/Indapamide Teva, 10 mg/2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg perindopriiltoosilaati, mis vastab 6,816 mg perindopriilile, konverteeritud *in situ* perindopriilnaatriumiks, ja 2,5 mg indapamiidi.

INN. *Perindoprilum, indapamidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 296,224 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett läbimõõduga ligikaudu 10 mm, mille mõlemad küljed on siledad.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

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

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Üks Perindopril/Indapamide Teva 10 mg/2,5 mg õhukese polümeerikattega tablett üks kord ööpäevas ühekordse annusena, eelistatult hommikul enne sööki.

*Eakad (vt lõik 4.4)*

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

*Neerukahjustus (vt lõik 4.4)*

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

Ravi ajal tuleb sageli määrata kreatiniini ja kaaliumi sisaldust.

*Maksakahjustus (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2)*

Raske maksakahjustuse korral on ravi vastunäidustatud.

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse muutmine vajalik.

### *Lapsed*

Perindopril/Indapamide Teva ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad. Perindopril/Indapamide Teva't ei tohi kasutada lastel ja noorukitel.

### Manustamisviis

Suukaudne

## **4.3 Vastunäidustused**

### *Perindopriiliga seotud:*

- Ülitundlikkus toimeaine või teiste AKE inhibiitorite suhtes
- Anamneesis AKE inhibiitori kasutamisel tekkinud angioödeem (Quincke ödeem) (vt lõik 4.4)
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6)
- Perindopril/Indapamide Teva samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidel (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 ja mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens alla 60 ml/min)
- Hepaatiline entsefalopaatia
- Raske maksakahjustus
- Hüpokaleemia
- Üldjuhul ei ole seda ravimit soovitatav kasutada koos mitteamüütiliste 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 abiainetete suhtes.

Kuna puudub piisav kliiniline kogemus, ei tohi Perindopril/Indapamide Teva't kasutada:

- Dialüüsitavatel patsientidel
- Ravimata dekompenseeritud südamepuudulikkusega patsientidel.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Erihoiatused

#### Perindopriili ja indapamiidiga seotud:

#### *Liitium*

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

#### Perindopriiliga seotud:

#### *Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kaksikblokaad*

On tõendeid, et AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei ole soovitatav kasutada RAAS kaksikblokaadi AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamise (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides sageli ja hoolikalt neerufunktsiooni, elektrolüütide taset ja vererõhku.

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

*Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumi sisaldavad toidulisandid või kaaliumiga soolaasendajad*  
Perindopriili kombinatsioon kaaliumi säästvate ravimite, kaaliumi sisaldavate toidulisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajatega ei ole tavaliselt soovitatav (vt lõik 4.5).

*Neutropeenia/agranulotsütoos/trombotsütopeenia/aneemia*

AKE inhibiitoreid saavatel patsientidel on teatatud neutropeeniast/agranulotsütoosist, trombotsütopeeniast ja aneemiast. Normaalse neerufunktsiooniga ja ilma muude komplikatsioonidega teguritega patsientidel esineb neutropeeniat harva. Perindopriili kasutamisel tuleb kasutada äärmise ettevaatusega vaskulaarse kollageenhaigustega patsientidel, immunosupresseerivat ravi, allopurinooli või prokaiinamiidi saavatel patsientidel või nende komplikatsioonidega tegurite kombinatsiooniga patsientidel, eriti kui patsiendil on eelnevalt neerufunktsiooni kahjustus. Mõnedel sellistel patsientidel on tekkinud tõsised infektsioonid, mis mõnel juhul ei allunud intensiivsele antibiootikumravile. Perindopriili kasutamisel sellistel patsientidel on soovitatav perioodiliselt jälgida vere valgeliblede hulka ja patsiente peab juhendama, et nad teataksid igast infektsioonile viitavast tunnusest (nt kurguvalu, palavik) (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

*Ülitundlikkus/angioödeem*

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga, kaasa arvatud perindopriiliga ravitud patsientidel on harva teatatud näopiirkonna, jäsemete, huulte, keele, glottise ja/või kõri angioödeemist (vt lõik 4.8). See võib tekkida ravi käigus igal ajal. Sel juhul tuleb perindopriili kasutamine kohe lõpetada ja alustada asjakohast jälgimist, mida jätkatakse kuni sümptomite täieliku taandumiseni, enne kui patsiendi võib koju lubada. Kui turse haarab ainult näopiirkonda ja huuli, laheneb seisund üldiselt ilma ravita, ehkki sümptomite leevendamisel on abi olnud antihistamiinikumidest.

Kõritursegaga seotud angioödeem võib osutada fataalseks. Kui angioödeem haarab keele, glottise või kõri (kohad, kus see võib tõenäoliselt tekitada hingamisteede sulgust), tuleb viivitamatult anda esmaabi, mis seisneb subkutaanse adrenaliinilahuse 1:1000 (0,3 ml kuni 0,5 ml) süstimises ja/või patsiendi hingamisteede vabana hoidmises.

Võrreldes muu nahavärviga inimestega esineb mustanahalistel patsientidel AKE inhibiitorite kasutamisel angioödeemi sagedamini.

Patsientidel, kellel on anamneesis angioödeem, mis ei olnud seotud AKE inhibiitori manustamisega, võib AKE inhibiitorit kasutades olla suurem risk 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 näo angioödeemi ja C-1 esteraasi tase oli normaalne. Angioödeem diagnoositi kõhu kompuutertomograafia, ultraheli või kirurgilise operatsiooni käigus ning sümptomid kadusid pärast AKE inhibiitori kasutamise lõpetamist. AKE inhibiitorit kasutava patsiendi kõhuvalu diferentsiaaldiagnoosis tuleb arvestada võimaliku intestinaalse angioödeemiga.

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 teateid püsivatest eluohtlikest anafülaktoidsetest reaktsioonidest patsientidel, kes said AKE inhibiitori ravi ajal desensibiliseerivat ravi kiletiivaliste (mesilaste, herilaste) mürgiga. Allergilistel desensibiliseerivat ravi saavatel patsientidel peab AKE inhibiitoreid kasutama ettevaatusega. Tuleb vältida ravimi kasutamist immunoteraapia ajal mürgiga. Reaktsioone saab siiski vältida AKE inhibiitorite ajutise ärajätmisega vähemalt 24 tundi enne desensibiliseerivat ravi.

#### *Anafülaktoidsed reaktsioonid LDL-afereesi ajal*

Harva on AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel, kes said madala tihedusega lipoproteiin (LDL) afereesi dekstraansulfaadiga, protseduuri ajal esinenud eluohtlike anafülaktoidseid reaktsioone. Nende reaktsioonide ärahoidmiseks peatati ajutiselt AKE inhibiitori manustamine enne igakordset afereesi.

#### *Hemodialüüsi patsiendid*

Anafülaktoidsetest reaktsioonidest on teatatud patsientidel, kes on saanud dialüüsi *high-flux* filtriga (nt AN 69) dialüsaatoriga ning kes samal ajal said ravi AKE inhibiitoriga. Selliste patsientide puhul peab kaaluma teist tüüpi dialüüsifiltrite või teise klassi kuuluva antihüpertensiivse ravimi kasutamist.

#### *Rasedus*

Raseduse ajal ei tohi alustada ravi AKE inhibiitoritega. Juhul, kui ravi jätkamist AKE inhibiitoriga ei peeta tingimata vajalikuks, peavad patsiendid, kes planeerivad rasedust, kasutama alternatiivset antihüpertensiivset ravi, millel on tõestatud ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal. Kui patsiendil diagnoositakse rasedus, tuleb ravi AKE inhibiitoriga kohe katkestada ja vajadusel alustada sobivat alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

#### Indapamiidiga seotud:

##### *Maksaentsefalopaatia*

Maksafunktsiooni kahjustuse korral võivad tiasiiddiureetikumid ja tiasiidisarnased diureetikumid põhjustada hepaatilist entsefalopaatiat. Selle tekkimisel tuleb diureetikumi manustamine otsekohe katkestada.

##### *Valgustundlikkus*

Seoses tiasiidide ja tiasiidisarnaste diureetikumide kasutamisega on teatatud valgustundlikkuse reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Valgustundlikkuse reaktsiooni tekkimisel ravi ajal on soovitatav ravi lõpetada. Kui diureetikumi manustamine on siiski vajalik, on soovitatav kaitsta katmata kehaosad päikese või kunstliku UVA-kiirguse eest.

#### Ettevaatusabinõud ravimi kasutamisel

#### Perindopriili ja indapamiidiga seotud:

##### *Neerukahjustus*

Raske ja mõõduka neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens < 60 ml/min) on ravi vastunäidustatud. Teadaoleva neerukahjustusega sellistel 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 (kaks nädalat pärast ravi alustamist ja seejärel iga kahe kuu järel). Neerupuudulikkusest on peamiselt teatatud raske südamepuudulikkusega või olemasoleva neerupuudulikkusega, sh neeruarteri stenoosiga patsientidel.

Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada bilateraalse neeruarteri stenoosiga või ainsa funktsioneeriva neeruga patsientidel.

### *Hüpotensioon ning vee ja elektrolüütide sisalduse vähenemine*

Kaasuva hüponatreemia korral (eeskätt neeruarteri stenoosiga isikutel) on suurem risk järsu hüpotensiooni tekkeks. Seetõttu tuleb regulaarselt kontrollida kliinilisi nähte, mis viitavad vee ja elektrolüütide sisalduse vähenemisele, mis võivad tekkida näiteks kaasuvate oksendamise või kõhulahtisuse episoodide ajal. Sellistel patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida elektrolüütide sisaldust plasmas.

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

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

### *Kaaliumisisaldus*

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

### Perindopriiliga seotud:

#### *Köha*

AKE inhibiitorite kasutamisel on teatatud kuivast köhast. Köha on püsiv ning kaob ravi katkestamisel. Selle sümptomi esinemisel tuleb kaaluda iatrogeenset etioloogiat. Kui siiski eelistatakse jätkata ravi angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga, võib seda kaaluda.

#### *Lapsed*

Perindopriili (monoteraapiana või kombinatsioonravis) efektiivsus ja talutavus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud.

### *Arteriaalse hüpotensiooni ja/või neerupuudulikkuse risk (südamepuudulikkuse, vee ja elektrolüütide sisalduse vähenemise jne korral)*

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi märgatavat stimuleerimist on eeskätt 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 kulgeva maksatsirroosi korral.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor võib selle süsteemi blokeerida ning põhjustada (eriti esimese annuse manustamisel ning esimesel paaril ravinädalal) vererõhu järsku langust ja/või kreatiniini sisalduse suurenemist plasmas, mis viitab funktsionaalsele neerupuudulikkusele. Selle algus võib küll harva olla äge ning tekkeage võib olla erinev.

Sellistel juhtudel tuleb ravi alustada väiksemate annustega ning ravi käigus annuseid suurendada.

#### *Eakad*

Enne ravi alustamist tuleb kontrollida neerufunktsiooni ja määrata kaaliumisisaldus plasmas. Järsu hüpotensiooni vältimiseks peavad algannusele järgnevad annused olema kohandatud vastavalt vererõhu vastusele, seda eriti vee ja elektrolüütide sisalduse vähenemise korral.

#### *Ateroskleroos*

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

#### *Renovaskulaarne hüpertensioon*

Renovaskulaarse hüpertensiooni ravi on revaskulariseerimine. Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoreid võib kasutada renovaskulaarse hüpertensiooniga revaskulariseerivat operatsiooni ootavatel patsientidel või nendel, kellel operatsiooni ei ole võimalik teha.

Ravi Perindopril/Indapamide Teva'ga ei ole sobiv patsientidele, kellel on või kahtlustatakse neeruarteri stenoosi, sest sellisel juhul tuleb ravi alustada haiglas Perindopril/Indapamide Teva annustest väiksemate annustega.

### *Südamepuudulikkus/raske südamepuudulikkus*

Ravi 10 mg/2,5 mg Perindopril/Indapamide Teva'ga ei ole sobiv raske (IV aste) südamepuudulikkusega patsientidele, sest ravi tuleb alustada arsti järelevalve all ja väiksema algannusega. Hüpertensiooniga koronaarpuudulikkusega patsientidel ei tohi lõpetada ravi beeta-adrenoblokaatoritega – AKE inhibiitorit tuleb manustada lisaks beeta-adrenoblokaatorile.

### *Diabeediga patsiendid*

Ravi 10 mg/2,5 mg Perindopril/Indapamide Teva'ga ei ole sobiv insuliinsõltuva diabeediga patsientidele (kalduvus kaaliumisisalduse spontaanseks suurenemiseks), sest ravi tuleb alustada arsti järelevalve all ja väiksema algannusega.

Diabeediga patsientidel, kes on eelnevalt saanud ravi suukaudsete diabeediravimite või insuliiniga, tuleb hoolikalt jälgida glükoosisisaldust, eeskätt AKE inhibiitori kasutamise esimesel kuul (vt lõik 4.5).

### *Etnilised erisused*

Nagu teistegi AKE inhibiitorite puhul, näib perindopriili vererõhku langetav toime olevat mustanahalistel väiksem kui teistel. Võimalikuks põhjuseks on ilmselt madala reniinitaseme suurem levimus mustanahaliste hüpertensiooniga patsientide populatsioonis.

### *Kirurgia/anesteesia*

AKE inhibiitorid võivad anesteesia ajal põhjustada hüpotensiooni, eriti juhul kui manustatud 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 ettevaatusega.

### *Maksapuudulikkus*

Harva on AKE inhibiitorite kasutamisel täheldatud sündroomi, mis algab kolestaatilisest ikterusest ja viib fulminantse maksanekroosi tekkeni ning (mõnikord) surmani. Selle sündroomi mehhanism on ebaselge. Patsientidel, kes saavad AKE inhibiitoreid ja kellel tekib ikterus või maksaensüümide aktiivsuse märkimisväärne suurenemine, tuleb ravi AKE inhibiitoriga lõpetada ja nad tuleb jätta arstliku järelevalve alla (vt lõik 4.8).

### *Seerumi kaaliumisisaldus*

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 kaaliumiliseid (sealhulgas soolaasendajaid), kaaliumi säästvaid diureetikume, trimetoprimi või kotrimoksaasooli, mida tuntakse ka trimetoprimi/sulfametoksasoolina ja eriti aldosterooni antagonistide või angiotensiini retseptorite blokaatoreid. AKE inhibiitoreid kasutavatel patsientidel tuleb kaaliumi säästvaid diureetikume ja angiotensiini retseptori blokaatoreid 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 ning regulaarselt ravi ajal. Naatriumisisalduse vähenemine võib algselt olla asümptomaatiline, mistõttu on vajalik regulaarne kontroll. Naatriumisisaldust tuleb sagedamini määrata eakatel ja maksatsirroosiga patsientidel (vt lõigud 4.8 ja 4.9). Ravi diureetikumidega võib põhjustada hüponatreemiat, mis võib mõnikord viia

väga tõsiste tagajärgedeni. Hüponatreemia koos hüповoleemiaga võib olla dehüdratsiooni ja ortostaatilise hüpotensiooni põhjuseks. Samaaegne kloriidioonide kaotus võib viia sekundaarse kompensatoorse metaboolse alkaloosini: selle kõrvaltoime esinemissagedus ja raskusaste on väikesed.

#### *Kaaliumisisaldus*

Kaaliumisisalduse vähenemine ja hüpokaleemia on tiasiiddiureetikumide ja nendega sarnaste diureetikumide kasutamisel suurimaks ohuks.

Kaaliumisisalduse langust (< 3,4 mmol/l) tuleb vältida mõnede riskirühmade patsientidel, nagu eakad ja/või alatoitumuses patsiendid, olenemata sellest, kas nad võtavad mitut ravimit või mitte; tursete ja astsiidiga maksatsirroosi patsiendid; koronaarhaiguse ja südamepuudulikkusega patsiendid. Sellistel juhtudel suurendab hüpokaleemia südameglükosiidide kardiotoxilisust ja südame rütmihäirete riski. Riskirühma kuuluvad ka kaasasündinud või iatrogenese QT-intervalli pikenedamisega isikud.

Hüpokaleemia on bradükardia korral raskeid rütmihäireid (eriti *torsade de pointes*) soodustavaks teguriks, mis võib lõppeda surmaga.

Kõigil juhtudel on vajalik sagedasem kaaliumisisalduse määramine. Esimest korda tuleb kaaliumisisaldus 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 kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringut ravi katkestada.

#### *Vereglükoos*

Glükoosisalduse määramine on oluline diabeediga patsientidel, eriti juhul kui kaasneb madal kaaliumisisaldus.

#### *Kusihape*

Hüperurikeemiaga patsientidel võib olla suurenenud soodumus podagrahoogude tekkeks.

#### *Neerufunktsioon ja diureetikumid*

Tiasiiddiureetikumid ja tiasiidisarnased diureetikumid toimivad täie efektiivsusega ainult juhul, kui neerufunktsioon on normaalne või vaid kergelt kahjustatud (täiskasvanutel kreatiniini sisaldus vähem kui ligikaudu 25 mg/l, st 220 mikromol/l). Eakatel patsientidel tuleb plasma kreatiniini sisalduse tõlgendamist kohandada vanuse, kehakaalu ja sooga vastavalt Cockrofti valemile:

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

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 tekkiv hüповoleemia glomerulaarfiltratsiooni vähenemist. See võib põhjustada urea ja kreatiniini sisalduse suurenemist veres. Selline mööduv funktsionaalne neerupuudulikkus ei oma tagajärgi normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kuid võib siiski halvendada olemasolevat neerukahjustust.

#### *Sportlased*

Sportlased peavad tähele panema, et see ravim sisaldab toimeainet, mis võib dopingukontrollis anda positiivse tulemuse.

#### *Äge müoopia ja sekundaarne suletudnurga glaukoom*

Sulfoonamiidid või sulfoonamiidi derivaadid on ravimid, mis võivad põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tagajärjel kujuneb mööduv müoopia ja äge suletudnurga glaukoom. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada püsivat pimedaks jäämist. Esmane ravivõte on lõpetada ravi

nii kiiresti kui võimalik. Kui silma siserõhk vajab endiselt ravi, tuleb kaaluda kohest medikamentoosset või kirurgilist ravi. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskitegurite hulka võib kuuluda allergia sulfoonamiidide või penitsilliinide suhtes patsiendi anamneesis.

#### 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 tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Perindopriili ja indapamiidi ühised koostoimed:

#### *Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav:*

Liitium: liitiumi ja AKE inhibiitori samaaegsel kasutamisel on teatatud seerumi liitiumikontsentratsiooni ja toksilisuse pöörduvast suurenemisest. Perindopriili ja indapamiidi kombinatsiooni kasutamine koos liitiumiga ei ole soovitatav, kuid juhul kui taoline kombinatsioon on vajalik, tuleb hoolikalt jälgida seerumi liitiumisisaldust (vt lõik 4.4).

#### *Samaaegne kasutamine nõuab erilist ettevaatust:*

- Baklofeen: antihüpertensiivse toime tugevnemine. Jälgida vererõhku ning vajadusel kohandada antihüpertensiivse ravimi annust.

- Mittesteroidsed põletikuvastased ained (**MSPVA-d**, sh atsetüülsalitsüülhape  $\geq 3$  g ööpäevas): AKE inhibiitorite manustamisel samaaegselt mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (nt atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastased raviskeemid, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võib väheneda hüpertensioonivastane toime. MSPVA-de ja AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine võib suurendada riski neerufunktsiooni halvenemiseks (sh võimalik äge neerupuudulikkus) ja seerumi kaaliumisisalduse tõusuks (eriti olemasoleva neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel). Seda kombinatsiooni tuleb manustada ettevaatusega, eriti eakate puhul. Patsiendid peavad olema hästi hüdreeritud ja kombinatsioonravi alguses ning edaspidi perioodiliselt tuleb jälgida neerufunktsiooni.

#### *Samaaegne kasutamine nõuab mõningast ettevaatust:*

- Imipramiini sarnased antidepressandid (tritsüklilised), neuroleptikumid: antihüpertensiivse toime tugevnemine, ortostaatilise hüpotensiooni suurenenud risk (aditiivne toime).

### Perindopriiliga seotud:

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

### **Hüperkaleemiat indutseerivad ravimid**

Mõned ravimid või ravimirühmad võivad suurendada hüperkaleemia esinemissagedust: aliskireen, kaaliumisoolad, kaaliumi säästvad diureetikumid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptorite antagonistid, MSPVA-d, hepariinid, immunosuppressandid, nagu tsüklosporiin või takroliimus, trimetoprim. Kombinatsioonid nende ravimitega suurendavad hüperkaleemia riski.



*Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3):*

- Aliskireen: diabeediga või neerukahjustusega patsientidel suureneb hüperkaleemia, neerufunktsiooni halvenemise ja kardiovaskulaarse haigestumuse ning suremuse risk.

- Ravimid, mis suurendavad angioödeemi 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 ratsekadotriili, mTOR'i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga võib suurendada angioödeemi riski (vt lõik 4.4).

*Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav:*

- Aliskireen: ka patsientidel, kellel ei ole diabeeti või neerukahjustust, suureneb hüperkaleemia, neerufunktsiooni halvenemise ja kardiovaskulaarse haigestumuse ning suremuse risk (vt lõik 4.4).

- Samaaegne ravi AKE inhibiitori ja angiotensiini retseptori antagonistiga: kirjanduse andmetel on teatatud, et patsientidel, kellel on diagnoositud ateroskleroosiline haigus, südamepuudulikkus või suhkurtõbi koos lõpporganpuudulikkusega, kaasneb AKE inhibiitori ja angiotensiini retseptorite antagonistide kombinatsiooniraviga hüpotensiooni, süngoobi, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni halvenemise (kaasa arvatud äge neerupuudulikkus) sagenemine võrreldes

reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimeaine monoteraapiaga. Kaksikblokaad (st AKE inhibiitori kombinatsioon angiotensiin II retseptori antagonistiga) peab piirduma individuaalsete üksikjuhtumitega neerufunktsiooni, kaaliumitaseme ja vererõhu hoolika jälgimise all (vt lõik 4.4).

- Estramustiin: kõrvaltoimete, nt angioneurootilise ödeemi (angioödeem) sagenemise risk.

- 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, triamtereen 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.

*Samaaegne kasutamine nõuab erilist ettevaatust:*

- Antidiabeetilised ravimid (insuliin, suukaudsed hüpopglükeemilised ained): epidemioloogilistes uuringutes on näidatud, et AKE inhibiitorite ja diabeediravimite (insuliinid, suukaudsed hüpopglükeemilised ained) samaaegne kasutamine võib tugevdada vere glükoositaset alandavat toimet koos hüpopglükeemia riskiga. See tekib tõenäolisemalt kombineeritud ravi esimestel nädalatel ning neerukahjustusega patsientidel.

- Kaaliumi mittesäästvad diureetikumid: diureetikumravi saavad patsiendid, eriti need, kellel on veremahu langus ja/või soolade defitsiit, võivad kogeda vererõhu liigset langust pärast AKE inhibiitoriga ravi alustamist. Hüpotensiivsete toimete võimalikkust saab vähendada, jättes ära diureetikumi, suurendades veremahtu või soolade tarbimist enne ravi alustamist perindopriili väikeste ja ajapikku suurenevate annustega.

*Arteriaalse hüpertensiooni korral*, kui varasem diureetiline ravi võis põhjustada soolade/veremahu defitsiiti, tuleb kas diureetikum ära jätta enne AKE inhibiitoriga ravi alustamist, sel juhul võib hiljem taas alustada kaaliumi mittesäästva diureetikumi manustamist; või siis tuleb ravi AKE inhibiitoriga alustada väikeste annustega, mida tasapisi suurendatakse.

*Diureetikumravi saavatel südame paispuudulikkusega patsientidel* tuleb ravi AKE inhibiitoriga alustada väga väikeste annustega, võimalusel pärast samaaegselt kasutatava kaaliumi mittesäästva diureetikumi annuse vähendamist.

Kõigil juhtudel tuleb AKE inhibiitori esimeste ravinädalate jooksul jälgida neerufunktsiooni (kreatiniini tase).

- Kaaliumi säästvad diureetikumid (eplerenoon, spironolaktoon): eplerenooni või spironolaktooni annused vahemikus 12,5 mg kuni 50 mg ööpäevas koos AKE inhibiitori väikese annusega:

II kuni IV klassi südamepuudulikkuse (NYHA) ravi, kui väljutusmaht on < 40% ning varasemalt AKE inhibiitorite ja lingudiureetikumidega ravitud juhtudel esineb hüperkaleemia risk, mis võib olla potentsiaalselt letaalne, eeskätt juhtudel, kui ei peeta kinni sellise kombinatsiooni määramisel kehtivatest soovistest.

Enne kombinatsioonravi alustamist tuleb kontrollida, et patsiendil ei oleks hüperkaleemiat ega neerukahjustust.

Soovitatav on hoolikas jälgimine kaleemia ja kreatineemia suhtes esimesel ravikuul üks kord nädalas ja edaspidi üks kord kuus.

#### *Samaaegne kasutamine nõuab mõningast ettevaatust:*

- Antihüpertensiivsed ained ja vasodilataatorid: nende ainete samaaegne kasutamine võib tugevdada perindopriili hüpotensiivset toimet. Samaaegne kasutamine nitroglütseriini ja teiste nitraatidega või teiste vasodilataatoritega võib veelgi langetada vererõhku.

- Allopurinool, tsütostaatikumid või immunosuppressandid, süsteemselt kasutatavad kortikosteroidid või prokaiinamiidid: samaaegne manustamine AKE inhibiitoritega võib suurendada leukopeenia tekkeriski (vt lõik 4.4).

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

- Gliptiinid (linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin): patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi AKE inhibiitoriga, on suurenenud risk angioödeemi tekkeks, mis tuleneb dipeptidüülpeptidaas IV (DPP-IV) vähenenud aktiivsusest gliptiini toimet.

- Sümpatomimeetikumid: sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitorite hüpertensioonivastast toimet.

- Kuld: harva on teatatud nitritoidreaktsioonidest (sümptomiteks on näo punetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon) patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi süstitava kullapreparaadiga (naatriumaurotiomalaat) ja AKE inhibiitoriga, k.a perindopriiliga.

- Kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool): samaaegselt kotrimoksasooli (trimetoprim/sulfametoksasool) kasutataval patsientidel võib suurened hüperkaleemia tekkimise risk (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.

#### Indapamiidiga seotud:

##### *Samaaegne kasutamine nõuab erilist ettevaatust:*

- Ravimid, mis põhjustavad *torsade de pointes*'i: hüpokaleemia riski tõttu tuleb indapamiidi manustada ettevaatusega koos ravimitega, mis võivad indutseerida *torsade de pointes*'i, nagu 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); 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 kaaliumitaseme tekkeks (aditiivne toime). Kaaliumi sisalduse jälgimine ja vajadusel korrigeerimine. Erilist ettevaatust on vaja juhtudel, kui kasutatakse südameglükosiide. Kasutada tuleb mitteosmootse toimega lahtisteid.

- Südameglükosiidid: madala kaaliumitaseme korral on suurem risk südameglükosiidide toksiliste kõrvaltoimete tekkeks. Tuleb mõõta kaaliumitaset ja jälgida EKG-d. Vajadusel korrigeerida ravi.

##### *Samaaegne kasutamine nõuab mõningast ettevaatust:*

- Kaaliumi säästvad diureetikumid (amiloriid, spironolaktoon, triamtereen): ehkki ratsionaalsed kombinatsioonid on mõnede patsientide puhul kasulikud, on siiski võimalik hüperkaleemia või

hüperkaleemia teke (eeskätt neerupuudulikkuse või suhkurtõvega patsientidel). Tuleb jälgida kaaliumisisaldust plasmas ja EKG-d ning vajadusel raviskeem üle vaadata.

- Metformiin: diureetikumidest ja eriti just lingudiureetikumidest tingitud funktsionaalse 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 poolt põhjustatud dehüdratsiooni korral on suurenenud risk 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 suurenedada.

- Tsüklosporiin, takroliimus: risk kreatiniini sisalduse suurenemiseks (ilma et muutuks tsüklosporiinisaldus) esineb ka siis, kui organismis ei ole soolade ja vedelike puudust.

- Kortikosteroidid, tetrakosaktiid (süsteemne manustamine): antihüpertensiivse toime nõrgenemine (kortikosteroididest põhjustatud soola ja vee retentsioon).

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

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 vastunäidustatud.

Perindopril/Indapamide Teva kasutamine on vastunäidustatud imetamise ajal. Arvestades ravi vajalikkust emale, tuleb imetamine kas lõpetada või katkestada Perindopril/Indapamide Teva 10 mg/2,5 mg kasutamine.

##### Rasedus

*Perindopriiliga seotud:*

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

Epidemioloogiline tõendusmaterjal AKE inhibiitorite teratogeensuse riski kohta raseduse esimesel trimestril kasutamisel ei ole lõplik; siiski ei saa väikest riski suurenemist välistada. Juhul kui ravi jätkamist AKE inhibiitoritega ei peeta tingimata vajalikuks, peab patsiendid, kes planeerivad rasedust, viima üle alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on tõestatud ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal. Kui patsiendil diagnoositakse rasedus, siis tuleb ravi AKE inhibiitoritega kohe katkestada ja vajadusel alustada sobiva alternatiivse raviga.

AKE inhibiitori kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril indutseerib teadaolevalt inimloote toksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise aeglustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui AKE inhibiitorit on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, siis on soovitatav ultraheliga kontrollida loote neerufunktsiooni ja koljut.

Imikuid, kelle emad on kasutanud AKE inhibiitoreid, peab hoolikalt jälgima hüpotensiooni 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). Tiasiidide pikaajaline kasutamine raseduse kolmanda trimestri ajal võib põhjustada emal veremahu vähenemist, samuti verevoolu vähenemist platsentasse, mistõttu võib lootel tekkida hapnikupuudus ja kasvupeetus.

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

Ettevaatusena on parem vältida indapamiidi kasutamist raseduse ajal.

### Imetamine

Perindopril/Indapamide Teva on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal.

#### *Perindopriiliga seotud:*

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

#### *Indapamiidiga seotud:*

Indapamiidi/metaboliitide eritumise kohta rinnapiima ei ole piisavalt teavet. Võib ilmnedä ülitundlikkus sulfoonamiidide derivaatide suhtes või hüpokaleemia. Riski vastsündinule/imikule ei saa välistada.

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

Indapamiid on vastunäidustatud imetamise ajal.

### Fertiilsus

#### *Ühine perindopriilile ja indapamiidile:*

Reproduktsoonitoksilisuse uuringud ei näita kahjulikku toimet emaste ja isaste rottide viljakusele (vt lõik 5.3). Puudub eeldatav toime inimese viljakusele.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

Kumbki kahest toimeainest, eraldi ega ka kombineeritud Perindopril/Indapamide Teva, ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, kuid mõnedel patsientidel võivad vererõhu languse tõttu tekkida individuaalsed reaktsioonid, seda eriti ravi algul või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega.

Selle tulemusena võib häiruda autojuhtimise või masinate käsitsemise võime.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Perindopriili manustamine pärsib reniini-angiotensiini-aldosterooni telge ja kaldub vähendama indapamiidist tingitud kaaliumikadu. Kuuel protsendil perindopriil/indapamiidiga ravitud patsientidest tekib hüpokaleemia (kaaliumisisaldus < 3,4 mmol/l).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed, mida täheldati ravimi kasutamisel, olid järgmised:

- perindopriiliga seotud: pearinglus, peavalu, paresteesia, düsgeusia, nägemishäired, peapööritus, tinnitus, hüpotensioon, kõha, düspnoe, kõhuvalu, kõhukinnisus, düspepsia, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kihelus, lööve, lihaskrambid ja asteenia.
- indapamiidiga seotud: ülitundlikkusreaktsioonid, peamiselt dermatoloogilised, isikutel, kellel on soodumus allergilistele ja astmaatilistele reaktsioonidele ning makulopapuloosne lööve.

### b. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevaid kõrvaltoimeid täheldati kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgsel kasutamisel. Need on liigitatud esinemissageduse alusel:

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	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus	
		Perindopriil	Indapamiid
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	Riniit	Väga harv	-
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	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	
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	Ülitundlikkus (reaktsioonid, peamiselt dermatoloogilised, isikutel, kellel on soodumus allergiliste ja astmaatiliste reaktsioonide tekkeks)	-	Sage
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	Hüpoplükeemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	Aeg-ajalt*	-
	Hüperkaleemia, mis on pöörduv ravi lõpetamisel (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt*	-
	Hüponatreemia (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt*	Teadmata
	Hüperkaltseemia	-	Väga harv
	Kaaliumi puudus koos hüpokaleemiaga, eriti tõsine teatud kõrge riskiga patsiendirühmades (vt lõik 4.4)	-	Teadmata
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Meeleolu muutused	Aeg-ajalt	-
	Unehäired	Aeg-ajalt	-
	Segasus	Väga harv	-
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Pearinglus	Sage	-
	Peavalu	Sage	Harv
	Paresteesia	Sage	Harv
	Düsgeusia	Sage	-
	Somnolentsus	Aeg-ajalt*	-
	Sünkoop	Aeg-ajalt*	Teadmata
	Insult, võimalik et sekundaarselt liigsele hüpotensioonile kõrge riskiga patsientidel (vt lõik 4.4)	Väga harv	-
Võimalik hepaatilise entsefalopaatia algstaadium maksapuudulikkuse korral (vt lõigud 4.3 ja 4.4)	-	Teadmata	
<b>Silma kahjustused</b>	Nägemishäire	Sage	Teadmata
	Müoopia (vt lõik 4.4)	-	Teadmata
	Hägune nägemine	-	Teadmata
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	Peapööritus	Sage	Harv
	Tinnitus	Sage	-
<b>Südame häired</b>	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt*	-
	Tahhükardia	Aeg-ajalt*	-
	Stenokardia (vt lõik 4.4)	Väga harv	-
	Arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia, kodade fibrillatsioon)	Väga harv	Väga harv
	Müokardi infarkt, võimalik et sekundaarselt liigsele hüpotensioonile kõrge riskiga patsientidel (vt lõik 4.4)	Väga harv	-
	<i>Torsade de pointes</i> (potentsiaalselt	-	Teadmata

	surmaga lõppev) (vt lõigud 4.4 ja 4.5)		
<b>Vaskulaarsed häired</b>	Hüpotensioon (ja hüpotensiooniga seotud toimed) (vt lõik 4.4)	Sage	Väga harv
	Vaskuliit	Aeg-ajalt*	-
	Raynaud' fenomen	Teadmata	-
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	Kõha (vt lõik 4.4)	Sage	-
	Düspnoe	Sage	-
	Bronhospasm	Aeg-ajalt	-
	Eosinofiilne pneumoonia	Väga harv	-
<b>Seedetrakti häired</b>	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
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Hepatiit (vt lõik 4.4)	Väga harv	Teadmata
	Maksafunktsiooni kõrvalekalle	-	Väga harv
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Kihelus	Sage	-
	Lööve	Sage	-
	Makulopapuloosne lööve	-	Sage
	Urtikaaria (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt	Väga harv
	Angioödem (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt	Väga harv
	Purpur	-	Aeg-ajalt
	Hüperhidroos	Aeg-ajalt	-
	Valgustundlikkusreaktsioon	Aeg-ajalt*	Teadmata
	Pemfigoid	Aeg-ajalt*	-
	Multiformne erüteem	Väga harv	-
	Toksiline epidermise nekrolüüs	-	Väga harv
	Stevensi-Johnsoni sündroom	-	Väga harv
	Psoriaasi ägenemine	Harv	-
	<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	Lihaskrambid	Sage
Olemasoleva akuutse dissemineeritud erütematoosse luupuse võimalik ägenemine		-	Teadmata
Artralgia		Aeg-ajalt*	-
Müalgia		Aeg-ajalt*	-
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	Neerupuudulikkus	Aeg-ajalt*	-
	Äge neerupuudulikkus	Väga harv	Väga harv
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	Erektsioonihäire	Aeg-ajalt	-
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Asteenia	Sage	-
	Valu rinnus	Aeg-ajalt*	-
	Halb enesetunne	Aeg-ajalt*	-
	Perifeersed tursed	Aeg-ajalt*	-
	Püreeksia	Aeg-ajalt*	-
	Väsimus	-	Harv

<b>Uuringud</b>	Vere urea sisalduse tõus	Aeg-ajalt*	-
	Vere kreatiniini sisalduse tõus	Aeg-ajalt*	-
	Vere bilirubiini sisalduse tõus	Harv	-
	Maksaensüümide aktiivsuse tõus	Harv	Teadmata
	Hemoglobiini langus ja hematokriti vähenemine (vt lõik 4.4)	Väga harv	-
	Vere glükoositaseme tõus	-	Teadmata
	Vere kusihahe sisalduse tõus	-	Teadmata
	QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	-	Teadmata
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>	Kukkumised	Aeg-ajalt*	-

\* Spontaanteedes registreeritud kõrvaltoimete esinemissagedus on välja arvatud kliiniliste uuringute järgi.

#### 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

##### Sümptomid

Kõige tõenäolisem kõrvaltoime ravimi üleannustamisel on hüpotensioon, mis võib mõnikord esineda koos iivelduse, oksendamise, krampide, peeringluse, unisuse, vaimse segasuse, anuuriani progresseeruda võiva oliguuriaga (hüpovoleemiast tingitud). Võivad esineda ka soolade ja vee tasakaalu häired (madal naatriumi- ja kaaliumisisaldus).

##### Ravi

Esimeseks ravivõtteks peab olema sissevõetud ravimi kiire organismist eemaldamine maoloputuse ja/või aktiivsõe preparaatide manustamise teel. Seejärel tuleb spetsiaalses ravikeskuses püüda taastada vedeliku ja elektrolüütide tasakaal kuni normaliseerumiseni.

Kui tekib märkimisväärne hüpotensioon, tuleb patsient paigutada lamavasse asendisse, pea allapoole. Vajadusel tuleb manustada intravenoosselt isotoonilist naatriumkloriidi lahust või kasutada mõnda teist meetodit veremahu taastamiseks.

Perindopriilaat, perindopriili aktiivne vorm, on eemaldatav dialüüsi teel (vt lõik 5.2).

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: perindopriil ja diureetikumid; ATC-kood: C09BA04

Perindopriil/Indapamide Teva on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori, perindopriiltosilaatsoola, ja klorosulfamouülide klassi kuuluva diureetikumi, indapamiidi, kombinatsioon. Selle ravimi farmakoloogilised omadused tulenevad kummagi toimeaine omadustest eraldi ning neile lisandub kahe toimeaine kombineerimisel tekkiv farmakoloogiline sünergism.

#### Toimemehhanism

##### *Perindopriiliga seotud:*

Perindopriil on angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitor. Selle ensüümi toimel konverteeritakse angiotensiin I vasokonstriktorsete omadustega angiotensiin II-ks. Lisaks stimuleerib

perindopriil neerupealistes aldosterooni sekretsiooni ja soodustab vasodilatatiivse toimega bradükiniini lagunemist inaktiivseteks heptapeptiidideks.

Selle tagajärjel:

- väheneb aldosterooni sekretsioon;
- tõuseb plasma reniini aktiivsus, mis on tingitud sellest, et aldosteroon ei edasta enam negatiivse tagasiside signaale;
- väheneb totaalne perifeerne vastupanu. See toime on väljendunud lihaste ja neerude veresoonkonnas ning kroonilise ravi korral ei kaasne sellega soolade ja vee retentsiooni ega reflektorset tahhükardiat. Perindopriili antihüpertensiivne toime on olemas ka nendel patsientidel, kellel reniini sisaldus on madal või normis.

Perindopriili toime on tingitud aktiivsest metaboliidist perindopriilaadist. Teised metaboliidid on inaktiivsed.

Perindopriil vähendab südame töökoormust:

- 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:

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

Koormustestide tulemused paranesid samuti.

*Indapamiidiga seotud:*

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

#### Farmakodünaamilised toimed

*Perindopril/Indapamide Teva 'ga seotud:*

Sõltumata hüpertensioonipatsientide vanusest langetab Perindopril/Indapamide Teva annusest sõltuvalt nii süstoolset kui diastoolset vererõhku nii seisvas kui lamavas asendis patsientidel.

Multitsentrilises randomiseeritud topeltpimedas aktiivse kontrolliga uuringus (PICXEL) hinnati ehk hokardiograafia abil perindopriili/indapamiidi kombinatsiooni toimet vasaku vatsakese hüpertroofiale (LVH) võrreldes enalapriili monoterapiaga.

PICXEL uuringus randomiseeriti vasaku vatsakese hüpertroofiaga (LVH) hüpertensiivsed patsiendid (eristati vasaku vatsakese massi indeksi (*left ventricular mass index*, LVMI)  $> 120 \text{ g/m}^2$  meestel ja  $> 100 \text{ g/m}^2$  naistel) üheaastaseks raviks kas perindopriiltertbutüülamiin 2 mg (vastab 2,5 mg perindopriilarginiinile või perindopriiltosilaadile)/indapamiid 0,625 mg gruppi või enalapriili gruppi (10 mg 1 kord ööpäevas). Annus kohandati vastavalt vererõhu kontrollile kuni 8 mg perindopriiltertbutüülamiinini (vastab 10 mg perindopriilarginiinile või perindopriiltosilaadile) ja 2,5 mg indapamiidini või 40 mg enalapriilini üks kord ööpäevas. Ainult 34% katsealustest raviti jätkuvalt perindopriiltertbutüülamiin 2 mg (vastab 2,5 mg perindopriilarginiinile või perindopriiltosilaadile)/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 patsientirühmades. LVMI muutuse erinevus rühmade vahel oli  $-8,3$  (95% CI  $(-11,5; -5,0)$ ,  $p < 0,0001$ ).

LVMI parem toime avaldus perindopriili 8 mg (vastab 10 mg perindopriiltosilaadile)/indapamiidi 2,5 mg annuse juures.



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

#### *Perindopriiliga seotud:*

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

Ühekordse annuse järel tekkiv 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 hüpertensiooni tagasilöögifenomeni.

Perindopriilil on vasodilatatiivne toime ning see taastab peamiste arteriaalsete veresoonte elastsuse, korrigeerib resistentsust tagavate arterite histomorfomeetrilisi muutusi ja vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

Vajadusel lisatav tiasiidi tüüpi diureetikum põhjustab täiendavat farmakoloogilist sünergismi.

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

#### *Indapamiidiga seotud:*

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

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

Indapamiid vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

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

Lisaks on tõestatud, et hüpertensiivsete patsientide lühiajalise, keskmise pikkusega ja pikaajalise ravi jooksul indapamiid:

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

#### *Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kaksikblokaadi kliiniliste uuringute andmed:*

Kahes suures randomiseeritud kontrolliga uuringus (ONTARGET (*ON*going *TE*lmisartan *Al*one and in 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 II tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D uuring hõlmas II tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Need 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 ACE inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

ACE inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu samaaegselt kasutada diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

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

#### *Lapsed*

Puuduvad andmed Perindopril/Indapamide Teva kasutamise kohta lastel.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

*Perindopril/Indapamide Teva 'ga seotud:*

Perindopriili ja indapamiidi koos manustamine ei muuda nende ainete farmakokineetilisi omadusi. Need on samasugused kui monoteeraapia korral.

*Perindopriiliga seotud:*

#### Imendumine ja biosaadavus

Perindopriil imendub suukaudse manustamise järgselt kiiresti, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1 tunni jooksul. Plasma poolväärtusaeg on 1 tund.

Kuna söödud toit vähendab konversiooni perindopriilaadiks, seega ka biosaadavust, siis tuleb perindopriili manustada suukaudselt ühekordse ööpäevase annusena hommikul enne sööki.

#### Jaotumine

Seondumata perindopriilaadi jaotusruumala on ligikaudu 0,2 l/kg. Perindopriilaat seondub plasmavalkudega, peamiselt angiotensiini konverteeriva ensüümiga 20% ulatuses, kuid see sõltub kontsentratsioonist.

#### Biotransformatsioon

Perindopriil on eelravim. Kaksikümmend seitse protsenti manustatud ravimist jõuab vereringesse selle aktiivse metaboliidi perindopriilaadina. Lisaks aktiivsele perindopriilaadile tekib veel viis metaboliiti, mis kõik on inaktiivsed. Perindopriilaadi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 3...4 tunni jooksul.

#### Eritumine

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

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

On tõestatud, et perindopriili annus ja selle kontsentratsioon plasmas on lineaarselt seotud.

#### Patsientide erirühmad

##### Eakad

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

##### Neerukahjustus

Neerupuudulikkuse korral on soovitatav annust kohandada sõltuvalt kahjustuse raskusastmest (kreatiniini kliirens).

##### Dialüüsi korral

Perindopriilaadi kliirens dialüüsil on 70 ml/min.

### Maksatsirroos

Maksatsirroosiga patsientidel on perindopriili farmakokineetika muutunud: perindopriili algmolekuli maksakliirens on vähenenud poole võrra. Samas ei ole tekkiva perindopriilaadi moodustumine vähenenud ja seetõttu ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### *Indapamiidiga seotud:*

#### Imendumine

Indapamiid imendub seedetraktist kiiresti ja täielikult.

Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub inimestel ligikaudu üks tund pärast ravimi suukaudset manustamist.

#### Jaotumine

Seondumine plasmavalkudega on 79%.

#### Biotransformatsioon ja eritumine

Eliminatsiooni poolväärtusaeg on vahemikus 14 kuni 24 tundi (keskmiselt 18 tundi). Korduval manustamisel kumulatsiooni ei teki. Eliminatsioon toimub peamiselt uriiniga (70% annusest) ja roojaga (22%) inaktiivsete metaboliitidena.

#### Patsientide erirühmad

##### *Neerukahjustus:*

Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole farmakokineetika muutunud.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Perindopriili/indapamiidi kombinatsiooni toksilisus on veidi suurem kui selle komponentidel eraldi. Rottidel ei ole suurenenud neerukahjustust leitud. Kombinatsioon on põhjustanud gastrointestinaalset toksilisust koertel ja emaslooma toksilisust rottidel ilma teratogeensete toimeteta.

Need kõrvaltoimed on aga esinenud annustes, mis on raviannustega võrreldes palju suuremad.

##### *Perindopriiliga seotud:*

Suukaudsetes korduvtoksilisuse uuringutes (rotid ja ahvid) olid märklaudorganiks neerud, kuid kahjustus oli mööduv.

*In vitro* ja *in vivo* uuringutes ei täheldatud mutageensust.

Reproduktsioonitoksikoloogia uuringutes (rotid, hiired, küülikud ja ahvid) ei ilmnenu embrüotoksilisust ega teratogeensust. Siiski on andmeid, et angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ravimiklassina kahjustavad loote arengut tiinuse hilises faasis, mis võib viia loote surmani ja kaasasündinud väärarenguteni närilistel ja küülikutel: täheldatud on neerukahjustusi ja peri- ning postnataalse suremuse tõusu. Fertiilsus ei kahjustunud ei isastel ega emastel rottidel.

Pikaajalistes uuringutes rottidel ja hiirtel kartsinogeensust ei täheldatud.

##### *Indapamiidiga seotud:*

Indapamiidi suurimate suukaudsete annuste (40...8000-kordsed terapeutilised annused) manustamine erinevatele loomaliikidele on näidanud ravimi diureetilise toime tugevnemist. Olulisemad mürgistuse sümptomid akuutse toksilisuse uuringutes indapamiidiga, mida manustati intravenoosselt või intraperitoneaalselt, olid seotud indapamiidi farmakoloogilise toimega, st need olid bradüpnöe ja perifeerne vasodilatatsioon.

Reproduktsioonitoksikoloogia uuringutes ei ilmnenu embrüotoksilisust ega teratogeensust ning fertiilsuse kahjustust.

Indapamiidi uuringutes ei täheldatud mutageenseid ega kartsinogeenseid toimeid.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Tableti sisu:*

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Naatriumvesinikkarbonaat

Eelželatiniseeritud (maisi)tärklis

Povidoon K30

Magneesiumstearaat (E572)

*Tableti kate:*

Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol (E1203)

Titaandioksiid E171

Makrogool/PEG 3350 (E1521)

Talk (E553b)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

28 kuud.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida purk tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

30, 50, 60 (2x30), 90 (3x30) või 100 (2x50) õhukese polümeerikattega tabletti valges läbipaistmatus polüpropüleenist (PP) purgis, mis on varustatud lapsekindla polüetüleenist voolavuse vähendajaga ja valge läbipaistmatus polüetüleenist korgiga, mille all on desikant.

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

2031GA Haarlem

Holland

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

925916

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.12.2016

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

vebruar 2020