

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prestilol 10 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS


Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg bisoproloolfumaraati (vastab 8,49 mg bisoproloolile) ja 5 mg perindopriilarginiini (vastab 3,395 mg perindopriilile).

INN. *Bisoprololum, perindoprilum.*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Roosakasbeež ümmargune kahekihiline õhukese polümeerikattega tablett diameetriga 7 mm ja kumerusraadiusega 12,7 mm, mille ühele küljele on pressitud  ja teisele küljele „10/5“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalse hüpertensiooni ja/või stabiilse südame isheemiatõve ravi (patsientidel, kellel on anamneesis müokardiinfarkt ja/või revaskularisatsiooni protseduur) ja/või stabiilse kroonilise südamepuudulikkuse ravi vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni languse korral täiskasvanud patsientidel, kellel on haigus allunud ravile bisoprolooli ja perindopriiliga samades annustes.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tavaline annus on üks tablett üks kord ööpäevas.

Patsiend seisund tuleb stabiliseerida kasutades sama bisoprolooli ja perindopriili annust vähemalt 4 nädala jooksul. Fikseeritud annusega kombinatsioon ei sobi ravi alustamiseks.

Juhul kui on vajalik annuse muutmine, tuleb toimeainete individuaalsed annused tiitrida eraldi.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus (vt lõigud 4.4 ja 5.2)

Neerukahjustusega patsientidel peab Prestilol 10 mg/ 5 mg soovitatav annus põhinema kreatiniini kliirensil nagu on toodud allolevas tabelis 1:

Tabel 1: annuse kohandamine neerukahjustuse korral

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Soovitav ööpäevane annus
$Cl_{CR} \geq 60$	Üks Prestilol 10 mg/5 mg tablett
$Cl_{CR} < 60$	Ei ole sobilik. Soovitav on tiitrida toimeainete annused eraldi.

Maksakahjustus (vt lõigud 4.4 ja 5.2)

Maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Eakad

Prestilol'i tuleb manustada vastavalt neerufunktsioonile.

Lapsed

Prestilol'i ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Seega kasutamine lastel ja noorukitel ei ole soovitatav.

Manustamisviis

Prestilol tabett tuleb manustada ühekordse annusena üks kord ööpäevas hommikul, enne sööki.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete või mis tahes teise AKE-inhibiitori suhtes;
- Äge südamepuudulikkus või südamepuudulikkuse dekompensatsiooni episoodid, mis vajavad veenisisesest inotroopset ravi;
- Kardiogeenne šokk;
- Teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad (ilma südamestimulaatorita);
- Siinussõlme nõrkuse sündroom;
- Sinoatriaalne blokaad;
- Sümptomaatiline bradükardia;
- Sümptomaatiline hüpotensioon;
- Raske bronhiaalastma või raske krooniline obstruktiivne kopsuhaigus;
- Perifeersete arterite oklusiivse haiguse või Raynaud' sündroomi rasked vormid;
- Ravimata feokromotsütoom (vt lõik 4.4);
- Metaboolne atsidoos;
- Anamneesis angioödeem seoses varasema AKE inhibiitorraviga (vt lõik 4.4);
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem;
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6);
- Prestilol'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega suhkurtõve või neerukahjustusega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidel (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1);
- Samaaegne kasutamine sakubitriili/valsartaaniga (vt lõigud 4.4 ja 4.5);
- Kehavälised ravimeetodid, mistõttu on tekkinud vere kokkupuude negatiivselt laetud pindadega (vt lõik 4.5);
- Märkimisväärne bilateraalne neeruarterite stenoos või unilateraalne stenoos üheainsa neeru olemasolul (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mõlema toimeainega seotud erihoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad ka Prestilol'ile.

Hüpotensioon:

AKE inhibiitorid võivad põhjustada vererõhu langust. Sümptomaatiline hüpotensioon esineb mittekompitseeritud kõrgvererõuhaigetel harva ning võib tõenäolisemalt esineda patsientidel, kellel on tekkinud vedelikuvaegus pärast diureetikumravi, soolavaba dieeti, dialüüsi, kõhulahtisust või oksendamist, või kellel on raske reniinsõltuv hüpertensioon (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Hüpotensiooni

sümptomeid on täheldatud sümptomaatilise südamepuudulikkusega patsientidel, kellel kaasneb (või ei kaasne) neerupuudulikkus. Sagedamini on seda täheldatud raske südamepuudulikkusega patsientidel, kes saavad suurtes annustes lingudiureetikume, kellel esineb hüponatreemia või funktsionaalne neerukahjustus. Sümptomaatilise hüpotensiooni riskiga patsientide puhul peab ravi alustamine ja annuse kohandamine toimuma hoolika meditsiinilise järelevalve all. Sama kehtib ka patsientide kohta, kellel esinevad stenokardia või tserebrovaskulaarsed häired ja kellel ülemäärane hüpotensioon võiks esile kutsuda müokardi- või ajuinfarkti.

Kui tekib hüpotensioon, tuleb haige asetada selili lamama ja vajadusel tuleb taastada vedeliku maht intravenoosselt 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega. Mõõduva hüpotensiooni teke ei ole vastunäidustuseks järgnevate annuste manustamisel, seda võib teha, kui vererõhk on pärast intravenoosse lahuse manustamist taastunud. Mõnedel südame paispuudulikkusega patsientidel, kellel on normaalne või madal vererõhk, võib perindopriil põhjustada ülemääraast süsteemse vererõhu langust. See toime on ennetatav ja tavaliselt ei pea ravi katkestama. Kui tekivad hüpotensiooni sümptomid, võib olla vajalik annuse vähendamine või ravi katkestamine.

Ülitundlikkus/angioödeem:

AKE inhibiitoritega, sealhulgas perindopriiliga ravi saavatel patsientidel on harva teatatud näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, häälepaelte ja/või kõri angioödeemi tekkest (vt lõik 4.8). See võib tekkida ükskõik millal ravi ajal. Sellistel juhtudel tuleb ravi Prestilol'iga koheselt katkestada. Ravi beetablokaatoritega tuleb jätkata. Rakendada tuleb asjakohast jälgimist ja jätkata kuni sümptomite täieliku taandumiseni. Juhtudel, mil turse piirneb näo ja huultega, taandub see tavaliselt ilma ravita, kuigi antihistamiinikumide kasutamine leevendab neid sümptomeid.

Angioödeem, mis on seotud kõritursegaga, võib osutada fataalseks. Juhul kui turse haarab keele, häälepaelad või kõri, põhjustades hingamistakistust, tuleb otsekohe anda esmaabi. See hõlmab adrenaliini manustamist ja/või hingamisteede hoidmist avatuna. Patsient peab jääma pideva arstliku järelevalve alla kuni sümptomite täieliku taandumiseni.

Kui anamneesis on esinenud angioödeemi, mis ei ole seotud AKE inhibiitoriga, siis on suurem tõenäosus angioödeemi tekkeks ravi ajal AKE-inhibiitoritega (vt lõik 4.3).

Intestinaalsest angioödeemist on AKE inhibiitoritega ravi saavatel patsientidel teatatud harva. Neil patsientidel on esinenud kõhuvalu (iivelduse või oksendamisega või ilma selleta); mõnedel juhtudel ei eelnenud sellele näo angioödeemi ja C1-esteraasi tase oli normaalne. Angioödeem diagnoositi kõhu kompuutertomograafia (KT) uuringu, ultraheli või kirurgilise protseduuri käigus ja sümptomid kadusid peale AKE inhibiitorite kasutamise lõpetamist. AKE inhibiitoritega ravi saavatel patsientidel, kellel ilmneb kõhuvalu, peab arvestama intestinaalse angioödeemi diferentsiaaldiagnoosiga.

Perindopriili kasutamine kombinatsioonis sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu (vt lõik 4.3). Sakubitriili/valsartaani ei tohi võtta enne 36 tunni möödumist pärast perindopriili viimast annust. Kui ravi sakubitriili/valsartaaniga katkestatakse, ei tohi perindopriili võtta enne 36 tunni möödumist pärast sakubitriili/valsartaani viimast annust (vt lõigud 4.3 ja 4.5). NEP-inhibiitorite (nt ratsekadotriil) ja AKE-inhibiitorite samaaegne kasutamine võib samuti suurendada angioödeemi tekkeriski (vt lõik 4.5). Seega perindopriili saavate patsientide puhul tuleb enne NEP-inhibiitoritega (nt ratsekadotriil) ravi alustamist hoolikalt hinnata kasu-riski suhet.

Samaaegne kasutamine koos mTOR inhibiitoritega (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus):

Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt mTOR inhibiitoreid (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) võib esineda suurenenud risk angioödeemi tekkeks (nt hingamisteede või keele turse koos hingamiskahjustusega või ilma) (vt lõik 4.5).

Maksapuudulikkus:

Harvadel juhtudel on AKE inhibiitorite kasutamisel täheldatud sündroomi, mis algab kolestaatilise ikterusega ja viib fulminantse maksanekroosi tekkeni ning (mõnikord) isegi surmani. Sellise sündroomi mehhanism on ebaselge. Patsientidel, kellel tekib ikterus või maksaensüümide aktiivsuse märkimisväärne suurenemine, tuleb ravi AKE inhibiitoriga lõpetada ja jääda arstliku järelevalve alla (vt lõik 4.8).

Rass:

AKE inhibiitorid põhjustavad angioödeemi suurema tõenäosusega mustanahalistel patsientidel. Nagu teistegi AKE-inhibiitorite puhul võib perindopriili vererõhku alandav toime olla väiksem mustanahalistel patsientidel, tõenäoliselt madalama reniinisalduse suurema esinemissageduse tõttu mustanahaliste populatsioonis.

Köha:

AKE inhibiitorraviga seoses on teatatud köha tekkest. Köha on mitteproduktiivne ja kuiv, mis kaob ravi katkestamisel. AKE inhibiitoritest indutseeritud köha tuleb arvestada köha diferentsiaaldiagnoosi hulka.

Hüperkaleemia:

Mõnedel patsientidel on ilmnunud ravi ajal AKE-inhibiitoritega, sealhulgas perindopriiliga, kaaliumisisalduse tõus veres. Hüperkaleemia tekkimise riskifaktoriteks on neerupuudulikkus, neerufunktsiooni halvenemine, vanus (> 70-aastased), suhkurtõbi, vedeliku tasakaalu häired, eriti dehüdratsioon, äge südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos, samaaegne kaaliumit säästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamteren või amiloriid), kaaliumilisandite või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine; samuti on hüperkaleemia tekkerisk suurem neil patsientidel, kes kasutavad muid ravimeid, mis tõstavad vere kaaliumisisaldust (nt hepariin, ko-trimoksasool, mida teatakse ka kui trimetoprim/sulfametoksasool). 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. Kui eelnevalt mainitud ravimite samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, peab neid kasutama ettevaatlikult ja regulaarselt kontrollima vere kaaliumisisaldust (vt lõik 4.5).

Kombinatsioon liitiumiga:

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

Kombinatsioon kaaliumit säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite või kaaliumit sisaldavate soolaasendajatega:

Kaaliumit säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kombinatsioon perindopriiliga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Reniiin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad:

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

Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagoniste ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Kombinatsioon kaltsiumi antagonistide, I klassi antiarütmiliste ravimite ja tsentraalselt toimivate antihüpertensiivsete ravimitega:

Bisoprolooli kombinatsioon kaltsiumikanali antagonistide nt verapamiili või diltiaseemi, I klassi antiarütmiliste ravimitega ja tsentraalselt toimivate antihüpertensiivsete ravimitega ei ole üldjuhul soovitatav (vt lõik 4.5).

Ravi katkestamine:

Beetblokaatoriga ravi järsku katkestamist tuleb vältida, eriti isheemilise südamehaigusega patsientidel, kuna see võib põhjustada südame seisundi halvenemist. Annust tuleb vähendada järkjärgult, kasutades eraldi toimeaineid, ideaalselt 2-nädalase perioodi jooksul, alustades samal ajal vajaduse korral asendusraviga.

Bradükardia:

Kui ravi ajal langeb südame löögisagedus rahuolekus alla 50...55 löögi minutis ning patsiendil tekivad bradükardiale omased sümptomid, tuleb Prestilol'i annust vähendada kasutades mõlemat toimeainet eraldi koos sobiva annuse bisoprolooliga.

Esimese astme AV blokaad:

Arvestades beeta-blokaatorite negatiivset dromotroopset toimet, tuleb neid manustada ettevaatusega esimese astme AV-blokaadiga patsientidele.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos/hüpertroofiline kardiomiopaatia:

Nagu teistegi AKE inhibiitorite puhul, tuleb perindopriili manustada ettevaatusega mitraalklapi stenoosi või vasaku vatsakese väljavoolu takistuse korral nagu aordistenoos või hüpertroofiline kardiomiopaatia.

Prinzmetal'i stenokardia:

Beetablokaatorid võivad suurendada stenokardiahoogude arvu ja kestust Prinzmetali stenokardiat põdevatel patsientidel. Võimalik on selektiivsete beeta-1 adrenergiliste retseptori blokaatorite kasutamine, kuid vaid kombinatsioonis vasodilataatoritega.

Neerukahjustus:

Neerukahjustuse korral tuleb Prestilol'i ööpäevast annust kohandada vastavalt kreatiniini kliirensile (vt lõik 4.2). Rutiinne kaaliumi- ja kreatiniini sisalduse kontroll kuulub nende patsientide puhul tavalise ravipraktika juurde (vt lõik 4.8).

Sümptomaatilise südamepuudulikkusega patsientidel võib AKE inhibiitoritega ravi alustamisel tekkinud hüpotensioon viia neerufunktsiooni kahjustuse süvenemiseni. Teatatud on ägedast mööduva iseloomuga neerupuudulikkusest.

Uni- või bilateraalse neeruarteri stenoosiga patsientidel, keda on ravitud AKE inhibiitoritega, võib esineda urea ja kreatiniini sisalduse tõusu veres, mis taandub pärast ravi lõpetamist. See on eriti tõenäoline neerupuudulikkusega patsientidel. Kui sellele lisandub renovaskulaarne hüpertensioon, siis on risk järsu hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Sellistel patsientidel tuleb ravi alustada pideva arstliku järelevalve all madala annusega ja hoolika annuse tiitrimisega. Kuna ravi diureetikumidega võib olla toetavaks faktoriks seoses ülalolevaga, tuleb nende kasutamine katkestada ja neerufunktsiooni tuleb jälgida esimeste ravinädalate jooksul. Mõnedel hüpertensiivsetel patsientidel, kellel ei ole eelnevalt teadaolevalt esinenud vaskulaarset haigust, on tekkinud urea ja kreatiniini taseme suurenemine plasmas, mis on tavaliselt väheoluline ja mööduv, eriti kui perindopriili manustatakse samaaegselt diureetikumiga. See tekib tõenäolisemalt patsientidel, kellel on juba eelnevalt neerukahjustus. Vajalik võib olla diureetikumi ja/või perindopriili annuse vähendamine või katkestamine.

Renovaskulaarne hüpertensioon:

Patsientidel, kellel esineb bilateraalne neeruarterite stenoos või unilateraalne stenoos üheainsa neeru olemasolul, on AKE-inhibiitoritega ravi ajal suurenenud risk hüpotensiooni või neerupuudulikkuse tekkeks (vt lõik 4.3). Ravi diureetikumidega võib olla soodustavaks faktoriks. Neerufunktsiooni halvenemine võib ilmneda vaid väikese muutusena plasma kreatiniini sisalduses, isegi patsientide puhul, kellel on unilateraalne neeruarteri stenoos.

Neerutrantsplaatatsioon:

Puuduvad kogemused perindopriilarginiini manustamise kohta hiljuti siirdatud neeruga patsientidel.

Hemodialüüsi saavad patsiendid:

Anafülaktoidsetest reaktsioonidest on teatatud patsientidel, kes on saanud hemodialüüsi *high-flux* membraanidega ja keda on samaaegselt ravitud AKE inhibiitoritega. Seetõttu tuleb nendel patsientidel kaaluda teist tüüpi dialüüsimembraani või teise ravimiklassi kuuluva antihüpertensiivse ravimi kasutamist.

Anafülaktoidsed reaktsioonid LDL-afereesi ajal:

Harva on teatatud eluohtlikest anafülaktoidsetest reaktsioonidest patsientidel, kellel on läbi viidud madala tihedusega lipoproteiin (LDL)-aferees dekstraansulfaadiga. Reaktsioone saab vältida AKE inhibiitorravi ajutise katkestamisega enne igat afereesi.

Anafülaktoidsete reaktsioonid desensibiliseeriva ravi ajal:

On andmeid anafülaktoidsete reaktsioonide kohta patsientidel, kes saavad AKE inhibiitorravi ajal desensibiliseerivat ravi (nt kiletiivaliste mürgiga). Samadel patsientidel ei tekkinud neid reaktsioone, kui ravi AKE inhibiitoriga ajutiselt katkestati, kuid tekkisid uuesti tähelepanuta jätmisel.

Nagu teiste beeta-blokaatorite puhul, võib bisoprolool suurendada nii tundlikkust allergeenide suhtes kui ka anafülaktoidsete reaktsioonide tõsidust. Ravi epinefriiniga ei taga alati soovitud terapeutilist toimet.

Neutropeenia/agranulotsütoos/trombotsütopeenia/aneemia:

AKE inhibiitorravi saavatel patsientidel on teatatud neutropeenia/agranulotsütoosi, trombotsütopeenia ja aneemia tekkest. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kellel ei ole muid komplikatsioone, esineb neutropeeniat harva. Perindopriili tuleb kasutada äärmise ettevaatlikusega veresoonte kollageenhaiguse, immunosupresseeriva ravi, allopurinool- või prokaiinamiidravi või nende tegurite kombinatsiooni korral, eriti eelnevalt teadaoleva neerufunktsiooni kahjustuse korral. Mõnedel sellistel patsientidel arenes raske infektsioon, mis mõnel juhul ei allunud intensiivsele antibiootikumravile. Perindopriili kasutamisel sellistel patsientidel tuleb perioodiliselt kontrollida leukotsüütide arvu ja patsiente tuleb teavitada, et nad teataksid võimalikust infektsioonist (nt kurguvalu, palavik).

Bronhospasm (bronhiaalastma, obstruktiivne hingamisteede haigus):

Bronhiaalastma või teiste krooniliste obstruktiivsete kopsuhaiguste korral, mis võivad põhjustada vastavaid sümptomeid, on samaaegselt vajalik bronhodilateeriv ravi. Kui beeta-blokaatoreid kasutatakse astmaga patsientidel, võib mõnedel juhtudel suureneha hingamisteede resistentsus, mistõttu võib olla vajalik beeta-2 stimulantide annuse suurendamine.

Diabeeti põdevad patsiendid:

Ettevaatus on vajalik, kui Prestilol'i manustatakse diabeetikutele, kelle vere glükoosi väärtused kõiguvad suurel määral. Beeta-blokaatorid võivad maskeerida hüpotensiooni sümptomeid.

Range paastumine:

Ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes on rangelt paastunud.

Okluusivne perifeersete arterite haigus:

Beetablokaatorite manustamisel võivad sümptomid süveneda, eriti ravi alguses.

Anesteesia:

Patsientidel, kellele teostatakse üldanesteesiat, võib beetablokaad vähendada arütmiate esinemist ja müokardiinfarkti induktsiooni ja intubatsiooni ajal ning operatsioonijärgselt. Operatsioonieelselt on soovitatav säilitada beetablokaad. Anestesioloog peab olema teadlik beetablokaadist võimalike koostoimete tõttu teiste ravimitega, mille tulemusel võivad tekkida bradüarütmia, reflekstahhükardia nõrgenemine ja refleksi võime vähenemine, et kompenseerida verekaotust. Kui peetakse vajalikuks beeta-blokaatorravi enne operatsiooni katkestada, tuleb seda teha järk-järgult ja lõpetada vähemalt 48 tundi enne anesteesiat.

Perindopriil võib blokeerida ulatuslike operatsioonide või anesteesia ajal angiotensiin II moodustumist, mis mõjutab reniini vabastamist. Ravi tuleb katkestada üks päev enne operatsiooni. Kui tekib oletatavasti selle mehhanismi järgi hüpotensioon, tuleb tagada organismi piisav vedelikumaht.

Psoriaas:

Psoriaasi põdevatele patsientidele või kellel on anamneesis esinenud psoriaas, tuleb beeta-blokaatoreid manustada ettevaatusega kaaludes hoolikalt kasude ja riskide suhet.

Feokromotsütoom:

Teadaoleva feokromotsütoomiga patsientidel või selle kahtluse korral, tuleb bisoprolooli alati manustada kombinatsioonis alfa-retseptorite blokaatoritega.

Türeetoksikoos:

Bisoprolool võib maskeerida türeetoksikoosi sümptomeid.

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:

Juhul kui ravi jätkamist AKE inhibiitoriga ei peeta esmavajalikuks, peavad rasedumist planeerivad patsiendid üle minema alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud. Kui rasedus on avastatud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt katkestada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Südamepuudulikkus:

Patsientidel, kellel esinevad järgmised haigused või seisundid, puuduvad kliinilised kogemused bisoprolooli kasutamisel südamepuudulikkuse ravis:

- insuliinsõltuv *diabetes mellitus* (tüüp I),
- raske neerufunktsiooni kahjustus,
- raske maksafunktsiooni kahjustus,
- piirav kardiomüopaatia,
- pärilik südamehaigus,
- hemodünaamiliselt oluline orgaaniline südameklapi haigus,
- müokardiinfarkt viimase 3 kuu jooksul.

Abiained:

Naatriumisaldus

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud koostoimeuuringutes ei ole täheldatud bisoprolooli ja perindopriili koostoimeid. Allpool on toodud mõlema toimeaine teadaolevad koostoimed teiste ravimitega.

Hüperkaleemiat indutseerivad ravimid:

Mõned ravimid või ravimirühmad võivad suurendada hüperkaleemia esinemist: aliskireen, kaaliumisoolad, kaaliumisäästvad diureetikumid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, MSPVA-d, hepariinid, immunosuppressandid nagu tsüklosporiin või takroliimus, trimetoprim. Nende ravimite kombinatsioonid suurendavad hüperkaleemia riski.

Kombinatsioon, mis on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

Aliskireen:

Prestilol'i ja aliskireeni samaaegne kasutamine on vastunäidustatud diabeetikutel ja halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel hüperkaleemia riski suurenemise, neerufunktsiooni halvenemise ja kardiovaskulaarse suremuse ja üldise suremuse suurenemise tõttu.

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 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:

Perindopriili samaaegne kasutamine sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud, kuna samaaegne neprilüsiini ja AKE inhibeerimine võib suurendada angioödeemi riski. Sakubitriili/valsartaani ei tohi võtta enne 36 tunni möödumist pärast perindopriili viimast annust. Ravi perindopriiliga ei tohi alustada enne 36 tunni möödumist pärast sakubitriili/valsartaani viimast annust (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Kombinatsioon, mida ei soovitata

Bisoprolooliga seotud

Tsentraalselt toimivad antihüpertensiivsed ained nagu klonidiin ja teised (nt metüüldopa, moksonidiin, rilmenidiin):

Tsentraalse toimega antihüpertensiivsete ravimite samaaegne kasutamine võib süvendada südamepuudulikkust langetades tsentraalset sümpaatilist toonust (südame löögisageduse ja südame väljutusmahu langus, vasodilatatsioon). Ravi järsk katkestamine, eriti enne beeta-blokaatori annuse alla-tiitrimist, võib suurendada nn "tagasilööghüpertensiooni" tekkeriski.

I klassi antiarütmikumid (nt kinidiin, disopüramiid, lidokaiin, fenütoiin, flekainiid, propafenoon):

Atrioventrikulaarse konduktsioonijaja mõju võib tugevneda ning negatiivne inotroopne toime võib suurenedada.

Verapamiili tüüpi kaltsiumi antagonistid ja vähemal määral diltiaseemi tüüpi kaltsiumi antagonistid:

Negatiivne toime kontraktsioonile ja atrioventrikulaarsele ülejuhtele ja vererõhule. Verapamiili intravenoosne manustamine beetablokaatoriga ravitavale patsiendile võib esile kutsuda raske hüpotensiooni ja atrioventrikulaarse blokaadi.

Perindopriiliga seotud

Aliskireen:

Teistel patsientidel peale diabeetikute ja halvenenud neerufunktsiooniga patsientide, suureneb hüperkaleemia risk, halveneb neerufunktsioon ja suureneb kardiovaskulaarne ja üldine suremus.

Samaaegne ravi AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori blokaatoritega:

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). Kirjanduses on viiteid, et patsientidel, kellel on diagnoositud aterosklerootiline haigus, südamepuudulikkus või diabeet koos lõpporgani kahjustusega, seostatakse AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori blokaatorite samaaegset kasutamist hüpotensiooni, süngoobi, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni (sh ägeda neerupuudulikkuse) halvenemise suurenenud esinemissagedusega võrreldes ühe reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi ravimiga. Kahekordset blokaadi (nt kombineerides AKE-inhibiitorit angiotensiin II retseptori antagonistiga) tuleb individuaalselt piirata jälgides pidevalt neerufunktsiooni, kaaliumi tasemeid ja vererõhku.

Estramustiin:

Suurenenud kõrvaltoimete risk nt angioneurootiline ödeem (angioödeem).

Ko-trimoksaasool (trimetoprim/sulfametoksaasool):

Patsientidel, kes võtavad samaaegselt ko-trimoksaasooli (trimetoprim/sulfametoksaasool), võib esineda suurenenud risk hüperkaleemia tekkeks (vt lõik 4.4).

Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt triamtereen, amiloriid), kaaliumisoolad:

Hüperkaleemia (potentsiaalselt letaalne), eriti koos neerukahjustusega (aditiivsed hüperkaleemilised toimed).

Perindopriili kasutamine koos eelpool mainitud ravimitega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine hüpokaleemia tõttu on vältimatu, tuleb seda teha ettevaatusega ja kontrollides sageli seerumi kaaliumisisaldust. Spironolaktooni kasutamise kohta südamepuudulikkuse ravis, vt allpool.

Liitium:

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

Kombinatsioonid, mis nõuavad mõningast ettevaatust

Bisoprolooli ja perindopriiliga seotud

Diabeedi raviks kasutatavad ained (insuliinid, suukaudsed hüpopglükeemilised ravimid):

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et AKE inhibiitorite ja antidiabeetiliste ravimite (insuliinid, suukaudsed hüpopglükeemilised ravimid) samaaegne kasutamine võib suurendada vere glükoositaset langetavat toimet ja seega hüpopglükeemia riski. See fenomen ilmnes tõenäolisemalt kombineeritud ravi esimeste nädalate jooksul ja neerukahjustusega patsientidel.

Bisoprolooli samaaegne kasutamine koos insuliini ja suukaudsete diabeedi raviks kasutatavate ainetelega võib suurendada vere glükoosisisaldust alandavat toimet. Beeta-adrenoretseptorite blokaad võib maskeerida hüpopglükeemia sümptomeid.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d) (sealhulgas atsetüülsalitsüülhape ≥ 3 g ööpäevas):

Prestilol'i manustamisel koos mittesteroidsete põletikuvastaste ainetelega (atsetüülsalitsüülhape põletikuvastase annustamisskeemiga, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võib vähendada bisoprolooli ja perindopriili antihüpertensiivset toimet.

Lisaks võib AKE inhibiitorite kasutamine koos mittesteroidsete põletikuvastaste ainetelega õhjustada neerufunktsiooni languse suurenenud riski, sh võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja kaaliumisisalduse tõusu seerumis, eriti olemasoleva neerufunktsiooni langusega patsientidel. Seda kombinatsiooni tuleb manustada ettevaatusega, eriti eakatel. Patsientidele tuleb manustada küllaldaselt vedelikku ja jälgida neerufunktsiooni pärast kombinatsioonravi alustamist ning perioodiliselt ravi ajal.

Antihüpertensiivsed ained ja vasodilataatorid:

Antihüpertensiivsete ainete, vasodilataatorite (nt nitroglütseriin, teised nitraadid või teised vasodilataatorid) või teiste vererõhku langetada võivate ravimite (nt tritsüklilised antidepressandid, barbituraadid, fenotiasiinid) samaaegne kasutamine võib suurendada perindopriili ja bisoproloolivererõhku alandavat toimet.

Tritsüklilised antidepressandid/antipsühhootikumid/anesteetikumid:

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine koos teatud tüüpi anesteetikumidega, tritsükliliste antidepressantidega ja antipsühhootikumidega võib põhjustada edasist vererõhu langust. Bisoprolooli samaaegne kasutamine koos anesteetikumidega võib põhjustada vähenenud reflekstahhükardiat ja hüpotensiooni suurenenud riski.

Sümpatomimeetikumid:

Beeta-sümpatomimeetikumid (nt isoprenaliin, dobutamiin): kombinatsioon koos bisoprolooliga võib vähendada mõlema toimeaine toimeid.

Sümpatomimeetikumid, mis aktiveerivad nii beeta- kui alfa-adrenoretseptoreid (nt norepinefriin, epinefriin):

Kombinatsioon bisoprolooliga võib esile tuua nende ainete alfaadrenoretseptori-vahendatud vasokonstriktorse toime, mis viib vererõhu tõusuni ning *claudicatio intermittens*'i süvenemiseni. Mitteselektiivsete beetablokaatorite puhul peetakse selliseid koostoimeid tõenäolisemaks. Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE-inhibiitorite antihüpertensiivseid toimeid.

Bisoprolooliga seotud

Dihüdropüridiini tüüpi kaltsiumi antagonistid nagu felodipiin ja amlodipiin:

Samaaegne kasutamine võib suurendada hüpotensiooni riski; vasaku vatsakese funktsiooni edasist halvenemist südamepuudulikkusega patsientidel ei saa välistada.

III-klassi antiarütmikumid (nt amiodaroon):

Atrioventrikulaarne ülejuhteag võib pikeneda.

Parasümpatomimeetilised ained:

Samaaegsel kasutamisel võib suurened aatrioventrikulaarne ülejuhteag ja bradükardia risk.

Paiksed beeta-blokaatorid (nt silmatilgad glaukoomi raviks):

Samaaegne kasutamine võib tugevadada bisoprolooli süsteemseid toimeid.

Südameglükosiidid:

Südame löögisageduse vähenemine, aatrioventrikulaarse ülejuhteaja pikenedamine.

Perindopriiliga seotud

Baklofeen:

Antihüpertensiivne toime tugevneb. Vajadusel tuleb jälgida vererõhku või kohandada antihüpertensiivset annust.

Kaaliumi väljutavad diureetikumid:

Diureetikume saavad patsiendid, eriti need, kellel esineb vedeliku ja/või soolade vaegus, võivad pärast AKE inhibiitoritega ravi alustamist kogeda liigset vererõhu langust. Hüpotensiivsete toimete tekkevõimalust võib vähendada lõpetades diureetikumi kasutamise, suurendades enne perindopriili madalate annustega ravi alustamist vedeliku või soolade tarbimist.

Arteriaalse hüpertensiooni korral, mil eelnev diureetikumravi võib olla põhjustanud soolade/vedelikuvaegust, tuleb enne AKE inhibiitoritega ravi alustamist ravi diureetikumiga katkestada (kaaliumi väljutava diureetikumiga võib hiljem uuesti ravi alustada) või alustada ravi AKE inhibiitoriga madalas annuses ja suurendada seda järk-järgult.

Diureetikumiga ravitava südame paispuudulikkuse korral tuleb ravi AKE inhibiitoriga alustada väga madalas annuses ning alles pärast kaaliumi väljutava diureetikumi annuse vähendamist.

Kõikidel juhtudel tuleb AKE-inhibiitoritega ravi alustamisel jälgida esimeste nädalate jooksul neerufunktsiooni (kreatiniini taset).

Kaaliumisäästvad diureetikumid (eplerenoon, spironolaktoon):

Eplerenooni või spironolaktooni 12,5 mg kuni 50 mg ööpäevaste annuste korral ja AKE inhibiitorite madalate annuste korral:

II...IV klassi (NYHA) südamepuudulikkuse korral (väljutusfraktsioon < 40%, eelnevalt ravitud AKE inhibiitoritega ja lingudiureetikumidega) esineb hüperkaleemia risk, mis võib olla letaalne, eriti kui ei ole ravimi määramisel arvesse võetud selle kombinatsiooni kohta käivaid soovitusi.

Enne selle kombinatsiooniga ravi alustamist tuleb kindlaks teha hüperkaleemia ja neerukahjustuse puudumine. Esimesel ravikuul on soovitatav esialgu üks kord nädalas ning seejärel igakuiselt pidevalt kontrollida vere kaaliumi ja kreatiniini sisaldust.

Ratsekadotriil:

AKE inhibiitorid (nt perindopriil) põhjustavad teadaolevalt angioödeemi. Selle tekkerisk võib olla suurenenud samaaegsel kasutamise koos ratsekadotriiliga (ravim, mida kasutatakse ägeda kõhulahtisuse raviks).

mTOR inhibiitorid (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus):

Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt mTOR inhibiitoreid, võib esineda suurenenud risk angioödeemi tekkeks (vt lõik 4.4).

Kombinatsioonid, mida tuleb arvesse võtta

Bisoprolooliga seotud

Meflokviin:

Suurenenud bradükardia risk.

Monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (välja arvatud MAO-B inhibiitorid):

Beeta-blokaatorite hüpotensiivse toime suurenemine, kuid ka hüpertensiivse kriisi risk.

Perindopriiliga seotud

Gliptiinid (linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin):

Patsientidel, kes saavad ravi AKE-inhibiitoritega, vähendavad gliptiinid dipeptidüülpeptidaas IV (DPP-IV) aktiivsust, mistõttu suureneb angioödeemi risk.

Kuld:

Nitritoid-reaktsioonidest (sümptomiteks on näoõhetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon) on harva teatatud patsientidel, kes saavad samaaegselt ravi süstitavate kullapreparaatidega (naatriumaurotiomalaat) ja AKE inhibiitoritega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Arvestades olemasolevaid andmeid toimeainete kohta, ei soovitata Prestilol'i raseduse esimesel trimestril kasutada, raseduse teisel ja kolmandal trimestril on Prestilol'i kasutamine vastunäidustatud.

Bisoprolool

Bisoprolooli farmakoloogilised toimed võivad põhjustada kahjulikke toimeid raseduse kulule ja/või lootele/vastsündinule (vähendab platsenta perfusiooni, mida on seostatud loote kasvupeetuse, emakasisese surma, aborti või enneaegse sünnitusega, samuti võivad lootel või vastsündinul ilmnedä kõrvaltoimed (hüpoglükeemia, bradükardia)). Kui ravi beeta-adrenoblokaatoritega on vajalik, tuleb eelistada selektiivseid beeta-1-adrenoblokaatoreid. Bisoprolooli ei tohi raseduse ajal tarvitada, välja arvatud tungiva vajaduse korral. Kui ravi bisoprolooliga peetakse vajalikuks, peab jälgima platsentaarset verevoolu ja loote kasvu. Raseduse või loote kahjustumise korral tuleb kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi. Vastsündinud imikut tuleb hoolikalt jälgida. Hüpoglükeemia ja bradükardia sümptomid avalduvad tavaliselt 3 esimese päeva jooksul.

Perindopriil

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 ei ole tingimata vajalik, peavad rasedust planeerivad patsiendid üle minema alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud. Kui rasedus on avastatud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt katkestada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi.

AKE inhibiitorite kasutamine raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal võib teadaolevalt 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 hoolikalt jälgida hüpotensiooni võimaliku tekke suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Prestilol'i ei soovitata imetamise ajal kasutada.

Ei ole teada, kas bisoprolool eritub rinnapiima. Seetõttu ei ole rinnaga toitmine bisoprolooliga ravi ajal soovitatav.

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

Fertiilsus

Kliinilised andmed mõjust fertiilsusele seoses Prestilol'i kasutamisega puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Prestilol'il puudub otsene toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele, kuid mõnedel patsientidel võivad seoses vererõhu langusega ilmneda individuaalsed reaktsioonid, seda eriti ravi alguses, ravimi muutmisel või kasutamisel koos alkoholiga. Selle tulemusena võib autojuhtimise või masinate käsitlemise võime halveneda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte:

Kõige sagedasemateks bisoprolooli kõrvaltoimeteks on peavalu, pearinglus, südamepuudulikkuse süvenemine, hüpotensioon, jäsemete külmatunne, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus, kõhukinnisus, asteenia, väsimus.

Perindopriili kliiniliste uuringute käigus teatatud ja kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeks on peavalu, pearinglus, vertiigo, paresteesia, nägemishäired, tinnitus, hüpotensioon, kõha, düspnoe, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus, kõhukinnisus, maitsetundlikkuse muutused, lööve, sügelus, lihaskrambid ja asteenia.

Kõrvaltoimete tabel:

Bisoprolooli ja perindopriili eraldi kasutamisel on kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse kasutamise käigus täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, mis on reastatud kasutades MedDRA organsüsteemide klassi ja järgmisi sagedusi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus	
		Bisoprolool	Perindopriil
Infektsioonid ja infestatsioonid	Riniit	Harv	Väga harv
Vere ja lümfisüsteemi häired	Eosinofiilia	-	Aeg-ajalt*
	Agranulotsütoos (vt lõik 4.4)	-	Väga harv
	Pantsütopeenia	-	Väga harv

	Leukopeenia	-	Väga harv
	Neutropeenia (vt lõik 4.4)	-	Väga harv
	Trombotsütopeenia (vt lõik 4.4)	-	Väga harv
	Hemolüütiline aneemia päriliku G-6PDH puudulikkusega patsientidel	-	Väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpoglükeemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	-	Aeg-ajalt*
	Hüperkaleemia, pöörduv ravi lõpetamisel	-	Aeg-ajalt*
	Hüponatreemia	-	Aeg-ajalt*
Psühhiaatrilised häired	Tujumuutused	-	Aeg-ajalt
	Unehäired	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Depressioon	Aeg-ajalt	-
	Õudusunenäod, hallutsinatsioonid	Harv	-
	Segasus	-	Väga harv
Närvisüsteemi häired	Peavalu**	Sage	Sage
	Pearinglus**	Sage	Sage
	Vertiigo	-	Sage
	Düsgeusia	-	Sage
	Paresteesia	-	Sage
	Uimasus	-	Aeg-ajalt*
	Sünkoop	Harv	Aeg-ajalt*
Silma kahjustused	Nägemiskahjustus	-	Sage
	Vähenenud pisaravool (võib esineda, kui patsient kannab läätsi)	Harv	-
	Konjunktiviit	Väga harv	-
Kõrva ja labürindi kahjustused	Tinnitus	-	Sage
	Kuulmishäired	Harv	-
Südame häired	Palpitatsioonid	-	Aeg-ajalt*
	Tahhükardia	-	Aeg-ajalt*
	Bradükardia	Väga sage	-
	Südamepuudulikkuse süvenemine	Sage	-
	AV-juhtehäired	Aeg-ajalt	-
	Arütmiaid	-	Väga harv
	Stenokardia	-	Väga harv
	Müokardiinfarkt, võib tekkida sekundaarselt liigse hüpotensiooni korral kõrge riskiga patsientidel (vt lõik 4.4).	-	Väga harv
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon ja sellega seotud toimed	Sage	Sage
	Külmatunne või tuimus jäsemetes	Sage	-

	Ortostaatiline hüpotensioon	Aeg-ajalt	-
	Vaskuliit	-	Aeg-ajalt*
	Insult, võib tekkida sekundaarselt liigse hüpotensiooni korral kõrge riskiga patsientidel (vt lõik 4.4).	-	Väga harv
	Raynaud fenomen'	-	Teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha	-	Sage
	Düspnoe	-	Sage
	Bronhospasm	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Eosinofiilne kopsupõletik	-	Väga harv
Seedetrakti häired	Kõhuvalu	Sage	Sage
	Kõhukinnisus	Sage	Sage
	Kõhulahtisus	Sage	Sage
	Iiveldus	Sage	Sage
	Oksendamine	Sage	Sage
	Düspepsia	-	Sage
	Suukuivus	-	Aeg-ajalt
	Pankreatiit	-	Väga harv
Maksa ja sapiteede häired	Tsütolüütiline või kolestaatiline hepatiit (vt lõik 4.4)	Harv	Väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	-	Sage
	Sügelus	-	Sage
	Näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, häälepaelte ja/või kõriturse (vt lõik 4.4).	-	Aeg-ajalt
	Urtikaaria	-	Aeg-ajalt
	Ülitundlikkusreaktsioonid	-	Aeg-ajalt*
	Pemfigoid	-	Aeg-ajalt*
	Hüperhidroos	-	Aeg-ajalt
	Ülitundlikkusreaktsioonid (sügelus, nahaõhetus, lööve)	Harv	-
	Psoriaasi süvenemine		Harv*
	Multiformne erüteem	-	Väga harv
	Alopeetsia	Väga harv	-
	Beetablokaatorid võivad indutseerida psoriaasi halvenemist või psoriaasi-sarnast löövet	Väga harv	-
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaskrambid	Aeg-ajalt	Sage
	Lihasnõrkus	Aeg-ajalt	-
	Artralgia	-	Aeg-ajalt*
	Müalgia	-	Aeg-ajalt*

Neerude ja kuseteede häired	Neerupuudulikkus	-	Aeg-ajalt
	Äge neerupuudulikkus	-	Väga harv
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Ereksioonihäired	-	Aeg-ajalt
	Potentsihäired	Harv	-
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia	Sage	Sage
	Väsimus	Sage	-
	Rinnavalu	-	Aeg-ajalt*
	Halb enesetunne	-	Aeg-ajalt*
	Perifeerne turse	-	Aeg-ajalt*
	Pürektsia	-	Aeg-ajalt*
Uuringud	Uurea sisalduse tõus veres	-	Aeg-ajalt*
	Kreatiniinisalduse tõus veres	-	Aeg-ajalt*
	Maksaensüümide aktiivsuse tõus	Harv	Harv
	Bilirubiini taseme tõus veres	-	Harv
	Triglütseriidide taseme tõus	Harv	-
	Hemoglobiini ja hematokriti vähenemine (vt lõik 4.4)	-	Väga harv
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Minestamine	-	Aeg-ajalt*

* Sagedus põhineb kliiniliste uuringute käigus teatatud spontaansetel kõrvaltoime teatistel

**Need kõrvaltoimed ilmnevad eriti ravi alguses. Need on üldjuhul kerged ja taanduvad 1...2 nädala jooksul.

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

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.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puudub teave Prestilol'i üleannustamise kohta inimesel.

Bisoprolool

Sümptomid:

Üldiselt on beeta-blokaatorite kõige sagedasemad oodatavad üleannustamise sümptomid bradükardia, hüpotensioon, bronhospasm, äge südamepuudulikkus ja hüpotensioon. Käesolevaga on teatatud mõnedest bisoprolooli üleannustamise juhtudest (maksimaalne: 2000 mg) hüpertensiooni ja/või pärgarterite haigust põdevatel patsientidel, kellel tekkis bradükardia ja/või hüpotensioon, kõik patsiendid paranesid. Tundlikkus bisoprolooli suurte üksikannuste suhtes on väga varieeruv, südamepuudulikkusega patsiendid on eeldatavasti väga tundlikud.

Ravi:

Üleannustamise korral tuleb ravi bisoprolooliga lõpetada ja teostada toetavat ja sümptomaatilist ravi. Piiratud andmed viitavad, et bisoprolool on raskesti dialüüsitav. Tuginedes oodatavatele farmakoloogilistele toimetele ja teistele beeta-blokaatoritele kehtivatele soovitudele, tuleb kliinilisel vajadusel rakendada järgmisi üldiseid meetmeid:

Bradükardia: manustada intravenoosselt atropiini. Kui vastus ei ole piisav, võib samaaegselt manustada isoprenaliini või mõnda teist positiivse kronotroopse omadusega ainet. Teatud juhtudel võib olla vajalik transvenoosne südamestimulaatori paigaldamine.

Hüpotensioon: manustada tuleb intravenoosseid vedelikke ja vasopressoreid. Vajalik võib olla intravenoosse glükagooni manustamine.

AV- blokaad (teine või kolmas aste): patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida ja ravida isoprenaliini infusiooniga või paigaldada transvenoosse kardiosstimulaator.

Äge südamepuudulikkuse ägenemine: Manustada intravenoosselt diureetikume, inotroopseid ravimeid, vasodilateerivaid ravimeid.

Bronhospasm: manustada bronhe laiendavaid ravimeid, nagu isoprenaliin või beeta-2-sümpatomimeetikumid ja/või aminofülliin.

Hüpopglükeemia: manustada intravenoosselt glükoosi.

Perindopriil

Sümptomid:

Üleannustamise kohta inimesel on andmed piiratud. AKE-inhibiitorite üleannustamisega seotud kõrvaltoimeteks võivad olla hüpotensioon, tsirkulatoorne šokk, elektrolüütide tasakaalu häired, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, palpitatsioonid, bradükardia, pearinglus, ärevus ja köha.

Ravi:

Soovitatav üleannustamise ravi on intravenoosne 9 mg/ml naatriumkloriidi infusioon. Hüpotensiooni ilmnemisel, tuleb patsient asetada šokiasendisse. Kui võimalik, võib kaaluda ka ravi angiotensiin II infusiooniga ja/või intravenoosete katehoolamiinidega. Perindopriili võib eemaldada üldvereringest hemodialüüsi teel (vt lõik 4.4). Raviresistentse bradükardia korral võib olla näidustatud stimulaator. Pidevalt tuleb jälgida elulisi näitajaid, elektrolüütide taset seerumis ja kreatiniini kliirensit.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Angiotensiini konverteerivate ensüümide teised kombinatsioonid, ATC-kood: C09BX02

Toimemehhanism

Bisoprolool

Bisoprolool on tugevalt beeta-1-kõrgselektiivne adrenoretseptorite blokaator, millel puudub sisemine sümpatomimeetiline ja membraane stabiliseeriv aktiivsus. Sellel on madal afiinsus bronhide ja veresoonte silelihastes asuvate beeta-2- retseptorite suhtes ning samuti beeta-2- retseptorite suhtes, mis on seotud metaboolse regulatsiooniga. Seega üldiselt bisoprolool ei avalda toimet hingamisteede resistentsusele ja beeta- 2- vahendatud metaboolsetele toimetele. Selle beeta- 1- selektiivsus ulatub üle terapeutilise annusevahemiku.

Perindopriil

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 vasokonstriktoriseks 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 kallikreiinkiniini 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 kõha).

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

Farmakodünaamilised toimed

Bisoprolool

Bisoproloolil puuduvad märkimisväärsed negatiivsed inotroopsed toimed.

Bisoprolooli maksimaalne toime saabub 3...4 tundi pärast manustamist. Poolväärtusaeg on 10...12 tundi, mistõttu selle toime kestab 24 tundi.

Bisoprolooli maksimaalne vererõhku langetav toime saavutatakse üldjuhul pärast 2 nädalat.

Akute manustamise korral südame isheemiatõvega patsientidele, kellel puudub krooniline südamepuudulikkus, langetab bisoprolool südame löögisagedust ja insuldi tugevust ja seeläbi ka südame väljutusmahtu ja hapnikuvajadust. Kroonilise manustamise korral langeb alguses tõusnud perifeerne resistentsus. Arvatavasti on beeta-blokaatorite antihüpertensiivse toimemehhanismiks reniini aktiivsuse vähenemine plasmas.

Blokeerides südames beeta-adrenergilisi retseptoreid, vähendab bisoprolool sümpato-adrenergilist vastust. Selle tulemusel väheneb südame löögisagedus ja kontraktiilsus, mistõttu väheneb südames müokardi hapnikutarbimine, mis on peamiseks soovitatavaks toimeks kaasuva pärgrarterite haigusega seotud stenokardia korral.

Perindopriil

Hüpertensioon:

Perindopriil toimib aktiivselt kõigi hüpertensiooni raskusastmete (kerge, mõõdukas, raske) korral; täheldatakse nii süstoolse kui diastoolse rõhu alanemist nii lamades kui püstiasendis.

Perindopriil alandab perifeerset vaskulaarset vastupanu, alandades patoloogiliselt tõusnud vererõhku. Selle tagajärjel perifeerne verevool suureneb, kuid südame löögisagedus ei tõuse.

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

Südamepuudulikkus:

Vähendades südame eelkoormust ja järelkoormust, vähendab perindopriil südametööd.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Bisoprolool

Uuringusse CIBIS II kaasati kokku 2647 patsienti. 83% (n = 2202) kuulusid NYHA III klassi ja 17% (n = 445) NYHA IV klassi. Neil oli stabiilne sümptomaatiline süstoolne südamepuudulikkus (väljutusfraktsioon $\leq 35\%$ ehk hokardiograafia põhjal). Üldsuresus vähenes 17,3%-lt 11,8%-ni (suhteline vähenemine 34%). Täheldati äkksurmade vähenemist (3,6% vs 6,3%, suhteline vähenemine 44%) ja hospitaliseerimist vajanud südamepuudulikkuse episoodide väiksemat arvu (12% vs 17,6%, suhteline vähenemine 36%). Lõpuks täheldati ka funktsionaalse seisundi olulist paranemist NYHA klassifikatsiooni alusel. Bisoprolooliga ravi alustamise ja annuse tiitrimise ajal täheldati hospitaliseerimisi bradükardia (0,53%), hüpotensiooni (0,23%) ja ägeda dekompenatsiooni (4,97%) tõttu, kuid mitte sagedamini kui platseebogrupis (0%, 0,3% ja 6,74%). Surmaga lõppenud ja

töövõimetust põhjustavate insuldijuhtude arv kogu uuringuperioodi kestel oli bisoprolooli grupis 20 ja platseebgrupis 15.

Uuringus CIBIS III osales 1010 patsienti vanuses ≥ 65 aastat, kellel oli kerge kuni mõõdukas krooniline südamepuudulikkus (NYHA II või III klass) ja vasaku vatsakese väljutusfraktsioon $\leq 35\%$ ning kes ei olnud eelnevalt saanud ravi ACE inhibiitorite, beetablokaatorite või angiotensiini retseptorite blokaatoritega. Patsiendid said kombineeritud ravi bisoprolooli ja enalapriiliga 6 kuni 24 kuu vältel pärast esialgset 6-kuulist ravi ainult bisoprolooli või enalapriiliga.

Esialgse 6-kuulise ravi jooksul bisoprolooliga täheldati kroonilise südamepuudulikkuse süvenemise suurema esinemissageduse tendentsi. Protokollijärgses analüüsis ei leidnud tõestust esmase bisoprolooli ja enalapriili ravi samaväärsus, kuigi kahe kroonilise südamepuudulikkuse ravi alustamise strateegia puhul oli sarnane esmase kombineeritud tulemusnäitaja (surm ja hospitaliseerimine uuringu lõpus) esinemissagedus (32,4% esmase bisoprolooli ravi grupis ja 33,1% esmase enalapriili ravi grupis, protokollijärgne populatsioon). Uuring näitab, et bisoprolooli võib kasutada ka eakatel kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel, kelle haigus on kerge või keskmise raskusega.

Perindopriil

Hüpertensioon:

Perindopriil toimib aktiivselt kõigi hüpertensiooni raskusastmete (kerge, mõõdukas, raske) korral; täheldatakse nii süstoolse kui diastoolse rõhu alanemist nii lamades kui püstiasendis.

Perindopriil alandab perifeerset vaskulaarset vastupanu, alandades patoloogiliselt tõusnud vererõhku. Selle tagajärjel perifeerne verevool suureneb, kuid südamelöögisagedus ei tõuse.

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

Maksimaalne hüpotensiivne toime saabub 4...6 tundi pärast ühekordset 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 tagasilöögiefekt.

Perindopriil vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

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

Täiendav ravi tiasiidi-tüüpi diureetikumidega tekitab aditiivset tüüpi sünergia. ACE-inhibiitori ja tiasiidi kombinatsioon vähendab diureetikumravist tuleneva hüpokaleemia riski.

Südamepuudulikkus:

Südamepuudulikkusega patsientidel läbiviidud uuringutes on täheldatud:

- vasaku ja parema vatsakese täitumisrõhkude vähenemist,
- üldise perifeerse resistentsuse vähenemist,
- südamelöögisageduse vähenemist ja südameindeksi paranemist.

Võrdlusuuringutes ei põhjustanud 2,5 mg perindopriilarginiini esmane manustamine kerge kuni mõõduka südamepuudulikkusega patsientidel olulist vererõhu langust võrreldes platseeboga.

Stabiilse südamelöögisagedusega patsiendid:

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

Kaksteisttuhat kakssadaakaheksateist (12218) üle 18 aasta vanust patsienti randomiseeriti 8 mg perindopriili (n=6110) või platseebo rühma (n=6108).

Uuringus osalenutel esinesid südamelöögisageduse tunnused 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, mitteeeluohlikust müokardiinfarktist ja/või edukalt ravitud südameseiskusest. Ravi perindopriiliga annuses 8 mg ööpäevas andis märkimisväärse esmase tulemusnäitaja vähenemise 1,9% võrra (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] – $p < 0,001$).

EUROPA uuringus beeta-blokaatoreid saavate patsientide alarühma *post-hoc* analüüsi käigus leiti, et perindopriili lisamine beeta-blokaatorile (n=3789) võrreldes beeta-blokaatorraviga ilma perindopriiliga (n=3745) vähendas olulisel määral (2,2%) (suhtelise riski vähenemine 24%, 95%CI [9,5; 36,4]) järgmisi liittulemusnäitajaid: kardiovaskulaarne suremus, mittefataalne müokardiinfarkt ja/või südameseiskus eduka elustamise korral.

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 ACE-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 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, 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.

Lapsed:

Andmed Prestilol'i kasutamise kohta lastel puuduvad.

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Prestilol'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hüpertensiooni, isheemilise pärgarterite haiguse ja stabiilse kroonilise südamepuudulikkuse kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Bisoprolooli ja perindopriili imendumise kiirus ja määr Prestilol'i tabletist ei erine oluliselt sellest, kuidas see toimiks vastavalt vaid bisoprolooli või perindopriili sisaldavast tabletist, kui need manustatakse monoterapiana.

Bisoprolool

Imendumine

Bisoprolool imendub peaaegu täielikult (>90%) seedetraktist, kuna selle esmase maksapassaaži toime on vähene (ligikaudu 10%) ning selle biosaadavus suukaudse manustamise järgselt on ligikaudu 90%.

Jaotumine

Jaotusruumala on 3,5 l/kg. Bisoprolool seondub plasmavalkudega ligikaudu 30% ulatuses.

Biotransformatsioon ja eritumine

Bisoprolool eritub organismist kahel viisil. 50% metaboliseerub maksas inaktiivseteks metaboliitideks, mis seejärel erituvad neerude kaudu. Ülejäänud 50% eritub neerude kaudu muutumatul juhul. Kogukliirens on ligikaudu 15 l/h. Poolväärtusaeg plasmas on 10...12 tundi, mis tagab 24 tundi kestva toime pärast ravimi manustamist üks kord ööpäevas.

Patsientide erirühmad

Bisoprolooli kineetika on lineaarne ja ei sõltu vanusest.

Kuna ravim eritub ühesugusel määral neerude ja maksa kaudu, ei ole maksafunktsiooni häire või neerupuudulikkusega patsientidel vaja annust kohandada. Stabiilse kroonilise südamepuudulikkuse ja maksa- või neerufunktsiooni häirega patsientidel ei ole ravimi farmakokineetikat uuritud. Kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel (NYHA III klass) on bisoprolooli plasmakontsentratsioon suurem ja poolväärtusaeg pikem kui tervetel vabatahtlikel. 10 mg ööpäevase annuse kasutamisel on maksimaalne plasmakontsentratsioon tasakaaluseisundis 64 ± 21 ng/ml ja poolväärtusaeg 17 ± 5 tundi.

Perindopriil

Imendumine

Perindopriil imendub suukaudse manustamise järgselt kiiresti, plasmakontsentratsiooni maksimum saabub 1 tunni jooksul. Perindopriili plasma poolväärtusaeg on 1 tund.

Jaotumine

Seondumata perindopriilaadi jaotusruumala on ligikaudu 0,2 l/kg. Perindopriilaadi plasmavalkudega seondumine on 20%, peamiselt AKE'ga, kuid see on kontsentratsioonist sõltuv.

Biotransformatsioon

Perindopriil on eelravim. 27% manustatud ravimist jõuab vereringesse selle aktiivse metaboliidi perindopriilaadina. Lisaks aktiivsele perindopriilaadile, tekib veel 5 inaktiivset metaboliiti. Perindopriilaadi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 3...4 tunni jooksul.

Toit vähendab perindopriili muutmist perindopriilaadiks, sellest tulenevalt ka biosaadavust, seega tuleks perindopriilarginiini päevane annus manustada hommikuti enne sööki.

Eritumine

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

Lineaarsus

Perindopriili annuse ja tema plasma ekspositsiooni vahel on näidatud lineaarset sõltuvust.

Patsientide erirühmad:

Perindopriilaadi eritumine on vähenenud eakatel ning samuti südame- või neerukahjustusega patsientidel. Neerupuudulikkuse puhul sõltub annuse suurus neerupuudulikkuse raskusastmest (kreatiniini kliirens).

Perindopriilaadi kliirens dialüüsil on 70 ml/min.

Perindopriili farmakokineetika on muutunud maksatsirroosiga haigetel: perindopriili maksakliirens on vähenenud poole võrra. Samas ei ole tekkiva perindopriilaadi moodustumine vähenenud ja annust ei ole vaja korrigeerida (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Bisoprolool

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse või kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes puudus bisoproloolil toime fertiilsusele või teistele viljakustulemustele. Sarnaselt teiste beetablokaatoritega põhjustas bisoprolool suurtes annustes toksilisi toimeid emasloomal (vähenenud toidu tarbimine ja kehakaalu langus) ning embrüol/lootel (resorptsiooni suurenenud sagedus, järglaste väiksem sünnikaal, füüsilise arengu peetus), kuid ei olnud teratogeenne.

Perindopriil

Korduvtoksilisuse suukaudsetes uuringutes (rottidel ja ahvidel) olid märklaudorganiks neerud, kuid neerukahjustus oli mööduv.

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

Reproduktsioonitoksilisuse 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. Fertiilsus ei halvenenud ei isas- ega emasrottidel.

Kartsinogeensust rottidel ja hiirtel pikaajsetes uuringutes ei täheldatud.

Keskkonnamiski hinnag:

Prestilol sisaldab teadaolevaid toimeaineid- bisoprolooli ja perindopriili. Prestilol'i määratakse bisoprolooli ja perindopriili eraldi annuste otseseks asendamiseks, seega puudub riski suurenemine keskkonnale.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sisu:

Mikrokristalliline tselluloos PH 102 (E460)

Kaltsiumkarbonaat (E170)

Eelželatiniseeritud maisitärklis

Naatriumitärklisglükolaat, tüüp A (E468)

Veevaba kolloidne ränidioksiid (E551)

Magneesiumstearaat (E572)

Naatriumkroskarmelloos (E468)

Kate:

Glütserool (E422)

Hüpromelloos (E464)

Makrogool 6000

Magneesiumstearaat (E572)

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Polüpropüleenist tabletipurk, mis sisaldab 10 õhukese polümeerikattega tabletti: 24 kuud.

Polüpropüleenist tabletipurk, mis sisaldab 28 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti: 30 kuud.

Kõrge tihedusega polüetüleenist tabletipurk, mis sisaldab 100 õhukese polümeerikattega tabletti: 30 kuud.

10 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldav purk: pärast avamist kasutada 20 päeva jooksul.
28 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldav purk: pärast avamist kasutada 60 päeva jooksul.
100 õhukese polümeerikattega tabletti sisaldav purk: pärast avamist kasutada 100 päeva jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Puuduvad erinõuded ravimi säilitamiseks ja käsitlemiseks.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletipurk, mis sisaldab 10, 28 ja 30 õhukese polümeerikattega tabletti: valge polüpropüleenist tabletipurk, mis sisaldab madala tihedusega polüetüleenist voolavuse vähendajat ja millel on valge läbipaistmatu kork, mis sisaldab niiskuseimajat.

Tabletipurk, mis sisaldab 100 õhukese polümeerikattega tabletti: kõrge tihedusega polüetüleenist tabletipurk, millel on niiskuseimajat sisaldav polüpropüleenkork.

Karp, mis sisaldab 1 tabletipurki 10, 28, 30 või 100 õhukese polümeerikattega.

Karp, mis sisaldab 3 tabletipurki 28 või 30 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Karp, mis sisaldab 4 tabletipurki 30 õhukese polümeerikattega tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Les Laboratoires Servier
50 rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

897715

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10.12.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.10.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2020