

LISA I

**NIMED, RAVIMIVORMID, RAVIMI TUGEVUSED, ANNUSTAMISVIISID, MÜÜGILOA
HOIDJAD LIHKMERIIKIDES**

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Väljamõeldud nimi	Tugevus	Ravimivorm	Manustamisviis
Austria	Servier Austria GmbH	COVERSUM	2 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Austria	Servier Austria GmbH	COVERSUM	4 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Belgia	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Belgia	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Taani	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Taani	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Soome	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Soome	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Prantsusmaa	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Prantsusmaa	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Saksamaa	Les Laboratoires Servier	COVERSUM COR	2 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Saksamaa	Les Laboratoires Servier	COVERSUM	4 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Kreeka	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	2 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Kreeka	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	4 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Island	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Island	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Katmata tabletid	peroraalne

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Väljamõeldud nimi	Tugevus	Ravimivorm	Manustamisviis
Iirimaa	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Iirimaa	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Itaalia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Luksemburg	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Luksemburg	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Holland	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Holland	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Norra	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Norra	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	2 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Portugal	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	4 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Hispaania	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Rootsi	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Rootsi	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Ühendkuningriik	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Katmata tabletid	peroraalne
Ühendkuningriik	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Katmata tabletid	peroraalne

II LISA

EMEA POOLT TEHTUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMIOMADUSTE KOKKUVÕTTE MUUTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

KOKKUVÕTE COVERSÜLI JA SARNASTE NIMETUSTEGA RAVIMITE TEADUSLIKUST HINDAMISEST (vaata I lisa)

Coversyl ja sarnaste nimetustega ravimid sisaldavad tuntud tugevatoimelist angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit (ACE-I) perindopriili, mida alates 1988. aastast turustatakse Prantsusmaal Coversyl 2 ja 4 mg tablettidena, kogu Euroopa Liidus ja enam kui 10 riigis üle maailma, kaasa arvatud Ameerika Ühendriigid ja Jaapan. Perindopriili kasutamine on praegusel ajal näidustatud hüpertensiooni ja sümptomaatilise südamepuudulikkuse ravis.

Taustainfo II tüübi variatsioonide kohta kogu ravimi vastastikuse tunnustamise protsessi käigus

Vastastikuse tunnustamise protsessi esitatud algses II tüübi variatsioonide toimikus (FR/H/246/01-02/001) soovis taotleja lisada järgmise näidustuse:

“Stabiilne koronaartõbi: Kardiovaskulaarsete tüsistuste riski vähendamine stabiilse koronaartõvega patsientidel”.

Antud sõnastus tugines EUROPA uuringus kardiovaskulaarsetesse haigustesse suremuse, surmaga mittelõppenud müokardi infarkti või edukalt lõppenud elustamisega kardiaalsetest põhjustest tingitud surmajuhtumite primaarse kombineeritud lõpp-punktis leitud märkimisväärsel, 20%lisel suhtelise riski vähenemisel (95% CI [9.4; 28.6] $p=0.0003$). Perindopriili soodsaid toimeid täheldati kõigis uuringu primaarse kombineeritud lõpp-punktina analüüsitud individuaalsetes alagruppides, kuigi statistiliselt oluliseks osutus vaid riski vähenemine surmaga mittelõppenud müokardi infarktiga patsientide alagrupsis.

Lõplikus RMS hindamisaruandes (kuupäevaga 14.02.2005) oli näidustust kitsendatud: **“Korduva müokardi infarkti riski vähenemine varasema müokardi infarktiga patsientidel”**, sest riski vähenemine oli tõestatud vaid uuringu primaarse lõpp-punkti surmaga mittelõppenud müokardi infarkti juhtude alajaotise osas ja perindopriili nimetatud efekt esines kindlalt ainult eelneva müokardi infarktiga patsientidel. Seejärel saatis taotleja 23.02.2005 kõigile MSdele olukorda tutvustava teatise, kus ta väitis, et RMS poolt pakutav näidustus ei ole aktsepteeritav ning et heaks kiita tuleks uuringupopulatsiooni kirjeldav laiem näidustus, täpsemalt:

“Stabiilne koronaartõbi: Kardiaalsete tüsistuste riski vähenemine müokardi infarkti põdenud või revaskulariseerivat ravi saanud patsientidel”.

Selle näidustuse kiitsid heaks mitmed CMSd. Ravimi vastastikuse tunnustamise protsessi lõpus esines CMSde osas EUROPA uuringu tulemusi adekvaatselt kajastavate näidustuste sõnastustes lahknevusi. Inimintervishoius kasutatavate ravimite komiteele edastasid läbirääkimisteks ametlikult küsimuse Madalmaad 17.03.2005. 2005. aasta aprillis võttis inimintervishoius kasutatavate ravimite komitee vastu järgmise küsimustelehe (LoQ):

- 1.- Taotleja peab põhjendama soovitud näidustust ravitavate patsientide ja ravi eesmärgi puudutava osa EUROPA uuringu ja teiste ACE-I-de kohta avaldatud asjakohaste andmete põhjal. Taotleja peab eriliselt keskenduma müokardi infarkti mittepõdenud, kuid revaskulariseerivat ravi saanud patsientidele, sest nimetatud patsiendigrupp on kahjustuse raskusastet, revaskulariseerimise tehnikaid ning samaaegset ravi arvestades väga heterogeenne. Tulemused nimetatud patsiendigrupis ei olnud nii veenvad ning enne selle patsiendigrupi lisamist näidustuste sõnastusse võib olla vajalik täiendav riskide diferentseerimine.
- 2.- Teine probleem puudutab küsimust, kas ravimi soodsat toimet võib müokardi infarkti esinemissageduse vähenemiselt laiendada kõigi kardiaalsete tüsistuste sageduse alandamisele. Uuringu primaarse lõpp-punkti tulemuste osas täheldati ühtsust, kuigi oluline muutus saavutati vaid müokardi infarkti preventtsioonis. Märkimisväärsed toimeid täheldati südamepuudulikkuse esinemissageduse osas. See vajab täiendavat arutelu.

Kliinilise tõhususe hindamine

Hinnatav näidustus tugineb EUROPA uuringu tulemustele, milles vaadeldi perindopriili võimet uuringu primaarse lõpp-punktina vähendada kardiovaskulaarsetest haigustest tingitud surmade, surmaga mittelõppevate müokardi infarkti juhtude ja edukalt lõppenud elustamisega kardiaalsetest põhjustest tingitud surmajuhtumite hulka südamepuudulikkuse ilminguteta stabiilse koronaartõvega patsientidel. Tulemused näitasid, et ravi perindopriiliga üks kord ööpäevas vähendas uuringu lõpp-punktis märkimisväärselt absoluutset riski. Nimetatud soodne toime oli statistiliselt oluline surmaga mittelõppenud müokardi infarkti juhtude grupis, mis moodustas ühe osa kombineeritud lõpp-punkti komponentidest. Ülejäänud kahe komponendi osas täheldati statistiliselt mitteolulist soodsat raviefekti.

Eeldades, et müokardi infarkti mittepõdenud, kuid revaskulariseerivat ravi saanud patsiendigrupi näol on kahjustuse raskusastet, revaskulariseerimise tehnikaid ning samaaegset ravi arvestades tegemist väga heterogeense patsientide alagrupiga, paluti taotlejal tegelda nimetatud küsimuse lahendamise, et põhjendada nimetatud spetsiifilise patsiendigrupi kaasamist ravimi kasutamise soovitud näidustuste hulka.

Tootjafirma esitas andmed, mis näitasid, et nimetatud patsiendigrupp ei oleli nii heterogeenne, vaid on revaskulariseerimise tehnikaid ja samaaegset muud ravi arvestades üsna sarnane EUROPE uuringusse kaasatud patsientide kogupopulatsiooniga. Suurem patsientide osa, kellel esines vähemalt ühes peamises pärgarteris ahenemine vähemalt 70% ulatuses (82,4% võrdluses 60,5%ga), peegeldab revaskulariseerivat ravi saanud patsientide ja müokardi infarkti mittepõdenute grupis rasket pärgarteri kahjustust.

Taotlejal paluti ravigruppi kaasatud patsientide ning ravi eesmärkide osas põhjendada ka teiste ACE-I-de kohta avaldatud andmete põhjal lisatud näidustusi. Teadvustatakse erinevate uuringute võrdlemise keerukust, sest uuringud on läbi viidud erinevatel patsiendigruppidel ja kasutatakse muid uuringu lõpp-punkte. Siiski on taotleja proovinud kasutada kahe stabiilse koronaartõvega ja normaalse väljutusfraksiooniga patsiente hõlmava uuringu (PEACE ja HOPE) tulemusi. HOPE ja PEACE uuringu tulemused näivad toetavat EUROPA uuringus täheldatud perindopriili soodsaid toimeid keskmise kuni kõrge riskiga kardiaalsete tüsistustega patsientide hulgas. Neisse gruppidesse kaasatakse ka revaskulariseerivat ravi saanud patsiendid.

Taotlejal paluti ka põhjendada perindopriili müokardi infarkti esinemissagedust vähendavast toimest erinevaid soodsaid toimeid. Kolmest uuringu kombineeritud lõpp-punkti komponendist kahe puhul ei esinenud juhtude väikese hulga tõttu statistiliselt olulist perindopriili kasutamise paremat toimet, kuigi perindopriili kasutamise korral täheldati positiivset tendentsi. Ka sekundaarsete näitajate analüüsil täheldati samasuguseid tulemusi ning südamepuudulikkuse esinemissageduse osas oli muutus uuringu üldpopulatsiooni tasemel statistiliselt oluline.

Inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee on veendunud, et statistiliselt olulise muutuse puudumine uuringu kolme kombineeritud lõpp-punkti kahe komponendi osas ei ole piisav, et piirata ravimi kasutamise näidustust vaid ühe uuringu lõpp-punktiga, arvestades seda, et ka kahe teise komponendi osas leiti positiivne ja püsiv suundumus. Ning võttes arvesse, et tulemuste püsivus esineb ka sekundaarsete näitajate osas, on mõistlik laiendada näidustust “müokardi infarkti juhtude vähendamiseks” “kardiaalsete tüsistuste vähendamisele”, mille hulka arvatakse varasema müokardi infarktiga ja revaskulariseerivat ravi saanud patsiendid. Antud sõnastus on kooskõlas ka inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee üldiste põhimõtetega toodete osas, mille puhul kasutatakse efektiivsuse hindamiseks kombineeritud lõpp-punkte.

Ülaltoodule tuginedes otsustab inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee, et Coversyli soovitud näidustus “*Stabiilne koronaartõbi: Kardiaalsete tüsistuste riski vähendamine varasema müokardi infarktiga või revaskulariseerivat ravi saanud patsientidel*” on esitatud andmetele tuginedes küllaldaselt tõestatud.

Kokkuvõtlik järeldus kasulikkuse/riski kohta

2005. aasta 25.–28. juulil toimunud koosolekul kaalus inimintervishoius kasutatavate ravimite komitee müügiloa hoidja poolt esitatud efektiivsusandmeid ja järeldas, et Coversyli ja sarnaste nimetustega ravimite *kardiaalsete tüsistuste riski vähendav toime stabiilse koronaartõvega ja varasema müokardi infarktiga või revaskulariseerivat ravi saanud patsientidel* on tõestatud.

Inimervishoius kasutatavate ravimite komitee soovitas näidustuse laiendamiseks teha müügiloas II tüübi muudatus.

RAVIMIOMADUSTE KOKKUVÖTTE MUUTMISE ALUSED

- Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee kaalus komisjoni määruse (EÜ) nr 1084/2003 artikli 6 lõike 12 alusel esitatud esildist Coversyli ja sarnaste nimetustega ravimite kohta (vaata I lisa),
- Müügiloo hoidja lisas inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee poolt pakutud teksti ravimiomaduste kokkuvõttesse:
 - Tehakse ettepanek lisada punkti 4.1 järgmine näidustus:
“Stabiilne koronaartõbi: Kardiaalsete tüsistuste riski vähendamine varasema müokardi infarktiga või revaskulariseerivat ravi saanud patsientidel.”
 - Punkti 4.2 annuseõpetust on ajakohastatud järgmiselt:
Stabiilne koronaartõbi:
Ravi COVERSYLiga tuleb esimese kahe nädala jooksul alustada annuses 4 mg üks kord ööpäevas, seejärel tuleb ravimiannust suurendada 8 mg-ni ööpäevas, arvestades seejuures neerufunktsiooni ja eeldades, et ravimiannust 4 mg talus patsient hästi.
Eakatele patsientidele tuleb enne annuse suurendamist 8 mg-ni ööpäevas manustada ravimit 2 mg üks kord ööpäevas ühe nädala jooksul, seejärel 4 mg ööpäevas järgmisel nädalal, ravimiannuse suurendamisel tuleb arvesse võtta neerufunktsiooni (vt tabel 1 “Annuse kohandamine neerupuudulikkuse korral”). Annust tohib suurendada vaid juhul, kui patsient on eelnevat väiksemat annust hästi talunud.
 - Punkti 4.4 lisatakse hoiatus:
Stabiilne koronaartõbi:
Ebastabiilse stenokardia (ükskõik missuguse tugevusega) episoodi tekkel perindopriilravi esimese kuu jooksul tuleb enne ravi jätkamist hoolikalt hinnata ravimi kasutamise kasulikkust/riski.
 - Punkti 4.8 lisatakse järgmine täheldatud kõrvaltoimete kirjeldus:
Kliinilised katsed:
EUROPA uuringu randomiseeritud etapi ajal registreeriti vaid raskeid kõrvaltoimeid. Raskeid kõrvaltoimeid esines vähestel patsientidel: 16 (0,3%) patsiendil 6122 perindopriili saanud patsiendist ja 12 (0,2%) 6107 platseebogruppi randomiseeritud patsiendist. Perindopriilravi saanud patsientidel leiti hüpotensiooni 6 patsiendil, angioödeemi 3 patsiendil ja südameseiskust 1 patsiendil. Perindopriili saanud patsientidest katkestas kõha, hüpotensiooni või muude ravimi talumatusele viitavate nähtude tõttu uuringu rohkem patsiente kui platseebogrupis, vastavalt 6,0% (n=366) võrdluses 2,1%ga (n=129).
 - Punkti 5.1 ajakohastati EUROPA uuringu tulemuste lisamise teel järgmiselt:
Stabiilse koronaartõvega patsiendid:
EUROPA uuring oli 4aastane mitmes keskuses tehtud rahvusvaheline juhu- ja topeltpimemeetodiga platseebokontrollitud kliiniline katse.
8 mg perindopriili (n=6 110) või platseebogruppi (N=6 108) randomiseeriti kokku kaksteist tuhat kakssada kaheksateist (12 218) üle 18aastast patsienti.
Uuringusse kaasatud patsientidel esinesid koronaartõve ilmingud, kuid puudusid südamepuudulikkuse sümptomid. 90% patsientidest oli varem põdenud müokardi infarkti või saanud revaskulariseerivat ravi. Enamik patsiente kasutas lisaks uurimiselalusele ravile ka konventsionaalset ravi, mille hulka kuulusid trombotsüütide agregatsiooni pärssivad ravimid, lipiidide sisaldust langetavad ravimid ja beeta-blokaatorid.
Peamiseks tõhususkriteeriumiks valiti kardiovaskulaarsetest haigustest tingitud surmajuhtude, surmaga mittelõppenud müokardi infarkti või edukalt lõppenud elustamisega südameseiskuse kombinatsioon. Ravi perindopriiliga annuses 8 mg üks kord ööpäevas tähendas primaarse lõpp-punkti absoluutset märkimisväärset vähenemist 1,9% võrra (suhtelise riski vähenemine 20% võrra 95%CI [9.4; 28.6] – p<0.001).

Varasema müokardi infarktiga või revaskulariseerivat ravi saanud patsientidel oli absoluutne lõpp-punkti vähenemine platseebogrupiga võrreldes 2,2%, mis vastab suhtelise riski vähenemisele 22,4% võrra (95%CI [12.0; 31.6] – $p<0.001$).

- Näidustuse laiendamisest tingitud ebasoodsaid ohutuselaseid tähelepanekuid ei ole esinenud.
- Inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee otsustas eeltoodust lähtudes, et ülalmainitud näidustuse laiendamise kasulikkuse/riski tasakaal on soodne.

Inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee soovitas teha müügiloas muudatus, millele vastav Coversyli ja sarnaste nimetustega ravimite (vaata I lisa) omaduste kokkuvõte on esitatud III lisas.

LISA III
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMIPREPARAADI NIMETUS

<COVERSYL ja väljamõeldud nimed (vaata Lisa I)>, <tugevus>, tabletid

<[vaata Lisa I – täidetakse kohapeal]>

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

<COVERSYL ja väljamõeldud nimed> 2 mg:

2 mg perindopriil tertbutüülamiini soola, mis on ekvivalentne 1,669 mg perindopriiliga

Iga tablett sisaldab:

2 mg perindopriil tertbutüülamiini soola, mis on ekvivalentne 1,669 mg perindopriiliga

<[täidetakse kohapeal]>

Abiained vt lõik 6.1.

3. RAVIMIVORM

Tabletid.

<[täidetakse kohapeal]>

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hüpertensioon:

Hüpertensiooni ravi

Südamepuudulikkus:

Süptomaatilise südamepuudulikkuse ravi

Stabiilne südame isheemiatõbi:

Müokardi infarkti ja/või revaskularisatsiooni anamneesi patsientidel südamega seotud haigestumiste riski vähendamiseks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

<COVERSYL ja väljamõeldud nimed> on soovitatav võtta üks kord päevas hommikuti enne sööki.

Annus tuleb määrata individuaalselt, arvestades patsiendi anamneesi (vaata 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”) ja vererõhu vastust.

Hüpertensioon:

<COVERSYL ja väljamõeldud nimed> võib kasutada monoteraapiana või kombinatsioonis teistesse klassidesse kuuluvate hüpertensioonivastaste ravimitega.

Soovituslik algannus on 4 mg üks kord ööpäevas hommikuti.

Patsientidel, kellel on tugevalt aktiveerunud reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteem (täpsemalt loetledes renovaskulaarne hüpertensioon, soola ja/või vedeliku puudus, südamepuudulikkus või raske hüpertensioon), võib pärast esimese annuse võtmist vererõhk tugevalt langeda. Selliste patsientide puhul on soovituslik algannus 2 mg ning ravi tuleks alustada arstliku järeelvalve all.

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

<COVERSYL ja väljamõeldud nimed> ravi alustades võib ilmnedä sümptomaatiline hüpotensioon; see on tõenäolisem patsientide puhul, kes saavad samal ajal diureetilist ravi. Selliste patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik, sest neil võib olla soola ja/või vedeliku puudus. Võimaluse korral tuleks 2 kuni 3 päeva enne <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> ravi alustamist katkestada diureetikumide võtmine (vaata lõik 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”).

Patsientidel, kelle diureetilist ravi pole võimalik katkestada, tuleks <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> ravi alustada annusega 2 mg. Tuleks jälgida renaalset kliirensit ja plasma kaaliumisisaldust. Edasised <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> annused tuleb määrata vastavalt vererõhule. Vajaduse korral võib jätkata diureetikumide manustamist. Vanemaealiste patsientide puhul peaks algannus olema 2 mg, seda võib pärast kuuajalist kasutamist järk-järgult suurendada 4 mg-ni ning vajaduse korral, sõltuvalt renaalsest kliirensist (vaata allolevat tabelit), edasi 8 mg-ni.

Sümptomaatiline südamepuudulikkus:

<COVERSYL ja väljamõeldud nimed> manustatakse tavaliselt kombinatsioonis kaaliumit mitesäästva diureetikumiga ja/või digoksiiniga ja/või beeta-adrenoblokaatoriga; manustamist on soovitatav alustada hoolika meditsiinilise järelvalve all algannusega 2 mg hommikuti. Annust võib (kui patsient talub) vajadusel suurendada 2 mg kaupa mitte vähem kui 2-nädalase intervalli järel kuni 4 mg-ni. Annuse kohandamine peaks põhinema patsiendi individuaalsel kliinilisel vastusel. Raske südamepuudulikkusega ja teiste kõrge riskiga patsientide puhul (neerukahjustusega patsiendid ja patsiendid, kellel on kalduvus elektrolüütide häiretele, samuti patsiendid, kes saavad samaaegselt diureetikume ja/või vasodileerivaid aineid) peaks ravi alustamine toimuma hoolika järelvalve all. Suure sümptomaatilise hüpotensiooni riskiga patsientidel, nt soolavaeguse (koos või ilma hüponatreemiaga) või hüpovoleemiaga patsiendid või need, kes saavad tugevat diureetilist ravi, tuleks need haigusnähud enne <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> ravi algust kõrvaldada. <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> kasutamise korral tuleks nii enne kui ka pärast ravi jälgida hoolikalt vererõhku, neerufunktsiooni ja plasma kaaliumisisaldust (vaata lõiku 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”).

Stabiilne südame isheemiatõbi:

Ravi alguses tuleks <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> võtta 4 mg ööpäevas hommikuti kahe esimese nädala jooksul ja siis võib sõltuvalt neerufunktsioonist ning eeldusel, et 4 mg-se annust talutakse hästi, suurendada annust 8 mg-ni ööpäevas.

Vanemaealised patsiendid peaksid saama ravi annuses 2 mg ööpäevas esimesel nädalal ja 4 mg ööpäevas teisel nädalal enne, kui annust suurendatakse kuni 8 mg lähtuvalt neerufunktsioonist (vt Tabel 1 „annuse kohandamine neerukahjustuse korral”). Annust peaks suurendama ainult juhul, kui eelmist väiksemat annust on hästi talutud.

Annuse kohandamine neerukahjustuse korral:

Neerukahjustusega haigete puhul tuleb annust kohandada lähtuvalt kreatiniini kliirensist (vt allolevat tabelit 1).

Tabel 1: annuse kohaldamine neerukahjustuse korral

Kreatiniini kliirens (ml/min) Soovituslik annus

$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg päevas
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg päevas
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg üle päeva
Hemodialüüsi saavad haiged *	
$Cl_{CR} \geq 15$	2 mg dialüüsi päeval

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

Annuse kohaldamine maksakahjustuse korral:

Maksakahjustusega haigete puhul ei ole vaja annust kohaldada (vaata lõike 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel” ja 5.2 „Farmakokineetilised omadused”).

Kasutamine lastel:

Laste puhul ei ole kasutamise efektiivsust ja ohutust uuritud. Seega ei soovitata seda ravimit lastel kasutada.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus perindopriili, ravimi ükskõik millise abiaine või teiste AKE inhibiitorite suhtes;
- Varasemal AKE inhibiitori ravil tekkinud angioödeem;
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem;
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vaata 4.6 „Rasedus ja imetamine”).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Stabiilne südame isheemiatõbi:

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

Hüpotensioon:

AKE inhibiitorid võivad põhjustada ülemäära vererõhu langust. Sümptomaatiline hüpotensioon ilmneb kõrgvereõhuhaigetel harva ja on tõenäolisem patsientidel, kellel on diureetikumiravist, soolavabast dieedist, dialüüsist, kõhulahtisusest või oksendamisest tekkinud vedelikuvaegus, või kellel on raske reniin-sõltuv hüpertensioon (vaata lõike 4.5 „Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed” ja 4.8 „Kõrvaltoimed”). Sümptomaatilist hüpotensiooni on täheldatud raske südamepuudulikkusega patsientide puhul, kellel kaasneb (või ei kaasne) neerupuudulikkus. Sagedamini on seda täheldatud raske südamekahjustusega haigete, kes saavad suurtes annustes lingudiureetikume, kellel on hüponatreemia või raske neerukahjustus. Patsientide, kellel on kõrgendatud sümptomaatilise hüpotensiooni risk, tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise järeelvalve all (vaata 4.2 „Annustamine ja manustamisviis” ja 4.8 „Kõrvaltoimed”). Sama kehtib ka patsientide kohta, kellel on südame isheemiatõbi või tserebrovaskulaarsed häired ning kellel ülemäärane vererõhu langus võiks kaasa tuua müokardi infarkti või ajuinsuldi. Samuti on sümptomaatilist hüpotensiooni täheldatud haigetel, kellel on pärgarterite kahjustus koos hüpotensiooniga (või ilma). Vererõhu langedes tuleb haige asetada selili lamama, vajadusel tuleks manustada intravenoosselt füsioloogilist lahust. Hüpotensiooni ilmnemine ei välista edasist ravimi manustamist, mida võib raskusteta manustada pärast veremahu suurendamist, kui vererõhk on tõusnud. Mõningate patsientide puhul, kellel on kongestiivne südamepuudulikkus või madal vererõhk, on pärast <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> manustamist täheldatud vererõhu alanemist. Selline mõju on ettearvatav ja ei ole tavaliselt ravi katkestamise põhjus. Kui hüpotensioon muutub sümptomaatiliseks, tuleks vähendada <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> annust või vajadusel lõpetada selle kasutamine.

Aordiklapi ja mitraalklapi stenoos/hüpertroofiline kardiomiopaatia:

Nagu teistegi AKE inhibiitorite puhul, peaks <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> kasutama ettevaatusega mitraalklapi stenoosi ja vasaku vatsakese väljavoolu takistuse korral, nagu seda on näiteks aordiinklapi stenoos või hüpertroofiline kardiomiopaatia.

Neerukahjustus:

Neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens < 60 ml/min) tuleks algne perindopriili annus määrata vastavalt patsiendi kreatiniini kliirensile (vaata 4.2 „Annustamine ja manustamisviis”) ja pärast kohaldada seda vastavalt patsiendi reaktsioonile ravimi suhtes. Selliste patsientide puhul tuleks pidevalt jälgida nende kaaliumi ja kreatiniini sisaldust seerumis (vaata 4.8 „Kõrvaltoimed”). Sümptomaatilise südamepuudulikkusega patsientidel AKE inhibiitorite ravi alustamisel tekkinud hüpotensioon võib põhjustada neerukahjustuse süvenemist. Sellistel puhkudel on kirjeldatud ägedat neerupuudulikkust, mis tavaliselt on pöörduv.

Mõnedel kahepoolse neeruarteri stenoosiga, või ainsa neeru puhul ühepoolse neeruarteri stenoosiga patsientidel, keda on ravitud AKE inhibiitoritega, on tõusnud urea ja kreatiini sisaldus veres. Tavaliselt taandub see ravi lõpetades. Eriti omane on see neerupuudulikkusega haigetele. Kui sinna lisandub ka renovaskulaarne hüpertensioon, on suurem risk tõsiseks hüpotensiooniks ja

neerupuudulikkuseks. Selliste haigete ravi tuleks alustada väikeste doosidega meditsiinilise järelvalve all. Et diureetikumide ravi on sellise seisundi puhul välistatud, tuleks selle võtmine lõpetada ning <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> ravi esimeste nädalate jooksul tuleks jälgida neerufunktsiooni. Mõnedel hüpertensiooni haigetel, kellel pole varem ilmnenud renovaskulaarset haigust, on suurenenud vere urea ja kreatiniini sisaldus (tavaliselt nõrk ja mööduv), eriti juhul kui <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> on antud koos diureetikumidega. See on enam tõenäoline varasema neerukahjustusega patsientidel. Sellisel puhul tuleks vähendada annust ja/või lõpetada diureetikumide ja/või <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> kasutamine.

Hemodialüüsi saavad haiged:

Anafülaktilistest reaktsioonidest on teatatud patsientidel, kes on saanud dialüüsi *high-flux* membraane kasutava dialüsaatoriga ning keda on samal ajal ravitud AKE inhibiitoriga. Selliste patsientide puhul peaks kaaluma teistsugust tüüpi dialüüsimeembraane või teise klassi kuuluva antihüpertensiivse aine kasutamist.

Neeru siirdamine:

Puuduvad kogemused <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> kasutamise kohta patsientide, kellel on olnud hiljuti neerusiirdamine.

Ülitundlikkus/angioödeem:

AKE inhibiitoriga, kaasa arvatud <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> ravitud patsientidel on harva täheldatud näo, jäsemete, huulte, limaskestast, keele, kõri ja/või kurgu angioödeemi (vaata 4.8 „Kõrvaltoimed”). See võib ravi käigus ilmned ükssõik millisel ajal. Sellistel puhkudel tuleks <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> kasutamine kohe lõpetada ja alustada jälgimist, mida tuleks jätkata kuni sümptomite täieliku taandumiseni. Juhtudel, kus paistetus piirdus näo ja huultega, paranes seisund üldiselt ilma ravita. Sümptomite leevendamisel võib kasutada ka antihistamiine.

Kõritursega seotud angioödeem võib osutada fataalseks. Kui angioödeem on levinud keelele, häälepilu piirkonda või kõrile (kohtadesse kus see saab tekitada hingamisteede sulgust), tuleks viivitamatult rakendada esmaabi. Esmaabi võib hõlmata ka adrenaliinilahuse manustamist ja/või patsiendi hingamisteede vabana hoidmist. Patsient tuleks hospitaliseerida ja jälgida teda kuni sümptomid on täielikult ja püsivalt taandunud.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid põhjustavad angioödeemi enam mustanahalistel patsientidel kui teistel.

Patsientidel, kellel on varem olnud angioödeemi, mis ei ole seotud AKE inhibiitori manustamisega, on AKE inhibiitorit tarvitades suurem oht angioödeemi tekkeks (vaata 4.3 „Vastunäidustused”).

Anafülaktiline reaktsioon *LDL-afereesi ajal*:

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

Anafülaktiline reaktsioon desensibiliseeriva ravi ajal:

Patsientidel, kes on desensibiliseeriva ravi ajal (nt kiletiivaliste mürgiga) kasutanud AKE inhibiitoreid, on olnud anafülaktilist reaktsiooni. Nendel patsientidel hoiti taolise reaktsiooni esilekerkimine mõneajalise AKE inhibiitori kasutamise katkestamisega ära, kuid see kerkis taas esile mõlema ravimeetodi uuesti kombineerimisel.

Maksapuudulikkus:

Harvadel juhtudel on AKE inhibiitorite kasutamisel täheldatud sündroomi, mis algab kolestaatilise ikterusega ja viib fulminantse maksanekroosi tekkeni ning (mõnikord) surmani. Taolise sündroomi mehhanism on seni ebaselge. Kui tekib ikterus või maksaensüümide oluline suurenemine, tuleb ravi AKE inhibiitoriga lõpetada ning patsient peab jääma arstliku järelvalve alla (4.8 „Kõrvaltoimed”).

Neutropeenia/agranulotsütoos/trombotsütopeenia/aneemia:

AKE inhibiitorit saavatel patsientidel on teatatud neutropeeniast/agranulotsütoosist, trombotsütopeeniast ja aneemiast. Patsientidel, kellel on normaalne neerufunktsioon ja pole muid komplitseerivaid faktoreid, tekib neutropeenia harva. Kollageenhaigusi põdevate patsientide,

immuunreaktsiooni pärssivat ravi, allopurinooli või prokaiinamiidi ravi saavate patsientide, või nende kõigi kombinatsiooniga patsientide puhul (eriti kui sinna juurde lisandub neerukahjustus) tuleks perindopriili kasutada äärmiselt ettevaatlikult. Mõnedel sellistel patsientidel on tekkinud tõsised infektsioonid, mis mõnel juhul ei allunud antibiootilisele ravile. Kui sellised patsiendid saavad perindopriili, tuleks jälgida nende vere valgeliblede hulka ja patsiente peaks instrueerima teatama igast infektsioonile viitavast märgist.

Rass:

AKE inhibiitorid põhjustavad angioödeemi enam mustanahalistel patsientidel kui teistel. Nagu kõigi teistegi AKE inhibiitorite puhul, võib perindopriili vererõhku alandav mõju olla mustanahaliste juures väiksem kui teistel. Võimalikuks põhjuseks on ilmselt mustanahaliste hüpertensiooni haigete populatsioonis suurem madal reniinitase.

Köha:

AKE inhibiitori kasutamisel on täheldatud köha. Tüüpiliselt on köha mitteproduktiivne ja püsiv ning kaob pärast ravi katkestamist. AKE inhibiitorist põhjustatud köha tuleks eristada tavapärase köha diferentsiaaldiagnoosil.

Kirurgia/anesteesia:

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

Hüperkaleemia:

AKE inhibiitori (kaasa arvatud perindopriili) ravi saavatel patsientidel on märgatud seerumis kaaliumisisalduse tõusu. Hüperkaleemia tekkimise oht on nendel patsientidel, kellel on neerupuudulikkus, kontrollimatu *diabetes mellitus*, või nendel, kes kasutavad samaaegselt kaaliumisäästvaid diureetikume, kaaliumilisandeid või kaaliumisisaldavaid soolaasendajaid; või nendel patsientidel, kes kasutavad vere kaaliumisisalduse tõusuga seotud ravimeid (nt hepariin). Kui nimetatud aineid peab siiski koos kasutama, tuleb korduvalt kontrollida vere kaaliumisisaldust.

Diabeedihaiged:

Diabeedihaigete, kes kasutavad suukaudseid diabeediravimeid või insuliini, tuleks AKE inhibiitori kasutamise esimesel kuul jälgida glükoosisisaldust (vaata 4.5 „Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed”, diabeedi ravimid).

Liitium:

Liitiumi ja perindopriili kombineerimist üldiselt ei soovitata (vaata 4.5 „Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed”).

Kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid või kaaliumisisaldavad soolaasendajad:

Kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumiasendajate või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate ja perindopriili kombineerimist üldiselt ei soovitata (vaata 4.5 „Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed”).

Rasedus ja imetamine:

(Vaata lõiku 4.3 „Vastunäidustused” ja lõiku 4.6 „Rasedus ja imetamine”).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Diureetikumid:

Diureetikume kasutavad patsiendid, eriti need, kellel on soola ja/või vedeliku puudus, võivad pärast AKE inhibiitori ravi alustamist kogeda järsku vererõhu langust. Hüpotensiooni võimalikku ilmnemist võib vähendada katkestades diureetilise ravi, suurendades vedeliku või soola manustamist enne perindopriili ravi algust väikeste, aeglaselt suurenevate annustega.

Kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid või kaaliumisisaldavad soolaasendajad:

Kuigi vere kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normaalsesse piiridesse, võib mõne perindopriili ravi saava patsiendi puhul ilmned hüperkaleemiat. Kaaliumisäästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamteren või amilorid), kaaliumipreparaadid, või kaaliumisisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada märkimisväärse vere kaaliumisisalduse tõusu. Seega ei ole perindopriili kasutamine koos ülalmainitud ravimitega soovitatav (vaata lõiku 4.4). Kui samaaegne kasutus hüperkaleemia tõttu on siiski vajalik, tuleks sellise kombinatsiooni juures olla ettevaatlik ja jälgida pidevalt vere kaaliumisisaldust.

Liitium

Liitiumi ja AKE inhibiitorite samaaegne kasutus on põhjustanud vere liitiumi kontsentratsiooni ja toksilisuse suurenemise. Tiasiiddiureetikumide samaaegne kasutus võib suurendada liitiumi mürgistuse ohtu ja suurendada veelgi AKE inhibiitoritest tingitud suurenenud liitiumi mürgistuse ohtu. Perindopriili ja liitiumi samaaegne kasutus ei ole soovitatav. Kui taoline kombinatsioon on vajalik, tuleks hoolikalt jälgida liitiumisisaldust veres (vaata lõiku 4.4).

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (NSAIDs) sh atsetüülsalitsüülhappe annuses ≥ 3 g/päevas:

Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamine võib vähendada AKE inhibiitorite hüpertensiooni vastast mõju. Peale selle võivad mittesteroidsed põletikuvastased ravimid ja AKE inhibiitorid suurendada kaaliumisisaldust veres ja põhjustada neerufunktsiooni halvenemist. Sellised toimed on tavaliselt pöörduvad. Harva võib ilmned äge neerupuudulikkus, eriti patsientidel, kellel on kahjustatud neerufunktsioon ning samuti eakatel või dehüdratsiooni all kannatavatel haigetel.

Hüpertensioonivastased ained ja vasodilataatorid:

Nende ainete samaaegne kasutus võib suurendada perindopriili hüpotensiivseid mõjusid. Nitroglütseriini ja teiste nitraatide või teiste vasodilataatorite samaaegne kasutus võib alandada vererõhku.

Diabeedivastased ravimid:

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et AKE inhibiitorite ja diabeediravimite (insuliinid, suukaudsed hüperglükeemia ravimid) samaaegne kasutamine võib põhjustada kiiremat vereglükoosi taseme alanemist ja hüperglükeemia riski. Taolise nähtuse ilmnemine on kõige tõenäolisem kombineeritud ravi esimestel nädalatel ja neerukahjustusega patsientidel.

Atsetüülsalitsüülhappe, trombolüütilised ained, beeta-adrenoblokaatorid:

PERINDOPRIILI VÕIB KASUTADA SAMAAEGSELT ATSETÜÜLSALITSÜÜLHAPPEGA (KUI SEDA KASUTATAKSE TROMBOLÜÜTIKUMINA), TROMBOLÜÜTILISTE RAVIMITEGA, BEETA-ADRENOBLOKAATORITEGA JA/VÕI NITRAATIDEGA.

Tritsüklilised antidepressandid/antipsühhootilised preparaadid/anesteetikumid:

Teatud anesteetiliste ravimite, tritsükliliste antidepressantide ja antipsühhootiliste preparaatide ning AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine võib alandada vererõhku (vaata lõiku 4.4).

Sümpatomimeetilised ained:

Sümpatomimeetilised ained võivad vähendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivseid mõjusid.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus:

<COVERSYL ja väljamõeldud nimed> ei tohiks kasutada raseduse esimesel trimestril. Kui planeeritakse rasedust või rasedus on avastatud, tuleks niipea kui võimalik rakendada alternatiivset ravi. Inimestel ei ole tehtud kontrollitud uuringuid AKE inhibiitoritega, kuid piiratud arvul juhtudel, kui esimesel trimestril on olnud kokkupuude AKE inhibiitoriga, ei ole ilmnenu allpool kirjeldatud inimese fetotoksilisuse juures kinnitatud väärarenguid.

Raseduse teisel ja kolmandal trimestril on perindopriil vastunäidustatud.

AKE inhibiitorite kasutus raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal võib teadaolevalt põhjustada fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, oligohüdramnion, koljuluude luustumise peetumine) ja

neonataalset toksilisust (neerupuudulikkust, hüpotensiooni, hüperkaleemiat) (vaata 5.3 „Prekliinilised ohutusandmed”).

Kui raseduse teisel trimestril on kasutatud perindopriili, soovatakse ultraheliga kontrollida neerufunktsiooni ja koljut.

Imetamine:

Pole teada, kas perindopriil eritub inimese rinnapiima. Seetõttu pole rinnaga toitmise ajal soovitatav <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Autot juhtides või masinatega töötades tuleks arvestada, et vahetevahel võib esineda pearinglust või ebakindlust.

Kõrvaltoimed

Perindopriili kasutamisel on ilmenenud järgmised kõrvaltoimed, mis on järjestatud sageduse alusel:

Väga sage (>1/10); sage (>1/100, <1/10); aeg-ajalt (>1/1000, <1/100); harv (>1/10000, <1/1000); väga harv (<1/10000), siia hulka on arvatud üksikjuhud.

Psühhiaatrilised häired:

Aeg-ajalt: meeleolu- või unehäired

Närvisüsteemi häired:

Sage: peavalu, pearinglus, vertiigo, paresteesia

Väga harv: segasus

Silma kahjustused:

Sage: nägemishäired

Kõrva ja labürindi kahjustused:

Sage: tinnitus

Südame ja vaskulaarsed häired:

Sage: hüpotensioon ja hüpotensiooniga seotud nähud

Väga harv: arütmia, stenokardia, müokardiinfarkt ja insult, mis võivad kõrge riskifactoriga patsientide puhul olla sekundaarsed sügavale hüpotensioonile (vaata lõiku 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”).

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 (vaata lõiku 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”).

Naha ja nahaaluse koe kahjustused:

Sage: lööve, kihelus

Aeg-ajalt: näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, häälepilu piirkonna ja/või kõri angioödeem, nõgestõbi (vaata lõiku 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”)

Väga harv: multiformne erüteem

Lihaskoeletis ja sidekoe kahjustused:

Sage: lihaskrambid

Neerude ja kuseteede häired:

Aeg-ajalt: neerupuudulikkus

Väga harv: äge neerupuudulikkus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

Aeg-ajalt: impotentsus

Üldised häired:

Sage: astenia

Aeg-ajalt: higistamine

Vere ja lümfisüsteemi häired:

Hemoglobiini ja hematokriti madal tase, trombotsütopeenia, leukopeenia/neutropeenia, agranulotsütoos või pantsütopeenia juhtumeid on teatatud väga harva. Kaasasündinud glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaas (G6PD) puudulikkusega patsientide puhul on täheldatud hemolüütilist aneemiat ehk punaliblelahustulikkust (vaata lõiku 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”).

Uuringud:

Tekkida võivad vere urea ja plasma kreatiniini tõus, hüperkaleemia (ravimi katkestamisel taastuv), eriti juhul kui on neerupuudulikkus, tõsine südamepuudulikkus ja renovaskulaarne hüpertensioon. Harva on täheldatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist ja bilirubiini tõusu.

Kliinilised katsed:

Juhuslikult valitud perioodil, EUROPA uuringus peeti arvestust vaid tõsiste kõrvaltoimete üle. Tõsised kõrvaltoimed ilmnesisid vaid vähestel patsientidel: 16 (0,3%) patsiendil 6122-st perindopriili saanutest ja 12 (0,2%) patsiendil 6107-st platseebot saanutest. Perindopriili ravi saanud patsientidel avastati hüpotensioon kuuel patsiendil, angioödeem kolmel patsiendil ja äkiline südameseiskumine ühel patsiendil. Kõha, 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).

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta inimestel on vähe andmeid. AKE inhibiitorite üleannustamisega seotud sümptomid võivad olla hüpotensioon, tsirkulatoorne šokk, elektrolüütide nihked, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, trahhükardia, palpitatsioonid, bradükardia, pearinglus, ärevus ja kõha.

Üleannustamise soovituslik ravi on intravenoosne infusioon füsioloogilise lahusega. Hüpotensiooni ilmnedes tuleks patsient panna küliliasendisse. Võimalusel võib kaaluda angiotensiin II-ga ja/või katehoolamiinide infusiooni. Perindopriili eemaldamiseks üldisest vereringest võib kasutada ka hemodialüüsi (vaata lõiku 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”, Hemodialüüsi ravi saavad patsiendid). Ravile raskesti alluva bradükardia korral võib kaaluda südamestimulaatori kasutamist. Pidevalt peaks jälgima elulisi näitajaid, seerumi elektrolüütide ja kreatiniini kontsentratsiooni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmadünaamilised omadused

ATC-kood: C09A A04

Perindopriil inhibeerib ensüümi, mis konverteerib angiotensiin I angiotensiin II-ks (angiotensiini konverteeriv süsteem AKE). Konverteeriv ensüüm, või kinaas, on eksopeptidaas, mis võimaldab angiotensiin I konverteerimist vasokonstriktor angiotensiin II-ks ning põhjustab ka vasodilaator bradükiniini degradatsiooni inaktiivseks heptapeptiidiks. AKE pärssimise tagajärjel väheneb angiotensiin II sisaldus plasmas, mis tingib plasma reniini aktiivsuse suurenemise (blokeerides reniini vabanemise negatiivse tagasiside) ja aldesterooni sekretsiooni vähenemise. Et AKE inaktiveerib bradükiniini, siis AKE inhibeerimine suurendab tsirkuleeriva ja paikse kallikreiin-kiniini süsteemi aktiivsust (ning põhjustab samuti prostaglandiini süsteemi aktiveerumise). On võimalik, et nimetatud mehhanism mõjutab ka AKE-inhibiitorite toimet (madaldab vererõhku) ja on osaliselt vastutav teatavate kõrvaltoimete eest.

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

Hüpertensioon:

Perindopriil toimib igas hüpertensiooni raskusastmes: kerge, mõõdukas, raskekujuline; täheldatud on süstoolse ja diastoolse vererõhu alanemist nii lamamis- kui ka püstiasendis.

Perindopriil vähendab perifeerset vaskulaarset resistentsust, mis toob endaga kaasa vererõhu alanemise. Tulemusena suureneb perifeerne verevool, kuid ei tõuse südame löögisagedus.

Verevool neerudes reeglina suureneb, kuid glomerulaarfiltratsioon jääb tavaliselt muutumatuks.

Antihüpertensiivne toime 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 järsult. Ravimile alluvatel patsientidel saavutatakse raviefekt kuu möödudes ja see kestab ilma ravimitolerantsuse tekketa.

Ravi katkestamisega ei kaasne tagasilöögi efekt.

Perindopriil vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

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

Abistav ravi tiasiidiga annab aditiivset tüüpi sünergia. Samuti vähendab AKE inhibiitorite ja tiasiidi kombineerimine hüperkaleemia riski.

Südamepuudulikkus:

<COVERSYL ja väljamõeldud nimed> vähendab südame tööd eel- ja järelkoormuse vähendamise kaudu.

Südamepuudulikkusega haigetega tehtud uuringud näitasid, et:

väheneb vasaku ja parema vatsakese täitumisrõhk,

väheneb kogu perifeerne vaskulaarne resistentsus,

suurenes südame minutimaht ja paranes südameindeks.

Võrdlevates uuringutes ei põhjustanud esmakordne 2 mg <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> manustamine kerge ja keskmise astmega südamepuudulikkusega patsientidel olulist vererõhu langust võrreldes platseeboga.

Stabiilse südame isheemiatõvega patsiendid:

EUROPA uuring oli multitsentriline, rahvusvaheline, randomiseeritud, topelt-pime, platseeboga kontrollitud kliiniline uuring, mis kestis 4 aastat.

Kaksteisttuhat kakssadaheksateist (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%-il olnud eelnev müokardiinfarkt ja/või tehtud pärgarterite revaskularisatsioon. Enamik patsiente sai uuringuravimit lisaks konventsionaalsele ravile, mille hulka kuulusid trombotsütide agregatsiooni inhibiitorid, vere lipiide alandavad ravimid ja beeta-adrenoblokaatorid.

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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast suukaudset manustamist imendub perindopriil kiiresti ning maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1 tunni jooksul. Biosaadavus on 65 kuni 70%. Umbes 20% kogu imendunud perindopriili kogusest muutub aktiivseks metaboliidiks perindopriilaadiks. Peale aktiivse perindopriilaadi on perindopriilil viis inaktiivset metaboliiti. Perindopriili poolväärtusaeg plasmas on 1 tund. Perindopriili maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 3 kuni 4 tunni jooksul.

Toit vähendab perindopriili muutumist perindopriilaadiks, sellest tulenevalt ka biosaadavust, seega tuleks <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> päevane annus manustada hommikuti enne sööki. Seundumata perindopriilaadi jaotusruumala on ligikaudu 0,2 l/kg. Plasmavalkudega seundumine on väike (perindopriilaadi siduvus AKE-ga on vähem kui 30%), kuid see oleneb kontsentratsioonist. Perindopriilaat eritub uriiniga ja konjugeerimata fraktsiooni poolväärtusaeg on umbes 3 kuni 5 tundi. Seundunud perindopriilaadi vabanemine angiotensiini konverteerivalt ensüümilt annab „efektiivse” eliminatsiooni poolväärtusaja 25 tundi; seetõttu saabub püsikontsentratsioon 4 päeva jooksul. Pärast korduvat manustamist ei ole perindopriili kumulatsiooni täheldatud.

Perindopriilaadi eritumine on vähenenud eakatel ning samuti südame- või neerupuudulikkusega haigetel. Neerupuudulikkuse puhul tuleks annuse suurus määrata olenevalt kahjustuse astmest (kreatiini kliirens).

Perindopriilaadi dialüüsi kliirens on 70 ml/min.

Tsirroosihaigetel on perindopriili kineetika muutunud: algmolekuli maksakliirens on vähenenud poole võrra. Moodustuva perindopriilaadi kogus ei ole siiski vähenenud ning seega ei tule ka annust kohendada (vaata ka lõiku 4.2 „Annustamine ja manustamisviis” ja 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kroonilise toksilisuse uuringutes suukaudsel manustamisel (rottidel ja ahvidel) olid märklaudorganiks neerud, kuid kahjustus oli pöörduv.

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

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes (rotid, hiired, küülikud ja ahvid) ei ilmnenud embrüotoksilisust või teratogeensust. Siiski on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kui ravimiklassi puhul kirjeldatud toksilisi toimeid lootele, mille tagajärjeks on loote surm ning kongenitaalne mõju nii näriliste kui ka küülikute loodete puhul. Täheldatud on neerukahjustusi ja suurenenud peri- ja postnataalset suremust.

Kartsinogeensust rottidel ja hiirtel pikaajalistes uuringutes ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

<[täidetakse kohapeal]>

6.2 Sobimatus

<[täidetakse kohapeal]>

6.3 Kõlblikkusaeg

<[täidetakse kohapeal]>

6.4 Säilitamise eritingimused

<[täidetakse kohapeal]>

Pakendi iseloomustus ja sisu

<[täidetakse kohapeal]>

6.6 Kasutamise- ja käsitlemisjuhend < ja hõvitamisejuhend>

<[täidetakse kohapeal]>

7. MÜÜGILOA HOIDJA

<[vaata Lisa I – täidetakse kohapeal]>

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

<[täidetakse kohapeal]>

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

<[täidetakse kohapeal]>

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

1. RAVIMIPREPARAADI NIMETUS

<COVERSYL ja väljamõeldud nimed (vaata Lisa I)>, <tugevus>, tabletid

<[vaata Lisa I – täidetakse kohapeal]>

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

<COVERSYL ja väljamõeldud nimed> 4 mg:

4 mg perindopriil tertbutüülamiini soola, mis on ekvivalentne 3,338 mg perindopriiliga

Iga tablett sisaldab:

4 mg perindopriil tertbutüülamiini soola, mis on ekvivalentne 3,338 mg perindopriiliga

<[täidetakse kohapeal]>

Abiained vt lõik 6.1.

3. RAVIMIVORM

Tabletid.

<[täidetakse kohapeal]>

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hüpertensioon:

Hüpertensiooni ravi

Südamepuudulikkus:

Süptomaatilise südamepuudulikkuse ravi

Stabiilne südame isheemiatõbi:

Müokardi infarkti ja/või revaskularisatsiooni anamneesi patsientidel südamega seotud haigestumiste riski vähendamiseks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

<COVERSYL ja väljamõeldud nimed> on soovitatav võtta üks kord päevas hommikuti enne sööki.

Annus tuleb määrata individuaalselt, arvestades patsiendi anamneesi (vaata 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”) ja vererõhu vastust.

Hüpertensioon:

<COVERSYL ja väljamõeldud nimed> võib kasutada monoteraapiana või kombinatsioonis teistesse klassidesse kuuluvate hüpertensioonivastaste ravimitega.

Soovituslik algannus on 4 mg üks kord ööpäevas hommikuti.

Patsientidel, kellel on tugevalt aktiveerunud reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteem (täpsemalt loetledes renovaskulaarne hüpertensioon, soola ja/või vedeliku puudus, südamepuudulikkus või raske hüpertensioon), võib pärast esimese annuse võtmist vererõhk tugevalt langeda. Selliste patsientide puhul on soovituslik algannus 2 mg ning ravi tuleks alustada arstliku järelevalve all.

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

<COVERSYL ja väljamõeldud nimed> ravi alustades võib ilmnedä sümptomaatiline hüpotensioon; see on tõenäolisem patsientide puhul, kes saavad samal ajal diureetilist ravi. Selliste patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik, sest neil võib olla soola ja/või vedeliku puudus. Võimaluse korral tuleks 2 kuni 3 päeva enne <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> ravi alustamist katkestada diureetikumide võtmine (vaata lõik 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”).

Patsientidel, kelle diureetilist ravi pole võimalik katkestada, tuleks <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> ravi alustada annusega 2 mg. Tuleks jälgida renaalset kliirensit ja plasma kaaliumisisaldust. Edasised <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> annused tuleb määrata vastavalt vererõhule. Vajaduse korral võib jätkata diureetikumide manustamist. Vanemaealiste patsientide puhul peaks algannus olema 2 mg, seda võib pärast kuu ajalist kasutamist järk-järgult suurendada 4 mg-ni ning vajaduse korral, sõltuvalt renaalsest kliirensist (vaata allolevat tabelit), edasi 8 mg-ni.

Sümptomaatiline südamepuudulikkus:

<COVERSYL ja väljamõeldud nimed> manustatakse tavaliselt kombinatsioonis kaaliumit mittesäästva diureetikumiga ja/või digoksiiniga ja/või beeta-adrenoblokaatoriga; manustamist on soovitatav alustada hoolika meditsiinilise järelvalve all algannusega 2 mg hommikuti. Annust võib (kui patsient talub) vajadusel suurendada 2 mg kaupa mitte vähem kui 2-nädalase intervalli järel kuni 4 mg-ni. Annuse kohandamine peaks põhinema patsiendi individuaalsel kliinilisel vastusel. Raske südamepuudulikkusega ja teiste kõrge riskiga patsientide puhul (neerukahjustusega patsiendid ja patsiendid, kellel on kalduvus elektrolüütide häiretele, samuti patsiendid, kes saavad samaaegselt diureetikume ja/või vasodileerivaid aineid) peaks ravi alustamine toimuma hoolika järelvalve all. Suure sümptomaatilise hüpotensiooni riskiga patsientidel, nt soolavaeguse (koos või ilma hüponatreemiaga) või hüpovoleemiaga patsiendid või need, kes saavad tugevat diureetilist ravi, tuleks need haigusnähud enne <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> ravi algust kõrvaldada. <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> kasutamise korral tuleks nii enne kui ka pärast ravi jälgida hoolikalt vererõhku, neerufunktsiooni ja plasma kaaliumisisaldust (vaata lõiku 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”).

Stabiilne südame isheemiatõbi:

Ravi alguses tuleks <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> võtta 4 mg ööpäevas hommikuti kahe esimese nädala jooksul ja siis võib sõltuvalt neerufunktsioonist ning eeldusel, et 4 mg-se annust talutakse hästi, suurendada annust 8 mg-ni ööpäevas.

Vanemaealised patsiendid peaksid saama ravi annuses 2 mg ööpäevas esimesel nädalal ja 4 mg päevas teisel nädalal enne, kui annust suurendatakse kuni 8 mg lähtuvalt neerufunktsioonist (vt Tabel 1 „annuse kohandamine neerukahjustuse korral”). Annust peaks suurendama ainult juhul, kui eelmist väiksemat annust on hästi talutud.

Annuse kohandamine neerukahjustuse korral:

Neerukahjustusega haigete puhul tuleb annust kohandada lähtuvalt kreatiniini kliirensist (vt allolevat tabelit 1).

Tabel 1: annuse kohaldamine neerukahjustuse korral

Kreatiniini kliirens (ml/min) Soovituslik annus

$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg päevas
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg päevas
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg üle päeva
Hemodialüüsi saavad haiged *	
$Cl_{CR} \geq 15$	2 mg dialüüsi päeval

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

Annuse kohaldamine maksakahjustuse korral:

Maksakahjustusega haigete puhul ei ole vaja annust kohaldada (vaata lõike 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel” ja 5.2 „Farmakokineetilised omadused”).

Kasutamine lastel:

Laste puhul ei ole kasutamise efektiivsust ja ohutust uuritud. Seega ei soovitata seda ravimit lastel kasutada.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus perindopriili, ravimi ükskõik millise abiaine või teiste AKE inhibiitorite suhtes;
- Varasemal AKE inhibiitori ravil tekkinud angioödeem;
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem;
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vaata 4.6 „Rasedus ja imetamine”).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Stabiilne südame isheemiatõbi:

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

Hüpotensioon:

AKE inhibiitorid võivad põhjustada ülemäära vererõhu langust. Sümptomaatiline hüpotensioon ilmneb kõrgvereõhuhaigetel harva ja on tõenäolisem patsientidel, kellel on diureetikumiravist, soolavabast dieedist, dialüüsist, kõhulahtisusest või oksendamisest tekkinud vedelikuvaegus, või kellel on raske reniin-sõltuv hüpertensioon (vaata lõike 4.5 „Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed” ja 4.8 „Kõrvaltoimed”). Sümptomaatilist hüpotensiooni on täheldatud raske südamepuudulikkusega patsientide puhul, kellel kaasneb (või ei kaasne) neerupuudulikkus. Sagedamini on seda täheldatud raske südamekahjustusega haigete, kes saavad suurtes annustes lingudiureetikume, kellel on hüponatreemia või raske neerukahjustus. Patsientide, kellel on kõrgendatud sümptomaatilise hüpotensiooni risk, tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise järelvalve all (vaata 4.2 „Annustamine ja manustamisviis” ja 4.8 „Kõrvaltoimed”). Sama kehtib ka patsientide kohta, kellel on südame isheemiatõbi või tserebrovaskulaarsed häired ning kellel ülemäärane vererõhu langus võiks kaasa tuua müokardi infarkti või ajuinsuldi. Samuti on sümptomaatilist hüpotensiooni täheldatud haigetel, kellel on pärgarterite kahjustus koos hüpotensiooniga (või ilma). Vererõhu langedes tuleb haige asetada selili lamama, vajadusel tuleks manustada intravenoosselt füsioloogilist lahust. Hüpotensiooni ilmnemine ei välista edasist ravimi manustamist, mida võib raskusteta manustada pärast veremahu suurendamist, kui vererõhk on tõusnud. Mõningate patsientide puhul, kellel on kongestiivne südamepuudulikkus või madal vererõhk, on pärast <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> manustamist täheldatud vererõhu alanemist. Selline mõju on ettearvav ja ei ole tavaliselt ravi katkestamise põhjus. Kui hüpotensioon muutub sümptomaatiliseks, tuleks vähendada <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> annust või vajadusel lõpetada selle kasutamine.

Aordiklapi ja mitraalklapi stenoos/hüpertroofiline kardiomüopaatia:

Nagu teistegi AKE inhibiitorite puhul, peaks <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> kasutama ettevaatusega mitraalklapi stenoosi ja vasaku vatsakese väljavoolu takistuse korral, nagu seda on näiteks aordiklapi stenoos või hüpertroofiline kardiomüopaatia.

Neerukahjustus:

Neerupuudulikkuse korral (kreatiniini kliirens < 60 ml/min) tuleks algne perindopriili annus määrata vastavalt patsiendi kreatiniini kliirensile (vaata 4.2 „Annustamine ja manustamisviis”) ja pärast kohaldada seda vastavalt patsiendi reaktsioonile ravimi suhtes. Selliste patsientide puhul tuleks pidevalt jälgida nende kaaliumi ja kreatiniini sisaldust seerumis (vaata 4.8 „Kõrvaltoimed”). Sümptomaatilise südamepuudulikkusega patsientidel AKE inhibiitorite ravi alustamisel tekkinud hüpotensioon võib põhjustada neerukahjustuse süvenemist. Sellistel puhkudel on kirjeldatud ägedat neerupuudulikkust, mis tavaliselt on pöörduv.

Mõnedel kahepoolse neeruarteri stenoosiga, või ainsa neeru puhul ühepoolse neeruarteri stenoosiga patsientidel, keda on ravitud AKE inhibiitoritega, on tõusnud urea ja kreatiini sisaldus veres. Tavaliselt taandub see ravi lõpetades. Eriti omane on see neerupuudulikkusega haigetele. Kui sinna lisandub ka renovaskulaarne hüpertensioon, on suurem risk tõsiseks hüpotensiooniks ja

neerupuudulikkuseks. Selliste haigete ravi tuleks alustada väikeste doosidega meditsiinilise järelvalve all. Et diureetikumide ravi on sellise seisundi puhul välistatud, tuleks selle võtmine lõpetada ning <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> ravi esimeste nädalate jooksul tuleks jälgida neerufunktsiooni. Mõnedel hüpertensiooni haigetel, kellel pole varem ilmnenud renovaskulaarset haigust, on suurenenud vere urea ja kreatiniini sisaldus (tavaliselt nõrk ja mööduv), eriti juhul kui <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> on antud koos diureetikumidega. See on enam tõenäoline varasema neerukahjustusega patsientidel. Sellisel puhul tuleks vähendada annust ja/või lõpetada diureetikumide ja/või <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> kasutamine.

Hemodialüüsi saavad haiged:

Anafülaktilistest reaktsioonidest on teatatud patsientidel, kes on saanud dialüüsi *high-flux* membraane kasutava dialüsaatoriga ning keda on samal ajal ravitud AKE inhibiitoriga. Selliste patsientide puhul peaks kaaluma teistsugust tüüpi dialüüsimeembraane või teise klassi kuuluva antihüpertensiivse aine kasutamist.

Neeru siirdamine:

Puuduvad kogemused <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> kasutamise kohta patsientide, kellel on olnud hiljuti neerusiirdamine.

Ülitundlikkus/angioödeem:

AKE inhibiitoriga, kaasa arvatud <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> ravitud patsientidel on harva täheldatud näo, jsemete, huulte, limaskestast, keele, kõri ja/või kurgu angioödeemi (vaata 4.8 „Kõrvaltoimed”). See võib ravi käigus ilmuda ükskõik millisel ajal. Sellistel puhkudel tuleks <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> kasutamine kohe lõpetada ja alustada jälgimist, mida tuleks jätkata kuni sümptomite täieliku taandumiseni. Juhtudel, kus paistetus piirdus näo ja huultega, paranes seisund üldiselt ilma ravita. Sümptomite leevendamisel võib kasutada ka antihistamiine.

Kõritursega seotud angioödeem võib osutada fataalseks. Kui angioödeem on levinud keelele, häälepilu piirkonda või kõrile (kohtadesse kus see saab tekitada hingamisteede sulgust), tuleks viivitamatult rakendada esmaabi. Esmaabi võib hõlmata ka adrenaliinilahuse manustamist ja/või patsiendi hingamisteede vabana hoidmist. Patsient tuleks hospitaliseerida ja jälgida teda kuni sümptomid on täielikult ja püsivalt taandunud.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid põhjustavad angioödeemi enam mustanahalistel patsientidel kui teistel.

Patsientidel, kellel on varem olnud angioödeemi, mis ei ole seotud AKE inhibiitori manustamisega, on AKE inhibiitorit tarvitades suurem oht angioödeemi tekkeks (vaata 4.3 „Vastunäidustused”).

Anafülaktiline reaktsioon *LDL-afereesi ajal*:

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

Anafülaktiline reaktsioon desensibiliseeriva ravi ajal:

Patsientidel, kes on desensibiliseeriva ravi ajal (nt kiletiivaliste mürgiga) kasutanud AKE inhibiitoreid, on olnud anafülaktilist reaktsiooni. Nendel patsientidel hoiti taolise reaktsiooni esilekerkimine mõneajalise AKE inhibiitori kasutamise katkestamisega ära, kuid see kerkis taas esile mõlema ravimeetodi uuesti kombineerimisel.

Maksapuudulikkus:

Harvadel juhtudel on AKE inhibiitorite kasutamisel täheldatud sündroomi, mis algab kolestaatilise ikterusega ja viib fulminantse maksanekroosi tekkeni ning (mõnikord) surmani. Taolise sündroomi mehhanism on seni ebaselge. Kui tekib ikterus või maksaensüümide oluline suurenemine, tuleb ravi AKE inhibiitoriga lõpetada ning patsient peab jääma arstliku järelvalve alla (4.8 „Kõrvaltoimed”).

Neutropeenia/agranulotsütoos/trombotsütopeenia/aneemia:

AKE inhibiitorit saavatel patsientidel on teatatud neutropeeniast/agranulotsütoosist, trombotsütopeeniast ja aneemiast. Patsientidel, kellel on normaalne neerufunktsioon ja pole muid komplitseerivaid faktoreid, tekib neutropeenia harva. Kollageenhaigusi põdevate patsientide,

immuunreaktsiooni pärssivat ravi, allopurinooli või prokaiinamiidi ravi saavate patsientide, või nende kõigi kombinatsiooniga patsientide puhul (eriti kui sinna juurde lisandub neerukahjustus) tuleks perindopriili kasutada äärmiselt ettevaatlikult. Mõnedel sellistel patsientidel on tekkinud tõsised infektsioonid, mis mõnel juhul ei allunud antibiootilisele ravile. Kui sellised patsiendid saavad perindopriili, tuleks jälgida nende vere valgeliblede hulka ja patsiente peaks instrueerima teatama igast infektsioonile viitavast märgist.

Rass:

AKE inhibiitorid põhjustavad angioödeemi enam mustanahalistel patsientidel kui teistel. Nagu kõigi teistegi AKE inhibiitorite puhul, võib perindopriili vererõhku alandav mõju olla mustanahaliste juures väiksem kui teistel. Võimalikuks põhjuseks on ilmselt mustanahaliste hüpertensiooni haigete populatsioonis suurem madal reniinitase.

Kõha:

AKE inhibiitori kasutamisel on täheldatud kõha. Tüüpiliselt on kõha mitteproduktiivne ja püsiv ning kaob pärast ravi katkestamist. AKE inhibiitorist põhjustatud kõha tuleks eristada tavapärase kõha diferentsiaaldiagnoosil.

Kirurgia/anesteesia:

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

Hüperkaleemia:

AKE inhibiitori (kaasa arvatud perindopriili) ravi saavatel patsientidel on märgatud seerumis kaaliumisisalduse tõusu. Hüperkaleemia tekkimise oht on nendel patsientidel, kellel on neerupuudulikkus, kontrollimatu *diabetes mellitus*, või nendel, kes kasutavad samaaegselt kaaliumisäästvaid diureetikume, kaaliumilisandeid või kaaliumisisaldavaid soolaasendajaid; või nendel patsientidel, kes kasutavad vere kaaliumisisalduse tõusuga seotud ravimeid (nt hepariin). Kui nimetatud aineid peab siiski koos kasutama, tuleb korduvalt kontrollida vere kaaliumisisaldust.

Diabeedihaiged:

Diabeedihaigete, kes kasutavad suukaudseid diabeediravimeid või insuliini, tuleks AKE inhibiitori kasutamise esimesel kuul jälgida glükoosisisaldust (vaata 4.5 „Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed”, diabeedi ravimid).

Liitium:

Liitiumi ja perindopriili kombineerimist üldiselt ei soovitata (vaata 4.5 „Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed”).

Kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid või kaaliumisisaldavad soolaasendajad:

Kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumiasendajate või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate ja perindopriili kombineerimist üldiselt ei soovitata (vaata 4.5 „Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed”).

Rasedus ja imetamine:

(Vaata lõiku 4.3 „Vastunäidustused” ja lõiku 4.6 „Rasedus ja imetamine”).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Diureetikumid:

Diureetikume kasutavad patsiendid, eriti need, kellel on soola ja/või vedeliku puudus, võivad pärast AKE inhibiitori ravi alustamist kogeda järsku vererõhu langust. Hüpotensiooni võimalikku ilmnemist võib vähendada katkestades diureetilise ravi, suurendades vedeliku või soola manustamist enne perindopriili ravi algust väikeste, aeglaselt suurenevate annustega.

Kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid või kaaliumisisaldavad soolaasendajad:

Kuigi vere kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normaalsetesse piiridesse, võib mõne perindopriili ravi saava patsiendi puhul ilmned hüperkaleemiat. Kaaliumisäästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamteren või amilorid), kaaliumipreparaadid, või kaaliumisisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada märkimisväärse vere kaaliumisisalduse tõusu. Seega ei ole perindopriili kasutamine koos ülalmainitud ravimitega soovitatav (vaata lõiku 4.4). Kui samaaegne kasutus hüperkaleemia tõttu on siiski vajalik, tuleks sellise kombinatsiooni juures olla ettevaatlik ja jälgida pidevalt vere kaaliumisisaldust.

Liitium

Liitiumi ja AKE inhibiitorite samaaegne kasutus on põhjustanud vere liitiumi kontsentratsiooni ja toksilisuse suurenemise. Tiasiiddiureetikumide samaaegne kasutus võib suurendada liitiumi mürgistuse ohtu ja suurendada veelgi AKE inhibiitoritest tingitud suurenenud liitiumi mürgistuse ohtu. Perindopriili ja liitiumi samaaegne kasutus ei ole soovitatav. Kui taoline kombinatsioon on vajalik, tuleks hoolikalt jälgida liitiumisisaldust veres (vaata lõiku 4.4).

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (NSAIDs) sh atsetüülsalitsüülhappe annuses ≥ 3 g/päevas:

Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamine võib vähendada AKE inhibiitorite hüpertensiooni vastast mõju. Peale selle võivad mittesteroidsed põletikuvastased ravimid ja AKE inhibiitorid suurendada kaaliumisisaldust veres ja põhjustada neerufunktsiooni halvenemist. Sellised toimed on tavaliselt pöörduvad. Harva võib ilmned äge neerupuudulikkus, eriti patsientidel, kellel on kahjustatud neerufunktsioon ning samuti eakatel või dehüdratsiooni all kannatavatel haigetel.

Hüpertensioonivastased ained ja vasodilataatorid:

Nende ainete samaaegne kasutus võib suurendada perindopriili hüpotensiivseid mõjusid. Nitroglütseriini ja teiste nitraatide või teiste vasodilataatorite samaaegne kasutus võib alandada vererõhku.

Diabeedivastased ravimid:

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et AKE inhibiitorite ja diabeedi ravimite (insuliinid, suukaudsed hüperglükeemia ravimid) samaaegne kasutamine võib põhjustada kiiremat vereglükoosi taseme alanemist ja hüperglükeemia riski. Taolise nähtuse ilmnemine on kõige tõenäolisem kombineeritud ravi esimestel nädalatel ja neerukahjustusega patsientidel.

Atsetüülsalitsüülhappe, trombolüütilised ained, beeta-adrenoblokaatorid:

PERINDOPRIILI VÕIB KASUTADA SAMAAEGSELT ATSETÜÜLSALITSÜÜLHAPPEGA (KUI SEDA KAUSTATAKSE TROMBOLÜÜTIKUMINA), TROMBOLÜÜTILISTE RAVIMITEGA, BEETA-ADRENOBLOKAATORITEGA JA/VÕI NITRAATIDEGA.

Tritsüklilised antidepressandid/antipsühhootilised preparaadid/anesteetikumid:

Teatud anesteetiliste ravimite, tritsükliliste antidepressantide ja antipsühhootiliste preparaatide ning AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine võib alandada vererõhku (vaata lõiku 4.4).

Sümpatomimeetilised ained:

Sümpatomimeetilised ained võivad vähendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivseid mõjusid.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus:

<COVERSYL ja väljamõeldud nimed> ei tohiks kasutada raseduse esimesel trimestril. Kui planeeritakse rasedust või rasedus on avastatud, tuleks niipea kui võimalik rakendada alternatiivset ravi. Inimestel ei ole tehtud kontrollitud uuringuid AKE inhibiitoritega, kuid piiratud arvul juhtudel, kui esimesel trimestril on olnud kokkupuude AKE inhibiitoriga, ei ole ilmnenu allpool kirjeldatud inimese fetotoksilisuse juures kinnitatud väärarenguid.

Raseduse teisel ja kolmandal trimestril on perindopriil vastunäidustatud.

AKE inhibiitorite kasutus raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal võib teadaolevalt põhjustada fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, oligohüdramnion, koljuluude luustumise peetumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkust, hüpotensiooni, hüperkaleemiat) (vaata 5.3 „Prekliinilised ohutusandmed”).

Kui raseduse teisel trimestril on kasutatud perindopriili, soovatakse ultraheliga kontrollida neerufunktsiooni ja koljut.

Imetamine:

Pole teada, kas perindopriil eritub inimese rinnapiima. Seetõttu pole rinnaga toitmise ajal soovitatav <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Autot juhtides või masinatega töötades tuleks arvestada, et vahetevahel võib esineda pearinglust või ebakindlust.

4.8 Kõrvaltoimed

Perindopriili kasutamisel on ilmenenud järgmised kõrvaltoimed, mis on järjestatud sageduse alusel:

Väga sage (>1/10); sage (>1/100, <1/10); aeg-ajalt (>1/1000, <1/100); harv (>1/10000, <1/1000); väga harv (<1/10000), siia hulka on arvatud üksikjuhud.

Psühhiaatrilised häired:

Aeg-ajalt: meeleolu- või unehäired

Närvisüsteemi häired:

Sage: peavalu, pearinglus, vertiigo, paresteesia

Väga harv: segasus

Silma kahjustused:

Sage: nägemishäired

Kõrva ja labürindi kahjustused:

Sage: tinnitus

Südame ja vaskulaarsed häired:

Sage: hüpotensioon ja hüpotensiooniga seotud nähud

Väga harv: arütmia, stenokardia, müokardiinfarkt ja insult, mis võivad kõrge riskifactoriga patsientide puhul olla sekundaarsed sügavale hüpotensioonile (vaata lõiku 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”).

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 (vaata lõiku 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”).

Naha ja nahaaluse koe kahjustused:

Sage: lööve, kihelus

Aeg-ajalt: näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, häälepilu piirkonna ja/või kõri angioödeem, nõgestõbi (vaata lõiku 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”).

Väga harv: multiformne erüteem

Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused:

Sage: lihaskrambid

Neerude ja kuseteede häired:

Aeg-ajalt: neerupuudulikkus

Väga harv: äge neerupuudulikkus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

Aeg-ajalt: impotentsus

Üldised häired:

Sage: astenia

Aeg-ajalt: higistamine

Vere ja lümfisüsteemi häired:

Hemoglobiini ja hematokriti madal tase, trombotsütopeenia, leukopeenia/neutropeenia, agranulotsütoos või pantsütopeenia juhtumeid on teatatud väga harva. Kaasasündinud glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaas (G6PD) puudulikkusega patsientide puhul on täheldatud hemolüütilist aneemiat ehk punaliblelahustulikkust aneemiat (vaata lõiku 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”).

Uuringud:

Tekkida võivad vere urea ja plasma kreatiini tõus, hüperkaleemia (ravimi katkestamisel taastuv), eriti juhul kui on neerupuudulikkus, tõsine südamepuudulikkus ja renovaskulaarne hüpertensioon. Harva on täheldatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist ja bilirubiini tõusu.

Kliinilised katsed:

Juhuslikult valitud perioodil, EUROPA uuringus peeti arvestust vaid tõsiste kõrvaltoimete üle. Tõsised kõrvaltoimed ilmnemiseid vaid vähestel patsientidel: 16 (0,3%) patsiendil 6122-st perindopriili saanutest ja 12 (0,2%) patsiendil 6107-st platseebo 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).

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta inimestel on vähe andmeid. AKE inhibiitorite üleannustamisega seotud sümptomid võivad olla hüpotensioon, tsirkulatoorne šokk, elektrolüütide nihked, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, trahhükardia, palpitatsioonid, bradükardia, pearinglus, ärevus ja köha.

Üleannustamise soovituslik ravi on intravenoosne infusioon füsioloogilise lahusega. Hüpotensiooni ilmnedes tuleks patsient panna küliliasendisse. Võimalusel võib kaaluda angiotensiin II-ga ja/või katehoolamiinide infusiooni. Perindopriili eemaldamiseks üldisest vereringest võib kasutada ka hemodialüüsi (vaata lõiku 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”, Hemodialüüsi ravi saavad patsiendid). Ravile raskesti alluva bradükardia korral võib kaaluda südamestimulaatori kasutamist. Pidevalt peaks jälgima elulisi näitajaid, seerumi elektrolüütide ja kreatiniini kontsentratsiooni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmadünaamilised omadused

ATC-kood: C09A A04

Perindopriil inhibeerib ensüümi, mis konverteerib angiotensiin I angiotensiin II-ks (angiotensiini konverteeriv süsteem AKE). Konverteeriv ensüüm, või kinaas, on eksopeptidaas, mis võimaldab angiotensiin I konverteerimist vasokonstriktor angiotensiin II-ks ning põhjustab ka vasodilaator bradükiniini degradatsiooni inaktiivseks heptapeptiidiks. AKE pärssimise tagajärjel väheneb angiotensiin II sisaldus plasmas, mis tingib plasma reniini aktiivsuse suurenemise (blokeerides reniini vabanemise negatiivse tagasiside) ja aldesterooni sekretsiooni vähenemise. Et AKE inaktiveerib bradükiniini, siis AKE inhibeerimine suurendab tsirkuleeriva ja paikse kallikreiin-kiniini süsteemi aktiivsust (ning põhjustab samuti prostaglandiini süsteemi aktiveerumise). On võimalik, et nimetatud mehhanism mõjutab ka AKE-inhibiitorite toimet (madaldab vererõhku) ja on osaliselt vastutav teatavate kõrvaltoimete eest.

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

Hüpertensioon:

Perindopriil toimib igas hüpertensiooni raskusastmes: kerge, mõõdukas, raskekujuline; täheldatud on süstoolse ja diastoolse vererõhu alanemist nii lamamis- kui ka püstiasendis.

Perindopriil vähendab perifeerset vaskulaarset resistentsust, mis toob endaga kaasa vererõhu alanemise. Tulemusena suureneb perifeerne verevool, kuid ei tõuse südame löögisagedus.

Verevool neerudes reeglina suureneb, kuid glomerulaarfiltratsioon jääb tavaliselt muutumatuks.

Antihüpertensiivne toime 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 järsult. Ravimile alluvatel patsientidel saavutatakse raviefekt kuu möödudes ja see kestab ilma ravimitolerantsuse tekketa.

Ravi katkestamisega ei kaasne tagasilöögi efekt.

Perindopriil vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

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

Abistav ravi tiasiidiga annab aditiivset tüüpi sünergia. Samuti vähendab AKE inhibiitorite ja tiasiidi kombineerimine hüperkaleemia riski.

Südamepuudulikkus:

<COVERSYL ja väljamõeldud nimed> vähendab südame tööd eel- ja järelkoormuse vähendamise kaudu.

Südamepuudulikkusega haigetega tehtud uuringud näitasid, et:

vähenes vasaku ja parema vatsakese täitumisrõhk,

vähenes kogu perifeerne vaskulaarne resistentsus,

suurenes südame minutimaht ja paranes südameindeks.

Võrdlevates uuringutes ei põhjustanud esmakordne 2 mg <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> manustamine kerge ja keskmise astmega südamepuudulikkusega patsientidel olulist vererõhu langust võrreldes platseeboga.

Stabiilse südame isheemiatõvega patsiendid:

EUROPA uuring oli multitsentriline, rahvusvaheline, randomiseeritud, topelt-pime, platseeboga kontrollitud kliiniline uuring, mis kestis 4 aastat.

Kakstest 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%-il olnud eelnev müokardiinfarkt ja/või tehtud pärgarterite revaskularisatsioon. Enamik patsiente sai uuringuravimit lisaks konventsionaalsele ravile, mille hulka kuulusid trombotsütide agregatsiooni inhibiitorid, vere lipiide alandavad ravimid ja beeta-adrenoblokaatorid.

Peamine efektiivsuse hindamise kriteerium oli kombinatsioon kardiovaskulaarsest suremusest, mitteeluohlikust müokardiinfarktist ja/või edukalt ravitud südameseiskusest. Perindopriili ravi annusega 8 mg ööpäevase 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] – $p<0,001$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Umbes 20% kogu imendunud perindopriili kogusest muutub aktiivseks metaboliidiks

perindopriilaadiks. Peale aktiivse perindopriilaadi on perindopriilil viis inaktiivset metaboliiti.

Perindopriili poolväärtusaeg plasmas on 1 tund. Perindopriili maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 3 kuni 4 tunni jooksul.

Toit vähendab perindopriili muutumist perindopriilaadiks, sellest tulenevalt ka biosaadavust, seega tuleks <COVERSYL ja väljamõeldud nimed> päevane annus manustada hommikuti enne sööki.

Seondumata perindopriilaadi jaotusruumala on ligikaudu 0,2 l/kg. Plasmavalkudega seondumine on väike (perindopriilaadi siduvus AKE-ga on vähem kui 30%), kuid see oleneb kontsentratsioonist.

Perindopriilaat eritub uriiniga ja konjugeerimata fraktsiooni poolväärtusaeg on umbes 3 kuni 5 tundi.

Seondunud perindopriilaadi vabanemine angiotensiini konverteerivalt ensüümilt annab „efektiivse” eliminatsiooni poolväärtusaja 25 tundi; seetõttu saabub püsikontsentratsioon 4 päeva jooksul.

Pärast korduvat manustamist ei ole perindopriili kumulatsiooni täheldatud.

Perindopriilaadi eritumine on vähenenud eakatel ning samuti südame- või neerukahjustustega haigetel.

Neerupuudulikkuse puhul tuleks annuse suurus määrata olenevalt kahjustuse astmest (kreatiniini kliirens).

Perindopriilaadi dialüüsi kliirens on 70 ml/min.

Tsirroosihaigetel on perindopriili kineetika muutunud: algmolekuli maksakliirens on vähenenud poole võrra. Moodustuva perindopriilaadi kogus ei ole siiski vähenenud ning seega ei tule ka annust kohendada (vaata ka lõiku 4.2 „Annustamine ja manustamisviis” ja 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kroonilise toksilisuse uuringutes suukaudsel manustamisel (rottidel ja ahvidel) olid märklaudorganiks neerud, kuid kahjustus oli pöörduv.

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

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes (rotid, hiired, küülikud ja ahvid) ei ilmnenud embrüotoksilisust või teratogeensust. Siiski on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kui ravimiklassi puhul kirjeldatud toksilisi toimeid lootele, mille tagajärjeks on loote surm ning kongenitaalne mõju nii näriliste kui ka küülikute loodete puhul. Täheldatud on neerukahjustusi ja suurenenud peri- ja postnataalset suremust.

Kartsinogeensust rottidel ja hiirtel pikaajalistes uuringutes ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

<[täidetakse kohapeal]>

6.2 Sobimatus

<[täidetakse kohapeal]>

6.3 Kõlblikkusaeg

<[täidetakse kohapeal]>

6.4 Säilitamise eritingimused

<[täidetakse kohapeal]>

Pakendi iseloomustus ja sisu

<[täidetakse kohapeal]>

6.6 Kasutamise- ja käsitlemisjuhend < ja hõvitamisejuhend>

<[täidetakse kohapeal]>

7. MÜÜGILOA HOIDJA

<[vaata Lisa I – täidetakse kohapeal]>

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

<[täidetakse kohapeal]>

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

<[täidetakse kohapeal]>

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV