

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Stopress, 8 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 8 mg perindopriil tert-butüülamiini, mis vastab 6,67 mg-le perindopriilile.

INN. *Perindoprilum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged, ümmargused, siledad tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon.

Sümptomaatiline südamepuudulikkus.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

Hüpertensioon

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

Soovitav algannus on 4 mg manustatuna üks kord ööpäevas hommikuti.

Patsientidel, kellel on tugevalt aktiveerunud reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteem (eriti renovaskulaarne hüpertensioon, soola- ja/või vedelikupuudus, südamepuudulikkus või raske hüpertensioon), võib pärast esimese annuse võtmist vererõhk liigselt langeda. Sellistele patsientidele soovitatakse algannust 2 mg ning ravi tuleks alustada arstliku järelevalve all.

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

Pärast ravi algust perindopriiliga võib ilmneda sümptomaatiline hüpotensioon; see on tõenäolisem patsientide puhul, kes saavad samal ajal diureetilist ravi. Seetõttu on soovitatav rakendada ettevaatust, sest neil patsientidel võib olla vedeliku- ja/või soolapuudus.

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

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

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

Sümptomaatiline südamepuudulikkus

Perindopriili, mida üldiselt liidetakse ravile kaaliumi mittesäästva diureetikumiga ja/või digoksiiniga ja/või beeta-adrenoblokaatoriga, manustamist on soovitatav alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all ning soovitatava algannusega 2 mg, manustatuna hommikul. Seda annust võib vajadusel taluvuse korral suurendada 2 mg kaupa mitte vähem kui 2-nädalase intervalliga kuni annuseni 4 mg üks kord ööpäevas. Annuse kohandamine peaks põhinema patsiendi individuaalsel kliinilisel ravivastusel.

Raske südamepuudulikkuse korral ja teistel patsientidel, keda peetakse kõrge riskiga patsientideks (neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid ja patsiendid, kellel on kalduvus elektrolüütide häiretele, patsiendid, kes saavad samaaegselt diureetilist ravi ja/või ravi vasodilateerivate ainetega) tuleb ravi alustada hoolika järelevalve all (vt lõik 4.4).

Kõrge sümptomaatilise hüpotensiooni riskiga patsientidel, nt soolavaegusega patsientidel koos hüponatreemiaga või ilma, hüpovoleemiaga patsientidel või patsientidel, kes saavad tugevat diureetilist ravi, tuleks need seisundid võimalusel enne ravi algust perindopriiliga korrigeerida. Perindopriili kasutamise korral tuleks nii enne ravi kui ka ravi ajal jälgida hoolikalt vererõhku, neerufunktsiooni ja plasma kaaliumisisaldust (vt lõik 4.4).

Stabiilne südame isheemiatõbi

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

Eakad patsiendid peaksid saama 2 mg üks kord ööpäevas esimesel nädalal, seejärel järgmisel nädalal 4 mg üks kord ööpäevas, enne kui annust suurendatakse kuni 8 mg-ni üks kord ööpäevas sõltuvalt neerufunktsioonist (vt tabel 1 „Annuse kohandamine neerukahjustuse korral”). Annust tuleb suurendada ainult juhul, kui eelmist väiksemat annust talutakse hästi.

Patsientide erirühmad:

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel tuleb annust kohandada lähtuvalt kreatiniini kliirensist, nagu on toodud allpool olevas tabelis 1:

Tabel 1: Annuse kohandamine neerukahjustuse korral

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Soovitatav annus
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg ööpäevas
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg ööpäevas
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg ülepäeviti
Hemodialüüsi saavad patsiendid*, $Cl_{CR} < 15$	2 mg dialüüsi päeval

*Perindopriilaadi dialüüsi kliirens on 70 ml/min. Hemodialüüsi saavad patsiendid peaksid annuse võtma pärast dialüüsi.

Maksakahjustusega patsiendid

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

Lapsed

Ravimi efektiivsus ja ohutus lastel ja noorukitel (alla 18 aastased) ei ole tõestatud. Seetõttu ei soovitata kasutada ja noorukitel lastel.

Manustamisviis

Suukaudne.

Perindopriili on soovitatav võtta üks kord ööpäevas, hommikul enne sööki.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või teiste AKE inhibiitorite või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.
- Anamneesis angioödeem, mis oli seotud eelneva AKE inhibiitori raviga.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Stopress samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).
- Samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga. Ravi perindopriiliga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Stabiilne südame isheemiatõbi

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

Hüpotensioon

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

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

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

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) tuleks esialgne perindopriili annus kohandada vastavalt patsiendi kreatiniini kliirensile (vt lõik 4.2) ja seejärel kohandada seda vastavalt patsiendi ravivastusele. Nendel patsientidel on rutiinne seerumi kaaliumi ja kreatiniini sisalduse jälgimine osa arsti tavapraktikast (vt lõik 4.8).

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

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

Mõnedel hüpertensioonipatsientidel, kellel eelnevalt ei ole avaldunud renovaskulaarset haigust, on ilmnenud vere uurea ja seerumi kreatiniini sisalduse suurenemine, mis tavaliselt on nõrk ja mööduv, eriti kui perindopriili on manustatud samaaegselt koos diureetikumiga. See on tõenäolisem varasema neerukahjustusega patsientidel. Vajalikuks võib osutada annuse vähendamise ja/või diureetikumi ja/või perindopriili kasutamise katkestamine.

Hemodialüüsi saavad patsiendid

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

Neerusiirdamine

Puuduvad kogemused perindopriili kasutamise kohta patsientidel, kellel on hiljuti teostatud neerusiirdamine.

Ülitundlikkus/angioödeem

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

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

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

AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel on harva teatatud intestinaalsest angioödeemist. Neil patsientidel esines kõhuvalu (koos iivelduse või oksendamisega või ilma); mõnedel juhtudel ei olnud enne tekkinud näo angioödeemi ning C-1 esteraasi tasemed olid normaalsed. Angioödeem diagnoositi protseduuri käigus, sh kõhuõõne KT uuringu või ultraheli või operatsiooni ajal ning sümptomid taandusid pärast AKE inhibiitori äräjätmist. AKE inhibiitoreid kasutavate patsientide puhul tuleb kõhuvalu diferentsiaaldiagnostikas arvestada ka võimaliku intestinaalse angioödeemiga.

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 suurenenud riski angioödeemi tekkeks (nt hingamisteede või keele turse koos hingamiskahjustusega või ilma) (vt lõik 4.5). Ravi alustamisel ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga patsiendil, kes juba võtab AKE inhibiitorit, tuleb olla ettevaatlik.

Anafülaktoidsed reaktsioonid madala tihedusega lipoproteiinide (LDL) afereesi ajal

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

Anafülaktilised reaktsioonid desensibiliseeriva ravi ajal

Üksikteadete alusel on esinenud kauakestvaid eluohtlikke anafülaktoidseid reaktsioone patsientidel, kes said AKE inhibiitoreid desensibiliseeriva ravi ajal *hymenoptera* (mesilaste, vapsikute) mürgiga. Allergilistel patsientidel, kes saavad desensibiliseerivat ravi, tuleb AKE inhibiitoreid kasutada ettevaatusega ning hoiduda nende kasutamisest patsientidel, kes saavad mürgiga immuunravi. Kui aga patsient vajab nii AKE inhibiitoreid kui ka desensibiliseerimist, siis on võimalik neid reaktsioone ära hoida sel teel, et ravi AKE inhibiitoriga katkestatakse ajutiselt vähemalt 24 tundi enne ravi.

Maksapuudulikkus

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

Neutropeenia/agranulotsütoos/trombotsütopeenia/aneemia

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

Rass

AKE inhibiitorid põhjustavad mustanahalistel patsientidel angioödeemi sagedamini kui mitte mustanahalistel patsientidel.

Nagu teistegi AKE inhibiitorite puhul, võib perindopriili vererõhku langetav toime mustanahalistel olla väiksem kui mitte mustanahalistel, selle põhjuseks võib olla mustanahaliste hüpertoonikute populatsioonis sagedamini esinev madal reniinitase.

Köha

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

Kirurgia/anesteesia

Patsientidel, kellel on ees ulatuslik operatsioon või kellel anesteesia kutsutakse esile ainetega, mis põhjustavad hüpotensiooni, võib perindopriil reniini vabastamise kompenseerimiseks sekundaarselt blokeerida angiotensiin II moodustumise. Ravi tuleb katkestada üks päev enne operatsiooni. Kui ilmneb hüpotensioon ja selle põhjuseks arvatakse olevat see mehhanism, siis saab seda korrigeerida vedelikumahu taastamisega.

Hüperkaleemia

AKE inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, sest need inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime tavaliselt oluline. Hüperkaleemia riskitegurid on patsientidel, kellel on neerupuudulikkus, neerufunktsiooni halvenemine, kõrge vanus (> 70 aastased), *diabetes mellitus*, hüpoaldosteronism või kaasnevad seisundid, eeskätt dehüdratsioon, akuutne südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos ja kui samaaegselt kasutatakse kaaliumisäästvaid diureetikume (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamteren või amiloriid), angiotensiini retseptori blokaatoreid, kaaliumilisandeid või kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid; või nendel patsientidel, kes kasutavad ravimeid, mida seostatakse seerumi kaaliumisisalduse tõusuga (nt hepariin, trimetoprim või kotrimoksasool, tuntud ka kui trimetoprim/sulfametoksasool). Kaaliumilisandite, kaaliumisäästvate diureetikumide või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate kasutamine võib viia seerumi kaaliumisisalduse märkimisväärse tõusuni eeskätt neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Hüperkaleemia võib põhjustada tõsiseid, mõnikord surmaga lõppevaid arütmiaid.

AKE inhibiitoreid manustavatel patsientidel tuleb kaaliumi säästvaid diureetikume ja angiotensiini retseptori blokaatoreid kasutada ettevaatlikult ning jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja neerutalitlust (vt lõik 4.5).

Diabeetikud

Diabeetikutel, kes kasutavad suukaudseid diabeediravimeid või insuliini, tuleb AKE inhibiitori ravi esimesel kuul jälgida hoolikalt glükeemilist kontrolli (vt lõik 4.5).

Liitium

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

Kaaliumisäästvad ravimid, kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad

Kaaliumisäästvate ravimite, kaaliumilisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate ja perindopriili kombinatsioon ei ole üldiselt soovitatav (vt lõik 4.5).

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) 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.

Rasedus

Ravi AKE inhibiitoritega ei tohi alustada raseduse ajal. Kui just pidev ravi AKE inhibiitoritega ei ole hädavajalik, tuleb rasedust planeeriv patsient üle viia alternatiivsele hüpertensioonivastasele ravile, millel on kindlakstehtud ohutusprofiil kasutamiseks rasedatel. Raseduse tuvastamisel tuleb ravi AKE inhibiitoritega otsekohe lõpetada ning sobivusel alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Ravimid, mis põhjustavad hüperkaleemiat

Mõned ravimid või ravimiklassid võivad suurendada hüperkaleemia esinemissagedust: aliskireen, kaaliumisoolad, kaaliumisäästvad diureetikumid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptorite antagonistid, MSPVA-d, hepariinid, immunosupressiivsed ained, nagu tsüklosporiin või takroliimus, trimetoprim. Kombinatsioon nende ravimitega suurendab hüperkaleemia riski.

Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

Aliskireen

Suhkurtõvega või neerukahjustusega patsientidel suureneb risk hüperkaleemia tekkeks, neerufunktsiooni halvenemiseks ning suurenevad kardiovaskulaarne haigestumus ja suremus.

Sakubitriil/valsartaan

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

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4)

Aliskireen

Ka neil patsientidel, kellel ei ole suhkurtõbe või neerukahjustust, suureneb risk hüperkaleemia tekkeks, neerufunktsiooni halvenemiseks ning suurenevad kardiovaskulaarne haigestumus ja suremus.

Samaaegne ravi AKE inhibiitori ja angiotensiini retseptorite blokaatoriga

Kirjandusandmetel on teatatud, et diagnoositud aterosklerootilise haiguse, südamepuudulikkuse või organkahjustusega suhkurtõvega patsientidel seostub AKE inhibiitori ja angiotensiini retseptorite blokaatori samaaegse raviga hüpotensiooni, sünkoobi, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni halvenemise (sh äge neerupuudulikkus) suurem esinemissagedus võrreldes patsientidega, kes said raviks ainult ühte reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi mõjutavat toimeainet. Topeltblokaadi (nt AKE inhibiitori ja angiotensiin II retseptori blokaatori kombinatsioon) kasutamisel tuleb piirduda individuaalsete üksikjuhtudega, jälgides hoolikalt patsiendi neerufunktsiooni, kaaliumitasemeid ja vererõhku.

Estramustiin

Suurenenud risk kõrvaltoimete tekkeks, nt angioneurootiline ödeem (angioödeem).

Kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad

Kuigi seerumi kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normi piiresse, võib mõnel perindopriiliga ravitud patsiendil tekkida hüperkaleemia (potentsiaalselt eluohtlik), eriti kui esineb neerukahjustus (aditiivne hüperkaleemiline toime). Kaaliumisäästvad 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 kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool), sest trimetoprim toimib teadaolevalt kaaliumi säästva diureetikumina, nagu amiloriid. Seetõttu ei ole perindopriili kombinatsioon eelmainitud ravimitega soovitatav. Kui kooskasutamine on näidustatud, tuleb neid ravimeid kasutada ettevaatlikult ja seerumi kaaliumisisaldust sageli jälgida.

Spironolaktooni kasutamise kohta südamepuudulikkuse korral, vt allpool.

Liitium

Liitiumi ja AKE inhibiitorite samaaegsel manustamisel on teatatud seerumi liitiumisisalduse mõõduvast suurenemisest ja toksilisusest. Perindopriili kasutamine koos liitiumiga ei ole soovitatav, kuid kui kombinatsioon osutub vajalikuks, tuleb läbi viia seerumi liitiumisisalduse hoolikas jälgimine (vt lõik 4.4).

Samaaegne kasutamine nõuab erilist ettevaatust

Diabeedivastased ravimid (insuliinid, suukaudsed hüpoglükeemilised ained)

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et AKE inhibiitorite ja diabeediravimite (insuliinid, suukaudsed hüpoglükeemilised ained) samaaegne kasutamine võib põhjustada suurenenud vere glükoosisisaldust langetavat toimet koos hüperglükeemia riskiga. Ilmnes, et selle fenomeni ilmumine on kõige tõenäolisem kombineeritud ravi esimestel nädalatel ja neerukahjustusega patsientidel.

Baklofeen

Suurenenud hüpertensioonivastane toime. Jälgida vererõhku ning vajadusel kohandada hüpertensioonivastase ravimi annust.

Kaaliumi mittesäästvad diureetikumid

Diureetikume kasutavatel patsientidel, eriti neil, kellel esineb veremahu vähenemine ja/või soolade puudus, võib ravi alustamine AKE inhibiitoriga põhjustada liigset vererõhu langust. Hüpotensiivsete toimete vähendamiseks võib lõpetada diureetikumide kasutamise, suurendada veremahtu või soolade manustamist, enne kui alustada ravi perindopriili väikeste annustega, mida edaspidi järk-järgult suurendatakse.

Arteriaalse hüpertensiooni korral, kui eelnev diureetiline ravi on põhjustanud veremahu vähenemist/soolade puudust, on kaks võimalust: kas lõpetada diureetikumi kasutamine enne AKE inhibiitoriga ravi alustamist, sellisel juhul võib hiljem taas alustada kaaliumi mittesäästvate diureetikumide võtmist; või alustada ravi AKE inhibiitori väikeste annustega, mida edaspidi järk-järgult suurendatakse.

Diureetikumidega ravitud südame paispuudulikkuse korral tuleb AKE inhibiitorite kasutamist alustada väga väikeste annustega ning võimalik, et edaspidi tuleb vähendada samaaegselt kasutatava kaaliumi mittesäästva diureetikumi annuseid.

Kõigil juhtudel tuleb AKE inhibiitori kasutamisel mõne esimese nädala jooksul jälgida patsiendi neerufunktsiooni (kreatiniini tasemeid).

Kaaliumisäästvad diureetikumid (eplerenoon, spironolaktoon)

AKE inhibiitori väikesed annused koos eplerenooniga või spironolaktooni annustega vahemikus 12,5 mg kuni 50 mg ööpäevas:

Kui ravimit kasutatakse patsientidel, kellel esineb II...IV klassi südamepuudulikkus (NYHA) väljutusfraktsiooniga < 40% ning eelnevalt on ravitud AKE inhibiitorite ja lingudiureetikumidega, siis kaasneb risk hüperkaleemia tekkeks, mis võib lõppeda surmaga, eriti juhtudel, kui ei ole kinni peetud soovitustest, mis kehtivad selle ravimikombinatsiooni määramisel.

Enne selle kombinatsiooniga ravi alustamist kontrollida, et patsiendil ei esineks hüperkaleemiat ega neerukahjustust.

Patsienti on soovitatav hoolikalt jälgida kaleemia ja kretineemia suhtes: esimesel ravikuul üks kord nädalas ning edaspidi üks kord kuus.

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

Kui AKE inhibiitoreid manustatakse samaaegselt mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (nt atsetüülsalitsüülhape põletikuvastastes annustamisskeemides, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d), võib hüpertensioonivastane toime nõrgeneda. AKE inhibiitorite kasutamine koos

MSPVA-dega võib suurendada riski neerufunktsiooni halvenemiseks (sh võimalik akuutne neerupuudulikkus) ning seerumi kaaliumisisalduse suurenemiseks, eeskätt olemasoleva neerufunktsiooni langusega patsientidel. Kombinatsiooni manustamisel tuleb olla ettevaatlik, eeskätt eakate puhul. Patsiendid peavad olema adekvaatselt hüdreeritud ning tuleb kaaluda neerufunktsiooni jälgimist samaaegse ravi alustamisel ning perioodiliselt ka edaspidi.

mTOR-i inhibiitorid ja ratsekadotriil

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga võib põhjustada angioödeemi suurenenud riski (vt lõik 4.4).

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.

Samaaegsel kasutamisel on vajalik teatav ettevaatus

Hüpertensioonivastased ained ja vasodilataatorid

Nende ainete samaaegne kasutamine võib tugevdada perindopriili hüpotensiivset toimet. Samaaegne kasutamine koos nitroglütseriini ja teiste nitraatide või teiste vasodilataatoritega võib veelgi vererõhku alandada.

Gliptiinid (linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin)

Patsientidel, kes saavad samaaegselt raviks AKE inhibiitorit, esineb suurenenud risk angioödeemi tekkeks tänu dipeptidüül-peptidaas-IV (DPP-IV) aktiivsuse pärssimisele gliptiini poolt.

Atsetüülsalitsüülhape, trombolüütilised ained, beetablokaatorid, nitraadid

Perindopriili võib kasutada samaaegselt atsetüülsalitsüülhappega (kui seda kasutatakse trombolüütikumina), trombolüütiliste ravimitega, beetablokaatoritega ja/või nitraatidega.

Tritsüklilised antidepressandid/antipsühhootikumid/anesteetikumid

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

Sümpatomimeetikumid

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivseid toimeid.

Kuld

Patsientidel, kes saavad raviks süstitavaid kullapreparaate (naatriumaurotiomalaat) ning samaaegselt AKE inhibiitorit, sh perindopriili, on harva teatatud nitritoidreaktsioonidest (sümptomiteks on näo õhetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon).

Kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool)

Samaaegselt kotrimoksasooli (trimetoprim/sulfametoksasool) kasutataval patsientidel võib suurened hüperkaleemia tekkimise risk (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Epidemioloogilised tõendusmaterjalid teratogeensuse riski kohta AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril ei ole olnud lõplikud; siiski ei saa välistada väikest riski suurenemist. Kui just pidev ravi AKE inhibiitoritega ei ole hädavajalik, tuleb rasedust planeeriv patsient üle viia alternatiivsele hüpertensioonivastasele ravile, millel on kindlakstehtud ohutusprofiil kasutamiseks rasedatel. Kui rasedus tehakse kindlaks, tuleb kaasneva lootetoksilisuse riski tõttu ravi AKE inhibiitoritega otsekohe lõpetada ja võimaluse korral alustada alternatiivset ravi.

Kokkupuude AKE inhibiitori raviga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (vähenenud neerufunktsioon, oligohüdramnion, koljuluude luustumise peetus) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kahjustuse tagajärjel tekkinud oligohüdramnioni võib seostada loote kopsude hüpoplaasia ja skeletideformatsioonidega. Kui kokkupuude AKE inhibiitoriga on ilmnunud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav ultraheliga kontrollida neerufunktsiooni ja koljut. Imikuid, kelle emad on võtnud AKE inhibiitoreid, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Kuna puudub informatsioon Stopress'i kasutamise kohta rinnaga toitmise ajal, ei ole Stopress soovitatav ning rinnaga toitmise ajal on eelistatud alternatiivsed paremini tõestatud ohutusprofiiliga ravimeetodid, eriti vastündinu või enneaegselt sündinud lapse korral.

Fertiilsus

Puudus toime reproduktiivkäitumisele või fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Perindopriil ei mõjuta vahetult autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuid mõnel patsiendil võib individuaalse reaktsioonina esineda madalat vererõhku, eriti ravi alustamisel või kombinatsioonis teiste hüpertensioonivastaste ainetelega. Selle tagajärjel võib autojuhtimise või masinate käsitlemise võime olla kahjustatud.

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Perindopriili ohutusprofiil on kooskõlas AKE inhibiitorite ohutusprofiiliga:

Kõige sagedamini on kliinilistes uuringutes ja perindopriili kasutamise jooksul teatatud järgmistest kõrvaltoimetest: pearinglus, peavalu, paresteesia, peapööritus, nägemishäired, tinnitus, hüpotensioon, kõha, düspnoe, kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, düsgeusia, düspepsia, iiveldus, oksendamine, kihelus, lööve, lihaskrambid ja asteenia.

b. Kõrvaltoimete loetelu

Kliinilistes uuringutes ja/või perindopriili turuletulekujärgsel kasutamisel on täheldatud järgmiseid kõrvaltoimeid, mis on järjestatud järgmiste esinemissageduste alusel:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: eosinofiilia*

Väga harv: agranulotsütoos või pantsütoopenia, hemoglobiini ja hematokriti langus, leukopeenia/neutropeenaa, hemolüütiline aneemia kaasasündinud G-6PDH puudusega patsientidel (vt lõik 4.4), trombotsütoopenia

Endokriinsüsteemi häired

Harv: antidiureetilise hormooni liignõrjustuse sündroom (SIADH)

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt: hüpo-glükeemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5)*, hüperkaleemia, mis on pöörduv ravi lõpetamisel (vt lõik 4.4)*, hüponatreemia*

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: meeleolu- või unehäired, depressioon

Närvüsteemi häired

Sage: peavalu, pearinglus, vertiigo, paresteesia

Aeg-ajalt: somnolentsus*, süngoop*

Väga harv: segasus

Silma kahjustused

Sage: nägemishäired

Kõrva ja labürindi kahjustused

Sage: tinnitus

Südame häired

Aeg-ajalt: palpitatsioonid*, tahhükardia*

Väga harv: arütmia, stenokardia, müokardiinfarkt, mis võib kõrge riskifaktoriga patsientide puhul olla sekundaarne sügavale hüpotensioonile (vt lõik 4.4)

Vaskulaarsed häired

Sage: hüpotensioon ja hüpotensiooniga seotud toimed

Aeg-ajalt: vaskuliit*

Harv: nahaõhetus

Väga harv: insult, mis võib kõrge riskifaktoriga patsientide puhul olla sekundaarne sügavale hüpotensioonile (vt lõik 4.4)

Teadmata: Raynaud' fenomen

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: köha, hingeldus

Aeg-ajalt: bronhospasm

Väga harv: eosinofiilne pneumoonia, riniit

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, maitsetundlikkuse häired, düspepsia, kõhulahtisus, kõhukinnisus

Aeg-ajalt: suukuivus

Väga harv: pankreatiit

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: tsütolüütiline või kolestaatiline hepatiit (vt lõik 4.4)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: lööve, kihelus

Aeg-ajalt: näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, häälepilu piirkonna ja/või kõri angioödeem, nõgestõbi (vt lõik 4.4), valgusülitundlikkusreaktsioonid*, pemfigoid*, hüperhidroos

Harv: psoriaasi ägenemine

Väga harv: multiformne erüteem

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Sage: lihaskrambid

Aeg-ajalt: liigesevalu*, lihasvalu*

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: neerupuudulikkus
Harv: anuuria/oliguuria, äge neerupuudulikkus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: erektsioonihäire

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: astenia

Aeg-ajalt: valu rinnus*, halb enesetunne*, perifeersed tursed*, pürektsia

Uuringud

Aeg-ajalt: urea sisalduse suurenemine veres*, kreatiniini sisalduse suurenemine veres*

Harv: bilirubiini sisalduse suurenemine veres, maksaensüümide aktiivsuse tõus

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused

Aeg-ajalt: kukkumised*

**Esinemissageduse arvestamisel võeti aluseks kliiniliste uuringute käigus avastatud spontaansed kõrvaltoimed*

Kliinilised uuringud

Juhuslikult valitud perioodil EUROPA uuringus peeti arvestust vaid tõsiste kõrvaltoimete üle. Tõsised kõrvaltoimed ilmned vaid vähestel patsientidel: 16 (0,3%) patsiendil 6122-st perindopriili saanutest ja 12 (0,2%) patsiendil 6107-st platseebot saanutest. Perindopriiliga ravi saanud patsientidest täheldati hüpotensiooni 6 patsiendil, angioödeemi 3 patsiendil ja järsku südameseiskust 1 patsiendil. Köha, hüpotensiooni või teiste perindopriili talumatuse nähtude tõttu ravist loobunud patsientide arv oli perindopriilirühmas 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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta inimestel on andmed piiratud. AKE inhibiitorite üleannustamisega seotud sümptomite hulka võivad kuuluda hüpotensioon, vereringe šokk, elektrolüütide häired, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, palpitatsioonid, bradükardia, pearinglus, ärevus ja köha.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Perindopriil on ensüümi, mis konverteerib angiotensiin I angiotensiin II-ks, inhibiitor (angiotensiini konverteeriv ensüüm AKE).

Konverteeriv ensüüm, või kinaas, on eksopeptidaas, mis võimaldab angiotensiin I konverteerimist vasokonstriktoriks angiotensiin II ning põhjustab ka vasodilataatori bradükiniini degradatsiooni inaktiivseks heptapeptiidiks.

Farmakodünaamilised toimed

AKE pärssimise tagajärjel väheneb angiotensiin II sisaldus plasmas, mis tingib plasma reniini aktiivsuse suurenemise (inhibeerides reniini vabanemist negatiivse tagasisideme abil) ja aldesterooni sekretsiooni vähenemise. Kuna AKE inaktiveerib bradükiniini, siis viib AKE inhibeerimine ka tsirkuleeriva ja paikse kallikreiin-kiniini süsteemi aktiivsuse tõusuni (ning põhjustab seega prostaglandiini süsteemi aktiveerumise). On võimalik, et nimetatud mehhanism soodustab ka AKE inhibiitorite vererõhku langetavat toimet ja on osaliselt vastutav teatud kõrvaltoimete eest (nt kõha). Perindopriil toimib oma aktiivse metaboliidi, perindopriilaadi kaudu. Teised metaboliidid ei oma *in vitro* mingisugust AKE aktiivsust pärssivat toimet.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Hüpertensioon

Perindopriil on aktiivne kõigis hüpertensiooni staadiumites: kerge, mõõdukas, raske; täheldatud on süstoolse ja diastoolse vererõhu langust nii lamavas kui ka püstises asendis.

Perindopriil vähendab perifeerset vaskulaarset resistentsust, mis viib vererõhu languseni. Selle tulemusena suureneb perifeerne verevool, samas mitte omades toimet südame löögisagedusele.

Verevool neerudes reeglina suureneb, samal ajal kui glomerulaarfiltratsioon (GFR) jääb tavaliselt muutumatuks.

Antihüpertensiivne aktiivsus on maksimaalne 4 kuni 6 tundi pärast üksikannuse võtmist ja püsib vähemalt 24 tundi: toime ravimi kontsentratsiooni madalaimas punktis on 87...100% maksimaalsest kontsentratsioonist.

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

Ravi katkestamine ei vii tagasilöögiefektini.

Perindopriil vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

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

Adjuvantravi tiasiiddiureetikumiga annab aditiivset tüüpi koostoime. Samuti vähendab AKE inhibiitori ja tiasiidi kombinatsioon diureetikumravist põhjustatud hüpokaleemia riski.

Südamepuudulikkus

Stopress vähendab südame tööd eel- ja järelkoormuse vähendamise kaudu.

Südamepuudulikkusega patsientidel tehtud uuringud näitasid:

- vähenenud vasaku ja parema vatsakese täitumisrõhku,
- vähenenud totaalset perifeerset vaskulaarset resistentsust,
- suurenenud südame jõudlust ja paranenud südame indeksit.

Võrdlevates uuringutes ei põhjustanud esmakordne 2 mg perindopriili manustamine kerge kuni mõõduka südamepuudulikkusega patsientidele olulist vererõhu langust võrreldes platseeboga.

Stabiilse südame isheemiatõvega patsiendid

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

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

Uuringus osalenutel olid südame isheemiatõve tunnused ilma südamepuudulikkuse kliiniliste nähtudeta.

Kõikidest patsientidest 90%-l oli olnud eelnevalt müokardiinfarkt ja/või oli varem tehtud pärgarterite revaskularisatsioon.

Enamik patsiente sai uuringuravimit lisaks konventsionaalsele ravile, mille hulka kuulusid trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, vere lipiididesisaldust vähendavad ravimid ja beetablokaatorid.

Peamine efektiivsuse hindamise kriteerium oli kombinatsioon kardiovaskulaarsest suremusest, mitteeluohlikust müokardiinfarktist ja/või edukalt ravitud südameseiskusest. Ravi perindopriili annusega 8 mg üks kord ööpäevas andis märkimisväärse esmase tulemusnäitaja 1,9% 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] – $p < 0,001$).

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi ACE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

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

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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub perindopriil kiiresti ning maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1 tunni jooksul. Biosaadavus on 65...70%.

Perindopriil on eelravim. Ligikaudu 20% kogu imendunud perindopriili kogusest muutub aktiivseks metaboliidiks, perindopriilaadiks. Lisaks aktiivsele perindopriilaadile on perindopriilil viis inaktiivset metaboliiti. Perindopriili poolväärtusaeg plasmas on 1 tund. Perindopriilaadi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 3...4 tunni jooksul.

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

On tõestatud lineaarne seos perindopriili annuse ja plasmaekspositsiooni vahel.

Jaotumine

Seondumata perindopriilaadi jaotusruumala on ligikaudu 0,2 l/kg. Plasmavalkudega seondumine on vähene (perindopriilaadi seondumus angiotensiini konverteeriva ensüümiga on vähem kui 30%), kuid see sõltub kontsentratsioonist.

Eritumine

Perindopriilaat eritub uriiniga ja seondumata fraktsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 3...5 tundi. Seondunud perindopriilaadi vabanemine angiotensiini konverteerivalt ensüümilt annab „efektiivse“ eliminatsiooni poolväärtusaja 25 tundi, mistõttu saabub püsikontsentratsioon 4 päeva jooksul. Pärast korduvat manustamist ei ole perindopriili kumulatsiooni täheldatud.

Patsientide erirühmad

Perindopriilaadi eritumine on vähenenud eakatel ning samuti südame- või neerupuudulikkusega patsientidel. Neerupuudulikkuse korral on annuse kohandamine soovitatav, olenevalt kahjustuse astmest (kreatiniini kliirensist).

Perindopriilaadi dialüüsi kliirens on 70 ml/min.

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes (rotid, hiired, küülikud ja ahvid) ei ilmnenud embrüotoksilisust ega teratogeensust. Siiski on näidatud, et angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid kui ravimiklass indutseerivad toksilisi toimeid loote hilisele arengule, mille tagajärjeks on loote surm ja kaasasündinud toimed nii närilistel kui ka küülikutel: täheldatud on neerukahjustusi ja suurenenud peri- ja postnataalset suremust.

Fertiilsuse kahjustust ei esinenud isastel ega emastel rottidel.

Kartsinogeensust pikaajalistes uuringutes rottidel ja hiirtel ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Krospovidoon tüüp A
Aluseline butüülitud metakrülaad kopolümeer
Hüdrofoobne veevaba kolloidne ränidioksiid
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

ACLAR/PVC/alumiinium blistrid on pakendatud pappkarpidesse.
Pakendi suurus: 30 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA
19 Pelplińska Street, 83-200 Starogard Gdański
Poola

8. MÜÜGILOA NUMBER

615008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.12.2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.11.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Detsember 2021