

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prenessa Q-Tab, 4 mg, suus dispergeeruvad tabletid

Prenessa Q-Tab, 8 mg, suus dispergeeruvad tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

#### Prenessa Q-Tab 4 mg

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

#### Prenessa Q-Tab 8 mg

Üks suus dispergeeruv tablett sisaldab 8 mg perindopriilertbutüülamiini, mis on ekvivalentne 6,676 mg perindopriiliga.

INN. *Perindoprilum*

#### Tedaolevat toimet omavad abiained: aspartaam, sorbitool

Prenessa Q-Tab 4 mg: Üks suus dispergeeruv tablett sisaldab 0,75 mg aspartaami (E951) ja 0,0232 mg sorbitooli (E420).

Prenessa Q-Tab 8 mg: Üks suus dispergeeruv tablett sisaldab 1,50 mg aspartaami (E951) ja 0,0464 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Suus dispergeeruv tablett.

Prenessa Q-Tab 4 mg:

Valged kuni peaaegu valged, ümmargused (diameetriga 6 mm), kergelt kaksikkumerad, kaldservadega tabletid.

Prenessa Q-Tab 8 mg:

Valged kuni peaaegu valged, ümmargused (diameetriga 7,5 mm), kergelt kaksikkumerad, kaldservadega tabletid.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Arteriaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel.

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

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Annus tuleb määrata individuaalselt, arvestades patsiendi haiguse profiili (vt lõik 4.4) ja vererõhu vastust.

### Hüpertensioon

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

Soovituslik algannus on 4 mg 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. Selliste patsientide puhul on soovituslik algannus 2 mg ning ravi tuleb alustada arstliku järelvalve all. Tugevus 2 mg ei ole selle ravimi puhul saadaval. Tuleb kasutada 2 mg perindopriili alternatiivseid ravimvorme, nagu nt tabletid.

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

Perindopriiliga ravi alustades võib ilmnedä sümptomaatiline hüpotensioon; see on tõenäolisem patsientide puhul, kes saavad samal ajal ravi diureetikumidega.

Selliste patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik, sest neil võib olla soola ja/või vedelikupuudus.

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

Hüpertensiiivsetel patsientidel, kelle diureetilist ravi pole võimalik katkestada, tuleb ravi perindopriiliga alustada annusega 2 mg. Tugevus 2 mg ei ole selle ravimi puhul saadaval. Tuleks kasutada 2 mg perindopriili alternatiivseid ravimvorme, nagu nt tabletid.

Tuleb jälgida neerufunktsiooni ja plasma kaaliumisisaldust. Edasised perindopriili annused tuleb kohandada vastavalt vererõhu vastusele. Vajaduse korral võib jätkata diureetikumide manustamist.

### *Eakad*

Eakate patsientide puhul peaks algannus olema 2 mg (tugevus 2 mg ei ole selle ravimi puhul saadaval, tuleks kasutada 2 mg perindopriili alternatiivseid ravimvorme, nagu nt tabletid), mida võib pärast kuuajalist kasutamist järk-järgult suurendada 4 mg-ni ning vajaduse korral 8 mg-ni, sõltuvalt neerufunktsioonist (vaata allpool olevat tabelit).

### Stabiilne südame isheemiatõbi

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

Eakad patsiendid peavad saama 2 mg üks kord ööpäevas esimesel nädalal (tugevus 2 mg ei ole selle ravimi puhul saadaval, kasutada tuleb alternatiivset 2 mg perindopriili, näiteks tabletid), 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 on hästi talutud.

### Neerukahjustusega patsiendid

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

**Tabel 1.** Annuse kohandamine neerukahjustuse korral.

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Soovitatav annus
$Cl_{Cr} \geq 60$	4 mg ööpäevas

### Maksakahjustusega patsiendid

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### *Lapsed*

Prenessa Q-Tab suus dispergeeruvate tablettide kasutamise 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.

Seega ei soovitata seda ravimit lastel ja noorukitel kasutada.

### Manustamisviis

#### *Suukaudne.*

Prenessa Q-Tab suus dispergeeruvaid tablette on soovitatav võtta üks kord ööpäevas, hommikul enne hommikusööki.

Prenessa Q-Tab suus dispergeeruv tablett tuleb asetada suhu keelele, kus see kiirelt süljega kokkupuutel lahustub, tänu millele on seda kerge neelata. Seda võib võtta koos vedelikuga või ilma. Suus dispergeeruva tableti suust eemaldamine on keeruline. Kuna suus dispergeeruv tablett on habras, tuleb see võtta viivitamatult peale blistri avamist.

Prenessa Q-Tab suus dispergeeruvaid tablette võib kasutada patsientidel, kellel on raskusi tablettide neelamisega alternatiivina perindopriili tablettidele (vt lõik 5.2).

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine, lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine või mõne teise AKE inhibiitori suhtes.
- Anamneesis 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).
- Neerukahjustus koos kreatiniini kliirensiga  $\leq 60$  ml/min.
- Prenessa Q-Tab'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).
- Samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga. Ravi Prenessa Q-Tab'iga 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 tõsine või mitte), tuleb enne ravi jätkamist hoolikalt hinnata kasu ja riske.

#### Hüpotensioon

AKE inhibiitorid võivad põhjustada ülemääraast vererõhu langust. Sümptomaatiline hüpotensioon ilmneb tüsistusteta kõrgvererõhutõvega patsientidel harva ja on tõenäolisem patsientidel, kellel on nt diureetikumravist, soolavabast dieedist, dialüüsist, kõhulahtisusest või oksendamisest tekkinud vedelikuvaegus või kellel on raske reniin-sõltuv hüpertensioon (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Sümptomaatilist hüpotensiooni on täheldatud sümptomaatilise südamepuudulikkusega patsientidel, kellel kaasneb (või ei kaasne) neerupuudulikkus. Sagedamini on seda täheldatud raske südamepuudulikkusega patsientidel, mida peegeldab suurtes annustes lingudiureetikumide kasutamine, hüponatremia või neerufunktsiooni häire. Patsientidel, kellel on sümptomaatilise hüpotensiooni suurenenud risk, tuleb ravi alustada ja annust kohandada hoolika jälgimise all (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Sama kehtib ka patsientide kohta, kellel on südame isheemiatõbi või tserebrovaskulaarsed häired ning kellel ülemäärane vererõhu langus võiks kaasa tuua müokardiinfarkti või tserebrovaskulaarse ataki.

Vererõhu langedes tuleb haige asetada selili lamama, 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 manustada pärast veremahu suurendamise järgset vererõhu taastumist.

Mõningate patsientide puhul, kellel on südame paispuudulikkus koos normaalse või madala vererõhuga, võib perindopriili manustamisel täheldada süsteemse vererõhu täiendavat langust. Selline toime on ettearvata ja ei ole tavaliselt ravi katkestamise põhjuseks. Kui hüpotensioon muutub sümptomaatiliseks, võib vajalik olla vähendada perindopriili annust või lõpetada perindopriili kasutamine.

#### Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse 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 stenoosi või hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientidel.

#### Neerukahjustus

Neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens < 60 ml/min) tuleb perindopriili algannus kohandada vastavalt patsiendi kreatiniini kliirensile (vt lõik 4.2) ja pärast kohandada seda vastavalt patsiendi ravivastusele. Selliste patsientide puhul on seerumi kaaliumi ja kreatiniini sisalduse rutiinne jälgimine osa arsti tavapraktikast (vt lõik 4.8).

Sümptomaatilise südamepuudulikkusega patsientidel AKE inhibiitoritega ravi alustamisel tekkinud hüpotensioon võib viia neerufunktsiooni täiendava kahjustumiseni. Sellistel puhkudel on teatatud ägedast neerupuudulikkusest, mis tavaliselt on 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. Tavaliselt taandub see ravi lõpetades. Eriti tõenäoline on see neerukahjustusega haigetel. Kui sinna lisandub ka renovaskulaarne hüpertensioon, on suurenenud risk raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Selliste patsientide ravi tuleb alustada väikeste annustega ja ettevaatliku annuse tiitrimisega hoolika meditsiinilise järelevalve all. Kuna diureetikumidega ravi võib olla sellise seisundi puhul toetav faktor, tuleb nende võtmine lõpetada ning perindopriili ravi esimeste nädalate jooksul jälgida neerufunktsiooni.

Mõnedel hüpertensiooniga patsientidel, kellel pole varem ilmnenud renovaskulaarset haigust, on esinenud vere uurea ja kreatiniini sisalduse tõus, mis tavaliselt on vähene ja möõduv, eriti kui perindopriili on manustatud koos diureetikumidega. See on enam tõenäoline varasema neerukahjustusega patsientidel. Vajalikuks võib osutada diureetikumi ja/või perindopriili annuse vähendamine ja/või kasutamise katkestamine.

#### Hemodialüüsi saavad patsiendid

Anafülaktooidsetest reaktsioonidest on teatatud patsientidel, kes on saanud dialüüsi kõrge läbitavusega membraane kasutava dialüsaatoriga ning keda on samal ajal ravitud AKE inhibiitoriga. Selliste

patsientide puhul peaks kaaluma teist tüüpi dialüüsimembraanide või teise klassi kuuluva antihüpertensiivse aine kasutamise võimalust.

#### Neeru transplantatsioon

Puuduvad kogemused perindopriili manustamise kohta patsientidele, kellele on hiljuti teostatud neerusiirdamine.

#### Ülitundlikkus/angioödeem

AKE inhibiitoritega (sealhulgas perindopriil) ravitud patsientidel on täheldatud harva näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, häälepilu ja/või kõri angioödeemi (vt lõik 4.8). See võib esineda ükskõik millal ravi jooksul. Sellistel juhtudel tuleb perindopriili manustamine kohe lõpetada ja patsienti hoolikalt jälgida kuni sümptomite täieliku kadumiseni. Juhtudel, kus turse piirdus näo ja huultega, möödus seisund tavaliselt ilma ravita, kuigi nende sümptomite leevendamiseks on abi olnud antihistamiinikumide manustamisest.

Kõritursega seotud angioödeem võib lõppeda surmaga. Kui turse haarab keelt, häälepilu või kõri, võib see tekitada hingamisteede obstruktsiooni ning tuleb viivitamatult rakendada esmaabi. See võib hõlmata adrenaliini manustamist ja/või hingamisteede avatuna hoidmist. Patsient peab olema hoolika meditsiinilise jälgimise all kuni sümptomite täieliku ja püsiva kadumiseni.

Patsientidel, kellel on varem esinenud angioödeemi, mis ei ole seotud AKE inhibiitoritega, võib esineda suurem angioödeemi risk AKE inhibiitorite manustamisel (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 anafülaktoidsed reaktsioone. Neid reaktsioone saab vältida, katkestades ajutiselt ravi AKE inhibiitoriga enne iga afereesi.

#### Anafülaktoidsed reaktsioonid desensibiliseeriva ravi ajal

Patsientidel, kes said AKE inhibiitoreid desensibiliseeriva ravi ajal (nt kiletiivaliste mürk), on esinenud anafülaktoidsed reaktsioone. Kuigi neid reaktsioone võib vältida, katkestades ajutiselt ravi AKE inhibiitoriga, võivad need ravimi tahtmatul manustamisel korduda.

#### 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 areneb ikterus või maksaensüümide aktiivsuse oluline suurenemine, tuleb ravi AKE inhibiitoriga lõpetada ning nad peavad jääma

asjakohase arstliku järelvalve alla (vt lõik 4.8).

#### Neutropeenia/agranulotsütoos/trombotsütopeenia/aneemia

AKE inhibiitoreid saavatel patsientidel on teatatud neutropeeniast/agranulotsütoosist, trombotsütopeeniast ja aneemiast. Normaalse neerufunktsiooniga ja ilma muude komplitseerivate faktoriteta patsientidel esineb neutropeeniat harva. Perindopriili tuleb kasutada erilise ettevaatusega patsientidel, kellel esineb veresoonte kollageenhaigus, keda ravitakse immunosupressantide, allopurinooli või prokaiinamiidiga, või nende komplitseerivate faktorite kombinatsiooni korral, eriti kui on eelnevalt olemas neerufunktsiooni häire. Mõnedel neist patsientidest tekkisid tõsised infektsioonid, mis vähestel juhtudel ei allunud intensiivsele antibiootikumravile. Kui perindopriili kasutatakse selliste patsientide raviks, on soovitatav perioodiliselt jälgida nende vere leukotsüütide arvu ja patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid igast infektsioonile viitavast märgist (nt kurguvalu, palavik).

#### Rass

AKE inhibiitorite põhjustatud angioödeem tekib sagedamini mustanahalistel kui mittemustanahalistel patsientidel. Nagu teistegi AKE inhibiitorite puhul, võib perindopriil mustanahalistel patsientidel olla vähem efektiivne vererõhu langetamisel, arvatavasti madala reniinisalduse suurema esinemissageduse tõttu kõrge vererõhuga mustanahaliste populatsioonis.

#### Köha

Seoses AKE inhibiitorite kasutamisega on teatatud köhast. Oma iseloomult on köha mitteproduktiivne, püsiv ja kaob pärast ravi lõpetamist. AKE inhibiitori poolt indutseeritud köha tuleb pidada osaks köha diferentsiaaldiagnoosist.

#### Kirurgia/anesteesia

Patsientidel, kellele planeeritakse teha ulatuslik kirurgiline operatsioon või anesteesia ravimitega, mis tekitavad hüpotensiooni, võib perindopriil sekundaarselt blokeerida angiotensiin II tekkimist, mis järgneb kompensatoorsele reniini vabanemisele. Seetõttu tuleb perindopriili manustamine üks päev enne operatsiooni lõpetada. Kui esineb hüpotensioon ja selle põhjuseks arvatakse olevat mainitud mehhanism, saab seda korrigeerida vedelikumahu suurendamisega.

#### Hüperkaleemia

AKE inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, sest need inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime tavaliselt oluline. Hüperkaleemia riskitegurid on olemas nendel patsientidel, kellel on neerupuudulikkus, neerufunktsiooni halvenemine, vanus (> 70-aastased), *diabetes mellitus*, kaasuvad häired, eriti dehüdratsioon, äge südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos ja samaaegne kaaliumit säästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamteren või amiloriid), kaaliumilisandite või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine; või patsientidel, kes kasutavad muid ravimeid, mis tõstavad vere kaaliumisisaldust (nt hepariin, trimetoprim või ko-trimoksasool, tuntud ka kui trimetoprim/sulfametoksasool) 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 soovitatav on regulaarselt kontrollida vere kaaliumisisaldust (vt lõik 4.5).

#### Diabeedihäiged

Suukaudsete diabeediravimite või insuliiniga ravitavate diabeediga patsientide puhul tuleb AKE inhibiitoriga ravimise esimese kuu jooksul tähelepanelikult jälgida vere glükoosisaldust (vt lõik 4.5).

#### Liitium

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

Kaaliumit säästvad ravimid, kaaliumilisandid või kaaliumit sisaldavad soolaasendajad  
Kaaliumit säästvate ravimite, kaaliumilisandite või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate ja perindopriili kombineerimist üldiselt ei soovitata (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.

#### Rasedus

Ravi AKE inhibiitoritega ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamine AKE inhibiitoritega on tingimata vajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia 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).

#### Aspartaam (E951)

Ravim sisaldab aspartaami (E951), mis on fenüülalaniini allikas. See võib olla ohtlik fenüülketonuuriaga patsientidele.

#### Sorbitool (E420)

Ravim sisaldab sorbitooli (E420). Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega. Suukaudsetes ravimites sisalduv sorbitool võib mõjutada teiste samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite biosaadavust.

#### Naatrium

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

### **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 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, 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 suurened 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-trimoksasooli (trimetoprim/sulfametoksasool) võtvatel patsientidel on suurem oht hüperkaleemia tekkeks (vt lõik 4.4).

#### Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt triamteren, 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, triamteren või amiloriid), kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada seerumi kaaliumisisalduse märkimisväärset suurenemist. Ettevaatlik tuleb olla ka perindopriili manustamisel koos teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendavate ravimitega, nagu trimetoprim ja ko-trimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool), sest trimetoprim toimib teadaolevalt kaaliumi säästva diureetikumina, nagu amiloriid. Järelkult 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 hüperglükeemilised ravimid)

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et AKE-inhibiitorite ja antidiabeetiliste ravimite (insuliin, suukaudsed hüperglükeemilised ravimid) kooskasutamine võib suurendada vere glükoosisisaldust langetavat toimet põhjustades hüperglükeemia 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 mittesäästvad diureetikumid

Diureetikume kasutavatel patsientidel, eriti nendel, kellel on vedeliku- ja/või soolavaegus, võib tekkida ülemäärane vererõhu langus pärast ravi alustamist AKE inhibiitoriga. Hüpotensiivsete episoodide riski võib vähendada järgmiste meetmetega: lõpetada diureetikumide manustamine, suurendada vedeliku või soola tarbimist 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 taas alustada kaaliumi mittesäästva 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 mittesäästva 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), sealhulgas aspiriin $\geq 3$ g ööpäevas

AKE inhibiitorite manustamisel samaaegselt mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (nt atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastase toimega annuste korral, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võib väheneda antihüpertensiivne toime. AKE inhibiitorite ja MSPVA-de samaaegne kasutamine võib suurendada riski neerufunktsiooni halvenemiseks, sealhulgas võimalik on ägeda neerupuudulikkuse teke, ja seerumi 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 perindopriili hüpotensiivset toimet suurendada. Samaaegne nitroglütseriini ning teiste nitraatide või teiste 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 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. Soovitav on jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

### Hepariin

AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel hepariiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitav 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. Välja arvatud juhul, kui ravi jätkamine AKE inhibiitoritega on tingimata vajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia 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, oligohüdrarnion, 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 perindopriili 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

Perindopriil 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 ajal ja/või turuletulekujärgselt on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, mis on reastatud järgneva esinemissageduse alusel:

- väga sage (> 1/10)
- sage (> 1/100 kuni < 1/10)
- aeg-ajalt (> 1/1000 kuni < 1/100)
- harv (> 1/10 000 kuni < 1/1000)
- väga harv (< 1/10 000)
- teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	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>	Kõha	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>	Lihaskrampid	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 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*

EUROPA uuringus peeti randomiseerimisperioodil arvestust vaid tõsiste kõrvaltoimete üle. Tõsised kõrvaltoimed ilmnesisid vaid vähestel patsientidel: 16 (0,3%) patsiendil 6122-st perindopriili saanutest ja 12 (0,2%) patsiendil 6107-st platseebot saanutest. Perindopriiliga ravi 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 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 kättesaadavad andmed piiratud. AKE inhibiitorite üleannustamisega kaasnevad sümptomid võivad olla: hüpotensioon, tsirkulatoorne šokk, elektrolüütide häired, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, südamepekslemine, bradükardia,

peeringlus, ärevus ja köha.

### Ravi

Soovitav üleannustamise ravi on naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuse intravenoosne infusioon. Hüpertensiooni esinemisel tuleb patsient asetada selili lamavasse asendisse, jalad üles tõstetud (šokki ennetavasse asendisse). Võimalusel võib kaaluda ka ravi angiotensiin II infusiooniga ja/või katehoolamiinide manustamist intravenoosselt. Perindopriili 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 kreatiniinisaldust.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### Toimemehhanism

Perindopriil on angiotensiin I angiotensiin II-ks (angiotensiini konverteeriv ensüüm – AKE) konverteeriva ensüümi inhibiitor. See konverteeriv ensüüm ehk kinaas on eksopeptidaas, mis võimaldab angiotensiin I konverteerimist vasokonstriktoriks angiotensiin II-ks ja ka vasodilataatori bradükiniini lagunemist inaktiivseks heptapeptiidiks. AKE inhibeerimine põhjustab angiotensiin II sisalduse vähenemist plasmas, mille tulemusena suureneb reniini aktiivsus plasmas (reniini vabanemise negatiivse tagasisideme inhibeerimise kaudu) ja vähendab aldosterooni sekretsiooni. Kuna AKE inaktiveerib bradükiniini, suurendab AKE inhibeerimine nii tsirkuleeriva kui ka paikse kallikreiin-kiniini süsteemi aktiivsust (ja aktiveerib seega prostaglandiinide süsteemi). Võimalik, et selline mehhanism aitab kaasa AKE inhibiitorite vererõhku langetavale toimele ja on osaliselt vastutav tema mõnede kõrvaltoimete eest (nt köha).

Perindopriil toimib oma aktiivse metaboliidi perindopriilaadi kaudu. Teistel metaboliitidel ei ole näidatud AKE aktiivsust inhibeerivat toimet *in vitro*.

#### Farmakodünaamilised toimed

##### *Hüpertensioon*

Perindopriil toimib kõikides hüpertensiooni raskusastmetes (kerge, mõõdukas, raske). Ta langetab süstoolset ja diastoolset vererõhku nii lamavas kui ka püstiasendis. Perindopriil vähendab perifeersete veresoonte vastupanu, mis põhjustab süsteemse vererõhu languse. Selle tulemusena suureneb perifeerne verevool, kuid südame löögisagedus ei muutu.

Neerudes verevool reeglina suureneb, glomerulaarfiltratsiooni kiiruses (GFR) muutusi tavaliselt ei esine.

Maksimaalne hüpertensioonivastane toime saabub 4...6 tundi pärast ühekordse annuse manustamist ja püsib vähemalt 24 tundi. Toime ravimi kontsentratsiooni madalaimas punktis on ligikaudu 87...100% maksimaalsest kontsentratsioonist.

Vererõhu alanemine toimub kiiresti. Ravile reageerivatel patsientidel saavutatakse vererõhu normaliseerumine ühe kuu jooksul ja see kestab ilma tahhüfülaksia tekketa.

Ravi lõpetamisega ei kaasne tagasilöögiefektina vererõhu tõusu.

Perindopriil vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

Perindopriili vasodilatatoorsed omadused inimesel on tõestatud. See suurendab suurte arterite elastsust ja vähendab väikeste arterite meedia/valendiku suhet.

Täiendav ravi tiasiiddiureetikumiga annab aditiivset tüüpi sünergistliku toime. AKE inhibiitori ja tiasiidi kombinatsioon vähendab samuti diureetikumravi kõrvaltoimena esineva hüpokaleemia riski.

#### 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 platseeborühma (n=6108).

Uuringus osalenutel oli südame isheemiatõve tunnuseid ilma südamepuudulikkuse kliiniliste nähtudeta. Kõikidest patsientidest oli 90%-l olnud eelnevalt müokardiinfarkt ja/või tehtud pärgarterite revaskularisatsioon. Enamik patsiente sai uuringuravimit lisaks konventsionaalsele ravile, mille hulka kuulusid trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, vere lipiididesisaldust alandavad ravimid ja beetaadrenoblokaatorid. Peamine efektiivsuse hindamise kriteerium oli kombinatsioon kardiovaskulaarsest suremusest, mitteeluohlikust müokardiinfarktist ja/või edukalt ravitud südameseiskusest. Perindopriili ravi 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 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 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 *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 AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonekonna või ajuveresoonekonna 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 südameveresoonekonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga 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 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 AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonekonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonekonnaga 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**

Prenessa Q-Tab suus dispergeeruvad tabletid on bioekvivalentsed Perindopril Krka tablettidega, millel

on sarnane imendumisviis ja tase. Prenessa Q-Tab suus dispergeeruvaid tablette kasutatakse alternatiivina Perindopril Krka tablettidele.

#### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub perindopriil 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. Peale aktiivse perindopriilaadi on perindopriilil viis inaktiivset metaboliiti.

Perindopriilaadi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 3 kuni 4 tunni jooksul.

Toidu manustamine vähendab perindopriili muundumist perindopriilaadiks, sellest tulenevalt ka biosaadavust, seega tuleb perindopriili manustada ühekordse ööpäevase annusena hommikuti enne sööki.

Lineaarset seost on tõestatud perindopriili annuses ja selle plasmakontsentratsioonis.

#### Jaotumine

Seondumata perindopriilaadi jaotusruumala on ligikaudu 0,2 l/kg. Perindopriilaadi plasmavalkudega seondumine on 20%, peamiselt angiotensiini konverteeriva ensüümiga, kuid see on oleneb kontsentratsioonist.

#### Eritumine

Perindopriilaat eritub uriiniga ja terminaalne konjugeerimata fraktsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 17 tundi, seetõttu saabub püsikontsentratsioon 4 päeva jooksul.

#### Farmakokineetika patsientide erigruppides

##### *Eakad*

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

##### *Neerukahjustus*

Neerupuudulikkuse korral on soovitatav annust kohandada, olenevalt kahjustuse astmest (kreatiini kliirens).

Perindopriilaadi dialüütiline kliirens on 70 ml/min.

##### *Maksakahjustus*

Maksatsirroosiga haigetel on perindopriili kineetika muutunud: algmolekuli maksakliirens on vähenenud poole võrra. Moodustuva perindopriilaadi kogus on siiski muutumatu ning seega ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Rottidel ja ahvidel läbi viidud korduvtoksilisuse uuringutes suukaudsel manustamisel olid märklaudorganiks neerud, kuid kahjustus oli pöörduv.

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

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes (rottidel, hiirtel, küülikutel ja ahvidel) ei esinenud embrüotoksilisuse ega teratogeensuse nähte. Sellest hoolimata on näidatud, et angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid kui ravimiklass tekitavad kõrvaltoimeid loote arengu viimases etapis. Närilistel ja küülikutel põhjustavad sellised toimed loote surma ja kaasasündinud väärarenguid (neerukahjustused), samuti peri- ja postnataalse suremuse suurenemist.

Rottidel ja hiirtel läbi viidud pikaajalistes uuringutes ei ole kartsinogeensust täheldatud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**



## **6.1 Abiainete loetelu**

Kaltsiumkloriidheksahüdraat  
Hüpromelloos (E464)  
Mikrokristalliline tselluloos (E460)  
Naatriumvesinikkarbonaat  
Mannitool (E421)  
Aspartaam (E951)  
Taumatiin (E957)  
Krospovidoon (tüüp A)  
Naatriumstearüülfumaraat  
Piparmündi maitseaine (sorbitool (E420))  
Rohemündi maitseaine

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

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

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 või 100 suus disperseeruvat tabletti külmalt formeeritud OPA/Al/PVC fooliumis ja PET/Al kooritavas foolium blistris, mis on kartongkarbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Prentessa Q-Tab 4 mg: 791212  
Prentessa Q-Tab 8 mg: 791312

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.06.2012  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.09.2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

november 2019