

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Perindopril Krka 8 mg, tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 8 mg perindopriilertbutüülamiini, mis vastab 6,68 mg-le perindopriilile.

INN. *Perindoprilum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoos

Üks tablett sisaldab 137,33 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge ümmargune kergelt kaksikkumer kaldservadega tablett, mille ühel küljel on poolitusjoon.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon.

Stabiilne südame isheemiatõbi: südamehaiguste tüsistuste riski vähendamine patsientidel, kellel on anamneesis müokardiinfarkt ja/või revaskularisatsiooni protseduur.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Annus tuleb määrata individuaalselt vastavalt patsiendi haiguse profiilile (vt lõik 4.4) ja vererõhu vastusele.

#### *Hüpertensioon*

Perindopriili võib kasutada monoterapiana või kombinatsioonis teistesse klassidesse kuuluvate hüpertensioonivastaste ravimitega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Soovitav algannus on 4 mg manustatuna üks kord ööpäevas hommikuti.

Patsientidel, kellel on tugevalt aktiveerunud reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteem (eriti patsiendid renovaskulaarse hüpertensiooniga, soola ja/või vedeliku puudusega, südamepuudulikkusega või raske hüpertensiooniga), võib pärast esimese annuse võtmist vererõhk liigselt langeda. Sellistele patsientidele soovitatakse algannust 2 mg ning ravi tuleb alustada arstliku järelevalve all.

Pärast kuuajalist ravi võib annust suurendada 8 mg-ni üks kord ööpäevas.

Pärast ravi algust perindopriiliga võib ilmneda sümptomaatiline hüpotensioon; see on tõenäolisem patsientide puhul, kes saavad samal ajal ravi diureetikumidega.

Seetõttu on selliste patsientide puhul soovitatav ettevaatus, sest neil patsientidel võib olla soola- ja/või

vedelikupuudus.

Võimalusel tuleks 2 kuni 3 päeva enne ravi alustamist perindopriiliga katkestada diureetikumide võtmine (vt lõik 4.4).

Hüpertensiiivsetel patsientidel, kellel diureetilist ravi ei saa katkestada, tuleb perindopriili kasutamist alustada annusega 2 mg. Tuleb jälgida neerufunktsiooni ja plasma kaaliumisisaldust. Edasised perindopriili annused tuleb kohandada vastavalt vererõhu vastusele. Vajaduse korral võib uuesti alustada diureetilist ravi.

Eakatel patsientidel tuleb ravi alustada annusega 2 mg, mida võib kuu aja pärast suurendada 4 mg-ni ning vajadusel 8 mg-ni, sõltuvalt neerufunktsioonist (vt allpool olev tabel).

#### *Stabiilne südame isheemiatõbi*

Ravi perindopriiliga tuleb alustada annusega 4 mg üks kord ööpäevas kahe nädala jooksul, seejärel võib sõltuvalt neerufunktsioonist ning eeldusel, et 4 mg annust talutakse hästi, annust suurendada 8 mg-ni üks kord ööpäevas.

Eakad patsiendid peavad saama 2 mg üks kord ööpäevas esimesel nädalal, seejärel järgmisel nädalal 4 mg üks kord ööpäevas, enne kui annust suurendatakse kuni 8 mg-ni üks kord ööpäevas sõltuvalt neerufunktsioonist (vt Tabel 1 „Soovitavad annused neerukahjustuse korral”). Annust võib suurendada ainult juhul, kui eelmist väiksemat annust taluti hästi.

#### Patsientide erirühmad:

##### Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel tuleb annust kohandada lähtuvalt kreatiini kliirensist (vt tabel 1):

**Tabel 1.** Annuse kohandamine neerukahjustuse korral

<b>Kreatiini kliirens (ml/min)</b>	<b>Soovitav annus</b>
$Cl_{Cr} \geq 60$	4 mg ööpäevas
$30 < Cl_{Cr} < 60$	2 mg ööpäevas
$15 < Cl_{Cr} < 30$	2 mg ülepäeviti
Hemodialüüsi saavad patsiendid*, $Cl_{CR} < 15$	2 mg dialüüsipäeval

\*Perindopriilaadi dialüüsi kliirens on 70 ml/min. Hemodialüüsi saavad patsiendid peavad perindopriili võtma pärast dialüüsi.

##### Maksakahjustusega patsiendid

Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### *Lapsed*

Perindopriili ohutust ja efektiivsust ei ole lastel ja alla 18-aastastel noorukitel uuritud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda. Seetõttu ei soovitata seda ravimit kasutada lastel ja noorukitel.

##### Manustamisviis

Suukaudne.

Perindopriili on soovitatav võtta üks kord ööpäevas hommikuti enne sööki.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus perindopriili, lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete või mõne teise AKE inhibiitori suhtes.
- Anamneesis angioödeem, mis oli seotud eelneva raviga AKE inhibiitoritega.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Perindopril Krka samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja

5.1).

- Samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga. Ravi Perindopril Krka'ga ei tohi alustada varem, kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5).
- Ekstrakorporeaalsed ravimeetodid, mille korral veri puutub kokku negatiivselt laetud pindadega (vt lõik 4.5).
- Märkimisväärne bilateraalne neeruarteri stenoos või neeruarteri stenoos ainsa funktsioneeriva neeru korral (vt lõik 4.4).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### *Stabiilne südame isheemiatõbi*

Kui perindopriili ravi esimese kuu jooksul ilmneb ebastabiilse stenokardia episood (olenemata sellest, kas see on tõsine või mitte), tuleb enne ravi jätkamist hoolikalt hinnata kasu ja riske.

##### *Hüpotensioon*

AKE inhibiitorid võivad põhjustada ülemäärast vererõhu langust. Sümptomaatiline hüpotensioon ilmneb tüsistusteta kõrgvererõhutõvega patsientidel harva ja see on tõenäolisem patsientidel, kellel on nt diureetikumravist, piiratud soolasisaldusega dieedist, dialüüsist, kõhulahtisusest või oksendamisest tekkinud vedelikuvaegus või kellel on raske reniin-sõltuv hüpertensioon (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Sümptomaatilise südamepuudulikkusega patsientidel koos kaasuva neerupuudulikkusega või ilma on täheldatud sümptomaatilist hüpotensiooni. See on tõenäolisem neil patsientidel, kellel on raskem südamepuudulikkus, mida peegeldab suurtes annustes lingudiureetikumide kasutamine, hüponatreemia või funktsionaalne neerukahjustus. Patsientidel, kellel on suurenenud risk sümptomaatilise hüpotensiooni tekkeks, tuleb ravi alustada ja annust kohandada hoolika jälgimise all (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Sarnane arvestus kehtib ka patsientidele, kellel on südame isheemiatõbi või tserebrovaskulaarsed häired ning kellel ülemäärane vererõhu langus võiks viia müokardiinfarkti või tserebrovaskulaarse atakini.

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb haige asetada selili lamama ja vajadusel tuleb manustada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahust intravenoosse infusioonina. Mõõduv hüpotensiivne vastus ei ole vastunäidustuseks edasiste annuste manustamisele, mida võib tavaliselt raskusteta teha pärast veremahu suurendamise järgset vererõhu taastumist.

Mõnedel südame paispuudulikkusega patsientidel, kellel on normaalne või madal vererõhk, võib perindopriili manustamisel esineda süsteemse vererõhu täiendavat langust. Selline toime on ette ennustatav ega ole tavaliselt ravi katkestamise põhjuseks. Kui hüpotensioon muutub sümptomaatiliseks, võib vajalik olla annuse vähendamine või perindopriili võtmise katkestamine.

##### *Renin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad*

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

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

##### *Aordi- ja mitraalklapi stenoos, hüpertroofiline kardiomiopaatia*

Nagu teistegi AKE inhibiitorite puhul, tuleb perindopriili kasutada ettevaatusega mitraalklapi stenoosi ja vasaku vatsakese väljavoolu takistusega (nagu aordiklapi stenoos või hüpertroofiline kardiomiopaatia) patsientidel.

##### *Neerukahjustus*

Neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens < 60 ml/min) tuleb esialgne perindopriili annus kohandada vastavalt patsiendi kreatiniini kliirensile (vt lõik 4.2) ja seejärel kohandada seda vastavalt patsiendi

ravivastusele. Nendel patsientidel on seerumi kaaliumi ja kreatiniini sisalduse rutiinne jälgimine osa arsti tavapraktikast (vt lõik 4.8).

Sümptomaatilise südamepuudulikkusega patsientidel ravi alustamisel AKE inhibiitoritega tekkinud hüpotensioon võib viia neerufunktsiooni täiendava kahjustumiseni. Sellises olukorras on teatatud ägedast neerupuudulikkusest, mis tavaliselt on olnud pöörduv.

Mõnedel kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeru puhul ühepoolse neeruarteri stenoosiga patsientidel, keda on ravitud AKE inhibiitoritega, on leitud uurea ja kreatiniini sisalduse tõusu veres, mis on ravi katkestamisel tavaliselt taandunud. Eriti tõenäoline on see neerukahjustusega patsientidel. Kui sinna lisandub ka renovaskulaarne hüpertensioon, on raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse risk suurenenud. Nendel patsientidel tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all, väikeste annustega ja ettevaatliku annuse tiitrimisega. Kuna ravi diureetikumidega võib olla sellise seisundi jaoks toetav faktor, tuleb nende võtmine katkestada ning perindopriili ravi esimeste nädalate jooksul jälgida neerufunktsiooni.

Mõnedel hüpertensiooniga patsientidel, kellel eelnevalt ei ole avaldunud renovaskulaarset haigust, on ilmnenud vere uurea ja seerumi kreatiniini sisalduse tõus, mis tavaliselt on vähene ja mööduv, eriti kui perindopriili on manustatud samaaegselt koos diureetikumiga. See on eriti tõenäoline eelnevalt esineva neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Vajalikuks võib osutada diureetikumi ja/või perindopriili annuse vähendamise ja/või kasutamise katkestamine.

#### *Hemodialüüsi saavad patsiendid*

Patsientidel, kes on dialüüsi saanud läbi kõrge läbitavusega membraanide ning keda on samaaegselt ravitud AKE inhibiitoriga, on teatatud anafülaktoidsetest reaktsioonidest. Selliste patsientide puhul tuleks kaaluda teist tüüpi dialüüsimembraani või teise klassi kuuluva antihüpertensiivse aine kasutamise võimalust.

#### *Neeru siirdamine*

Kogemused puuduvad perindopriili kasutamise kohta patsientidel, kellel on hiljuti teostatud neerusiirdamine.

#### *Ülitundlikkus/angioödeem*

AKE inhibiitoriga, sh perindopriiliga ravitud patsientidel on harva täheldatud näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, häälepilu ja/või kõri angioödeemi (vt lõik 4.8). See võib ravi käigus ilmnedagi ükskõik millisel ajal. Sellistel juhtudel tuleb perindopriili manustamine viivitamatult lõpetada ja alustada vastavat jälgimist, mida tuleks jätkata kuni sümptomite täieliku taandumiseni. Juhtudel, kus turse piirdus näo ja huultega, paranes seisund üldiselt ilma ravita ehkki sümptomite leevendamisel on abi olnud antihistamiinikumidest.

Kõritursega seotud angioödeem võib osutada fataalseks. Kui angioödeem on levinud keelele, häälepilu või kõri piirkonda, kus see võib tõenäoliselt tekitada hingamisteede sulgust, tuleb viivitamatult rakendada esmaabi. Esmaabi võib hõlmata adrenaliini manustamist ja/või hingamisteede vabana hoidmist. Patsienti tuleb hoida hoolika meditsiinilise järelevalve all kuni sümptomid on täielikult ja püsivalt taandunud.

Patsientidel, kellel on anamneesis angioödeem, mis ei ole seotud AKE inhibiitor-raviga, võib AKE inhibiitori manustamise ajal olla suurenenud risk angioödeemi tekkeks (vt lõik 4.3).

Harva on teatatud intestinaalsest angioödeemist AKE inhibiitoriga ravitud patsientidel. Nendel patsientidel esines kõhuvalu (koos iivelduse või oksendamisega või ilma); mõnel juhul ei esinenud varem näoturset ja C-1 esteraasi tase oli normaalne. Angioödeem diagnoositi kõhu kompuutertomograafia, ultraheli või kirurgilise operatsiooni käigus ning sümptomid kadusid pärast AKE inhibiitori kasutamise lõpetamist. Intestinaalne angioödeem peab kuuluma kõhuvalu esinemise korral AKE inhibiitorit kasutava patsiendi diferentsiaaldiagnoosi.

AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu. Ravi sakubitriili/valsartaaniga ei tohi alustada varem, kui 36 tundi pärast viimast perindopriili annust. Ravi perindopriiliga ei tohi alustada varem, kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

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

#### *Anafülaktoidsed reaktsioonid madala tihedusega lipoproteiinide (LDL) afereesi ajal*

Harva on patsientidel, kes saavad AKE inhibiitoreid madala tihedusega lipoproteiini (LDL) afereesi ajal dekstraansulfaadiga, esinenud eluohtlikke anafülaktoidseid reaktsioone. Neid reaktsioone on välditud, peatades ajutiselt AKE inhibiitori manustamise enne iga afereesi.

#### *Anafülaktoidsed reaktsioonid desensibiliseeriva ravi ajal*

Patsientidel, kes on desensibiliseeriva ravi ajal (nt mesilaste mürk) saanud AKE inhibiitoreid, on esinenud anafülaktoidseid reaktsioone. Nendel patsientidel välditi selliseid reaktsioone, kui AKE inhibiitoreid ajutiselt ei kasutatud, kuid need reaktsioonid ilmusid taas ravimi tahtmatul manustamisel.

#### *Maksakahjustus*

Harva on AKE inhibiitorite kasutamist seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilise ikterusega ja areneb fulminantse maksanekroosini ning (mõnikord) surmani. Selle sündroomi mehhanism on seni ebaselge. Patsientidel, kes saavad AKE inhibiitoreid ja kellel tekib ikterus või maksaensüümide aktiivsuse oluline suurenemine, tuleb ravi AKE inhibiitoriga lõpetada ning nad peavad jääma asjakohase arstliku järelevalve alla (vt lõik 4.8).

#### *Neutropeenia/agranulotsütoos/trombotsütopeenia/aneemia*

AKE inhibiitoreid saavatel patsientidel on teatatud neutropeeniast/agranulotsütoosist, trombotsütopeeniast ja aneemiast. Patsientidel, kellel on normaalne neerufunktsioon ja muid komplitseerivaid faktoreid ei ole, esineb neutropeeniat harva. Veresoonte kollageenhaigustega patsientidel, immuunreaktsiooni pärssivat ravi, allopurinool- või prokaiinamiidravi saavatel patsientidel või nende komplitseerivate faktorite kombinatsiooniga patsientide puhul, eriti kui on eelnevalt olemas neerufunktsiooni häire, tuleb perindopriili kasutada äärmise ettevaatusega. Mõnedel nendest patsientidest on tekkinud tõsised infektsioonid, mis vähestel juhtudel ei allunud intensiivsele antibiootikumravile. Kui perindopriili kasutatakse sellistel patsientidel, on soovitatav perioodiliselt jälgida nende vere valgeliiblede hulka ja patsiente tuleks juhendada, et nad teataksid igast infektsioonile viitavast märgist (nt kurguvalu, palavik).

#### *Rass*

AKE inhibiitorid põhjustavad mustanahalistel patsientidel angioödeemi sagedamini kui mittemustanahalistel patsientidel. Nagu kõigi teistegi AKE inhibiitorite puhul, võib perindopriili vererõhku langetav toime mustanahalistel patsientidel olla väiksem kui mittemustanahalistel, selle põhjuseks võib olla mustanahaliste hüpertoonikute populatsioonis sagedamini esinev madal reniinitase.

#### *Köha*

AKE inhibiitorite kasutamisel on teatatud köhast. Köha on iseloomult mitteproduktiivne, püsiv ning kaob pärast ravi katkestamist. AKE inhibiitorist põhjustatud köha tuleks eristada tavapärasest köhast diferentsiaaldiagnostikas.

#### *Kirurgia/anesteesia*

Patsientidel, kellel on ees ulatuslik kirurgiline operatsioon või anesteesia ravimitega, mis põhjustavad hüpotensiooni, võib perindopriil reniini vabastamise kompenseerimiseks sekundaarselt blokeerida angiotensiin II moodustumise. Seetõttu ravi tuleks katkestada üks päev enne operatsiooni. Kui ilmneb

hüpotensioon ja selle põhjuseks arvatakse olevat mainitud mehhanism, siis saab seda korrigeerida vedelikumahu taastamisega.

#### *Hüperkaleemia*

AKE inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, sest need inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime tavaliselt oluline. Hüperkaleemia tekkimise riskifaktoriteks on neerupuudulikkus, neerufunktsiooni halvenemine, vanus (> 70-aastased), *diabetes mellitus*, kaasuvad häired, eriti dehüdratatsioon, äge südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos ja samaaegne kaaliumit säästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamteren või amiloriid), kaaliumilisandite või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine; või patsiendid, kes kasutavad muid ravimeid, mis tõstavad vere kaaliumisisaldust (nt hepariin, trimetoprim või ko-trimoksaasool, tuntud ka kui trimetoprim/sulfametoksaasool) ja eriti aldosterooni antagonistide või angiotensiini retseptorite blokaatoreid. Kaaliumilisandite, kaaliumit säästvate diureetikumide või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine, eriti halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel, võib viia vere kaaliumisisalduse märkimisväärse tõusuni.

Hüperkaleemia võib põhjustada tõsiseid, mõningatel juhtudel fataalse lõppega arütmiaid. AKE inhibiitoreid kasutataval patsientidel tuleb kaaliumi säästvaid diureetikume ja angiotensiini retseptori blokaatoreid kasutada ettevaatlikult ning jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja neerutalitlust. Kui eelnevalt mainitud ravimite samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, peab neid kasutama ettevaatlikult ja regulaarselt kontrollima vere kaaliumisisaldust (vt lõik 4.5).

#### *Diabeedihaiged*

Diabeetikutel, kes kasutavad suukaudseid diabeediravimeid või insuliini, tuleks AKE inhibiitoriga ravimise esimesel kuul jälgida hoolikalt glükeemilist kontrolli (vt lõik 4.5).

#### *Liitium*

Liitiumi ja perindopriili kombinatsioon ei ole üldiselt soovitatav (vt lõik 4.5).

#### *Kaaliumit säästvad ravimid, kaaliumilisandid või kaaliumit sisaldavad soolaasendajad*

Kaaliumit säästvate ravimite, kaaliumilisandite või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate ja perindopriili kombinatsioon ei ole üldiselt soovitatav (vt lõik 4.5).

#### *Primaarne aldosteronism*

Patsientidel, kellel on primaarne hüperaldosteronism, ei teki üldiselt ravivastust antihüpertensiivsetele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiin süsteemi kaudu. Seetõttu ei ole selle ravimi kasutamine soovitatav.

#### *Laktoos*

Perindopril Krka tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### *Naatrium*

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

#### *Rasedus*

Ravi AKE inhibiitoritega ei tohi alustada raseduse ajal. Juhul kui ravi jätkamine AKE inhibiitoritega on tingimata vajalik, tuleb rasedumist planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille rasedusaegse kasutamise ohutusprofiil on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

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

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS)

kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoteraapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

### ***Hüperkaleemiat indutseerivad ravimid***

Mõned ravimid või ravimrühmad võivad suurendada hüperkaleemia esinemist: aliskireen, kaaliumisoolad, kaaliumi säästvad diureetikumid, AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, MSPVA-d, hepariin, immunosupressandid nagu tsüklosporiin või takroliimus, trimetoprim, ko-trimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool). Nende ravimite kombineerimine suurendab hüperkaleemia tekkeriski.

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

#### Aliskireen

Diabeetikutel või neerukahjustusega patsientidel suureneb hüperkaleemia, neerufunktsiooni halvenemise ja kardiovaskulaarse haigestumuse ning suremuse risk.

#### Kehavälised ravimeetodid

Kehavälised ravimeetodid, mis on põhjustanud vere kokkupuudet negatiivselt laetud pindadega, nt dialüüs või hemofiltratsioon teatud tüüpi *high-flux* membraanidega (nt polüakrülonitriilmembraanid) ja madala tihedusega lipoproteiin-aferees dekstraansulfaadiga, suurendavad riski raskete anafülaktoidsete reaktsioonide tekkeks (vt lõik 4.3). Kui selline ravi on vajalik, tuleb kaaluda teist tüüpi dialüüsimembraanide või teise klassi kuuluvate antihüpertensiivsete ravimite kasutamist.

#### Sakubitriil/valsartaan

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

### ***Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4)***

#### Aliskireen

Teistel patsientidel peale diabeetikute või neerukahjustusega patsientide suureneb hüperkaleemia, neerufunktsiooni halvenemise ja kardiovaskulaarse haigestumuse ning suremuse risk.

#### Samaaegne ravi AKE-inhibiitorite ja angiotensiini retseptorite blokaatoritega

Kirjanduse andmetel on aterosklerootilise haigusega, südamepuudulikkusega või lõpporgani kahjustusega diabeediga patsientidel samaaegset AKE-inhibiitorite ja angiotensiini retseptorite blokaatorite kasutamist seostatud hüpotensiooni, süngoobi, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni halvenemise (sealhulgas äge neerupuudulikkus) esinemissageduse suurenemisega võrreldes reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi monoteraapia kasutamisega. Kahekordset blokaadi (nt kombineerides AKE-inhibiitorit angiotensiin II retseptori blokaatoriga) tuleb individuaalsetel juhtudel piirata jälgides hoolikalt neerufunktsiooni, kaaliumitaset ja vererõhku.

#### Estramustiin

Kõrvaltoimete, nagu angioneurootiline turse (angioödeem), suurenenud risk.

#### Ratsekadotriil

AKE-inhibiitorid (sh perindopriil) põhjustavad teadaolevalt angioödeemi. Risk võib suureneda ratsekadotriili (ravim, mida kasutatakse ägeda kõhulahtisuse raviks) samaaegsel kasutamisel.

#### mTOR inhibiitorid (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus)

Angioödeemi risk võib olla suurem patsientidel, kes kasutavad samaaegselt mTOR inhibiitoreid (vt lõik 4.4).

#### Ko-trimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool)

Ko-trimoksaasooli (trimetoprim/sulfametoksaasool) võtvatel patsientidel on suurem oht hüperkaleemia tekkeks (vt lõik 4.4).

#### Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt triamtereen, amiloriid), kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad

Kuigi seerumi kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normi piiresse, võib mõnel perindopriiliga ravitud patsiendil tekkida hüperkaleemia (potentsiaalselt letaalne), eriti kui esineb neerukahjustus (aditiivne hüperkaleemiline toime). 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 kotrimoksaasool (trimetoprim/sulfametoksaasool), 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.

Spironolaktooni kasutamise kohta südamepuudulikkuse ravis, vt allpool.

#### Liitium

Liitiumi ja AKE-inhibiitori koosmanustamisel on täheldatud seerumi liitiumisisalduse mööduvat tõusu ja toksilisust. Perindopriili manustamist koos liitiumiga ei soovitata, kuid kombineerimise vajadusel tuleb seerumi liitiumisisaldust sagedasti kontrollida (vt lõik 4.4).

#### ***Samaaegne kasutamine, mis nõuab erilist ettevaatust***

##### Antidiabeetilised ravimid (insuliin, suukaudsed hüpopglükeemilised ravimid)

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et AKE-inhibiitorite ja antidiabeetiliste ravimite (insuliin, suukaudsed hüpopglükeemilised ravimid) kooskasutamine võib suurendada vere glükoosisaldust langetavat toimet põhjustades hüpopglükeemia riski. Selline fenomen ilmnes eriti kombineeritud ravi esimeste nädalate jooksul ning eelneva neerukahjustusega patsientidel.

##### Baklofeen

Suurenenud antihüpertensiivne toime. Jälgida vererõhku ning kohandada vajadusel antihüpertensiivse ravimi annust.

##### Kaaliumi mitesäästvad diureetikumid

Diureetikumravi saavatel patsientidel, eriti nendel, kellel on soola- ja/või vedelikuvaegus, võib pärast AKE inhibiitorravi alustamist tekkida ülemäärane vererõhu langus. Hüpotensiooni tekkevõimalust saab vähendada, katkestades diureetilise ravi, suurendades vedeliku ja soola manustamist enne ravi alustamist väikeste, suurenevate perindopriili annustega.

*Arteriaalse hüpotensiooni korral*, kui eelnev diureetiline ravi võib olla põhjustanud vedeliku-/soolavaegust, tuleb enne AKE-inhibiitorravi alustamist diureetikumi kasutamine lõpetada (hiljem võib taasalustada kaaliumi mitesäästva diureetikumi kasutamist) või tuleb AKE-inhibiitorravi alustada madalas annuses ja suurendada järk-järgult.

*Diureetikumidega ravitava südame paispuudulikkuse korral*, tuleb AKE-inhibiitorravi alustada väga madalas annuses, võimalusel pärast vastava kaaliumi mitesäästva diureetikumi annuse vähendamist. Kõigil juhtudel peab AKE-inhibiitorravi esimestel nädalatel jälgima neerufunktsiooni (kreatiniini tase).

##### Kaaliumi säästvad diureetikumid (eplerenoon, spironolaktoon)

Spironolaktoon või eplerenoon annusevahemikus 12,5 mg kuni 50 mg ööpäevas ja AKE-inhibiitorid madalas annuses:

II kuni IV klassi südamepuudulikkuse (NYHA) ravis (väljutusfraktsioon < 40%) ning eelneva AKE-inhibiitorravi ja lingudiureetikumide kasutamise korral esineb potentsiaalselt letaalse hüperkaleemia risk, eriti kui ei jälgita antud kombinatsiooni kohta käivaid annustamissoovitusi. Enne selle

kombinatsiooniga alustamist tuleb veenduda hüperkaleemia ja neerukahjustuse puudumises. Ravi esimesel kuul on soovitatav kaleemia ja kreatineemia jälgimine 1 kord nädalas ning edaspidi 1 kord kuus.

#### Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), sh aspiriin $\geq 3$ g ööpäevas

AKE inhibiitorite manustamisel samaaegselt mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (nt atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastase toimega annuste korral, COX-2 inhibiitorid ja mitte-selektiivsed MSPVA-d) võib väheneda antihüpertensiivne toime. AKE inhibiitorite ja MSPVA-de samaaegne kasutamine võib suurendada riski neerufunktsiooni halvenemiseks, sealhulgas võimalik akuutse neerupuudulikkuse teke, ja põhjustada vere kaaliumisisalduse tõusu, eriti eelneva kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega, eriti eakatel. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud, samuti tuleb kaaluda neerufunktsiooni jälgimist pärast kombinatsioonravi alustamist ning regulaarselt ravi ajal.

#### ***Samaaegne kasutamine, mis nõuab mõningast ettevaatust***

##### Hüpertensioonivastased ained ja vasodilataatorid

Nende ravimite samaaegne kasutamine võib suurendada perindopriili hüpotensiivseid toimeid. Nitroglütseriini ja teiste nitraatide või teiste vasodilataatorite samaaegne kasutamine võib veelgi vererõhku langetada.

##### Gliptiinid (linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin)

Samaaegset AKE-inhibiitorravi saavatel patsientidel on gliptiini põhjustatud dipeptidüülpeptidaasi IV (DPP-IV) vähenenud aktiivsuse tõttu suurenenud angioödeemi risk.

##### Tritsüklilised antidepressandid/antipsühhootikumid/anesteetikumid

Teatud anesteetiliste ravimite, tritsükliliste antidepressantide ja antipsühhootikumide samaaegne kasutamine koos AKE inhibiitoritega võib veelgi vererõhku langetada (vt lõik 4.4).

##### Sümpatomimeetikumid

Sümpatomimeetikumid võivad nõrgendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivseid toimeid.

##### Kuld

Harva on teatatud nitritoidreaktsioonidest (sümptomiteks on näo õhetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon) patsientidel, kes saavad ravi kullapreparaadi (naatriumaurotiomalaat) süstelahusega ja samaaegselt AKE inhibiitor-ravi sh perindopriili.

##### 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.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

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

AKE inhibiitorite kasutamise korral raseduse esimesel trimestril ei ole epidemioloogiline tõestusmaterjal teratogeensuse riski tekke osas lõplik; kuigi mõningast riski suurenemist ei ole võimalik välistada.

Kui ravi jätkamine AKE inhibiitoritega on tingimata vajalik, tuleb rasestumist planeerivatel

patsientidel minna üle alternatiivsele hüpertensioonivastasele ravile selliste ravimitega, mille rasedusaegse kasutamise ohutus ja efektiivsus on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt katkestada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi.

AKE inhibiitorite kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril võib teadaolevalt inimesel põhjustada fetotoksilisust (vähenenud neerufunktsioon, oligohüdramnion, koljuluude luustumise peetus) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui AKE inhibiitoreid on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav ultraheliga kontrollida neerufunktsiooni ja koljut. Imikuid, kelle emad on raseduse ajal kasutanud AKE inhibiitoreid, tuleb pidevalt jälgida hüpotensiooni võimaliku tekke suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### Imetamine

Kuna puudub informatsioon Perindopril Krka kasutamise kohta imetamise ajal, ei ole Perindopril Krka kasutamine soovitatav ja eelistatud on üleminek alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille kasutamise ohutusprofiil on tõestatud rinnaga toitmise ajal, eriti vastsündinute ja enneaegsete laste imetamisel.

#### Fertiilsus

Puudub toime reproduktiivsusele või fertiilsusele.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Perindopril Krka ei mõjuta otseselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuid mõnedel patsientidel võivad vererõhu langusest tekkida häired, seda eriti ravi algul või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega. Selle tulemusena võib autojuhtimise või masinate käsitlemise võime halveneda.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Perindopriili ohutusprofiil on sama, mis teistel AKE-inhibiitoritel:

Kõige sagedamini kliiniliste uuringute käigus teatatud ja perindopriili kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed on: pearinglus, peavalu, paresteesia, vertiigo, nägemishäired, tinnitus, hüpotensioon, köha, düspnoe, kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, düsgeusia, düspepsia, iiveldus, oksendamine, sügelus, nahalööve, lihaskrambid ja asteenia.

#### b. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Perindopriili kasutamisel kliiniliste uuringute ja/või turuletulekujärgsel kasutamisel on täheldatud järgmiseid kõrvaltoimeid, mis on järjestatud järgmiste esinemissageduste alusel:

- Väga sage ( $\geq 1/10$ );
- Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ );
- Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ );
- Harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ );
- Väga harv ( $< 1/10000$ );
- Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Eosinofiilia	Aeg-ajalt*
	Agranulotsütoos või pantsütopeenia	Väga harv
	Hemoglobiini ja hematokriti vähenemine	Väga harv
	Leukopeenia/neutropeenia	Väga harv

	Hemolüütiline aneemia kaasasündinud G-6PDH puudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.4)	Väga harv
	Trombotsütopeenia	Väga harv
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	Hüpoplükeemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	Aeg-ajalt*
	Hüperkaleemia, pöörduv ravi lõpetamisel (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt*
	Hüponatreemia	Aeg-ajalt*
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Meeleoluhäired	Aeg-ajalt
	Unehäired	Aeg-ajalt
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Pearinglus	Sage
	Peavalu	Sage
	Paresteesia	Sage
	Vertiigo	Sage
	Unisus	Aeg-ajalt*
	Minestus	Aeg-ajalt*
	Segasus	Väga harv
<b>Silma kahjustused</b>	Nägemishäired	Sage
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	Tinnitus	Sage
<b>Südame häired</b>	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt*
	Tahhükardia	Aeg-ajalt*
	Stenokardia (vt lõik 4.4)	Väga harv
	Arütmia	Väga harv
	Müokardiinfarkt, kõrge riskiga patsientidel tõenäoliselt sekundaarne liigse hüpotensiooni tõttu (vt lõik 4.4)	Väga harv
<b>Vaskulaarsed häired</b>	Hüpotensioon (ja hüpotensiooniga seotud toimed)	Sage
	Vaskuliit	Aeg-ajalt*
	Insult, kõrge riskiga patsientidel tõenäoliselt sekundaarne liigse hüpotensiooni tõttu (vt lõik 4.4)	Väga harv
	Raynaud' fenomen	Teadmata
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	Köha	Sage
	Düspnoe	Sage
	Bronhospasm	Aeg-ajalt
	Eosinofiilne kopsupõletik	Väga harv
	Riniit	Väga harv
<b>Seedetrakti häired</b>	Kõhuvalu	Sage
	Kõhukinnisus	Sage
	Kõhulahtisus	Sage
	Düsgeusia	Sage
	Düspepsia	Sage
	Iiveldus	Sage
	Oksendamine	Sage
	Suukuivus	Aeg-ajalt
	Pankreatiit	Väga harv

<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Tsütolüütiline või kolestaatiline hepatiit (vt lõik 4.4)	Väga harv
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Sügelus	Sage
	Lööve	Sage
	Urtikaaria (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt
	Näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, häälepilu ja/või kõri turse (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt
	Valgustundlikkuse reaktsioonid	Aeg-ajalt*
	Pemfigoid	Aeg-ajalt*
	Hüperhidroos	Aeg-ajalt
	Psoriaasi ägenemine	Harv
Multiformne erüteem	Väga harv	
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	Lihaskrambid	Sage
	Artralgia	Aeg-ajalt*
	Müalgia	Aeg-ajalt*
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	Neerupuudulikkus	Aeg-ajalt
	Äge neerupuudulikkus	Väga harv
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	Ereksioonihäired	Aeg-ajalt
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Asteenia	Sage
	Valu rinnus	Aeg-ajalt*
	Halb enesetunne	Aeg-ajalt*
	Perifeerne turse	Aeg-ajalt*
	Püreeksia	Aeg-ajalt*
<b>Uuringud</b>	Vere ureasisalduse suurenemine	Aeg-ajalt*
	Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Aeg-ajalt*
	Vere bilirubiinisalduse suurenemine	Harv
	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Harv
<b>Vigastus, mürgistused ja protseduuri tüsistused</b>	Kukkumine	Aeg-ajalt*

\* Esinemissagedus on arvatud spontaanselt teatamise käigus avastatud kliiniliste uuringute kõrvaltoimetest.

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

#### Kliinilised uuringud

EUROPA uuringus peeti randomiseerimisperioodil arvestust vaid tõsiste kõrvaltoimete üle. Tõsised kõrvaltoimed ilmsid vaid vähestel patsientidel: 16 (0,3%) patsiendil 6122-st perindopriili saanutest ja 12 (0,2%) patsiendil 6107-st platseebot saanutest. Perindopriiliga ravi saanud patsientidel täheldati hüpotensiooni 6-l patsiendil, angioödeemi 3-l patsiendil ja äkilist südameseiskust 1-l patsiendil. Köha, hüpotensiooni või teiste perindopriili talumatuse nähtude tõttu ravist loobunud patsientide arv oli perindopriili rühmas suurem kui platseeborühmas, vastavalt 6,0% (n=366) ja 2,1% (n=129).

#### 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

Üleannustamise kohta inimestel on andmed piiratud. AKE inhibiitorite üleannustamisega seotud sümptomid võivad olla hüpotensioon, tsirkulatoorne šokk, elektrolüütide häired, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, palpitatsioonid, bradükardia, pearinglus, ärevus ja kõha.

### Ravi

Soovitav üleannustamise ravi on naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuse intravenoosne infusioon. Hüpotensiooni ilmnedes tuleks patsient panna selili lamavasse asendisse, jalad tõstetult (šokki ennetavasse asendisse). Võimalusel võib kaaluda ravi angiotensiin II infusiooniga ja/või intravenoossete katehoolamiinidega. Perindopriili võib üldisest vereringest eemaldada hemodialüüsiga (vt lõik 4.4). Ravile raskesti alluva bradükardia korral on näidustatud südamestimulaatori kasutamine. Pidevalt tuleb jälgida elulisi näitajaid, seerumi elektrolüütide ja kreatiniini kontsentratsiooni.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, ATC-kood: C09AA04

### Toimemehhanism

Perindopriil on angiotensiin I angiotensiin II-ks konverteeriva ensüümi (angiotensiini konverteeriv ensüüm, AKE) inhibiitor. See konverteeriv ensüüm või kinaas on eksopeptidaas, mis võimaldab angiotensiin I konverteerimist vasokonstriktoriks angiotensiin II-ks ja ka vasodilataatori bradükiniini degradatsiooni inaktiivseks heptapeptiidiks. AKE pärssimise tagajärjel väheneb angiotensiin II sisaldus plasmas, mis tingib plasma reniini aktiivsuse suurenemise (inhibeerides reniini vabanemist negatiivse tagasisideme abil) ja aldosterooni sekretsiooni vähenemise. Kuna AKE inaktiveerib bradükiniini, siis viib AKE inhibeerimine ka tsirkuleeriva ja paikse kallikreiin-kiniini süsteemi aktiivsuse tõusuni (ning põhjustab seega prostaglandiini süsteemi aktiveerumise). On võimalik, et nimetatud mehhanism soodustab ka AKE inhibiitorite vererõhku langetavat toimet ja on osaliselt vastutav teatavate kõrvaltoimete eest (nt kõha).

Perindopriil toimib oma aktiivse metaboliidi perindopriilaadi kaudu. Teised metaboliidid ei oma *in vitro* mingisugust AKE aktiivsust pärssivat toimet.

### Farmakodünaamilised toimed

#### *Hüpertensioon*

Perindopriil on aktiivne kõigis hüpertensiooni raskusastmetes: kerge, mõõdukas, raske. Ta langetab süstoolset ja diastoolset vererõhu nii lamavas kui ka püstises asendis. Perindopriil vähendab perifeerset vaskulaarset resistentsust, mis viib süsteemse vererõhu languseni. Selle tulemusena suureneb perifeerne verevool, samas mitte omades toimet südame löögisagedusele.

Verevool neerudes reeglina suureneb, kuid glomerulaarfiltratsioon (GFR) jääb tavaliselt muutumatuks. Antihüpertensiivne toime on maksimaalne 4 kuni 6 tundi pärast üksikannuse manustamist ja püsib vähemalt 24 tundi. Toime ravimi kontsentratsiooni madalaimas punktis on ligikaudu 87...100% maksimaalsest kontsentratsioonist.

Vererõhk langeb kiiresti. Ravile alluvatel patsientidel saavutatakse vererõhu normaliseerumine ühe kuu jooksul ja see kestab ilma tahhüfülaksia tekketa.

Ravi katkestamine ei vii vererõhu väärtuste tõusu suhtes tagasilöögiefektini. Perindopriil vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

Perindopriili vasodilateerivad omadused inimesel on tõestatud. See parandab suurte arterite elastsust ja vähendab meedia/valendiku suhet väikestes arterites.

Kombineeritud ravi tiasiiddiureetikumiga annab aditiivse sünergistliku hüpertensioonivastase toime. AKE inhibiitorite ja tiasiidi kombinatsioon vähendab diureetikumravist põhjustatud hüpokaleemia riski.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### *Stabiilse südame isheemiatõvega patsiendid*

EUROPA uuring oli multitsentriline, rahvusvaheline, randomiseeritud, topeltpime, platseboga kontrollitud kliiniline uuring, mis kestis 4 aastat.

Kaksteist tuhat kakssada kaheksateist (12218) üle 18 aasta vanust patsienti randomiseeriti 8 mg perindopriili (n=6110) või platseeborühma (n=6108).

Uuringus osalenutel olid südame isheemiatõve tunnused ilma südamepuudulikkuse kliiniliste nähtudeta. Kõikidest patsientidest 90%-l oli olnud eelnevalt müokardiinfarkt ja/või oli tehtud pärgarterite revaskularisatsioon. Enamik patsiente sai uuringuravimit lisaks konventsionaalsele ravile, mille hulka kuulusid trombotsütide agregatsiooni inhibiitorid, vere lipiididesisaldust vähendavad ravimid ja beetablokaatorid.

Peamine efektiivsuse hindamise kriteerium oli kombinatsioon kardiovaskulaarsest suremusest, mitteeluohlikust müokardiinfarktist ja/või edukalt ravitud südameseiskusest. Ravi perindopriili annusega 8 mg üks kord ööpäevas andis märkimisväärse esmase tulemusnäitaja 1,9%-lise vähenemise (suhteline risk vähenes 20%, 95%CI [9,4; 28,6] – p<0,001).

Müokardiinfarkti ja/või revaskularisatsiooni anamneesiga patsientide puhul vähenes platseboga võrreldes esmane tulemusnäitaja 2,2% ja vastav suhteline risk 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] – p<0,001).

##### *Lapsed*

Perindopriili ohutust ja efektiivsust ei ole lastel ja alla 18-aastastel noorukitel uuritud.

Avatud mittevõrdlevas kliinilises uuringus 62-l hüpertensiivsel lapsel vanuses 2 kuni 15 eluaastat glomerulaarfiltratsiooni määraga > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, said patsiendid perindopriili keskmises annuses 0,07 mg/kg kohta. Annus määrati individuaalselt vastavalt patsiendi profiilile ja vererõhule maksimaalselt 0,135 mg/kg kohta ööpäevas.

59 patsienti osalesid uuringus 3 kuud, 36 patsienti läbisid uuringu pika perioodi, st neid jälgiti vähemalt 24 kuu jooksul (keskmine uuringu kestus: 44 kuud).

Patsientidel, keda eelnevalt raviti teiste antihüpertensiivsete ravimitega, püsis süstoolne ja diastoolne vererõhk stabiilsena alates kaasamisest kuni viimase hindamiseni, eelneva ravita patsientidel see langes. Rohkem kui 75%-l lastest oli süstoolne ja diastoolne vererõhk alla 95% võrreldes eelmise hindamisega.

Ohutus vastas perindopriili teadaolevale ohutusprofiilile.

##### *Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordse blokaadi kliiniliste uuringute andmed*

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud 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 AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteeraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagoniste ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas

arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub perindopriil mao-sooletraktist kiiresti ning maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1 tunni jooksul. Perindopriili poolväärtusaeg plasmas on 1 tund.

### Biotransformatsioon

Perindopriil on eelravim. 27% perindopriili manustatud annusest jõuab verre aktiivse metaboliidi perindopriilina. Lisaks aktiivsele perindopriilile on perindopriilil viis inaktiivset metaboliiti. Perindopriilide maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 3...4 tunni jooksul.

Kuna toidu manustamine vähendab perindopriili muundumist perindopriiliks, sellest tulenevalt ka biosaadavust, tuleb perindopriili manustada suukaudselt ühekordse ööpäevase annusena hommikuti enne sööki.

Lineaarset seost on tõestatud perindopriili annuses ja selle plasmakontsentratsioonis.

### Jaotumine

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

### Eritumine

Perindopriil eritub uriiniga ja seondumata fraktsiooni lõpp-poolväärtusaeg on ligikaudu 17 tundi, mistõttu saabub püsikontsentratsioon 4 päeva jooksul.

### Eakad

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

### Neerukahjustus

Neerupuudulikkuse korral on annuse kohandamine soovitatav, olenevalt kahjustuse astmest (kreatiini kliirensist). Perindopriil on dialüüsiv ja tema dialüütiline kliirens on 70 ml/min.

### Maksakahjustus

Maksatsirroosiga patsientidel on perindopriili kineetika muutunud: algmolekuli maksakliirens on vähenenud poole võrra. Moodustunud perindopriilide kogus ei ole siiski vähenenud ning seetõttu ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringutes suukaudsel manustamisel (rottidel ja ahvidel) olid märklaudorganiks neerud, kuid kahjustus oli pöörduv.

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

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes (rottidel, hiirtel, küülikutel ja ahvidel) ei ilmnenud embrüotoksilisust ega teratogeensust. Siiski on näidatud, et angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid kui ravimiklass indutseerivad kahjulikke kõrvaltoimeid loote hilises arengus. Tagajärjeks on loote surm ja kaasasündinud väärarengud (neerukahjustused) ning samuti peri- ja postnataalse suremuse tõus nii närilistel kui ka küülikutel.

Kartsinogeensust pikaajalistes uuringutes rottidel ja hiirtel ei täheldatud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoosmonohüdraat  
Mikrokristalliline tselluloos (E460)  
Naatriumvesinikkarbonaat  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat (E470b)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

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

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

PVC/PE/PVDC/Al blistris 7, 14, 28, 30, 50, 60, 90 või 100 tabletti, mis on pakendatud kartongkarpi. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

594208

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.08.2008  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 01.02.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

november 2019