

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prestarium Arginine 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Perindopriilarginiin.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 6,79 mg perindopriili, mis vastab 10 mg perindopriilarginiinile.

INN. *Perindoprilum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: 145,16 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Roheline ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille mõlemal küljel on graveeringud.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon.

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

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### **Annustamine**

Annus on individuaalne, sõltudes patsiendi haiguse profiilist (vt lõik 4.4) ja ravivastusest.

##### Hüpertensioon

Prestarium Arginine't võib kasutada monoterapiana või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Soovitav algannus on 5 mg üks kord ööpäevas hommikuti.

Tugevasti aktiveerunud reniini-angiotensiini-aldosterooni süsteemiga patsientidel (eriti renovaskulaarse hüpertensiooni, soola- ja/või vedelikupuuduse, südame decompensatsiooni või raske hüpertensiooniga) võib vererõhk pärast algannuse manustamist tugevasti langeda. Sellistele patsientidele soovitatakse algannusena 2,5 mg ja ravi peaks alustama meditsiinilise järelevalve all.

Annust võib pärast kuuajalist ravi suurendada 10 mg-ni ööpäevas.

Pärast Prestarium Arginine ravi alustamist võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon; eriti patsientidel, kes saavad samaaegselt diureetilist ravi. Seetõttu on vajalik ettevaatus, kuna nendel patsientidel võib tekkida soola- ja/või vedelikupuudus.

Võimalusel soovitatakse lõpetada ravi diureetikumiga 2...3 päeva enne ravi alustamist Prestarium Arginine'ga (vt lõik 4.4).

Kui hüpertensiivsel patsiendil diureetilist ravi ei ole võimalik katkestada, võib alustada ravi Prestarium Arginine 2,5 mg annusega. Jälgida tuleb neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumisisaldust. Järgmine Prestarium Arginine annus tuleb kohandada vastavalt ravivastusele. Vajadusel võib jätkata diureetikumravi.

Eakate patsientide puhul tuleks ravi alustada annusega 2,5 mg ööpäevas, mida võib pärast kuuajalist ravi vajadusel suurendada 5 mg-ni, seejärel vajadusel 10 mg-ni vastavalt neerufunktsioonile (vt allpool olevat tabelit).

#### Stabiilne südame isheemiatõbi

Ravi alguses tuleks Prestarium Arginine't võtta 5 mg ööpäevas hommikuti kahe esimese nädala jooksul ja siis võib, sõltuvalt neerufunktsioonist ning eeldusel, et 5 mg-st annust talutakse hästi, suurendada annust 10 mg-ni ööpäevas.

Eakad patsiendid peaksid saama ravi annuses 2,5 mg ööpäevas esimesel nädalal ja 5 mg päevas teisel nädalal enne, kui annust suurendatakse kuni 10 mg-ni, lähtuvalt neerufunktsioonist (vt Tabel 1 „Annuse kohandamine neerukahjustuse korral”). Annust peaks suurendama ainult juhul, kui eelmist väiksemat annust on hästi talutud.

### **Patsientide erirühmad**

#### Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel sõltub annus kreatiniini kliirensist nagu märgitud tabelis 1:

Tabel 1: Annuse kohandamine neerukahjustuse korral

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Soovitav annus
$Cl_{CR} \geq 60$	5 mg ööpäevas
$30 < Cl_{CR} < 60$	2,5 mg ööpäevas
$15 < Cl_{CR} < 30$	2,5 mg üle päeva
Hemodialüüsi saavad haiged *	
$Cl_{CR} < 15$	2,5 mg dialüüsi päeval

\* Perindopriilaadi dialüüsi kliirens on 70ml/min.

Hemodialüüsi saavatele patsientidele tuleb ravimit manustada pärast dialüüsi.

#### Maksakahjustusega patsiendid

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

#### Lapsed

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

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

Seetõttu ei soovitata ravimit lastel ja noorukitel kasutada.

### **Manustamisviis**

Suukaudne.

Prestarium Arginine't soovitatakse võtta üks kord ööpäevas hommikuti enne sööki.

#### **4.3.1 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine või mõne teise AKE inhibiitori suhtes;
- 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);
- Prestarium Arginine'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega suhkurtõve või neerukahjustusega ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1);

- Samaaegne kasutamine sakubitriili/valsartaaniga. Prestarium Arginine't ei tohi võtta enne 36 tunni möödumist pärast sakubitriili/valsartaani viimast annust (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**

##### Stabiilne südame isheemiatõbi

Kui perindopriili ravi esimese kuu jooksul ilmneb ebastabiilne stenokardia (tõsine või mitte), tuleb enne ravi jätkamist hoolikalt hinnata kasu ja riske.

##### Hüpotensioon

AKE inhibiitorid võivad põhjustada ülemäära vererõhu langust. Sümptomaatiline hüpotensioon esineb mittekompitseeritud kõrgvererõhuhaigetel harva ning võib 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 alustama hoolika meditsiinilise järelevalve all (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Sama kehtib ka patsientide kohta, kellel esinevad stenokardia või tserebrovaskulaarsed häired ja kellel ülemäärane hüpotensioon võiks esile kutsuda müokardi- või ajuinfarkti.

Kui vererõhk langeb, tuleb haige asetada selili lamama ja vajadusel tuleb taastada vedeliku maht intravenoosselt naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega. Mõõduva hüpotensiooni teke pärast algannuse manustamist ei välista edasiste annuste manustamist, mis ei tekita tavaliselt probleeme, kui vererõhk on taastunud pärast intravenoosse lahuse manustamist.

Mõnedel südame paispuudulikkusega patsientidel, kellel on normaalne või madal vererõhk, võib Prestarium Arginine põhjustada ülemäära süsteemse vererõhu langust. See toime on ennetatav ja tavaliselt ei pea ravi katkestama. Kui hüpotensioon muutub sümptomaatiliseks, võib Prestarium Arginine annust vähendada või ravi katkestada.

##### Aordi- ja mitraalklapi stenoos/hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu teistegi AKE inhibiitorite puhul, tuleb Prestarium Arginine't manustada ettevaatusega mitraalklapi stenoosi ja vasaku vatsakese väljavoolu takistuse, näiteks aordistenoosi või hüpertroofilise kardiomiopaatia korral.

##### Neerukahjustus

Neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens < 60 ml/min) määratakse algannus vastavalt patsiendi kreatiniini kliirensile (vt lõik 4.2) ja seejärel vastavalt ravivastusele. Rutiinne kaaliumi- ja kreatiniini sisalduse kontroll kuulub nende patsientide puhul tavalise ravipraktika juurde (vt lõik 4.8).

Sümptomaatilise südamepuudulikkusega patsientidel võib AKE inhibiitorravi alustamisel tekkinud hüpotensioon viia neerufunktsiooni kahjustuse süvenemiseni. Teatatud on ägedast mõõduva 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 hüpotoonia ja neerupuudulikkuse tekkeks. Niisuguste patsientide puhul tuleb ravi alustada haiglas, väikeste annustega ja hoolika tiitrimisega. Kuna diureetikumravi võib olla lisafaktoriks, tuleb nende manustamine lõpetada ja neerufunktsiooni jälgida ravi esimese nädala jooksul Prestarium Arginine'ga.

Mõnedel eelneva neeruhaiguseta hüpertensiivsetel patsientidel on tõusnud urea ja kreatiniini sisaldus veres, mis on tavaliselt tagasihoidlik ja mõõduva iseloomuga, eriti kui Prestarium Arginine't on

manustatud koos diureetikumiga. See on eriti tõenäoline eelnevalt esineva neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Vajalikuks võib osutada Prestarium Arginine ja/või diureetikumi annuse vähendamine ja/või katkestamine.

#### 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 dialüüsimeembraani või teise ravimiklassi kuuluva antihüpertensiivse ravimi kasutamist.

#### Neerutrantsplantatsioon

Puuduvad kogemused Prestarium Arginine manustamise kohta hiljuti siirdatud neeruga patsientidel.

#### 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 ilmnedä vaid väikese muutusena plasma kreatiniini sisalduses, isegi patsientide puhul, kellel on unilateraalne neeruarteri stenoos.

#### Ülitundlikkus/angioödeem

Angioödeem näol, jäsemetel, huultel, limaskestadel, keelel, häälepaletel ja/või kõris on harva esinenud patsientidel, kes saavad ravi AKE inhibiitoritega, sealhulgas Prestarium Arginine'ga (vt lõik 4.8). See võib tekkida ükskõik millal ravi ajal. Sellistel juhtudel tuleb ravi Prestarium Arginine'ga koheselt katkestada ja alustada vastavat ravi kuni sümptomite taandumiseni. Turse, mis haarab näo ja huuled, taandub tavaliselt ilma ravita, kuigi antihistamiinide kasutamine leevendab neid sümptomeid.

Larüngaalne angioödeem võib osutada fataalseks. Turse, mis haarab keele, häälepaelad või kõri, võib takistada hingamist, seetõttu tuleb otsekohe anda esmaabi. Tuleb manustada adrenaliini ja/või hoida hingamisteed avatud. Patsient tuleb hospitaliseerida ja jälgida, kuni sümptomid on täielikult taandunud.

Kui varem on esinenud angioödeemi, mis ei ole seotud AKE inhibiitoriga, siis on suurem tõenäosus angioödeemi tekkeks AKE inhibiitorravi ajal (vt lõik 4.3).

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

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). AKE-inhibiitorite samaaegne kasutamine koos NEP-inhibiitoritega (nt ratsekadotriil), mTOR inhibiitoritega (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja gliptiinidega (nt linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin) võib suurendada riski angioödeemi tekkeks (nt hingamisteede või keele turse koos hingamiskahjustusega või ilma) (vt lõik 4.5). Tuleb olla ettevaatlik ravi alustamisel ratsekadotriiliga, mTOR inhibiitoritega (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja gliptiinidega (nt linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin) patsientidel, kes juba võtavad AKE-inhibiitoreid.

### Anafülaktoidsed reaktsioonid madala tihedusega lipoproteiin (LDL)-afereesi ajal

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

### Anafülaktilised 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.

### Maksapuudulikkus

AKE inhibiitoreid on harva seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilise kollatõvega ja progresseerub raskeks maksanekroosiks, mis võib (mõnikord) lõppeda surmaga. Sündroomi mehhanism ei ole teada. AKE inhibiitoreid saavad patsiendid, kellel areneb kollatõbi või tõuseb märkimisväärselt maksaensüümide väärtus, peaksid lõpetama ravi AKE inhibiitoriga ja saama vastavat meditsiinilist abi (vt lõik 4.8).

### Neutropeenia/agranulotsütoos/trombotsütopeenia/aneemia

AKE inhibiitorravi saavatel patsientidel on esinenud neutropeeniat, agranulotsütoosi, trombotsütopeeniat ja aneemiat. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kellel ei ole muid komplikatsioone, esineb neutropeeniat harva. Perindopriili tuleb kasutada äärmise ettevaatlikusega veresoonte kollageenhaiguse, immunosuppressantravi, 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).

### Rass

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

### Köha

AKE inhibiitorravi ajal võib esineda köha. Köha on mitteproduktiivne ja kuiv, mis kaob pärast ravi katkestamist. AKE inhibiitoritest indutseeritud köha tuleb arvestada köha diferentsiaaldiagnoosi hulka.

### Kirurgia/anesteesia

Prestarium Arginine võib blokeerida ulatuslike operatsioonide või anesteesia (kui anesteesiat viiakse läbi ainetega, mis võivad põhjustada hüpotensiivset šokki) 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.

### Hüperkaleemia

Mõnedel patsientidel on ilmnenud ravi ajal AKE-inhibiitoritega, sealhulgas perindopriiliga, kaaliumisisalduse tõus veres; AKE-inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, kuna nad inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel ei ole see toime tavaliselt oluline. Hüperkaleemia tekkimise riskifaktoriteks on neerupuudulikkus, neerufunktsiooni halvenemine, vanus (> 70-aastased), kontrollimatu *diabetes mellitus*, 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,

kotrimoksaasool, mida teatakse ka kui trimetoprim/sulfametoksaasool) ning eriti aldosterooni antagonistide või angiotensiini retseptorite blokaatoreid. Kaaliumilisandite, kaaliumit säästvate diureetikumide või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine, eriti halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel, võib viia vere kaaliumisisalduse märkimisväärse tõusuni. Hüperkaleemia võib põhjustada tõsiseid, mõningatel juhtudel fataalse lõppega arütmiaid. AKE-inhibiitoreid saavatel patsientidel tuleb kaaliumit säästvaid diureetikume ja angiotensiini retseptorite blokaatoreid kasutada ettevaatusega ning jälgida tuleb vere kaaliumisisaldust ja neerufunktsiooni. Kui eelnevalt mainitud ravimite samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, peab neid kasutama ettevaatlikult ja regulaarselt kontrollima vere kaaliumisisaldust (vt lõik 4.5).

#### Diabeedihaiaged

Diabeedihaigetel, kes kasutavad suukaudseid diabeediravimeid või insuliini, tuleb AKE inhibiitori kasutamisel jälgida glükoosisisaldust, eriti ravi esimesel kuul (vt lõik 4.5).

#### Liitium

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

#### Kaaliumi säästvad ravimid, kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad:

Perindopriili ja kaaliumi säästvate ravimite, kaaliumilisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate kombinatsiooni üldiselt ei soovitata (vt lõik 4.5).

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

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

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

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

#### Primaarne aldosteronism

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

#### Rasedus

Ravi AKE inhibiitoritega ei tohi alustada raseduse ajal. Juhul kui ravi jätkamine AKE inhibiitoritega ei ole tingimata vajalik, peaksid 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).

#### Abiained

Laktoosisisalduse tõttu ei tohi harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid seda ravimit võtta.

#### Naatriumisisaldus

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

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

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või

aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

#### **Angioödeemi tekkeriski suurendavad ravimid**

AKE-inhibiitorite samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Sakubitriili/valsartaani ei tohi võtta enne 36 tunni möödumist pärast perindopriili viimast annust. Perindopriili ei tohi võtta enne 36 tunni möödumist pärast sakubitriili/valsartaani viimast annust (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

AKE-inhibiitorite samaaegne kasutamine koos ratsekadotriiliga, mTOR inhibiitoritega (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja gliptiinidega (nt linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin) võib suurendada riski angioödeemi tekkeks (vt lõik 4.4).

#### **Hüperkaleemiat indutseerivad ravimid**

Kuigi vere kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normi piiridesse, võib mõnedel Prestarium Arginine'ga ravi saavatel patsientidel tekkida hüperkaleemia. Mõned ravimid või ravimrühmad võivad suurendada hüperkaleemia esinemist: aliskireen, kaaliumisoolad, kaaliumi säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamteren või amiloriid), AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, MSPVA-d, hepariin, immunosupressandid, nagu tsüklosporiin või takroliimus, trimetoprim ja kotrimoksaasool (trimetoprim/sulfametoksaasool), kuna trimetoprim toimib teadaolevalt sarnaselt kaaliumit säästva diureetikumiga, nagu amiloriid. Nende ravimite kombineerimine suurendab hüperkaleemia tekkeriski. Seega, Prestarium Arginine kasutamine kombinatsioonis eelpool mainitud ravimitega ei ole soovitatav. Kui samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb neid kasutada ettevaatusega ning regulaarselt kontrollida vere kaaliumisisaldust.

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

##### Aliskireen

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

##### Kehavälised ravimeetodid

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

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

##### Aliskireen

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

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

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

##### Estramustiin

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

Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt triamteren, amiloriid...), kaalium (soolad)

Hüperkaleemia (potentsiaalselt eluohtlik), eriti kui esineb neerukahjustus (aditiivne hüperkaleemiline toime).

Perindopriili kombinatsioon eelpool nimetatud ainetega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine on siiski vältimatu, tuleb seda teha ettevaatusega ja koos seerumi kaaliumisisalduse sagedase kontrolliga. Spironolaktooni kasutamise kohta südamepuudulikkuse ravis, vt allpool.

#### Liitium

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

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

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

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

#### Baklofeen

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

#### Kaaliumi mittersäästvad diureetikumid

Diureetikume saavatel patsientidel, eriti vedeliku ja/või soolade vaeguse korral, võib AKE inhibiitorravi alguses esineda ülemäärast vererõhu langust. Hüpotensiivset toimet saab vältida diureetikumravi lõpetades ning suurendades vedeliku või soolade tarbimist enne ravi alustamist perindopriiliga, seda nii madalate kui suuremate annuste korral.

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

*Diureetikumidega ravitava südame paispuudulikkuse korral* tuleb AKE-inhibiitorravi alustada väga madalas annuses, võimalusel pärast vastava kaaliumi mittersäästva diureetikumi annuse vähendamist.

Kõigil juhtudel peab AKE-inhibiitorravi esimestel nädalatel jälgima neerufunktsiooni (kreatiniini tase).

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

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

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

Enne selle kombinatsiooniga alustamist tuleb veenduda hüperkaleemia ja neerukahjustuse puudumises.

Ravi esimesel kuul on soovitatav kaleemia ja kreatinineemia jälgimine 1 kord nädalas ning edaspidi 1 kord kuus.

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

AKE inhibiitorite manustamisel samaaegselt mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (nt atsetüülsalitsüülhape põletikuvastase toimega annuste korral, COX-2 inhibiitorid ja mitte-selektiivsed MSPVA-d) võib väheneda antihüpertensiivne toime. Samuti võib AKE inhibiitorite ja MSPVA-de samaaegne kasutamine suurendada riski neerufunktsiooni halvenemiseks (sealhulgas akuutse neerupuudulikkuse teke) ja põhjustada vere kaaliumisisalduse langust, eriti eelneva kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel. Seda kombinatsiooni tuleks kasutada ettevaatusega, eriti eakatel.



Patsiendid peaksid olema piisavalt hüdreeritud, samuti tuleks kaaluda neerufunktsiooni jälgimist pärast kombinatsioonravi alustamist ning regulaarselt ravi ajal.

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

##### Antihüpertensiivsed ained ja vasodilataatorid

Nende ainete koosmanustamisel võib suureneda perindopriili hüpotensiivne toime. Nitroglütseriini ja teiste nitraatide või teiste vasodilataatorite koosmanustamine võib vererõhku veelgi alandada.

##### Tritsüklilised antidepressandid/antipsühhootikumid/anesteetikumid

Teatud anesteetikumide, tritsükliliste antidepressantide ja antipsühhootikumide koosmanustamine AKE inhibiitoritega võib anda vererõhu languse (vt lõik 4.4).

##### Sümpatomimeetikumid

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivset toimet.

##### Kuld

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

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

### Rasedus

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

AKE inhibiitorite kasutamise korral raseduse esimesel trimestril ei ole epidemioloogiline tõestusmaterjal teratogeensuse riski tekke osas lõplik; kuigi väikest riski suurenemist ei saa siiski välistada. Juhul kui ravi jätkamine AKE inhibiitoritega ei ole tingimata vajalik, peaksid 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.

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

### Imetamine

Kuna ei ole saadaval infot Prestarium Arginine kasutamise kohta rinnaga toitmise ajal, ei ole Prestarium Arginine soovitatav ning eelistatult tuleks kasutada alternatiivset ravi, mille ohutuse profiil rinnaga toitmise ajal on paremini tõestatud, eriti kui imetatakse vastsündinut või enneaegset imikut.

### Fertiilsus

Puudub toime reproduktiivsusele või fertiilsusele.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Prestarium Arginine ei mõjuta otseselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuid mõnedel patsientidel võivad vererõhu langusest tekkida häired, seda eriti ravi algul või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega.

Selle tulemusena võib autojuhtimise või masinate käsitlemise võime väheneda.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Perindopriili ohutusprofiil on sama, mis teistel AKE-inhibiitoritel.

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

### b. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Perindopriili kasutamisel kliiniliste uuringute ja/või turuletulekujärgse kasutamise ajal on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, mis on reastatud järgneva esinemissageduse alusel:

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	Kõrvaltoimed	Sagedus
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	Eosinofiilia	Aeg-ajalt*
	Agranulotsütoos või pantsütopeenia	Väga harv
	Hemoglobiini ja hematokriti vähenemine	Väga harv
	Leukopeenia/neutropeenia	Väga harv
	Hemolüütiline aneemia kaasasündinud G-6PDH puudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.4)	Väga harv
	Trombotsütopeenia	Väga harv
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	Hüpooglükeemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	Aeg-ajalt*
	Hüperkaleemia, pöörduv ravi lõpetamisel (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt*
	Hüponatreemia	Aeg-ajalt*
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Meeleolu häired	Aeg-ajalt
	Unehäired	Aeg-ajalt
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Pearinglus	Sage
	Peavalu	Sage
	Paresteesia	Sage
	Vertiigo	Sage
	Unisus	Aeg-ajalt*
	Minestus	Aeg-ajalt*
	Segasus	Väga harv
<b>Silma kahjustused</b>	Nägemishäired	Sage
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	Tinnitus	Sage
<b>Südame häired</b>	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt*
	Tahhükardia	Aeg-ajalt*
	Stenokardia (vt lõik 4.4)	Väga harv
	Arütmia	Väga harv
	Müokardiinfarkt, kõrge riskiga patsientidel tõenäoliselt sekundaarne liigse hüpotensiooni tõttu (vt lõik 4.4)	Väga harv
<b>Vaskulaarsed häired</b>	Hüpotensioon (ja hüpotensiooniga seotud toimed)	Sage
	Vaskuliit	Aeg-ajalt*
	Insult, kõrge riskiga patsientidel tõenäoliselt sekundaarne liigse hüpotensiooni tõttu (vt lõik 4.4)	Väga harv

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus
	Raynaud´ fenomen	Teadmata
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	Kõha	Sage
	Düspnoe	Sage
	Bronhospasm	Aeg-ajalt
	Eosinofiilne kopsupõletik	Väga harv
	Riniit	Väga harv
<b>Seedetrakti häired</b>	Kõhuvalu	Sage
	Kõhukinnisus	Sage
	Kõhulahtisus	Sage
	Düsgeusia	Sage
	Düspepsia	Sage
	Iiveldus	Sage
	Oksendamine	Sage
	Suukuivus	Aeg-ajalt
	Pankreatiit	Väga harv
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Tsütolüütiline või kolestaatiline hepatiit (vt lõik 4.4)	Väga harv
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Sügelus	Sage
	Lööve	Sage
	Urtikaaria (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt
	Näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, häälepilu ja/või kõriturse (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt
	Valgustundlikkuse reaktsioonid	Aeg-ajalt*
	Pemfigoid	Aeg-ajalt*
	Hüperhidroos	Aeg-ajalt
	Psoriaasi ägenemine	Harv*
	<i>Erythema multiforme</i>	Väga harv
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	Lihaskrambid	Sage
	Artralgia	Aeg-ajalt*
	Müalgia	Aeg-ajalt*
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	Neerupuudulikkus	Aeg-ajalt
	Äge neerupuudulikkus	Väga harv
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	Erektsioonihäired	Aeg-ajalt
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Asteenia	Sage
	Valu rinnus	Aeg-ajalt*
	Halb enesetunne	Aeg-ajalt*
	Perifeerne turse	Aeg-ajalt*
	Püreeksia	Aeg-ajalt*
<b>Uuringud</b>	Vere ureasisalduse suurenemine	Aeg-ajalt*
	Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Aeg-ajalt*
	Vere bilirubiinisalduse suurenemine	Harv
	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Harv
<b>Vigastus, mürgistused ja protseduuri tüsistused</b>	Kukkumine	Aeg-ajalt*

\* Sagedus on arvatud spontaanse teatamise käigus avastatud kliiniliste uuringute kõrvaltoimetest

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

### Kliinilised uuringud

Juhuslikult valitud perioodil, EUROPA uuringus, peeti arvestust vaid tõsiste kõrvaltoimete üle. Tõsised kõrvaltoimed ilmsesid vaid vähestel patsientidel: 16 (0,3%) patsiendil 6122-st perindopriili saanutest ja 12 (0,2%) patsiendil 6107-st platseebot saanutest. Perindopriili ravi saanud patsientidel avastati hüpotensioon kuuel patsiendil, angioödeem kolmel patsiendil ja äkiline südameseiskumine ühel patsiendil. Köha, hüpotensiooni või teiste talumatuse nähtude tõttu ravist loobunud patsientide arv oli perindopriili rühmas suurem kui platseebo rühmas, vastavalt 6,0% (n=366) ja 2,1% (n=129).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Puuduvad piisavad andmed üleannustamise kohta inimestel. AKE inhibiitorite üleannustamise sümptomiteks on tugev hüpotensioon, šokk, häired elektrolüütide tasakaalus, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, südamepekslemine, bradükardia, peeringlus, ärevus ja köha.

Üleannustamise puhul on soovitatav haiget ravida intravenoosselt naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb haige asetada selili lamama. Otstarbekaks võib osutada infusioonravi angiotensiin II-ga ja/või intravenoosselt katehholamiinidega. Perindopriili saab vereringest eemaldada hemodialüüsiga (vt lõik 4.4). Südamestimulaatorit võib kasutada ravile allumatu bardükardia korral. Elutähtsaid funktsioone, elektrolüütide ja kreatiniini sisaldust seerumis peab pidevalt kontrollima.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### **Toimemehhanism**

Perindopriil on ensüümi inhibiitor, mis muudab angiotensiin I angiotensiin II-ks (angiotensiini konverteeriv ensüüm – AKE). Konverteeriv ensüüm ehk kinaas on eksopeptidaas, mis võimaldab muuta angiotensiin I 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 kallikreiniini süsteemides (ja seega ka prostaglandiinsüsteemi aktiveerumise). Võimalik, et selline mehhanism aitab kaasa AKE inhibiitorite vererõhku alandavale toimele ja on osaliselt vastutav tema mõnede kõrvaltoimete eest (nt köha).

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

#### **Kliiniline efektiivsus ja ohutus**

##### Hüpertensioon

Perindopriil toimib aktiivselt kõigi hüpertensiooni raskusastmete (kerge, mõõduka, raskekujulise) korral; täheldatakse nii süstoolse kui diastoolse rõhu alanemist nii selili kui püstiasendis.

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

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

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

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

Ravi katkestamisega ei kaasne tagasilöögiefekti.

Perindopriil vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

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

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

#### Stabiilse südame isheemiatõvega patsiendid

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

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

Uuringus osalenutel oli südame isheemiatõve tunnuseid ilma südamepuudulikkuse kliiniliste sümptomiteta.

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

Enamik patsiente sai uuringuravimit lisaks konventsionaalsele ravile, mille hulka kuulusid trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, vere lipiide alandavad ravimid ja beeta-adrenoblokaatorid.

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

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

#### Lapsed

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

Avatud mittevõrdlevas kliinilises uuringus 62-l hüpertensiivsel lapsel vanuses 2 kuni 15-eluaastat glomerulaarfiltratsiooni määraga > 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, said patsiendid perindopriili keskmises annuses 0,07 mg/kg kohta. Annus määrati individuaalselt vastavalt patsiendi profiilile ja vererõhule maksimaalselt 0,135 mg/kg kohta ööpäevas.

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

Patsientidel, keda eelnevalt raviti teiste antihüpertensiivsete ravimitega, püsis süstoolne ja diastoolne vererõhk stabiilsena alates kaasamisest kuni viimase hindamiseni, eelneva ravita patsientidel see langes.

Rohkem kui 75%-l lastest oli süstoolne ja diastoolne vererõhk alla 95% võrreldes eelmise hindamisega.

Ohutus vastas perindopriili teadaolevale ohutusprofiilile.

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

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

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

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes.

Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

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

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, 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 ühe tunni jooksul. Perindopriili poolväärtusaeg plasmas on üks tund. Perindopriil on proravim. 27% perindopriili manustatud annusest jõuab verre aktiivse metaboliidina perindopriilaadina. Lisaks aktiivsele perindopriilaadile toodab perindopriil veel viit metaboliiti, mis kõik on inaktiivsed. Perindopriilaadi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 3...4 tunni jooksul. Toit vähendab perindopriili muundumist perindopriilaadiks, seega ka biosaadavust, seetõttu tuleb perindopriilarginiini võtta üksikannusena hommikuti enne sööki. Perindopriili manustatud annuse ja tema plasmakontsentratsiooni vahel on lineaarne sõltuvus.

### Jaotumine

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

### Eritumine

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

### Eripopulatsioonid

Eakatel patsientidel väheneb perindopriilaadi eritumine, niisamuti on see ka südame- ja neerupuudulikkusega haigetel. Neerupuudulikkuse puhul on soovitatav annuse kohaldamine sõltuvalt kahjustuse astmest (kreatiini kliirens).

Perindopriilaadi dialüüsi kliirens on 70 ml/min.

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

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Suukaudse korduvtoksilisuse uuringutes (rotid ja ahvid) olid märklaudorganiks neerud, kuid neerukahjustus oli mööduv.

*In vitro* ja *in vivo* andmetel 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 isastel ega emastel rottidel.

Kartsinogeensust rottidel ja hiirtel pikaajsetes uuringutes ei täheldatud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Tableti sisu:*

laktoosmonohüdraat  
magneesiumstearaat  
maltodekstriin  
hüdrofoobne kolloidne ränidioksiid  
naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)

*Tableti kate:*

glütserool  
hüpromelloos  
vaskklorofülliin  
makrogool 6000  
magneesiumstearaat  
titaandioksiid

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida purk tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

Valge polüpropüleenpakend, mis on varustatud polüetüleenist voolavuse vähendajaga ja valge läbipaistmatu korgiga, mille all on desikantgeel.

Karp sisaldab 5, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 (üks 60 või kaks 30 tabletiga purki), 84 (üks 84 või kolm 28 tabletiga purki), 90 (üks 90 või kolm 30 tabletiga purki), 100 (üks 100 või kaks 50 tabletiga purki), 120 (üks 120 või neli 30 tabletiga purki) või 500 (üks 500 või kümme 50 tabletiga purki) tabletti.

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**

479305

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17.06.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22.12.2009

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Juuni 2021