RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Stopress, 8 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

INN. *Perindoprilum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged ümmargused siledad tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon.

Sümptomaatiline südamepuudulikkus.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Hüpertensioon
Perindopriili võib kasutada monoteraapiana või kombinatsioonis teistesse klassidesse kuuluvate hüpertensioonivastaste ravimitega.
Soovitatav algannus on 4 mg manustatuna üks kord ööpäevas hommikuti.
Patsientidel, kellel on tugevalt aktiveerunud reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteem (eriti renovaskulaarne hüpertensioon, soola- ja/või vedelikupuudus, südamepuudulikkus või raske hüpertensioon), võib pärast esimese annuse võtmist vererõhk liigselt langeda. Sellistele patsientidele soovitatakse algannust 2 mg ning ravi tuleks alustada arstliku järelevalve all.
Pärast kuuajalist ravi võib annust suurendada 8 mg-ni üks kord ööpäevas.

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

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

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

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

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

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

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

Stabiilne südame isheemiatõbi
Perindopriilravi tuleb sisse juhatada annusega 4 mg üks kord ööpäevas kahe nädala jooksul, seejärel võib sõltuvalt neerufunktsioonist ning eeldusel, et 4 mg annust talutakse hästi, annust suurendada 8 mg-ni üks kord ööpäevas.
Eakad patsiendid peaksid saama 2 mg üks kord ööpäevas esimesel nädalal, seejärel järgmisel nädalal 4 mg üks kord ööpäevas, enne kui annust suurendatakse kuni 8 mg-ni üks kord ööpäevas sõltuvalt neerufunktsioonist (vt tabel 1 „Annuse kohandamine neerukahjustuse korral”). Annust tuleb suurendada ainult juhul, kui eelmist väiksemat annust talutakse hästi.

Patsientide erirühmad:

Neerukahjustusega patsiendid
Neerukahjustusega patsientidel tuleb annust kohandada lähtuvalt kreatiniini kliirensist, nagu on toodud allpoololevas tabelis 1:

Tabel 1: Annuse kohandamine neerukahjustuse korral

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

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

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

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

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

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus perindopriili, lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete või teiste AKE inhibiitorite suhtes.
- Anamneesis angioödeem, mis oli seotud eelneva AKE inhibiitori raviga.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Samaaegne kasutamine aliskireeniga patsientidel, kellel on suhkurtõbi või neerukahjustus (GFR < 60 ml/min/1,73m^2) (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

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

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

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

Aordi- ja mitraalklapi stenoos/hüpertroofiline kardiomüopaatia
Nagu teistegi AKE inhibiitorite puhul, tuleb perindopriili kasutada ettevaatusega mitraalklapi stenoosi ja vasaku vatsakese väljavoolu takistusega, nagu aordiklapi stenoosi või hüpertroofilise kardiomüopaatiaga patsientidel.

Neerukahjustus
Neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens < 60 ml/min) tuleks esialgne perindopriili annus kohandada vastavalt patsiendi kreatiniini kliirensile (vt lõik 4.2) ja seejärel kohandada seda vastavalt patsiendi ravivastusele. Nendel patsientidel on rutiinne seerumi kaaliumi ja kreatiniini sisalduse jälgimine osa arsti tavapraktikast (vt lõik 4.8).

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

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

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

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

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

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

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

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

AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel on harva teatatud intestinaalsest angioödeemist. Neil patsientidel esines kõhuvalu (koos iivelduse või oksendamisega või ilma); mõnedel juhtudel ei olnud enne tekkinud näo angioödeemi ning C-1 esteraasi tasemed olid normaalsed. Angioödeem diagnoositi protseduuri käigus, sh kõhuõõne KT uuringu või ultraheli või operatsiooni ajal ning sümptomid

taandusid pärast AKE inhibiitori ärajätmist. AKE inhibiitoreid kasutavate patsientide puhul tuleb kõhuvalu diferentsiaaldiagnostikas arvestada ka võimaliku intestinaalse angioödeemiga.

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

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

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

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

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

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

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

Hüperkaleemia
Mõnedel AKE inhibiitori-, sh perindopriilravi saanud patsientidel on täheldatud plasma kaaliumisisalduse tõusu. Hüperkaleemia riskitegurid on olemas nendel patsientidel, kellel on neerupuudulikkus, neerufunktsiooni halvenemine, kõrge vanus (> 70 aasta), *diabetes mellitus* või kaasnevad seisundid, eeskätt dehüdratsioon, akuutne südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos ja kui samaaegselt kasutatakse kaaliumisäästvaid diureetikume (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamtereen või amiloriid), kaaliumilisandeid või kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid; või nendel patsientidel, kes kasutavad ravimeid, mida seostatakse seerumi kaaliumisisalduse tõusuga (nt hepariin). Kaaliumilisandite, kaaliumisäästvate diureetikumide või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate kasutamine võib viia seerumi kaaliumisisalduse märkimisväärse tõusuni eeskätt neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Hüperkaleemia võib põhjustada tõsiseid, mõnikord surmaga lõppevaid arütmiaid. Kui eespool mainitud ainete samaaegset kasutamist peetakse siiski sobivaks, tuleb seda teha ettevaatusega ning soovitatav on seerumi kaaliumisisaldust tihti kontrollida (vt lõik 4.5).

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

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

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

Reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi (RAAS) topeltblokaad
On teatatud hüpotensioonist, sünkoobist, insuldist, hüperkaleemiast ning neerufunktsiooni muutustest (sh akuutsest neerupuudulikkusest) tundlikel patsientidel, eeskätt RAA süsteemi mõjutavate ravimite kombineerimisel. Seetõttu ei ole soovitatav kasutada reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi topeltblokaadi, mis saadakse, kui angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit (AKEI) kombineeritakse angiotensiin II retseptori blokaatoriga (ARB) või aliskireeniga.
Suhkurtõvega või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73m^2) patsientidele on kombinatsioon aliskireeniga vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)
Aliskireen
Suhkurtõvega või neerukahjustusega patsientidel suureneb risk hüperkaleemia tekkeks, neerufunktsiooni halvenemiseks ning suurenevad kardiovaskulaarne haigestumus ja suremus.

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4)
Aliskireen

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

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

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

Kaaliumisäästvad diureetikumid (nt triamtereen, amiloriid), kaaliumisoolad
Hüperkaleemia (potentsiaalselt surmaga lõppev), eeskätt seoses neerukahjustusega (aditiivsed hüperkaleemilised toimed).

Perindopriili kasutamine koos eespool mainitud ravimitega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kui samaaegne kasutamine on siiski näidustatud, tuleb neid kasutada ettevaatusega ja jälgides sageli plasma kaaliumisisaldust. Spironolaktooni kasutamise kohta südamepuudulikkuse korral vt allpool.

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

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

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

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

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

Diureetikumidega ravitud südame paispuudulikkuse korral tuleb AKE inhibiitorite kasutamist alustada väga väikeste annustega ning võimalik, et edaspidi tuleb vähendada samaaegselt kasutatava kaaliumi mittesäästva diureetikumi annuseid.
Kõigil juhtudel tuleb AKE inhibiitori kasutamisel mõne esimese nädala jooksul jälgida patsiendi neerufunktsiooni (kreatiniini tasemeid).

Kaaliumisäästvad diureetikumid (eplerenoon, spironolaktoon)
AKE inhibiitori väikesed annused koos eplerenooniga või spironolaktooni annustega vahemikus 12,5 mg kuni 50 mg ööpäevas:

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

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

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), sh aspiriin ≥ 3 g ööpäevas
Kui AKE inhibiitoreid manustatakse samaaegselt mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (nt atsetüülsalitsüülhape põletikuvastastes annustamisskeemides, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d), võib hüpertensioonivastane toime nõrgeneda. AKE inhibiitorite kasutamine koos MSPVA-dega võib suurendada riski neerufunktsiooni halvenemiseks (sh võimalik akuutne neerupuudulikkus) ning seerumi kaaliumisisalduse suurenemiseks, eeskätt olemasoleva neerufunktsiooni langusega patsientidel. Kombinatsiooni manustamisel tuleb olla ettevaatlik, eeskätt eakate puhul. Patsiendid peavad olema adekvaatselt hüdreeritud ning tuleb kaaluda neerufunktsiooni jälgimist samaaegse ravi alustamisel ning perioodiliselt ka edaspidi.

Samaaegsel kasutamisel on vajalik teatav ettevaatus
Hüpertensioonivastased ained ja vasodilataatorid
Nende ainete samaaegne kasutamine võib tugevdada perindopriili hüpotensiivset toimet. Samaaegne kasutamine koos nitroglütseriini ja teiste nitraatide või teiste vasodilataatoritega võib veelgi vererõhku alandada.

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

Atsetüülsalitsüülhape, trombolüütilised ained, beeta-blokaatorid, nitraadid
Perindopriili võib kasutada samaaegselt atsetüülsalitsüülhappega (kui seda kasutatakse trombolüütikumina), trombolüütiliste ravimitega, beeta-blokaatoritega ja/või nitraatidega.

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

Sümpatomimeetikumid
Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivseid toimeid.

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Puudus toime reproduktiivkäitumisele või fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Perindopriilil ei ole vahetut toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele, kuid mõnel patsiendil võib individuaalse reaktsioonina esineda madalat vererõhku, eriti ravi alustamisel või kombinatsioonis teiste hüpertensioonivastaste ainetega.
Selle tagajärjel võib autojuhtimise või masinate käsitsemise võime olla kahjustatud.

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofiili kokkuvõte

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

b. Kõrvaltoimete loetelu

Kliinilistes uuringutes ja/või perindopriili turuletulekujärgsel kasutamisel on täheldatud järgmiseid kõrvaltoimeid, mis on järjestatud järgmiste esinemissageduste alusel:
Väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired:
Aeg-ajalt: eosinofiilia*

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

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

Psühhiaatrilised häired
Aeg-ajalt: meeleolu- või unehäired

Närvisüsteemi häired
Sage: peavalu, pearinglus, vertiigo, paresteesia
Aeg-ajalt: somnolentsus*, sünkoop*
Väga harv: segasus

Silma kahjustused
Sage: nägemishäired

Kõrva ja labürindi kahjustused
Sage: tinnitus

Südame häired
Aeg-ajalt: palpitatsioonid*, tahhükardia*
Väga harv: arütmia, stenokardia, müokardiinfarkt, mis võib kõrge riskifaktoriga patsientide puhul olla sekundaarne sügavale hüpotensioonile (vt lõik 4.4)

Vaskulaarsed häired
Sage: hüpotensioon ja hüpotensiooniga seotud toimed
Aeg-ajalt: vaskuliit*
Väga harv: insult, mis võib kõrge riskifaktoriga patsientide puhul olla sekundaarne sügavale hüpotensioonile (vt lõik 4.4)

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired
Sage: köha, hingeldus
Aeg-ajalt: bronhospasm
Väga harv: eosinofiilne pneumoonia, riniit

Seedetrakti häired
Sage: iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, maitsetundlikkuse häired, düspepsia, kõhulahtisus, kõhukinnisus
Aeg-ajalt: suukuivus
Väga harv: pankreatiit

Maksa ja sapiteede häired
Väga harv: tsütolüütiline või kolestaatiline hepatiit (vt lõik 4.4)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused
Sage: lööve, kihelus
Aeg-ajalt: näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, häälepilu piirkonna ja/või kõri angioödeem, nõgestõbi (vt lõik 4.4), valgusülitundlikkusreaktsioonid*, pemfigoid*, hüperhidroos
Väga harv: multiformne erüteem

Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused
Sage: lihaskrambid
Aeg-ajalt: liigesevalu*, lihasvalu*

Neerude ja kuseteede häired
Aeg-ajalt: neerupuudulikkus
Väga harv: äge neerupuudulikkus

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired
Aeg-ajalt: erektsioonihäire

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid
Sage: asteenia
Aeg-ajalt: valu rinnus*, halb enesetunne*, perifeersed tursed*, püreksia

Uuringud
Aeg-ajalt: uurea sisalduse suurenemine veres*, kreatiniini sisalduse suurenemine veres*
Harv: bilirubiini sisalduse suurenemine veres, maksaensüümide aktiivsuse tõus

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused
Aeg-ajalt: kukkumised*

**Esinemissageduse arvestamisel võeti aluseks kliinilised uuringud, mille teemaks olid spontaanselt teatatud kõrvaltoimed*

Kliinilised uuringud
Juhuslikult valitud perioodil EUROPA uuringus peeti arvestust vaid tõsiste kõrvaltoimete üle. Tõsised kõrvaltoimed ilmnesid vaid vähestel patsientidel: 16 (0,3%) patsiendil 6122-st perindopriili saanutest ja 12 (0,2%) patsiendil 6107-st platseebot saanutest. Perindopriilravi saanud patsientidest täheldati hüpotensiooni 6 patsiendil, angioödeemi 3 patsiendil ja järsku südameseiskust 1 patsiendil. Köha, hüpotensiooni või teiste perindopriili talumatuse nähtude tõttu ravist loobunud patsientide arv oli perindopriilirühmas suurem kui platseeborühmas, vastavalt 6,0% (n=366) ja 2,1% (n=129).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism
Perindopriil on ensüümi, mis konverteerib angiotensiin I angiotensiin II-ks, inhibiitor (angiotensiini konverteeriv ensüüm AKE).
Konverteeriv ensüüm, või kinaas, on eksopeptidaas, mis võimaldab angiotensiin I konverteerimist vasokonstriktoriks angiotensiin II ning põhjustab ka vasodilataatori bradükiniini degradatsiooni inaktiivseks heptapeptiidiks.

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus
Hüpertensioon
Perindopriil on aktiivne kõigis hüpertensiooni staadiumites: kerge, mõõdukas, raske; täheldatud on süstoolse ja diastoolse vererõhu langust nii lamavas kui ka püstises asendis.
Perindopriil vähendab perifeerset vaskulaarset resistentsust, mis viib vererõhu languseni. Selle tulemusena suureneb perifeerne verevool, samas mitte omades toimet südame löögisagedusele.

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

Antihüpertensiivne aktiivsus on maksimaalne 4 kuni 6 tundi pärast üksikannuse võtmist ja püsib vähemalt 24 tundi: toime ravimi kontsentratsiooni madalaimas punktis on 87...100% maksimaalsest kontsentratsioonist.
Vererõhk langeb kiiresti. Ravimile alluvatel patsientidel saavutatakse normaliseerumine ühe kuu jooksul ja see kestab ilma tahhüfülaksia tekketa.
Ravi katkestamine ei vii tagasilöögiefektini.
Perindopriil vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

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

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

Südamepuudulikkus
Stopress vähendab südame tööd eel- ja järelkoormuse vähendamise kaudu.

Südamepuudulikkusega patsientidel tehtud uuringud näitasid:
- vähenenud vasaku ja parema vatsakese täitumisrõhku,
- vähenenud totaalset perifeerset vaskulaarset resistentsust,
- suurenenud südame jõudlust ja paranenud südame indeksit.

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

Stabiilse südame isheemiatõvega patsiendid
EUROPA uuring oli multitsentriline, rahvusvaheline, randomiseeritud, topeltpime, platseebo-kontrollitud kliiniline uuring, mis kestis 4 aastat.

Kaksteist tuhat kakssada kaheksateist (12218) üle 18 aasta vanust patsienti randomiseeriti 8 mg perindopriili (n=6110) või platseeborühma (n=6108).
Uuringus osalenutel olid südame isheemiatõve tunnused ilma südamepuudulikkuse kliiniliste nähtudeta.
Kõikidest patsientidest 90%-l oli olnud eelnevalt müokardiinfarkt ja/või oli varem tehtud pärgarterite revaskularisatsioon.
Enamik patsiente sai uuringuravimit lisaks konventsionaalsele ravile, mille hulka kuulusid trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, vere lipiididesisaldust vähendavad ravimid ja beeta-blokaatorid.
Peamine efektiivsuse hindamise kriteerium oli kombinatsioon kardiovaskulaarsest suremusest, mitteeluohtlikust müokardiinfarktist ja/või edukalt ravitud südameseiskusest. Ravi perindopriili annusega 8 mg üks kord ööpäevas andis märkimisväärse esmase tulemusnäitaja 1,9% vähenemise (suhteline risk vähenes 20%, 95%CI [9,4; 28,6] – p<0,001). Müokardiinfarkti ja/või revaskularisatsiooni anamneesiga patsientide puhul vähenes platseeboga võrreldes esmane lõpptulemus 2,2% ja vastav risk 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] – p<0,001).

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

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

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

On tõestatud lineaarne seos perindopriili annuse ja plasma-ekspositsiooni vahel.

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

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

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

Perindopriilaadi dialüüsi kliirens on 70 ml/min.

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes (rottidel, hiirtel, küülikutel ja ahvidel) ei ilmnenud embrüotoksilisust ega teratogeensust. Siiski on näidatud, et angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid kui ravimiklass indutseerivad toksilisi toimeid loote hilisele arengule, mille tagajärjeks on loote surm ja kaasasündinud toimed nii närilistel kui ka küülikutel: täheldatud on neerukahjustusi ja suurenenud peri- ja postnataalset suremust.
Fertiilsuse kahjustust ei esinenud isastel ega emastel rottidel.

Kartsinogeensust pikaajalistes uuringutes rottidel ja hiirtel ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

615008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

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

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2014