

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

PRETERAX 2 mg/0,625 mg tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 1,669 mg perindopriiliä, joka vastaa 2 mg perindopriilin tert-butyyliminiä, ja 0,625 mg indapamidia.

Apuaineet: 64,175 mg laktoosimonohydraattia  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, sauvanmuotoinen tabletti, jakouurre molemmilla puolilla. Tabletti voidaan puolittaa.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1. Käyttöaiheet

Essentiaalinen hypertensio.

### 4.2. Annostus ja antotapa

Suun kautta.

Tavanomainen annos on yksi PRETERAX-tabletti vuorokaudessa kerta-annoksena, mieluiten aamuisin ennen ateriaa. Jos verenpainetta ei saada hallintaan kuukauden mittaisen hoidon aikana, annos voidaan suurentaa kaksinkertaiseksi.

*Vanhukset (ks. kohta 4.4)*

Hoito aloitetaan tavanomaisella annoksella, yksi PRETERAX-tabletti vuorokaudessa.

*Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat (ks. kohta 4.4)*

Valmistetta ei saa antaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min).

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (kreatiniinipuhdistuma 30 - 60 ml/min) enimmäisannos on yksi PRETERAX-tabletti vuorokaudessa.

Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on 60 ml/min tai suurempi, annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkärin tavanomaisen seurannan tulee käsittää usein tapahtuva kreatiniini- ja kaliumarvojen tarkistus.

*Maksan vajaatoimintaa sairastavat (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2)*

Valmistetta ei saa antaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville.

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien annosta ei tarvitse muuttaa.

*Lapset ja nuoret*

PRETERAX-valmistetta ei saa antaa lapsille eikä nuorille, koska perindopriilin siedettävyyttä ja tehoa yksinään tai yhdistelmän osana lapsille ja nuorille annettuna ei ole tutkittu.

### 4.3. Vasta-aiheet

*Perindopriiliin liittyvät:*

- yliherkkyys perindopriilille tai muille ACE:n estäjille
- aiemmin sairastettu angioedeema (Quincken edeema), joka liittyy aiempaan hoitoon ACE:n estäjillä
- perinnöllinen/idiopaattinen angioedeema
- toinen tai kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)

*Indapamidiin liittyvät:*

- yliherkkyys indapamidille tai muille sulfonamideille
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min)
- hepaattinen enkefalopatia
- vaikea maksan vajaatoiminta
- hypokalemia
- tämän valmisteen käyttöä ei yleensä suositella yhdessä kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) aiheuttavien lääkeaineiden kanssa sydämen rytmihäiriölääkkeitä lukuun ottamatta (ks. kohta 4.5)
- imetys (ks. kohta 4.6).

*Preterax-tabletteihin liittyvät:*

- yliherkkyys apuaineille.

Koska käyttökokemusta ei ole riittävästi, PRETERAX-tabletteja ei saa antaa:

- dialyysihoitoa saaville potilaille
- potilaille, joilla on hoitamaton inkompensoitunut sydämen vajaatoiminta.

#### **4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

*Erityisvaroitukset*

*Sekä perindopriiliin että indapamidiin liittyvät:*

Pienen yhdistelmäannoksen sisältävien PRETERAX-tablettien käytön yhteydessä ei ole todettu haittavaikutusten vähenevän merkittävästi verrattuna vaikuttavien aineiden käyttöön pienimpinä hyväksytyinä annoksina erikseen, hypokalemiaa lukuun ottamatta (ks. kohta 4.8). Idiosynkraattisten reaktioiden esiintyvyyden lisääntymistä ei voida sulkea pois, jos potilas altistuu samanaikaisesti kahdelle verenpainelääkkeelle, joita hän ei ole saanut aiemmin. Potilaan tilaa on seurattava tarkoin tämän riskin vähentämiseksi.

*Litium*

Litiumin yhdistämistä perindopriili- ja indapamidihoitoon ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

*Perindopriiliin liittyvät:*

*Neutropenia/agranulosytoosi:*

Neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa on raportoitu esiintyneen ACE:n estäjiä käyttävillä potilailla. Jos potilaan munuaistoiminta on normaali eikä komplikaatioita esiinny, neutropeniaa ilmenee harvoin. Perindopriiliä tulee käyttää erityisen varoen, jos potilaalla on kollageeninen verisuonisairaus, immunosuppressiivisilla valmisteilla annettu hoito, allopurinoli- tai prokainamidihoito tai jokin näiden komplisoivien tekijöiden yhdistelmä, etenkin jos potilaan munuaistoiminta on jo heikentynyt. Muutamilla tällaisilla potilailla on ilmennyt vakavia infektioita, joihin intensiivinen antibioottihoito ei aina ole tehonnut. Jos perindopriiliä annetaan tällaisille potilaille, valkosoluarvot on syytä määrittää säännöllisesti ja potilasta kehoitettava kertomaan lääkärille, jos infektio-oireita (esim. kurkkukipu, kuume) ilmenee.

*Yliherkkyys/Angioedeema:*

Kasvojen, raajojen, huulien, kielen, äänielinten ja/tai kurkunpään angioedeemaa on ilmoitettu esiintyneen harvoin angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjiä, myös perindopriiliä, saaneilla potilailla. Näitä oireita voi ilmetä missä tahansa hoidon vaiheessa. Tällaisessa tapauksessa perindopriilihoito on lopetettava välittömästi ja potilasta on tarkkailtava, kunnes oireet häviävät ja potilas voidaan kotiuttaa.

Jos turvotusta ilmenee vain kasvoissa ja huulissa, vaikutus häviää tavallisesti ilman hoitoa, mutta antihistamiineja voidaan käyttää oireiden lievittämiseksi.

Angioedeema yhdessä kurkunpään turvotuksen kanssa voi johtaa kuolemaan. Jos turvotusta esiintyy kielessä, äänielimissä tai kurkunpäässä, se voi johtaa hengitysteiden tukkeutumiseen. Jos näin tapahtuu, asianmukaisiin hoitotoimenpiteisiin on ryhdyttävä välittömästi, esim. antamalla ihon alle 0,3 - 0,5 ml:n epinefriiniruiske (1:1000) ja/tai huolehtia, että hengitystiet pysyvät avoinna.

Tummaihoisilla ACE:n estäjiä saavilla potilailla on raportoitu olleen angioedeemaa useammin kuin muulla väestöllä.

Jos potilaalla on ollut angioedeemaa muussa kuin ACE:n estäjien käytön yhteydessä, angioedeeman vaara voi olla suurentunut ACE:n estäjien käytön aikana (ks. kohta 4.3).

Intestinaalista angioedeemaa on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä. Potilailla esiintyi vatsakipua (johon voi liittyä pahoinvointia ja oksentelua); joissakin tapauksissa ilman ensin esiintyvää kasvojen angioedeemaa, ja C-1 esteraasin taso oli normaali. Angioedeema todettiin vatsan TT-kuvauksissa, ultraäänikuvauksissa tai leikkauksen yhteydessä. Intestinaalisen angioedeeman oireet poistuivat, kun hoito ACE:n estäjällä lopetettiin. Intestinaalisen angioedeeman pitäisi kuulua ACE:n estäjää saavien potilaiden erotusdiagnosiin, jos heillä esiintyy mahakipua.

#### *Anafylaktoidiset reaktiot siedätyshoidon aikana:*

ACE:n estäjien käytön yhteydessä on yksittäisissä tapauksissa esiintynyt pitkäkestoisia henkeä uhkaavia anafylaktoidisia reaktioita pistiäismyrkyn (ampiaiset, mehiläiset) siedätyshoidon aikana. ACE:n estäjiä on käytettävä varoen siedätyshoitoa saavilla allergikoilla ja sen antamista pistiäismyrkyn siedätyshoitoa saaville on vältettävä. Tällaiset reaktiot voidaan kuitenkin välttää keskeyttämällä ACE:n estäjähoito tilapäisesti vähintään vuorokautta ennen hoitoa, jos potilas tarvitsee sekä hoitoa ACE:n estäjillä että siedätyshoitoa.

#### *Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin aikana:*

Potilailla on harvoin ilmoitettu esiintyneen henkeä uhkaavia anafylaktoidisia reaktioita, kun potilaat ovat saaneet hoitoa ACE:n estäjillä dekstraanisulfaatilla tapahtuvan LDL-afereesin aikana. Tällaiset reaktiot voitiin välttää keskeyttämällä ACE:n estäjillä annettava hoito tilapäisesti ennen afereesia.

#### *Hemodialyysipotilaat*

Anafylaktoidisia reaktioita on raportoitu esiintyneen ACE:n estäjiä saavilla potilailla, jotka saavat samanaikaisesti dialyysihoidoa hyvin läpäisevillä kalvoilla (high-flux, esim. AN69®). Näitä potilaita hoidettaessa tulee harkita eri dialyysikalvojen käyttämistä tai muuta verenpainelääkitystä.

#### *Kaliumia säästävät diureetit, kaliumsuolat:*

Perindopriilin ja kaliumia säästävien diureettien tai kaliumsuolojen samanaikaista käyttöä ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

#### *Raskaus*

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

#### *Indapamidiin liittyvät:*

Tiatsididiureetit ja tiatsidisukuiset diureetit voivat aiheuttaa maksan vajaatoiminnan yhteydessä hepaattisen enkefalopatian. Jos tällaista esiintyy, diureettien käyttö on lopetettava välittömästi.

#### *Valoyliherkkyys:*

Valoyliherkkyttä on raportoitu ilmenneen tiatsidien ja niihin kuuluvien tiatsididiureettien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos valoyliherkkyttä ilmenee hoidon aikana, hoito keskeytetään. Jos diureetin käyttö pitää aloittaa uudestaan, auringolle tai keinovalolle (UVA) altistuvat ihoalueet suojataan.

### Käyttöön liittyvät varotoimet

#### Sekä perindopriiliin että indapamidiin liittyvät:

##### *Munuaisten vajaatoiminta:*

Valmistetta ei saa antaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) sairastaville.

Kun korkeaa verenpainetta sairastavalla ei ole selkeitä aiemmin ilmenneitä munuaisvaurioita ja verikokeet osoittavat toiminnallisen munuaisten vajaatoiminnan, hoito on lopetettava ja aloitettava mahdollisesti uudelleen joko pienemmällä annoksella tai vain toisella yhdistelmän vaikuttavista aineista.

Näiden potilaiden tavanomainen seuranta käsittää kalium- ja kreatiniiniarvojen tiiviin seurannan kahden viikon hoidon jälkeen sekä aina kahden kuukauden välein ylläpito-hoidon aikana. Munuaisten vajaatoimintaa on ilmoitettu lähinnä potilailla, jotka sairastavat vaikeaa sydämen vajaatoimintaa tai joiden taustalla olevaan munuaisten vajaatoimintaan liittyy munuaisvaltimon ahtauma.

Tämän valmisteen käyttöä ei yleensä suositella potilaille, joiden molemmat munuaisvaltimot ovat ahtautuneet tai joilla on vain yksi toimiva munuaisten.

##### *Hypotensio sekä neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöt:*

Aiemmin kehittyneen natriumvajeen yhteydessä on äkillisen hypotension vaara (etenkin potilailla, joilla on munuaisvaltimon ahtauma). Sen vuoksi neste- ja elektrolyyttivajeen kliinisiä merkkejä, joita voi ilmetä ripulin tai oksentelun yhteydessä, on seurattava järjestelmällisesti. Näillä potilailla plasman elektrolyyttipitoisuutta on seurattava säännöllisesti.

Huomattava hypotensio voi edellyttää isotonisen suolaliuoksen antamista laskimoon.

Ohimenevä hypotensio ei ole hoidon jatkamisen este. Kun riittävä verivolyymi ja verenpaine on saatu palautetuksi, hoito voidaan aloittaa uudelleen joko pienemmällä annoksella tai pelkästään toista yhdistelmän vaikuttavista aineista käyttäen.

##### *Kaliumarvot:*

Perindopriilin ja indapamidin yhdistelmä ei ehkäise hypokalemian kehittymistä varsinkaan diabetesta sairastavilla eikä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Plasman kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti, kuten aina verenpainelääkkeen ja diureetin yhdistelmän yhteydessä.

##### *Apuaineet:*

PRETERAX-tabletteja ei saa antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

#### Perindopriiliin liittyvät:

##### *Yskä:*

ACE:n estäjien käytön yhteydessä on ilmoitettu kuivaa yskää. Sille on luonteenomaista pitkäkestoisuus ja sen häviäminen, kun hoito lopetetaan. Tämän oireen yhteydessä on huomioitava, että se saattaa johtua lääkityksestä. Jos ACE:n estäjiä halutaan tästä huolimatta käyttää, hoidon jatkamista voidaan harkita.

##### *Lapset ja nuoret:*

Perindopriilin siedettävyyttä ja tehoa yksinään tai yhdistelmän osana lapsille ja nuorille annettuna ei ole tutkittu.

##### *Valtimoverenpaineen alenemisen ja/tai munuaisten vajaatoiminnan vaara (sydämen vajaatoiminnan, neste- ja elektrolyyttivajeen ym. yhteydessä):*

Huomattavaa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivoitumista on havaittu etenkin huomattavan neste- ja elektrolyyttivajeen (tiukan vähänatriumisen ruokavalion tai pitkäkestoisen diureettihoidon) yhteydessä, kun potilaan verenpaine oli jo hoidon alussa matala, hänellä on munuaisvaltimon ahtauma, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai kirroosi, johon liittyy turvotusta ja askitesta.

Tämän järjestelmän estäminen ACE:n estäjillä voi siksi aiheuttaa etenkin valmistetta ensimmäistä kertaa annettaessa sekä kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana verenpaineen äkillisen laskun ja/tai plasman kreatiniinipitoisuuden nousun, joka osoittaa munuaisten toiminnallisen vajaatoiminnan. Tila on harvinainen, mutta se voi toisinaan ilmetä äkillisesti ja sen ilmenemisajankohta vaihtelee.

Hoito on tällöin aloitettava pienemmällä annoksella ja annosta suurennetaan vähitellen.

#### *Vanhukset:*

Munuaisten toiminta ja kaliumarvot on tarkistettava ennen hoidon aloittamista. Aloitusannosta voidaan tämän jälkeen muuttaa verenpaineessa havaitun vasteen mukaan etenkin neste- ja elektrolyyttivajeen yhteydessä, jotta äkillisen hypotension ilmeneminen voidaan välttää.

#### *Potilaat, joilla on todettu ateroskleroosi:*

Kaikilla potilailla on hypotension vaara, mutta potilaisiin, joilla on iskeeminen sydäntauti tai aivoverenkierron vajaatoiminta, on kiinnitettävä erityistä huomiota. Hoito on tällöin aloitettava pienemmällä annoksella.

#### *Renovaskulaarinen hypertensio:*

Renovaskulaarisen hypertension hoito on revaskularisaatio. Renovaskulaarista hypertensiota sairastavat potilaat voivat kuitenkin hyötyä hoidosta ACE:n estäjillä odottaessaan pääsyä korjausleikkaukseen tai silloin, kun leikkaus ei ole mahdollinen.

Jos PRETERAX-valmistetta määrätään potilaalle, jolla on tai jolla epäillään olevan munuaisvaltimon ahtauma, hoito on aloitettava sairaalassa pienellä annostuksella. Munuaisten toimintaa ja kaliumarvoja on tällöin seurattava, koska joillekin potilaille on kehittynyt munuaisten toiminnallinen vajaatoiminta, joka on korjautunut hoidon lopettamisen jälkeen.

#### *Muut riskiryhmät:*

Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (luokka IV) tai insuliiniiriippuvaista diabetes mellitusta (taipumus kaliumarvojen spontaaniin nousuun) sairastavien hoito on aloitettava pienellä annoksella lääkärin valvonnassa. Sepelvaltimoiden vajaatoimintaa sairastavien verenpainetautipotilaiden beetasalpaajahoitoa ei saa lopettaa: ACE:n estäjähoito lisätään beetasalpaajahoitoon.

#### *Diabeetikot:*

Glykemiatasoja seurataan tarkasti diabeetikoilta, joita on aikaisemmin hoidettu oraalaisella diabeteslääkkeellä tai insuliinilla, erityisesti ACE:n estohoidon ensimmäisen kuukauden ajan.

#### *Etniset erot:*

Kuten muutkin angiotensiinikonvertaasientsyymiin estäjät, myös perindopriilin verenpainetta alentava teho on ilmeisesti heikompi tummaihoisessa väestössä kuin muussa väestössä, mikä johtuu mahdollisesti siitä, että tummaihoisissa verenpainepotilaissa reniinin vähäisyys on yleisempää kuin muilla potilailla.

#### *Leikkaus/anestesia:*

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa verenpaineen laskua anestesian yhteydessä, etenkin jos käytettävään anestesia-aineeseen voi liittyä verenpaineen laskua.

Sen vuoksi pitkävaikutteisten ACE:n estäjien, kuten perindopriilin, käyttö suositellaan lopetettavaksi päivää ennen leikkausta.

#### *Aortan tai hiippaläpän ahtauma / hypertrofinen kardiomyopatia:*

ACE:n estäjiä on käytettävä varoen potilailla, joilla on tukkeuma vasemman kammion ulosvirtausalueella.

#### *Maksan vajaatoiminta:*

ACE:n estäjähoitoon on harvoin liittynyt oireyhtymä, joka alkaa kolestaattisena keltaisuutena ja etenee voimakasoireiseksi maksanekroosiksi ja (toisinaan) johtaa kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismia ei tunneta. Jos ACE:n estäjiä käyttäville potilaille kehittyy keltatauti tai huomattavaa maksaentsyymipitoisuuden nousua, hoito ACE:n estäjillä on keskeytettävä ja potilasta on seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.8).

#### *Hyperkalemia:*

Suurentuneita kaliumpitoisuuksia seerumissa on havaittu joillakin ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla. Näin myös perindopriiliin hoidon yhteydessä. Riski hyperkalemian kehittymiselle on tavallista suurempi potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan heikentyminen, korkea ikä (yli 70-vuotias), diabetes mellitus, hoidon aikana ilmaantuvia vaivoja (erityisesti nestevajaus, akuutti sydämen vajaatoiminta, metabolinen asidoosi) tai jotka käyttävät kaliumia säästäviä diureetteja (esim. spironolaktoni, eplerenoni,

triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolankorvikkeita. Riski on suurempi myös potilailla, jotka käyttävät muita lääkkeitä, joiden on todettu voivan suurentaa kaliumpitoisuuksia seerumissa (esim. hepariini). Kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisää tai kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden käyttö varsinkin munuaisten vajaatoimintapotilaille voi merkittävästi lisätä kaliumpitoisuuksia seerumissa. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia ja jopa hengenvaarallisia rytmihäiriöitä. Jos edellä mainittujen lääkkeiden samanaikainen käyttö katsotaan aiheelliseksi, niiden käytössä tulee noudattaa varovaisuutta ja kaliumpitoisuuksia seerumissa seurattava säännöllisin väliajoin (ks. kohta 4.5).

#### Indapamidiin liittyvät:

##### *Neste- ja elektrolyyttitasapaino:*

##### *Natriumarvot:*

Nämä on tarkistettava ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisin väliajoin. Kaikki diureettivalmisteet voivat pienentää natriumpitoisuutta, millä voi olla vakavia seurauksia. Natriumpitoisuuden lasku voi olla aluksi oireeton ja sen vuoksi säännöllinen seuranta on välttämätöntä. Verikokeita on otettava useammin iäkkäiltä ja kirroosia sairastavilta potilailta (ks. kohdat 4.8 ja 4.9).

##### *Kaliumarvot:*

Tiatsididiureetteihin ja tiatsidisukuisiin diureetteihin liittyvä merkittävä riski on kaliumvaje, johon liittyy hypokalemia. Kaliumpitoisuuden laskun (alle 3,4 mmol/l) riski on syytä ehkäistä joissakin riskiryhmissä, kuten iäkkäillä ja/tai aliravituilla potilailla riippumatta siitä, käyttävätkö he useita lääkkeitä samanaikaisesti, kirroosia sairastavilla potilailla, joilla esiintyy turvotusta ja askitesta, sepelvaltimotautia sairastavilla sekä sydämen vajaatoimintaa sairastavilla.

Näissä tapauksissa hypokalemia lisää sydänglykosidien sydäntoksisuutta ja sydämen rytmihäiriöiden vaaraa.

Riskiryhmään kuuluvat myös potilaat, joiden QT-aika on pidentynyt, riippumatta siitä, onko tila synnynnäinen vai kehittykö se hoidon seurauksena. Hypokalemia, kuten myös bradykardia, edistävät vaikeiden sydämen rytmihäiriöiden, erityisesti toisinaan kuolemaan johtavan kääntyvien kärkien takykardian (torsades de pointesin), ilmenemistä.

Näissä tapauksissa on tarpeen seurata kaliumarvoja tiheämmin. Plasman kaliumarvot on syytä mitata ensimmäisen kerran hoidon alkua seuraavalla viikolla.

Jos kaliumarvojen todetaan olevan matalat, ne on korjattava.

##### *Kalsiumarvot:*

Tiatsididiureetit ja tiatsidisukuiset diureetit voivat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa tilapäisesti plasman kalsiumpitoisuuden vähäisen nousun. Huomattavasti noussut kalsiumpitoisuus voi liittyä diagnosoimattomaan lisäkilpirauhasen liikatoimintaan. Hoito on tällöin lopetettava ennen lisäkilpirauhasen toiminnan selvittämistä.

##### *Verensokeriarvot:*

Diabeetikkojen verensokeriarvojen seuranta on tärkeää, etenkin jos kaliumarvot ovat matalat.

##### *Virtsahappo:*

Hyperurikemiatopotilaiden taipumus kihtikohtauksiin voi olla suurentunut.

##### *Munuaisten toiminta ja diureetit:*

Tiatsididiureetit ja tiatsidisukuiset diureetit tehoavat täysin vain silloin, kun munuaisten toiminta on normaali tai heikentynyt vain hieman (kreatiniinipitoisuus aikuisilla alle n. 25 mg/l eli 220 mikromol/l).

Iäkkäillä potilailla plasman kreatiniiniarvot on sovitettava iän, painon ja potilaan sukupuolen mukaan

Cockroftin laskukaavaa käyttäen:

$cl_{cr} = (140 - ikä) \times paino / 0,814 \times plasman\ kreatiniinipitoisuus$

missä:

ikä on vuosina

paino on kilogrammoina

plasman kreatiniinipitoisuus on mikromol/l

Tämä laskukaava soveltuu iäkkäille miespotilaille ja naisten tulokset saadaan kertomalla tulos luvulla 0,85.

Hoidon alussa diureettien aiheuttamasta neste- ja natriumhukasta johtuva hypovolemia aiheuttaa

munuaissuodatuksen vähenemistä. Se voi johtaa veren urea- ja kreatiniinipitoisuuden nousuun. Tällaisesta tilapäisestä munuaisten toiminnallisesta vajaatoiminnasta ei ole haittaa potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, mutta se voi kuitenkin pahentaa aiemmin kehittyntä munuaisten vajaatoimintaa.

#### *Urheilijat:*

Urheilijoiden on huomioitava, että valmisteen sisältämä vaikuttava aine voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen tuloksen.

### **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Sekä perindopriiliin että indapamidiin liittyvät:

##### *Seuraavien samanaikaista käyttöä ei suositella:*

Litium: ACE:n estäjien ja litiumin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Tiatsididiureettien samanaikainen käyttö voi suurentaa litiumpitoisuuksia entisestään ja lisätä ACE:n estäjien yhteydessä esiintyvien litiumin haittojen riskiä. Perindopriilin ja indapamidin yhdistelmää ei suositella käytettäväksi yhdessä litiumin kanssa. Jos tämän yhdistelmän käyttö on kuitenkin välttämätöntä, seerumin litiumpitoisuutta on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4).

##### *Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:*

- Baklofeeni: Verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistuminen. Verenpainetta ja munuaisten toimintaa on seurattava ja verenpainetta alentavan lääkityksen annosta on tarvittaessa muutettava.
- Tulehduskipulääkkeet (suuret asetyylisalisyylihappoannokset mukaan lukien): ACE:n estäjien ja tulehduskipulääkkeiden (esim. asetyylisalisyylihappo tulehdusta hillitsevinä annoksina, COX-2:n estäjät ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) samanaikainen käyttö voi heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta. ACE:n estäjien ja tulehduskipulääkkeiden yhteiskäyttö voi suurentaa munuaisten vajaatoiminnan ja jopa äkillisen munuaisten vajaatoiminnan riskiä ja lisätä seerumin kaliumpitoisuutta, erityisesti jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa. Tätä lääkeaineyhdistelmää tulee käyttää varoen erityisesti iäkkäille potilaille. Potilaiden nesteytyksestä tulee huolehtia ja munuaisten toimintaa tulee seurata harkinnan mukaan yhteiskäytön alussa ja jaksoittain jatkossakin.

##### *Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:*

- Imipramiinin kaltaiset (trisykliset) masennuslääkkeet, neuroleptit: Verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistuminen ja ortostaattisen hypotension (additiivinen vaikutus) riskin suureneminen.
- Kortikosteroidit, tetrakosaktidi: Verenpainetta alentavan vaikutuksen heikkeneminen (kortikosteroideista johtuva suolan ja nesteen kertyminen elimistöön).
- Muut verenpainetta alentavat lääkkeet: Muiden verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden käyttäminen perindopriilin ja indapamidin yhdistelmän kanssa voi johtaa verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumiseen.

#### Perindopriiliin liittyvät:

##### *Seuraavien samanaikaista käyttöä ei suositella:*

- Kaliumia säästävät diureetit (spironolaktoni, triamtereeni yksinään tai yhdistelmänä), kalium (suolat): ACE:n estäjät vähentävät diureeteista aiheutuvaa kaliumhukkaa. Kaliumia säästävät diureetit (esim. spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet voivat lisätä huomattavasti seerumin kaliumpitoisuutta (mahdollisesti hengenvaarallinen). Jos samanaikainen käyttö on tarpeen todetun hypokalemian vuoksi, tällaisia lääkeyhdistelmiä on käytettävä varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta sekä EKG:tä on seurattava tiheästi.

##### *Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:*

- Diabeteslääkkeet (insuliini, hypoglykeemiset sulfonamidit): ilmoitettu kaptopriilin ja enalapriilin

yhteydessä.

ACE:n estäjien käyttö voi lisätä hypoglykeemistä vaikutusta diabetespotilailla, jotka käyttävät insuliinia tai hypoglykeemisiä sulfonamideja. Hypoglykemiakohtausten ilmeneminen on hyvin harvinaista (glukoosin sietokyvyn paraneminen, joka johtaa insuliinitarpeen vähenemiseen).

*Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:*

- Allopurinoli, sytostaatit tai immunosuppressiiviset lääkeaineet, systeemiset kortikosteroidit tai prokaiiniamidi: samanaikainen ACE:n estäjien käyttö voi johtaa leukopenian riskin suurenemiseen.
- Anestetit: ACE:n estäjät voivat voimistaa tiettyjen anesteettien verenpainetta alentavaa vaikutusta.
- Diureetit (tiatsidi tai loop-diureetit): aiempi suurina annoksina toteutettu diureettihoito voi johtaa verivolyymivajeeseen ja hypotension riskiin perindopriilihoitoa aloitettaessa.
- Kulta: kasvojen punoitusta, pahoinvointia, oksentelua ja hypotensiota on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, jotka saavat samanaikaisesti kultahoitoa (natriumaurotiomalaattia) injektiona ja ACE:n estäjiä, kuten perindopriilia.

*Indapamidiin liittyvät:*

*Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:*

- Kääntyvien kärkein takykardiaa (torsades de pointes) aiheuttavat lääkkeet: hypokalemian riskin vuoksi indapamidi on syytä antaa varoen, kun sitä käytetään yhdessä kääntyvien kärkein takykardiaa (torsades de pointes) aiheuttavien lääkevalmisteiden, kuten luokkaan IA kuuluvien sydämen rytmihäiriölääkkeiden (kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi), luokkaan III kuuluvien sydämen rytmihäiriölääkkeiden (amiodaroni, dofetilidi, ibutilidi, bretylium, sotaloli), joidenkin neuroleptien (klooripromatsiini, syamematsiini, levomepromatsiini, tioridatsiini, trifluoperatsiini), bentsamidien (amisulpridi, sulpiridi, sultopridi, tiapridi), butyrofenonien (droperidoli, haloperidoli), muiden neuroleptien (pimotsidi) tai muiden lääkkeiden, kuten bepridiilin, sisapridin, difemaniilin, laskimonsisäisen erytromysiinin, halofantriinin, mitsolastiinin, moksifloksasiinin, pentamidiinin, sparfloksasiinin, laskimonsisäisen vinkamiinin, metadonin, astemitsolin tai terfenadiinin kanssa. Matalan kaliumpitoisuuden ehkäisy ja korjaaminen tarvittaessa: QT-ajan seuraaminen.
- Kaliumpitoisuutta pienentävät lääkkeet: amfoterisiini B (laskimoon annettuna), glukokortikoidit ja mineralokortikoidit (systemisesti annettuina) tetrakosaktidi, suolta stimuloivat laksatiivit: matalan kaliumpitoisuuden riskin suureneminen (additiivinen vaikutus). Kaliumpitoisuuden seuranta ja korjaaminen tarvittaessa: huomioitava erityisesti sydänglykosidien käytön yhteydessä. Laksatiiveina tulisi käyttää valmisteita, jotka eivät stimuloi suolta.
- Sydänglykosidit: matala kaliumpitoisuus edistää sydänglykosidien haittojen ilmenemistä. Kaliumpitoisuutta ja EKG:tä on seurattava ja hoitoa on tarvittaessa harkittava uudelleen.

*Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:*

- Metformiini: metformiinista aiheutuva laktaattiasidoosi, joka johtuu mahdollisesta diureetteihin, erityisesti loop-diureetteihin, liittyvästä munuaisten toiminnallisesta vajaatoiminnasta. Metformiinia ei saa käyttää, jos plasman kreatiniinivertot ylittävät miehillä 15 mg/l (135 mikromol/l) ja naisilla 12 mg/l (110 mikromol/l).
- Jodia sisältävä varjoaine: diureettien aiheuttaman nestevajeen yhteydessä akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski on suurentunut, etenkin jos käytetään suuria annoksia jodia sisältävää varjoainetta. Potilaalle on annettava nesteytys hoitoa ennen jodia sisältävän valmisteen antamista.
- Kalsium(suola): kalsiumpitoisuuden suurenemisen riski, koska kalsiumin erittyminen virtsaan vähenee.
- Siklosporiini: kreatiniinipitoisuuden suurenemisen riski, johon ei liity muutoksia verenkierron siklosporiinipitoisuuteen silloinkaan, kun potilaalla ei ole suola- ja nestevajetta.

#### **4.6. Raskaus ja imetys**

Huomioiden PRETERAX –valmisteen yksittäisten ainesosien vaikutukset raskauteen ja imetykseen, sitä ei



suositella käytettäväksi raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. PRETERAX -valmisteen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista.

PRETERAX –valmisteen käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista. Sen vuoksi on päätettävä keskeytetäänkö imetus vai PRETERAX –hoito, hoidon tarpeellisuus huomioiden.

*Raskaus:*

*Perindopriiliin liittyvät:*

**ACE:n estäjien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). ACE:n estäjien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).**

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä.

Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys. Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

*Indapamidiin liittyvät:*

Pitkäkestoinen altistuminen tiatsidivalmisteille kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi vähentää äidin plasmatilavuutta sekä kohdun ja istukan verenvirtausta, mikä voi aiheuttaa iskemiaa sikiölle ja istukalle sekä kasvun hidastumista. Harvinaisissa tapauksissa on vastasyntyneillä ilmoitettu lisäksi hypoglykemiaa ja trombosytopeniaa, kun altistus on tapahtunut lähellä synnytystä.

*Imetus:*

PRETERAX-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana.

*Perindopriiliin liittyvät:*

Koska ei ole olemassa tietoa perindopriilin käytöstä imetyksen aikana, perindopriilin käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

*Indapamidiin liittyvät:*

Indapamidi erittyy äidinmaitoon. Indapamidi on lähisukuinen aine tiatsididiureeteille, joiden imetyksenaikaiseen käyttöön on liittynyt maidonerityksen vähenemistä ja jopa loppumista kokonaan. Yliherkkyyttä sulfonamidijohdannaisille, hypokalemiaa ja kernikterusta voi esiintyä.

#### **4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

*Perindopriiliin, indapamidiin ja PRETERAX-tabletteihin liittyvät:*

Kumpikaan PRETERAX-tablettien kahdesta vaikuttavasta aineesta ei vaikuta erikseen tai yhdistelmänä ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita. Joillakin potilailla voi ilmetä alhaiseen verenpaineeseen liittyviä yksilöllisiä reaktioita, etenkin hoidon alussa tai yhdessä toisen verenpainelääkkeen kanssa. Ajokyky tai koneiden käyttökyky voivat tällöin heikentyä.

## 4.8 Haittavaikutukset

Perindopriilin käyttö estää reniini-angiotensiini-aldosteroniakselin toimintaa ja pyrkii vähentämään indapamidin aiheuttamaa kaliumhukkaa. Kahdella prosentilla PRETERAX-hoitoa saavista ilmenee hypokalemia (kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l).

Seuraavia haittavaikutuksia voi ilmetä hoidon aikana ja ne ilmoitetaan ilmaantuvuuden mukaan: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

### Veri ja imukudos:

*Hyvin harvinainen:*

- trombosytopenia, leukopenia/neutropenia, agranulosytoosi, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia.
- anemiaa (ks. kohta 4.4) on tietyissä olosuhteissa (potilaille, joilla on munuaissiirännäinen tai joille tehdään hemodialyysi) raportoitu angiotensiinikonvertaasin estäjien käytön yhteydessä.

### Psyykkiset häiriöt:

*Melko harvinainen:* mielialahäiriöt tai unihäiriöt.

### Hermosto:

*Yleinen:* parestesiat, päänsärky, voimattomuus, heitehuimaus, pyörrytys.

*Hyvin harvinainen:* sekavuus.

*Tuntematon:* synkopee.

### Silmät:

*Yleinen:* näköhäiriöt.

### Kuulo ja tasapainoelin:

*Yleinen:* tinnitus.

### Verisuonisto:

*Yleinen:* ortostaattinen tai muunlainen hypotensio (ks. kohta 4.4).

### Sydän:

*Hyvin harvinainen:* rytmihäiriöt mukaan lukien bradykardia, ventrikulaarinen takykardia, eteisvärinä, angina pectoris ja sydäninfarkti voimakkaan hypotension seurauksena riskiryhmään kuuluvilla potilaille (ks. kohta 4.4).

*Tuntematon:* kääntyvien kärkien takykardia (joka saattaa johtaa kuolemaan) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

*Yleinen:* kuivaa yskää on raportoitu angiotensiinikonvertaasin estäjien käytön yhteydessä. Yskälle on ominaista sen pitkäkestoisuus ja se, että yskä häviää, kun hoito keskeytetään. Tämän oireen ilmetessä on muistettava mahdollinen hoitoperäinen etiologia. Hengenahdistus.

*Melko harvinainen:* Bronkospasmi.

*Hyvin harvinainen:* eosinofiilinen pneumonia, nuha.

### Ruoansulatuselimistö:

*Yleinen:* ummetus, suun kuivuminen, pahoinvointi, keskiylävatsan kipu, ruokahaluttomuus, oksentelu, mahakipu, makuhäiriöt, dyspepsia, ripuli.

*Hyvin harvinainen:* pankreatiitti.

### Maksa ja sappi

*Hyvin harvinainen:* sytolyttinen tai kolestaattinen hepatiitti (ks. kohta 4.4).

*Tuntematon:* Maksan vajaatoiminnan yhteydessä hepaattisen enkefalopatian ilmeneminen on mahdollista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### Iho ja ihonalainen kudos:

*Yleinen:* ihottuma, kutina, makulopapulaarinen ihottuma.

*Melko harvinainen:*

- kasvojen, raajojen, huulten, limakalvojen, kielen, äänielinten ja/tai kurkunpään angioedeema, nokkosrokko (ks. kohta 4.4).
- erityisesti ihossa ilmenevät yliherkkyyksireaktiot potilailla, joilla on taipumus allergisiin reaktioihin tai astmareaktioihin.
- purppura.

Aiemmin ilmenneen SLE-taudin mahdollinen paheneminen.

*Hyvin harvinainen:* erythema multiforme, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Steven-Johnsonin oireyhtymä. Valoyliherkkyystupauksia on raportoitu (ks. kohta 4.4).

#### Luusto, lihakset ja sidekudos:

*Yleinen:* kouristukset.

#### Munuaiset ja virtsatiet:

*Melko harvinainen:* munuaisten vajaatoiminta.

*Hyvin harvinainen:* akuutti munuaisten vajaatoiminta.

#### Sukupuolielimet ja rinnat:

*Melko harvinainen:* Impotenssi.

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

*Yleinen:* voimattomuus.

*Melko harvinainen:* hikoilu.

#### Tutkimukset:

*Tuntematon:*

- sydänsähkökäyrässä todettu pidentynyt QT-aika (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- suurentunut veren glukoosipitoisuus ja suurentunut veren virtsahappopitoisuus hoidon aikana.
- suurentunut maksaentsyymipitoisuus.
- vähäinen ureapitoisuuden ja plasman kreatiniinipitoisuuden suureneminen, joka korjautuu hoidon lopettamisen jälkeen. Tämä on yleisempää munuaisvaltimon ahtaumaa, valtimoverenpainetautia sairastavilla diureettihoidoa saavilla tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

*Harvinainen:* hyperkalsemia

*Tuntematon:*

- kaliumvaje, johon liittyy hypokalemia, joka on erityisen vaikea joillakin suuren riskin ryhmään kuuluvilla potilailla (ks. kohta 4.4)
- (yleensä tilapäisesti) suurentunut kaliumpitoisuus
- hyponatremia, johon liittyy hypovolemiaa, mistä aiheutuu elimistön kuivumistila ja ortostaattista hypotensiota.

### **4.9. Yliannostus**

Yliannostustapauksissa todennäköisimpiä haittavaikutuksia ovat hypotensio, johon liittyy toisinaan pahoinvointia, oksentelua, lihaskouristuksia, huimausta, unisuutta, sekavuutta, vähävirtaisuutta, joka voi kehittyä anuriaksi (hypovolemian vuoksi). Suola- ja nestetasapainon häiriöitä (alhainen natriumpitoisuus, alhainen kaliumpitoisuus) voi esiintyä.

Ensihoitotoimenpiteet aloitetaan poistamalla nieltä valmiste nopeasti elimistöstä mahahuuhtelun ja/tai lääkehiilen antamisen avulla, minkä jälkeen neste- ja elektrolyyttitasapaino palautetaan siihen erikoistuneessa hoitopaikassa, kunnes se palautuu normaaliksi.

Jos potilaalla ilmenee huomattavaa hypotensiota, hänet on asetettava makuulleen pääpuoli muuta kehoa alemmas madallettuna. Tarvittaessa voidaan antaa isotonista suolaliuosta laskimoon tai antaa potilaalle nesteytyshoitoa muulla tavoin.

Perindopriilin aktiivinen muoto, perindopriilaatti, voidaan poistaa elimistöstä dialyysin avulla (ks. kohta 5.2).

## 5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: perindopriili ja diureetit, ATC-koodi: C09BA04

PRETERAX on ACE:n estäjän perindopriilin tert-butyylimiamiinisuolan ja kloorisulfamoyylidiureetin indapamidin yhdistelmä. Sen farmakologiset ominaisuudet ovat samanlaiset kuin kummankin vaikuttavan aineen erikseen käytettynä ja lisäksi näiden aineiden yhdistelmästä saadaan synergistinen vaikutus.

#### Farmakologinen vaikutusmekanismi

##### *PRETERAX-tabletteihin liittyvät:*

PRETERAX-tablettien vaikutus on voimakkaampi kuin sen kahden vaikuttavan aineen verenpainetta alentava vaikutus erikseen käytettynä.

##### *Perindopriiliin liittyvät:*

Perindopriili on angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjä (ACE:n estäjä), joka konvertoi angiotensiini I:tä verisuonia supistavaksi aineeksi, angiotensiini II:ksi. Entsyymi stimuloi lisäksi aldosteronin eritystä lisämunuaiskuoresta ja stimuloi verisuonia laajentavan aineen, bradykiniinin, hajoamista vaikuttamattomiksi heptapeptideiksi.

Tästä seuraa:

- aldosteronin erityksen väheneminen
- plasman reniinivaikutuksen lisääntyminen, koska aldosteroni ei enää tuota negatiivista palautetta
- pitkäkestoisen hoidon yhteydessä ääreisosien kokonaisresistenssin väheneminen ja ensisijaisen vaikutuksen kohdistuminen lihaksen ja munuaisten verisuonikerrokseen, mihin ei liity suolan ja nesteen kertymistä elimistöön eikä refleksitakykardiaa.

Perindopriilin verenpainetta alentava vaikutus ilmenee myös potilailla, joiden reniinipitoisuus on alhainen tai normaali.

Perindopriilin vaikutus perustuu sen aktiiviseen metaboliittiin, perindopriilaattiin. Muilla metaboliiteilla ei ole vaikutusta.

Perindopriili vähentää sydämen työmäärää:

- verisuonia laajentavan vaikutuksen seurauksena, joka todennäköisesti aiheutuu muutoksista prostaglandiinien metaboliassa: esikuormituksen väheneminen
- ääreisosien kokonaisresistenssin väheneminen: jälkikuormituksen väheneminen.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu:

- vasemman ja oikean kammion täyttöpaine pienenee
- ääreissuonten kokonaisvastus pienenee
- sydämen pumppausteho lisääntyy ja cardiac index -arvo paranee
- lihaksen paikallinen verenvirtaus paranee

Myös rasiustestitulokset paranevat.

##### *Indapamidiin liittyvät:*

Indapamidi on sulfonamidijohdos, jossa on indolirengas, ja se on farmakologisesti sukua tiatsididiureeteille. Indapamidi estää natriumin imeytymistä takaisin laimentavasta kortikaalisesta lohkoista. Se lisää natriumin ja kloridien erittymistä virtsaan sekä vähäisemmässä määrin kaliumin ja magnesiumin erittymistä lisäten siten

virtsan muodostumista ja alentaen verenpainetta.

### Verenpainetta alentavan vaikutuksen ominaisuudet

#### *PRETERAX-tabletteihin liittyvät:*

PRETERAX alentaa annoksesta riippuvaisesti verenpainetautia sairastavien diastolista ja systolista valtimopainetta riippumatta potilaan iästä tai siitä, onko potilas makuullaan tai seisaallaan. Tämä verenpainetta alentava vaikutus kestää 24 tuntia. Verenpaineen aleneminen ilmenee alle kuukauden kuluessa eikä toleranssia lääkeaineelle kehity. Hoidon lopettaminen ei aiheuta rebound-vaikutusta. Perindopriilin ja indapamidin samanaikainen anto sai kliinisissä tutkimuksissa aikaan verenpainetta alentavan vaikutuksen, joka oli suurempi kuin vaikuttavia aineita erikseen käytettäessä.

Pienen yhdistelmäannoksen sisältävän PRETERAX-tabletin vaikutusta kardiovaskulaariseen sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen ei ole tutkittu.

PICXEL-tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, vaikuttavalla aineella kontrolloitu monikeskustutkimus, jossa arvioitiin ultraäänikardiografian avulla perindopriilin ja indapamidin yhdistelmän vaikutusta vasemman sydänkammion hypertrofiaan yksinään käytettyyn enalapriiliin verrattuna.

Verenpainetautia sairastavat potilaat, joilla oli todettu vasemman sydänkammion hypertrofia (vasemman sydänkammion painoindeksi (left ventricular mass index, LVMI) miehillä yli 120 g/m<sup>2</sup> ja naisilla yli 100 g/m<sup>2</sup>), satunnaistettiin PICXEL-tutkimuksessa joko 2 mg perindopriiliä ja 0,625 mg indapamidia yhdistelmänä tai 10 mg enalapriilia kerran vuorokaudessa yhden vuoden ajan saaneeseen hoitoryhmään. Annosta muutettiin verenpaineseurannan mukaan enintään annokseen 8 mg perindopriiliä ja 2,5 mg indapamidia yhdistelmänä tai 40 mg enalapriilia vuorokaudessa. Potilaista vain 34 % jatkoi hoitoa annoksella 2 mg perindopriiliä ja 0,625 mg indapamidia (verrattuna 20 %:iin 10 mg:n enalapriiliannoksia saaneista).

Hoidon päättyessä vasemman sydänkammion painoindeksi oli pienentynyt huomattavasti enemmän perindopriilin ja indapamidin yhdistelmää saaneessa ryhmässä (-10,1 g/m<sup>2</sup>) kuin enalapriilia saaneessa ryhmässä (-1,1 g/m<sup>2</sup>) kaikissa satunnaistetuissa potilasjoukoissa. Vasemman sydänkammion painoindeksin muutoksen ero ryhmien välillä oli -8,3 (luottamusväli 95 % (-11,5, -5,0), p < 0,0001).

Teho vasemman sydänkammion painoindeksiin oli parempi Preterax- ja Coversyl comp-valmisteille hyväksytyä annostusta suuremmilla perindopriilin ja indapamidin yhdistelmän annoksilla.

Verenpaineen osalta eri hoitoryhmiin satunnaistettujen potilasjoukkojen välisen keskimääräisen eron arvioitiin olevan systolisessa verenpaineessa -5,8 mmHg (luottamusväli 95 % (-7,9, -3,7), p < 0,0001) ja diastolisessa verenpaineessa -2,3 mmHg (luottamusväli 95 % (-3,6, -0,9), p = 0,0004), jolloin muutos oli suurempi perindopriilin ja indapamidin yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

#### *Perindopriiliin liittyvät:*

Perindopriili tehoaa verenpainetaudin kaikkiin vaikeusasteisiin: lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan. Systolisen ja diastolisen valtimopaineen aleneminen havaittiin riippumatta siitä, oliko potilas makuullaan vai seisaallaan. Kerta-annoksen jälkeen verenpainetta alentava vaikutus on suurimmillaan 4 - 6 tunnin kuluttua ja vaikutus kestää 24 tunnin ajan.

Kun annoksen antamisesta on kulunut 24 tuntia, ACE:n estäjän jäännösvaikutus on vielä huomattava, noin 80 %.

Vasteen saavilla potilailla normaali verenpaine saavutetaan kuukauden kuluttua ja vaikutus säilyy eikä toleranssia lääkeaineelle kehity.

Hoidon lopettamisesta ei seuraa rebound-ilmiötä verenpaineeseen.

Perindopriilillä on verisuonia laajentavia ominaisuuksia ja se palauttaa päävaltimorungon kimmoisuuden, korjaa valtimoiden resistenssin histomorfologiset muutokset ja vähentää vasemman kammion hypertrofiaa. Tiatsididiureetin lisääminen lääkitykseen tarvittaessa saa aikaan suuremman vaikutuksen kuin käytettäessä lääkeaineita erikseen.

ACE:n estäjän ja tiatsididiureetin yhdistelmä vähentää pelkän diureetin käyttöön liittyvää hypokalemian riskiä.

#### *Indapamidiin liittyvät:*

Monoterapiana annetun indapamidin verenpainetta alentava vaikutus kestää 24 tuntia. Tämä vaikutus ilmenee annoksilla, joilla diureettiset ominaisuudet ovat hyvin pieniä.

Sen verenpainetta alentava vaikutus on suhteessa valtimoiden komplianssin paranemiseen sekä kokonaisvastuksen ja pikkuvaltimoiden ääreissuonten vastuksen vähenemiseen.

Indapamidi vähentää vasemman kammion hypertrofiaa.

Kun tiatsididiureetin ja tiatsidisukuisen diureetin suositusannos ylitetään, verenpainetta alentava vaikutus saavuttaa tasanvaiheen, kun taas haittavaikutukset lisääntyvät entisestään. Jos hoito on tehoton, annosta ei saa suurentaa.

Lisäksi on osoitettu, että verenpainetautia sairastaville annettu lyhykestoinen, keskipitkä ja pitkäkestoinen indapamidihoito:

- ei vaikuta rasva-aineenvaihduntaan triglyseridien, LDL-kolesterolin ja HDL-kolesterolin osalta
- ei vaikuta hiilihydraattiaineenvaihduntaan edes diabetesta sairastavissa verenpainetautipotilaissa.

## **5.2. Farmakokinetiikka**

#### *PRETERAX-tabletteihin liittyvät:*

Perindopriilin ja indapamidin samanaikainen anto ei muuta niiden farmakokineettisiä ominaisuuksia verrattuna siihen, jos ne annetaan erikseen.

#### *Perindopriiliin liittyvät:*

Suun kautta annettuna perindopriili imeytyy nopeasti ja huippupitoisuus saavutetaan tunnin kuluessa. Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on yksi tunti.

Perindopriili on aihiolääke. Annetusta perindopriiliannoksesta 27 % pääsee verenkiertoon aktiivisena metaboliittina, perindopriilaattina. Vaikuttavan perindopriilaatin lisäksi perindopriilillä on viisi muuta metaboliittia, jotka kaikki ovat vaikuttamattomia. Perindopriilaatin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3 - 4 tunnin kuluessa.

Koska ruoka vähentää perindopriilin muuntumista perindopriilaatiksi ja siten hyötyosuutta, perindopriilin tert-butyylimiamiinisuola tulisi ottaa kerran vuorokaudessa suun kautta otettavana kerta-annoksena ennen aamiaista. Perindopriilin ja plasman altistuksen välisen suhteen on osoitettu olevan suora.

Vapaan perindopriilaatin jakautumistilavuus on noin 0,2 l/kg. Perindopriilaatti sitoutuu plasman proteiineihin 20-prosenttisesti pääasiassa angiotensiiniä konvertoivaan entsyymiin, mutta se riippuu pitoisuudesta.

Perindopriilaatti eliminoituu virtsan mukana ja sitoutumattoman osan terminaalinen puoliintumisaika on noin 17 tuntia, jolloin vakaa tila saavutetaan 4 päivän kuluessa.

*Perindopriilaatin eliminaatio on heikentynyt vanhuksilla sekä sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä kehotetaan sovittamaan annostus vajaatoiminnan vaikeusasteen (kreatiniinipuhdistuman) mukaan.*

Perindopriilaatin puhdistuma dialyysissä on 70 ml/min.

Maksakirroosi vaikuttaa perindopriilin kinetiikkaan: kantamolekyylin maksapuhdistuma on vähentynyt puoleen. Muodostuvan perindopriilaatin määrä ei kuitenkaan muutu, ja sen vuoksi annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### *Indapamidiin liittyvät:*

Indapamidi imeytyy ruoansulatuskanavasta nopeasti ja täydellisesti.

Ihmisellä plasman huippupitoisuus saavutetaan noin tunnin kuluttua valmisteen ottamisesta suun kautta. Plasmassa proteiiniin sitoutuu 79 %.

Eliminaation puoliintumisaika on 14 - 24 tuntia (keskiarvo 18 tuntia). Toistuvasta annosta ei seuraa lääkeaineen kertymistä elimistöön. Lääkeaine eliminoituu pääasiassa virtsan (70 % annoksesta) ja ulosteiden (22 %) kautta vaikuttamattomina metaboliitteina.

Farmakokineettiset ominaisuudet eivät muutu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

## **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

PRETERAX-valmisteen toksisuus on hieman suurempi kuin sen vaikuttavien aineiden. Munuaisvaikutukset eivät näyttäneet voimistuneen rotilla. Lääkeaineyhdistelmä aiheutti kuitenkin ruoansulatuskanavan haittoja koirille ja emoon kohdistuvat toksiset vaikutukset näyttivät voimistuneen rotilla (perindopriiliin verrattuna).

Nämä haittavaikutukset on kuitenkin osoitettu annoksilla, joiden turvallisuusmarginaali on hyvin huomattava verrattuna käytettyihin terapeuttisiin annoksiin. Perindopriilillä ja indapamidilla erikseen tehdyt prekliiniset tutkimukset eivät osoittaneet genotoksisia, karsinogeenisiä eikä teratogeenisiä vaikutuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti (E 470B)  
Kolloidinen hydrofobinen piidioksidi  
Mikrokiteinen selluloosa

### **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3. Kesto aika**

3 vuotta pussiin pakatussa läpipainopakkauksessa.  
2 kuukautta pussin avaamisen jälkeen.

### **6.4. Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa.

### **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Kaksinkertainen kuumasaumattu läpipainopakkaus (PVC/alumiini), joka on pakattu pussiin (polyesteri/alumiini/polyetyleni), pussissa kuivausaine (silikageeli).  
Pakkauksessa 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 tai 500 tablettia.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Ranska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

16572

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

EU-uudistaminen: 25.11.2002/ 25.11.2007

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**  
31.07.2012