

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prenessa, 4 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 4 mg perindopriilertbutüülamiini, mis on ekvivalentne 3,338 mg perindopriiliga.

INN. *Perindoprilum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 60,4 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged kuni peaaegu valged, ovaalsed (pikkus 8,5 mm, paksus 2,8...3,9 mm), kergelt kaksikkumerad, kaldservadega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon.

Sümptomaatiline südamepuudulikkus.

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 ravi käigus.

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-aldosteroon 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 tuleks alustada arstliku järelevalve all.

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

Pärast perindopriilravi algust 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 perindopriilravi alustamist 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 kaaliumi sisaldust. Edasised perindopriili annused tuleb kohandada vastavalt vererõhu vastusele. Vajaduse korral võib jätkata diureetilist ravi.

Eakate patsientide puhul peaks algannus olema 2 mg, mida võib pärast kuu ajalist kasutamist järkjärgult suurendada 4 mg-ni ning vajaduse korral, sõltuvalt neerufunktsioonist (vaata allpoololevat tabelit), edasi 8 mg-ni.

Sümptomaatiline südamepuudulikkus

Perindopriili manustatakse tavaliselt kombinatsioonis kaaliumit mittedäälsta diureetikumiga ja/või digoksiiniga ja/või beetaadrenoblokaatoriga; manustamist on soovitatav alustada hoolika meditsiinilise järelvalve all algannusega 2 mg hommikuti. Annust võib (kui patsient talub) vajadusel suurendada 2 mg kaupa mitte vähem kui 2-nädalase intervalli järel kuni 4 mg-ni üks kord päevas.

Annuse kohandamine peab põhinema patsiendi individuaalsel kliinilisel ravivastusel.

Raske südamepuudulikkusega ja teiste kõrge riskiga patsientide puhul (neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid ja patsiendid, kellel on kalduvus elektrolüütide häiretele, samuti patsiendid, kes saavad samaaegselt ravi diureetikumidega ja/või vasodilateerivate ainetega) peaks ravi alustamine toimuma hoolika järelvalve all (vt lõik 4.4).

Sümptomaatilise hüpotensiooni kõrge riskiga patsientidel, nt soolavaeguse (hüponatreemiaga või ilma), hüpovoleemiaga patsiendid või patsiendid, kes saavad tugevat diureetilist ravi, tuleks need seisundid võimalusel enne perindopriilravi algust kõrvaldada. Perindopriili kasutamise korral tuleb nii enne ravi kui ka ravi ajal jälgida hoolikalt vererõhku, neerufunktsiooni ja plasma kaaliumi sisaldust (vt lõik 4.4).

Stabiilne südame isheemiatõbi

Perindopriilravi 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 peaksid 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 „Annuse kohandamine neerukahjustuse korral”). Annust võib suurendada ainult juhul, kui eelmist väiksemat annust talus patsient hästi.

Neerukahjustusega patsiendid

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

Tabel 1. Annuse kohandamine neerukahjustuse korral.

Kreatiini kliirens (ml/min)	Soovitatav annus
$Cl_{Cr} \geq 60$	4 mg ööpäevas
$30 < Cl_{Cr} < 60$	2 mg ööpäevas
$15 < Cl_{Cr} < 30$	2 mg üle päeva
Hemodialüüsi 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 vaja annust kohandada (vt lõik 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Laste ja alla 18-aastaste noorukite puhul ei ole Prenessa kasutamise efektiivsust ja ohutust veel kindlaks tehtud.

Hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Seetõttu ei soovitata ravimit lastel ja noorukitel kasutada.

Manustamisviis

Suukaudne.

Perindopriili on soovitatav võtta üks kord päevas hommikuti enne sööki.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, mõne teise AKE inhibiitori või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Anamneesis on angioödeem, mis on seotud eelneva raviga AKE inhibiitoriga (vt lõik 4.4).
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Prenessa 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 Prenessa'ga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5).
- Kehavälised ravimeetodid, mille korral tekib vere kokkupuude 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 perindopriilravi 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 ülemääraast vererõhu langust. Sümptomaatiline hüpotensioon ilmneb tuisustusteta 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 raske 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-aldosteroon 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.

Aordiklapi ja mitraalklapi stenoos, hüpertroofiline kardiomiopaatia

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

Neerukahjustus

Neerupuudulikkuse korral (kreatiniini kliirens < 60 ml/min) tuleb perindopriili algannus 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 perindopriilravi 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 enam tõenäoline varasema neerukahjustusega patsientidel. Vajalikuks võib osutada diureetikumi ja/või perindopriili annuse vähendamine ja/või katkestamine.

Hemodialüüsi saavad patsiendid

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

Neeru siirdamine

Puuduvad kogemused perindopriili manustamise kohta patsientidele, kellele 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 ilmned a ükskõik millisel ajal. Sellistel juhtudel tuleb perindopriili manustamine koheselt 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, tuleks viivitamatult rakendada esmaabi. Esmaabi võib hõlmata adrenaliini manustamist ja/või hingamisteede vabana hoidmist. Patsienti tuleks 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 ja oksendamisega või ilma); mõnel juhul ei esinenud varem näoturset ja C-I 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 inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga võib põhjustada angioödeemi (nt hingamisteede või keele turse koos respiratoorse kahjustusega või ilma) riski suurenemist (vt lõik 4.5). Patsiendil, kes juba võtab AKE inhibiitorit, tuleb ravi alustamisel ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga olla ettevaatlik.

Anafülaktoidsed reaktsioonid madala tihedusega lipoproteiinide LDL-afereesi ajal

Harva on madala tihedusega lipoproteiin (LDL) afereesil dekstraansulfaadiga AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel olnud eluohtlik anafülaktiline reaktsioon. Neid reaktsioone on ära hoitud peatades ajutiselt AKE inhibiitori manustamise enne iga afereesi.

Anafülaktoidsed reaktsioonid desensibiliseeriva ravi ajal

Patsientidel, kes said AKE inhibiitoreid desensibiliseeriva ravi ajal (nt kiletiiivaliste mürk), on esinenud anafülaktoideid reaktsioone. Nendel patsientidel hoiti taolise reaktsiooni esilekerkimine ära mõneajalise AKE inhibiitori kasutamise katkestamisega, kuid see kerkis taas esile mõlema ravimeetodi uuesti kombineerimisel.

Maksakahjustus

Harvadel juhtudel on AKE inhibiitorite kasutamisel täheldatud sündroomi, mis algab kolestaatilise ikterusega ja viib fulminantse maksanekroosi tekkeni ning (mõnikord) surmani. Taolise sündroomi mehhanism on seni ebaselge. Patsientidel, kes saavad AKE inhibiitoreid ja kellel areneb 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 inhibiitorit saavatel patsientidel on teatatud neutropeeniast/agranulotsütoosist, trombotsütopeeniast ja aneemiast. Patsientidel, kellel on normaalne neerufunktsioon ja pole muid komplitseerivaid faktoreid, tekib neutropeenia harva. Kollageenhaigusi põdevate patsientide, immuunreaktsiooni pärssivat ravi, allopurinooli või prokaiinamiidi ravi saavate patsientide, või nende kõigi kombinatsiooniga patsientide puhul (eriti kui sinna juurde lisandub neerukahjustus) tuleks perindopriili kasutada äärmiselt ettevaatlikult. Mõnedel sellistel patsientidel on tekkinud tõsised infektsioonid, mis mõnel juhul ei allunud antibiootilisele ravile. Kui sellised patsiendid saavad perindopriili, tuleb jälgida nende vere valgeliblede hulka ja patsiente peaks instrueerima teatama igast infektsioonile viitavast märgist (nt kurguvalu, palavik).

Rass

AKE inhibiitorid põhjustavad angioödeemi enam mustanahalistel patsientidel kui teistel. Nagu kõigi

teistegi AKE inhibiitorite puhul, võib perindopriili vererõhku alandav mõju olla mustanahalistel väiksem kui teistel. Võimalikuks põhjuseks on ilmselt mustanahaliste hüpertensiooni haigete populatsioonis madala reniinitaseme sagedam esinemine.

Köha

AKE inhibiitori kasutamisel on täheldatud köha. Tüüpiliselt on köha mitteproduktiivne ja püsiv ning kaob pärast ravi katkestamist. AKE inhibiitorist põhjustatud köha peaks kuuluma tavapärase köha diferentsiaaldiagnoosi.

Kirurgia/anesteesia

Patsientide puhul, kellel on ees ulatuslik operatsioon või kellel anesteesia tehakse ainetega, mis põhjustavad hüpotensiooni, võib perindopriil reniini vabastamise kompenseerimiseks sekundaarselt blokeerida angiotensiin II moodustumise. Ravimi võtmine tuleb lõpetada üks päev enne operatsiooni. Kui ilmneb hüpotensioon ja selle põhjuseks arvatakse olevat see reaktsioon, siis saab seda parandada vedelikumahu taastamisega.

Seerumi kaaliumisisaldus

AKE inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, sest need inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime oluline. Hüperkaleemia tekkimise riskifaktoriteks on neerupuudulikkus, neerufunktsiooni halvenemine, vanus (> 70-aastased), kontrollimatu *diabetes mellitus*, kaasuvad häired, eriti dehüdratsioon, äge südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos, samaaegne kaaliumit säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine; samuti on hüperkaleemia tekkerisk suurem neil patsientidel, kes kasutavad muid ravimeid, mis tõstavad vere kaaliumi sisaldust (nt hepariin, trimetoprim või ko-trimoksasool ehk trimetoprim/sulfametoksasool ja eriti aldosterooni antagonistid või angiotensiini retseptorite blokaatorid).

Hüperkaleemia võib põhjustada tõsiseid, mõningatel juhtudel fataalse lõppega arütmiaid. AKE inhibiitoreid manustavatel patsientidel tuleb kaaliumi säästvaid diureetikume, angiotensiini retseptori blokaatoreid ja eelnevalt mainitud aineid kasutada ettevaatusega ning jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja neerutalitlust (vt lõik 4.5).

Diabeedihaigeted

Diabeedihaigetel, kes kasutavad suukaudseid diabeediravimeid või insuliini, tuleb AKE inhibiitori kasutamise esimesel ravikuul tähelepanelikult jälgida vere glükoosi sisaldust (vt lõik 4.5).

Liitium

Liitiumi ja perindopriili kombineerimist üldiselt ei soovitata (vt lõik 4.5).

Kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad

Kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumilisandite või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate ja perindopriili kombineerimist üldiselt ei soovitata (vt lõik 4.5).

Primaarne aldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsientidel üldiselt ei teki ravivastust antihüpertensiivsetele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiinsüsteemi pärssimise kaudu. Seetõttu ei ole selle ravimi kasutamine soovitatav.

Laktoos

Prentessa tabletid sisaldavad laktoosi laktoosmonohüdraadina. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Rasedus

Ravi AKE inhibiitoritega ei tohi alustada raseduse ajal. Juhul kui ravi jätkamine AKE inhibiitoritega on tingimata vajalik, peaksid rasedumist planeerivad patsiendid üle minema alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil on tõestatud raseduse ajal kasutamisel. Kui rasedus on

diagnoositud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt katkestada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Hüperkaleemiat indutseerivad ravimid

Mõned ravimid või ravimrühmad võivad suurendada hüperkaleemia esinemist: aliskireen, kaaliumisoolad, kaaliumi säästvad diureetikumid, AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, MSPVA-d, hepariin, immunosuppressandid 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, sünkoobi, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni halvenemise (sealhulgas äge neerupuudulikkus) esinemissageduse suurenemisega võrreldes reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi monoterapiaga 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.

Ko-trimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool)

Samaaegselt ko-trimoksasooli (trimetoprim/sulfametoksasool) võtvatel patsientidel võib hüperkaleemia tekkimise risk olla suurenenud (vt lõik 4.4).

Kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad:

Kuigi seerumi kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normi piiridesse, võib mõnel perindopriiliga ravitud patsiendil, eriti kui esineb neerukahjustus (täiendav hüperkaleemiline toime) tekkida hüperkaleemia (potentsiaalselt letaalne). Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamtereen või amiloriid), kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada seerumi kaaliumisisalduse märkimisväärset suurenemist. Ettevaatlik tuleb olla ka perindopriili manustamisel koos teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendavate ravimitega, nagu trimetoprim ja kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool), sest trimetoprim toimib teadaolevalt kaaliumi säästva diureetikumina, nagu amiloriid. Seetõttu 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 liitiumi sisalduse mööduvat tõusu ja toksilisust. Perindopriili manustamist koos liitiumiga ei soovitata, kuid kombineerimise vajadusel tuleb seerumi liitiumi sisaldust sagedasti kontrollida (vt lõik 4.4).

Samaaegne kasutamine, mis nõuab erilist ettevaatust

Antidiabeetilised ravimid (insuliin, suukaudsed hüpoglükeemilised ravimid)

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et AKE inhibiitorite ja antidiabeetiliste ravimite (insuliin, suukaudsed hüpoglükeemilised ravimid) kooskasutamine võib suurendada vere glükoosi sisaldust langetavat toimet põhjustades hüpoglükeemia 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

Diureetikume kasutavatel patsientidel, eriti nendel, kellel on vedeliku- ja/või soolavaegus, võib tekkida ülemäärane vererõhu langus pärast ravi alustamist AKE inhibiitoriga. Hüpotensiivset toimet saab vähendada lõpetades diureetikumi ravi ning suurendades vedeliku või soola tarbimist enne perindopriili ravi alustamist madalate ja suurenevate annustega.

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

Diureetikumidega ravitava kroonilise südamepuudulikkuse 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 sisaldus).

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 eluohtliku 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), sealhulgas atsetüülsalitsüülhape ≥ 3 g/ööpäevas AKE inhibiitorite manustamisel samaaegselt mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (nt atsetüülsalitsüülhape põletikuvastase toimega annuste korral, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed

MSPVA-d) võib väheneda antihüpertensiivne toime. Samuti võib AKE inhibiitorite ja MSPVA-de samaaegne kasutamine suurendada riski neerufunktsiooni halvenemiseks (sealhulgas akuutse neerupuudulikkuse teke) ja põhjustada vere kaaliumi sisalduse tõusu, eriti eelneva kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega, eriti eakatel. Patsiendid peaksid olema piisavalt hüdreeritud, samuti tuleb kaaluda neerufunktsiooni jälgimist pärast kombinatsioonravi alustamist ning regulaarselt ravi ajal.

Angioödeemi riski suurendavad ravimid

AKE inhibiitorite kasutamine koos ratsekadotriili, mTOR inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga võib suurendada angioödeemi riski (vt lõik 4.4).

Samaaegne kasutamine, mis nõuab mõningast ettevaatust

Hüpertensioonivastased ained ja vasodilataatorid

Nende ravimite samaaegne kasutamine võib perindopriili hüpotensiivset toimet suurendada. Samaaegne nitroglütseriini ning teiste nitraatide või muude vasodilataatorite kasutamine võib vererõhku veelgi 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 anesteetikumide, tritsükliliste antidepressantide ja antipsühhootikumide samaaegne manustamine koos AKE inhibiitoritega võib veelgi vererõhku langetada (vt lõik 4.4).

Sümpatomimeetikumid

Sümpatomimeetikumid võivad AKE inhibiitorite hüpertensioonivastast toimet vähendada.

Kuld

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

Tsüklosporiin

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

AKE inhibiitorite kasutamise korral raseduse esimesel trimestril ei ole epidemioloogiline tõestusmaterjal teratogeensuse riski tekke osas lõplik; kuigi väikest riski suurenemist ei saa siiski välistada. Juhul kui ravi jätkamine AKE inhibiitoritega on tingimata vajalik, peaksid rasedumist planeerivad patsiendid üle minema alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile selliste ravimitega, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt katkestada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi.

AKE inhibiitorite kasutamine raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal võib teadaolevalt inimesel põhjustada fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, oligohüdramnion, koljuluude luustumise peetumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui AKE inhibiitoreid on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, soovitatakse ultraheliga kontrollida neerufunktsiooni ja koljut. Imikuid, kelle emad on raseduse ajal kasutanud AKE inhibiitoreid, tuleb pidevalt jälgida hüpotensiooni võimaliku tekke suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

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

Fertiilsus

Puudub toime reproduktiivsusele või fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Prenessa'l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele, kuid mõnedel patsientidel võivad vererõhu langusest tekkida häired, seda eriti ravi algul või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega.

Selle tulemusena võib autojuhtimise või masinate käsitlemise võime väheneda.

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Perindopriili ohutusprofiil on sarnane teiste AKE inhibiitoritega:

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 astenia.

b. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on jaotatud organsüsteemi klasside kaupa järgneva esinemissageduse (patsientide arv, kellel võib oodata vastavat reaktsiooni) järgi:

- 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 raskusastme vähenemise järjekorras.

Vere ja lümfisüsteemi häired:

Aeg-ajalt: eosinofiilia

Väga harv: hemoglobiini ja hematokriti väärtuste langus, trombotsütopeenia, leukopeenia/neutropeenia, agranulotsütoos või pantsütopeenia, hemolüütiline aneemia kaasasündinud G-6PDH puudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.4).

Ainevahetus- ja toitumishäired:

Aeg-ajalt*: hüpoglükeemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5), hüperkaleemia, pöörduv ravi lõpetamisel (vt lõik 4.4), hüponatreemia.

Psühhiaatrilised häired:

Aeg-ajalt: meeleoluhäired, unehäired.

Närvisüsteemi häired:

Sage: peavalu, pearinglus, peapööritus ja paresteesia.

Aeg-ajalt*: unisus, minestus.

Väga harv: segasusseisund.

Silma kahjustused:

Sage: nägemishäired.

Kõrva ja labürindi kahjustused:

Sage: tinnitus.

Südame häired:

Aeg-ajalt*: palpitatsioonid, tahhükardia.

Väga harv: arütmia, stenokardia (vt lõik 4.4) ja müokardiinfarkt, mis võib olla seotud ülemäärase hüpotensiooniga kõrge riskiga patsientidel (vt lõik 4.4).

Vaskulaarsed häired:

Sage: hüpotensioon ja hüpotensiooniga seotud toimed.

Aeg-ajalt*: vaskuliit.

Väga harv: insult, mis võib olla seotud ülemäärase hüpotensiooniga kõrge riskiga patsientidel (vt lõik 4.4).

Teadmata: Raynaud' fenomen

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Sage: köha, hingeldus.

Aeg-ajalt: bronhospasm.

Väga harv: eosinofiilne pnemoonia, riniit.

Seedetrakti häired:

Sage: iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, maitsetundlikkuse häired, seedehäired, kõhulahtisus ja kõhukinnisus.

Aeg-ajalt: suukuivus.

Väga harv: pankreatiit.

Maksa ja sapiteede häired:

Väga harv: kas tsütoliütiline või kolestaatiline maksapõletik (vt lõik 4.4).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: lööve, sügelus.

Aeg-ajalt: angioödem näol, jäsemetel, huultel, limaskestadel, keelel, häälepaeltel ja/või kõris, urtikaaria (vt lõik 4.4).

Aeg-ajalt*: valgustundlikkuse reaktsioonid, pemfigoid.

Harv: psoriaasi ägenemine.

Väga harv: *Erythema multiforme*.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:

Sage: lihaskrambid.

Aeg-ajalt*: artralgia, müalgia.

Neerude ja kuseteede häired:

Aeg-ajalt: neerupuudulikkus.

Väga harv: äge neerupuudulikkus.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

Aeg-ajalt: erektsioonihäired.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Sage: astenia.

Aeg-ajalt*: valu rinnus, halb enesetunne, perifeerne turse, pürektsia.

Uuringud:

Aeg-ajalt*: vere urea sisalduse tõus, vere kreatiniini sisalduse tõus.

Harv: vere bilirubiini sisalduse tõus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Vigastus, mürgistused ja protseduuri tüsistused:

Aeg-ajalt*: kukkumine.

* Esinemissagedus on arvatud spontaanse 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:

Juhuslikult valitud perioodil, EUROPA uuringus peeti arvestust vaid tõsiste kõrvaltoimete üle. Tõsised kõrvaltoimed ilmnud vaid vähestel patsientidel: 16-l (0,3%) patsiendil 6122-st perindopriili saanutest ja 12-l (0,2%) patsiendil 6107-st platseebot saanutest. Perindopriilravi saanud patsientidel avastati hüpotensioon kuuel patsiendil, angioödeem kolmel patsiendil ja äkiline südameseiskumine ühel patsiendil. Köha, hüpotensiooni või teiste perindopriili talumatuse nähtude tõttu ravist loobunud patsientide arv oli perindopriili rühmas suurem kui platseebo rühmas, 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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise kohta inimestel on kättesaadavad andmed piiratud. AKE inhibiitorite üleannustamisega kaasnevad võimalikud sümptomid võivad olla: hüpotensioon, tsirkulatoorne šokk, elektrolüütide häired, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, südamepekslemine, bradükardia, pearinglus, ärevus ja köha.

Ravi

Soovitav üleannustamise ravi on naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuse intravenoosne infusioon. Hüpotensiooni esinemisel tuleb patsient asetada selili lamavasse asendisse, jalad üles tõstetud (šokki ennetavasse asendisse). Võimalusel võib kaaluda ravi angiotensiin II infusiooniga ja/või katehoolamiinide manustamist intravenoosselt. Perindopriilaati võib eemaldada süsteemsest vereringest hemodialüüsiga (vt lõik 4.4). Ravile allumatu bradükardia korral on näidustatud südamestimulaatori kasutamine. Pidevalt tuleb jälgida elulisi näitajaid, seerumi elektrolüütide ja kreatiniini sisaldust.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid,

ATC-kood: C09AA04

Toimemehhanism

Perindopriil on ensüümi inhibiitor, mis muudab angiotensiin I angiotensiin II-ks (angiotensiini konverteeriv ensüüm – AKE). Konverteeriv ensüüm ehk kinaas on eksopeptidaas, mis võimaldab muuta angiotensiin I vasokonstriktoriks angiotensiin II-ks, lagundades veresooni laiendava bradükiniini inaktiivseks heptapeptiidiks. AKE pärssimise tulemuseks on angiotensiin II sisalduse vähenemine plasmas, mis aktiveerib plasma reniini, inhibeerides reniini vallandumise negatiivset tagasisidet ja vähendab aldosterooni sekretsiooni. Kuna AKE inaktiveerib bradükiniini, põhjustab AKE inhibiitori kasutamine bradükiniini suurema aktiivsuse ringlevates ja lokaalsetes kallikreini-kiniini süsteemides (ja seega ka prostaglandiinsüsteemi aktiveerumise). Võimalik, et selline mehhanism aitab kaasa AKE inhibiitorite vererõhku alandavale toimele ja on osaliselt vastutav tema mõnede kõrvaltoimete eest (nt köha).

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

Farmakodünaamilised toimed

Hüpertensioon

Perindopriil toimib aktiivselt kõigi hüpertensiooni raskusastmete (kerge, mõõduka, raskekujulise) korral; täheldatakse nii süstoolse kui diastoolse rõhu alanemist nii selili kui püstiasendis. Perindopriil alandab perifeerset vaskulaarset vastupanu, alandades patoloogiliselt tõusnud vererõhku. Perifeerne verevool suureneb, kuid südame löögisagedus ei tõuse.

Renaalne verevool reeglina suureneb, kuid glomerulaarfiltratsioon (GFR) tavaliselt ei muutu.

Maksimaalne hüpotensiivne toime saabub 4...6 tundi pärast ühekordset perindopriili annust ja toime püsib 24 tundi: kõikidest toimetest on maksimaalne toime 87...100%.

Vererõhk langeb kiiresti. Patsientidel, kellele ravim toimib, saabub raviefekt ühe kuu jooksul ja see püsib ilma ravimtolerantsuse tekketa.

Ravi katkestamisega ei kaasne tagasilöögiefkti.

Perindopriil vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

Perindopriili vasodilatoorsed omadused inimesel on leidnud kinnitust. Perindopriil parandab suurte arterite elastsust ja vähendab veresoonkesta/valendiku suhet väikestes arterites.

Abistav ravi tiasiidiga toob kaasa aditiivset tüüpi sünergia. Samuti vähendab AKE inhibiitori kombineerimine tiasiidiga diureetikumraviga tekkinud hüpokaleemiariski.

Südamepuudulikkus

Perindopriil kergendab südame tööd, vähendades südame eelkoormust ja järelkoormust.

Uuringutel südamepuudulikkusega patsientidega täheldati:

- vasaku ja parema vatsakese täitumisrõhu vähenemist,
- üldise perifeerse vaskulaarse resistentsuse vähenemist,
- südame väljutusmahu suurenemist ja südameindeksi paranemist.

Võrdlusuuringutes, kerge kuni mõõduka südamepuudulikkusega patsiendile pärast esmast perindopriili 2 mg annuse manustamist, ei täheldatud märkimisväärset vererõhu langust võrreldes platseeboga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Stabiilse südame isheemiatõvega patsiendid

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

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

Uuringus osalenutel oli südame isheemiatõve tunnuseid ilma südamepuudulikkuse kliiniliste sümptomiteta. Kõikidest patsientidest oli 90%-l olnud eelnev müokardiinfarkt ja/või tehtud pärgarterite revaskularisatsioon. Enamik patsiente sai uuringuravimit lisaks konventsionaalsele ravile, mille hulka kuulusid trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, vere lipiide alandavad ravimid ja

beeta-adrenoblokaatorid. Peamine efektiivsuse hindamise kriteerium oli kombinatsioon kardiovaskulaarsest suremusest, mitteeluohlikust müokardiinfarktist ja/või edukalt ravitud südameseiskusest. Perindopriili ravi, annusega 8 mg ööpäevas, andis märkimisväärse esmase tulemusnäitaja 1,9% vähenemise (suhteline risk vähenes 20%, 95%CI [9,4; 28,6] – p<0,001). Müokardiinfarkti ja/või revaskularisatsiooni anamneesiga patsientide puhul vähenes platseeboga võrreldes esmane lõpptulemus 2,2% ja vastav 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 m², 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.

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and *i*n combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi ACE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

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

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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja biotransformatsioon

Pärast suukaudset manustamist imendub perindopriil kiiresti ning maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ühe tunni jooksul. Perindopriili poolväärtusaeg plasmas on üks tund. Perindopriil on proravim. 27% perindopriili manustatud annusest jõuab verre aktiivse metaboliidina perindopriilina. Lisaks aktiivsele perindopriilile toodab perindopriil veel viit metaboliiti, mis kõik on inaktiivsed. Perindopriilide maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 3...4 tunni jooksul. Toit vähendab perindopriili muundumist perindopriilideks, seega ka biosaadavust, seetõttu tuleb perindopriili võtta üksikannusena hommikuti enne sööki.

Perindopriili manustatud annuse ja tema plasmakontsentratsiooni vahel on lineaarne sõltuvus.

Jaotumine

Konjugeerimata perindopriilaadi jaotusmaht on ligikaudu 0,2 L/kg. Perindopriilaadi siduvus plasmavalkudega on 20%, peamiselt angiotensiini konverteeriva ensüümiga, kuid see sõltub kontsentratsioonist.

Eritumine

Perindopriilaat eritub uriiniga ja konjugeerimata fraktsiooni lõpp-poolväärtusaeg on ligikaudu 17 tundi, mistõttu püsikontsentratsioon saabub 4 päevaga.

Eakad

Eakatel patsientidel väheneb perindopriilaadi eritumine, niisamuti on see ka südame- või neerupuudulikkusega haigetel.

Neerukahjustus

Neerupuudulikkuse puhul on soovitatav annuse kohaldamine sõltuvalt kahjustuse astmest (kreatiini kliirens).

Perindopriilaadi dialüüsi kliirens on 70 ml/min.

Maksakahjustus

Tsirroosihaigetel on perindopriili kineetika muutunud: esmasmolekuli maksakliirens on poole võrra väiksem. Siiski ei ole moodustuva perindopriilaadi kogus vähenenud ja seetõttu ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Suukaudse korduvtoksilisuse uuringutel (rottidel ja ahvidel) olid märklaudorganiks neerud, kuid neerukahjustus oli mööduv.

In vitro ja *in vivo* andmetel ei ole täheldatud mutageensust.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes (rotid, hiired, küülikud ja ahvid) ei ilmnenud embrüotoksilisust ega teratogeensust. Siiski on andmeid, et angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid mõjutavad loote arengut hilises faasis, mis võib viia näriliste ja küülikute loote surmani ja kaasasündinud toimeteni: on täheldatud neerukahjustusi ja loote- ning sünnijärgset surma.

Kartsinogeensust rottidel ja hiirtel pikaajastes uuringutes ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kaltsiumkloriidheksahüdraat
Laktoosmonohüdraat
Krospovidoon, tüüp A
Mikrokristalliline tselluloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/Al/PVC, Al-foolium, blistris 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90 või 100 tabletti, mis on kartongkarbis. 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

670510

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.02.2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09.06.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2020