

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Stopress 8 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 8 mg perindoprila *tert*-butilamīna (*tert-Butylamini-perindoprilum*), kas atbilst 6,67 mg perindoprila.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

Baltas, apaļas un plakanas tabletes.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hipertensija

Hipertensijas ārstēšana.

Sirds mazspēja

Simptomātiskas sirds mazspējas ārstēšana.

Stabila koronārā sirds slimība

Kardiālo notikumu riska mazināšanai pacientiem ar miokarda infarktu un/vai revaskularizāciju anamnēzē.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Deva individuāli jāpielāgo atbilstoši pacienta profilam (skatīt 4.4. apakšpunktu) un asinsspiedienam.

Hipertensija

Perindoprilu var lietot monoterapijas veidā vai kombinētajā terapijā kopā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ieteicamā sākumdeva ir 4 mg, ko lieto vienu reizi dienā no rīta.

Pacientiem ar izteikti aktivētu renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu (jo īpaši pacientiem ar renovaskulāru hipertensiju, sāls un/vai cirkulējoša šķidruma tilpuma samazināšanos, sirds dekompensāciju vai smagu hipertensiju) pēc sākumdevas lietošanas iespējama pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās. Šādiem pacientiem ieteicamā sākumdeva ir 2 mg, un ārstēšana jāsāk, pacientam atrodoties medicīnu uzraudzībā.

Pēc vienu mēnesi ilgās ārstēšanas devu var palielināt līdz 8 mg vienu reizi dienā.

Pēc terapijas uzsākšanas ar perindoprilu var rasties simptomātiska hipotensija; tās iespējamība ir lielāka pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto arī diurētiskus līdzekļus. Tādēļ ieteicams ievērot piesardzību, jo šiem pacientiem var būt cirkulējoša šķidruma tilpuma samazināšanās un/vai sāls deficīts.

Ja iespējams, 2–3 dienas pirms terapijas uzsākšanas ar perindoprilu jāpārtrauc diurētisko līdzekļu lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar hipertensiju, kam diurētisko līdzekļu lietošanu pārtraukt nav iespējams, terapija ar perindoprilu jāsāk ar 2 mg devu. Jākontrolē nieru darbība un kālija līmenis serumā. Turpmākā perindopriļa deva jāpielāgo atbilstoši asinsspiedienam. Ja vajadzīgs, var atsākt lietot diurētiskos līdzekļus.

Gados vecākiem pacientiem ārstēšana jāsāk ar 2 mg devu, ko pēc viena mēneša var palielināt līdz 4 mg, bet pēc tam, ja nepieciešams un atkarībā no nieru darbības, līdz 8 mg (skatīt tabulu zemāk).

Simptomātiska sirds mazspēja

Perindoprilu, ko parasti lieto kombinācijā ar kāliju neaizturošiem diurētiskiem līdzekļiem un/vai digoksīnu, un/vai bēta adrenoreceptoru blokatoriem, ieteicams sākt lietot stingrā mediķu uzraudzībā; ieteicamā sākumdeva ir 2 mg, ko lieto no rīta. Šo devu ar ne mazāk kā 2 nedēļu intervālu var palielināt par 2 mg līdz 4 mg vienu reizi dienā, ja vien pacients šādu devu panes. Devas pielāgošanai jābūt balstītai uz klīnisko atbildes reakciju konkrētajam pacientam.

Pacientiem ar smagu sirds mazspēju un citiem pacientiem, ko pieskaita augsta riska grupai (pacienti ar nieru funkciju traucējumiem un noslieci uz elektrolītu līmeņa traucējumiem, pacienti, kas vienlaicīgi saņem ārstēšanu ar diurētiskiem līdzekļiem un/vai vazodilatatoriem), ārstēšana jāsāk stingrā rūpīgā uzraudzībā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kam ir augsts simptomātiskas hipotensijas risks, piem., pacientiem ar sāļu zudumu kopā ar hiponatriēmiju vai bez tās, pacientiem ar hipovolēmiju vai pacientiem, kas saņēmuši intensīvu diurētisku līdzekļu terapiju, pirms ārstēšanas ar perindoprilu minētie stāvokļi, ja iespējams, jākorrigē. Gan pirms ārstēšanas ar perindoprilu, gan tās laikā rūpīgi jākontrolē nieru darbība un kālija līmenis serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Stabila koronārā sirds slimība

Perindopriļi jāsāk lietot devā 4 mg vienu reizi dienā divas nedēļas; pēc tam, atkarībā no nieru darbības un pie nosacījuma, ka 4 mg deva ir labi panesta, deva jāpalielina līdz 8 mg vienu reizi dienā. Gados vecākiem pacientiem vienu nedēļu jāsaņem 2 mg vienu reizi dienā, nākamajā nedēļā — 4 mg vienu reizi dienā, un pēc tam atkarībā no nieru darbības devu var palielināt līdz 8 mg vienu reizi dienā (sk. 1. tabulu “Devas pielāgošana nieru darbības traucējumu gadījumā”). Devu drīkst palielināt vienīgi tad, ja iepriekš lietotā zemākā deva ir labi panesta.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Deva pacientiem ar pavājinātu nieru darbību jānosaka, pamatojoties uz kreatinīna klīrensu, kā norādīts 1. tabulā.

1. tabula. Devas pielāgošana nieru darbības traucējumu gadījumā

Kreatinīna klīrenss (ml/min)	Ieteicamā deva
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg dienā
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg dienā
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg katru otro dienu
Pacienti, kam veic hemodialīzi*, $Cl_{CR} < 15$	2 mg dialīzes dienā

* Perindopriļāta dialīzes klīrenss ir 70 ml/min. Pacientiem, kam veic hemodialīzi, minētā deva jālieto pēc dialīzes.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Šo zāļu efektivitāte un drošums, lietojot bērniem un pusaudžiem (līdz 18 gadu vecumam), līdz šim nav pierādīta. Tādēļ šo zāļu lietošana bērniem un pusaudžiem nav ieteicama.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Perindoprilu ieteicams lietot vienu reizi dienā — no rītiem pirms ēdienreizes.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru citu AKE inhibitoru, vai pret jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Angioedēma anamnēzē saistībā ar iepriekšēju AKE inhibitoru terapiju.
- Iedzimta vai idiopātiska angioedēma.
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) Stopress lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).
- Lietošana vienlaicīgi ar sakubitrilu/valsartānu. Perindoprila lietošanu drīkst sākt ne ātrāk kā 36 stundas pēc sakubitrila/valsartāna pēdējās devas lietošanas (skatīt arī 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Stabila koronārā sirds slimība

Ja pirmajos perindoprila terapijas mēnešos rodas nestabils stenokardijas epizode, pirms turpmākas ārstēšanas rūpīgi jāizvērtē ieguvuma un riska attiecība.

Hipotensija

AKE inhibitori var izraisīt asinsspiediena pazemināšanos. Pacientiem ar nekomplicētu hipertensiju simptomātisku hipotensiju novēro reti; lielāka tās rašanās iespējamība ir pacientiem, kam bijis šķidrums zudums, piemēram, diurētisko līdzekļu lietošanas, diētas ir ierobežotu sāls uzņemšanu, dialīzes, caurejas vai vemšanas rezultātā, vai kam ir bijusi izteikta renīnātkarīga hipertensija (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu). Simptomātiska hipotensija novērota pacientiem ar simptomātisku sirds mazspēju un saistītu nieru mazspēju vai bez tās. Vislielākā tās rašanās iespējamība ir pacientiem ar smagu sirds mazspēju, kad tiek lietoti cīlpas diurētiskie līdzekļi lielās devās, ir hiponatriēmija vai nieru darbības traucējumi. Pacienti, kam ir palielināts simptomātiskas hipertensijas risks, terapijas sākšanas un devas pielāgošanas laikā rūpīgi jānovēro (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Līdzīgi apsvērumi attiecināmi uz pacientiem ar sirds išēmisko slimību vai cerebrovaskulāru slimību, kuru gadījumā pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Ja rodas hipotensija, pacients jānogulda uz muguras un, ja nepieciešams, viņam jāievada 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdums intravenozas infūzijas veidā. Pārejoša hipotensīva reakcija nav kontrindikācija turpmākām devām, kuras parasti bez problēmām var lietot, tiklīdz pēc šķidrums daudzuma palielināšanās ir paaugstinājies asinsspiediens.

Dažiem pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, kam ir normāls vai zems asinsspiediens, lietojot perindoprilu, var vēl vairāk pazemināties sistēmiskais asinsspiediens. Šāda iedarbība ir paredzama, un parasti tā nav iemesls ārstēšanas pārtraukšanai. Ja hipotensija kļūst simptomātiska, var būt nepieciešams samazināt perindoprila devu vai pārtraukt tā lietošanu.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze/ hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā citus AKE inhibitorus, perindoprilu piesardzīgi jālieto pacientiem ar mitrālā vārstuļa stenozi un kreisā kambara izplūdes trakta obstrukciju, piemēram, aortas atveres stenozi vai hipertrofisku kardiomiopātiju.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss < 60 ml/min) perindoprila sākumdeva jāpielāgo atbilstoši pacienta kreatinīna klīrensam (skatīt 4.2. apakšpunktu), bet pēc tam — atbilstoši pacienta atbildes reakcijai uz ārstēšanu. Darbā ar šādiem pacientiem parastās medicīniskās prakses sastāvdaļa ir kālija un kreatinīna līmeņa regulāra kontrolēšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar simptomātisku sirds mazspēju hipotensija pēc AKE inhibitoru terapijas sākšanas var vēl vairāk pavājinātu nieru darbību. Ir saņemti ziņojumi par akūtas nieru mazspējas rašanos šādos gadījumos, kas parasti bijusi atgriezeniska.

Dažiem pacientiem ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās nieres artērijas stenozi, kuri ārstēti ar AKE inhibitoriem, novērots paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs un kreatinīna līmenis serumā, kas parasti ir atgriezenisks, pārtraucot terapiju. Īpaši liela šādu traucējumu rašanās varbūtība ir pacientiem ar nieru mazspēju. Ja ir arī renovaskulāra hipertensija, ir palielināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks. Šādu pacientu ārstēšana jāsāk stingrā medicīnu uzraudzībā, lietojot nelielas devas un piesardzīgi veicot devu titrēšanu. Tā kā ārstēšana ar diurētiskiem līdzekļiem var veicināt iepriekš minēto traucējumu rašanos, pirmajās perindoprila terapijas nedēļās to lietošana jāpārtrauc un jākontrolē nieru darbības rādītāji.

Dažiem pacientiem, kuri slimoja ar hipertensiju un kuriem nebija iepriekš bijušas acīmredzamas nieru asinsvadu slimības, paaugstinājās urīnvielas līmenis asinīs un kreatinīna koncentrācija serumā, īpaši, ja perindoprilu lietoja kopā ar diurētisku līdzekli; minētie traucējumi parasti bija viegli izteikti un pārejoši. Lielāka šādu simptomu rašanās iespējamība ir pacientiem, kam iepriekš ir bijusi pavājināta nieru darbība. Var būt nepieciešama diurētiskā līdzekļa un/vai perindoprila devas samazināšana, un/vai lietošanas pārtraukšana.

Pacienti, kam veic hemodialīzi

Pacientiem, kam veic dialīzi ar augstas caurlaidības membrānām un kas vienlaikus tiek ārstēti ar AKE inhibitoriem, ir ziņots par anafilaktoīdām reakcijām. Šādiem pacientiem jāapsver iespēja izmantot atšķirīga tipa dialīzes membrānu vai lietot citas grupas antihipertensīvo līdzekli.

Nieru transplantācija

Nav pieredzes par perindoprila lietošanu pacientiem, kam nesen veikta nieres transplantācija.

Paaugstināta jutība/ angioedēma

Retos gadījumos ziņots par sejas, ekstremitāšu, lūpu, gļotādas, mēles, balss spraugas un/vai balsenes angioedēmu pacientiem, kas ārstēti ar AKE inhibitoriem, tostarp perindoprilu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tūska var rasties jebkurā brīdī ārstēšanas laikā. Tādā gadījumā nekavējoties jāpārtrauc lietot perindoprilu un jāsāk atbilstošs monitorings, kas jāturpina līdz simptomu pilnīgai izzušanai. Gadījumos, kad pietūkums aptvēra tikai seju un lūpas, traucējumi parasti izzuda bez ārstēšanas, lai gan šādu simptomu novēršanā noderīgi bijuši antihistamīni.

Angioedēma, kas saistīta ar balsenes tūsku, var būt letāla. Ja tūska skar mēli, balss spraugu vai balseni un ir aizdomas, ka tā varētu izraisīt elpceļu obstrukciju, steidzami jāsniedz neatliekamā palīdzība. Tā var ietvert adrenalīna ievadīšanu un/vai pacienta elpceļu atbrīvošanu. Pacientam jābūt stingrā medicīnu uzraudzībā, līdz panākta pilnīga un ilgtspējīga simptomu izzušana.

Pacientiem, kam anamnēzē ir angioedēma, kas nav saistīta ar AKE inhibitoru lietošanu, var būt palielināts angioedēmas risks, saņemot AKE inhibitorus (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ziņots, ka pacientiem, kas ārstēti ar AKE inhibitoriem, retos gadījumos radusies zarnu angioedēma. Šiem pacientiem bija sāpes vēderā (ar sliktu dūšu vai vemšanu vai bez tām), dažos gadījumos pirms

tam nebija sejas angioedēma, un C-1 esterāzes līmenis bija normas robežās. Angioedēmu diagnosticēja, izmantojot vēdera DT skenēšanu, ultrasonogrāfiju vai ķirurģiskas operācijas laikā, un simptomi izzuda pēc AKE inhibitora lietošanas pārtraukšanas. Ja pacientiem, kuri lieto AKE inhibitorus, rodas vēdera sāpes, diferenciāldiagnostikā jāiekļauj zarnu angioedēma.

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar sakubitrilu/valsartānu ir kontrindicēta palielināta angioedēmas riska dēļ. Ārstēšanu ar sakubitrilu/valsartānu drīkst sākt ne ātrāk kā 36 stundas pēc perindoprilila pēdējās devas lietošanas. Ārstēšanu ar perindoprilu drīkst sākt ne ātrāk kā 36 stundas pēc sakubitrila/valsartāna pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar racekadotrilu, mTOR inhibitoriem (piemēram, sirolimu, everolimu, temsirolimu) un vildagliptīnu var palielināt angioedēmas (piemēram, elpceļu vai mēles pietūkuma ar elpošanas traucējumiem vai bez tiem) risku (skatīt 4.5. apakšpunktu). Racekadotrila, mTOR inhibitoru (piemēram, sirolima, everolima, temsirolima) un vildagliptīna lietošana pacientam, kurš jau lieto AKE inhibitoru, jāsāk uzmanīgi.

Anafilaktoīdas reakcijas zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēzes laikā

Retos gadījumos pacientiem, kuri saņēmuši AKE inhibitorus zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēzes ar dekstrāna sulfātu laikā, radušās dzīvībai bīstamas anafilaktoīdas reakcijas. No šīm reakcijām izvairījās, pirms katras aferēzes aizurot AKE inhibitoru terapiju.

Anafilaktiskas reakcijas desensibilizācijas laikā

Bijuši atsevišķi ziņojumi par pacientiem, kuriem, lietojot AKE inhibitorus, desensibilizācijas terapijas laikā ar plēvspārņu (bites, lapsenes) indi radās ilgstošas, dzīvību apdraudošas anafilaktoīdas reakcijas. AKE inhibitori piesardzīgi jālieto alergiskiem pacientiem, kuri saņem desensibilizācijas terapiju, un no to lietošanas jāizvairās pacientiem, kuriem veic imūnterapiju ar plēvspārņu indi. Pacientiem, kuriem nepieciešama gan AKE inhibitoru lietošana, gan desensibilizācija, šīs reakcijas var novērst, īslaicīgi pārtraucot AKE inhibitora lietošanu vismaz 24 stundas pirms ārstēšanas.

Aknu mazspēja

Retos gadījumos AKE inhibitori ir bijuši saistīti ar sindromu, kas sākas ar holestātisku dzelti un progresē līdz straujai aknu nekrozei un (dažkārt) pacienta nāvei. Šī sindroma mehānisms nav noskaidrots. Pacientiem, kuri lieto AKE inhibitorus un kuriem rodas dzelte vai izteikti paaugstinās aknu enzīmu līmenis, jāpārtrauc AKE inhibitoru lietošana un jānodrošina atbilstoša medicīniska novērošana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Neitropēnija/ agranulocitoze/ trombocitopēnija/ anēmija

Ir ziņots par neitropēniju, agranulocitozi, trombocitopēniju un anēmiju pacientiem, kas saņēmuši AKE inhibitorus. Pacientiem ar normālu nieru darbību un bez citiem komplikējošiem faktoriem neitropēnija rodas reti. Perindopriļs īpaši piesardzīgi jāordinē pacientiem ar kolagēna asinsvadu slimībām, pacientiem, kuri lieto imūnsupresantu terapiju, pacientiem, kuriem tiek veikta ārstēšana ar allopurinolu vai prokainamīdu, vai šo komplikējošo faktoru kombinācijas gadījumā, īpaši, ja ir iepriekš esoša pavājināta nieru funkcija. Dažiem no šiem pacientiem radās nopietnas infekcijas, kuras dažos gadījumos nereaģēja uz intensīvu antibiotiku terapiju. Ja perindoprilu lieto šādiem pacientiem, ieteicams periodiski pārbaudīt leikocītu skaitu un pacienti jālūdz ziņot par jebkurām infekcijas pazīmēm (piemēram, rīkles iekaisums, drudzis).

Rase

AKE inhibitori pacientiem ar melnu ādas krāsu angioedēmu izraisa biežāk nekā pacientiem ar citu ādas krāsu.

Tāpat kā citi AKE inhibitori, arī perindopriļs var būt mazāk efektīvs attiecībā uz asinsspiediena pazemināšanu melnās rases cilvēkiem nekā pacientiem ar citu ādas krāsu; iespējams, to nosaka zemas renīna koncentrācijas stāvokļu palielinātā izplatība starp pacientiem ar melnu ādas krāsu, kuri slimo ar hipertensiju.

Klepus

Saistībā ar AKE inhibitoru lietošanu ir ziņots par klepu. Raksturīgi, ka klepus ir pastāvīgs,

neproduktīvs un izzūd pēc terapijas beigām. Klepus diferenciāldiagnozes ietvaros jāapsver AKE inhibitoru izraisīts klepus.

Kirurģiskas operācijas/ anestēzija

Pacientiem, kam tiek veiktas liela mēroga ķirurģiskas operācijas, anestēzijai izmantojot līdzekļus, kas izraisa hipotensiju, perindopriils bloķē angiotensīna II veidošanos un kompensējoši renīna izdalīšanos. Vienu dienu pirms operācijas terapija jāpārtrauc. Ja rodas hipotensija un domājams, ka tas ir šī mehānisma dēļ, to var koriģēt, palielinot šķidrums daudzumu.

Hiperkaliēmija

AKE inhibitori var izraisīt hiperkaliēmiju, jo tie nomāc aldosterona izdalīšanos. Ietekme pacientiem ar normālu nieru darbību parasti nav nozīmīga. Hiperkaliēmijas rašanās riska faktori ir nieru mazspēja, nieru darbības traucējumi, vecums (>70 gadi), cukura diabēts, hipoaldosteronisms vai interkurenti notikumi, īpaši dehidratācija, akūta sirds dekompensācija, metaboliska acidoze un vienlaicīga kāliju aizturošu diurētisko līdzekļu (piemēram, spironolaktona, eplerenona, triamterēna vai amilorīda), angiotensīna receptoru blokatoru, kāliju saturošu uztura bagātinātāju vai kāliju saturošu sāls aizvietošanu, kā arī citu zāļu, kuru lietošana saistīta ar kālija līmeņa paaugstināšanos serumā (piem., heparīna, trimetoprīma vai kotrimoksazola, kas pazīstams arī kā trimetoprīms/sulfametoksazols), lietošana. Kāliju saturošu uztura bagātinātāju, kāliju aizturošu diurētisko līdzekļu vai kāliju saturošu sāls aizvietošanu lietošana var būtiski paaugstināt kālija līmeni serumā, īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Hiperkaliēmija var izraisīt nopietnu, dažkārt letālu aritmiju.

Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi un angiotensīna receptoru blokatori pacientiem, kuri saņem AKE inhibitorus, jālieto piesardzīgi un jākontrolē arī kālija līmenis serumā un nieru darbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacienti ar cukura diabētu

Pacientiem ar cukura diabētu, kuri tiek ārstēti ar perorālajiem pret diabēta līdzekļiem vai insulīnu, pirmajos ārstēšanas mēnešos ar AKE inhibitoru rūpīgi jākontrolē glikēmijas kontrole (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Litijs

Litija kombinēšanu ar perindopriilu parasti neiesaka (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kāliju aizturošas zāles, kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizvietoāji

Parasti neiesaka kombinēt perindopriilu un kāliju aizturošas zāles, kāliju saturošus uztura bagātinātājus un kāliju saturošus sāls aizvietoājus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Grūtniecība

Grūtniecības laikā nedrīkst sākt lietot AKE inhibitorus. Ja vien neuzskata par būtiski nepieciešamu turpināt AKE inhibitoru terapiju, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, jāpāriet uz alternatīvu antihipertensīvu ārstēšanu, kam ir lietošanai grūtniecības laikā apstiprināts drošuma profils. Ja konstatē grūtniecību, ārstēšana ar AKE inhibitoriem nekavējoties jāpārtrauc un, ja vajadzīgs, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā ACE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Zāles, kas rada hiperkaliēmiju

Dažas zāles vai to grupas var palielināt hiperkaliēmijas rašanos: aliskirēns, kālija sāļi, kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi, ACE inhibitori, angiotensīna II receptoru antagonisti, NPL, heparīns, imūnsupresanti, piemēram, ciklosporīns vai takrolīms, trimetoprims. Šo zāļu kombinācijas palielina hiperkaliēmijas risku.

Vienlaicīga lietošana kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)

Aliskirēns

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem palielinās hiperkaliēmijas, nieru darbības pavājināšanās un kardiovaskulāras saslimstības un mirstības risks.

Sakubitrils/valsartāns

ACE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar sakubitrilu/valsartānu ir kontraindicēta, jo tā palielina angioedēmas risku (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Aliskirēns

Pacientiem, kam nav cukura diabēta vai nieru darbības traucējumu, palielinās hiperkaliēmijas, nieru darbības pavājināšanās un kardiovaskulāras saslimstības un mirstības risks.

Vienlaicīga ACE inhibitora un angiotensīna receptoru blokatora lietošana

Literatūrā ziņots, ka pacientiem ar konstatētu aterosklerotisku slimību, sirds mazspēju vai cukura diabētu ar mērķorgānu bojājumu, vienlaicīga ārstēšana ar ACE inhibitoru un angiotensīna receptoru blokatoru ir saistīta ar lielāku hipotensijas, sinkopes, hiperkaliēmijas un nieru darbības pavājināšanās (arī akūtas nieru mazspējas) risku, salīdzinot ar viena renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu ietekmējoša līdzekļa lietošanu. Divkārsa blokāde (piemēram, kombinējot ACE inhibitoru ar angiotensīna II receptoru antagonistu) jāierobežo līdz individuāli noteiktiem gadījumiem, stingri uzraugot nieru darbību, kālija līmeni un asinsspiedienu.

Estramustīns

Palielinās blakusparādību, piemēram, angioneirotiskas tūskas (angioedēmas) risks.

Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizvietotāji

Lai gan kālija līmenis serumā parasti saglabājas normas robežās, dažiem ar perindoprilu ārstētiem pacientiem var rasties hiperkaliēmija (potenciāli letāla), īpaši kopā ar nieru darbības traucējumiem (hiperkaliēmijas pastiprināšanās). Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi (piemēram, spironolaktons, triamterēns vai amilorīds), kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizvietotāji var būtiski paaugstināt kālija līmeni serumā. Piesardzība jāievēro arī tad, ja perindoprilu lieto vienlaicīgi ar citiem līdzekļiem, kas paaugstina kālija līmeni serumā, piemēram, trimetoprīmu un kotrimoksazolu (trimetoprīmu/sulfametoksazolu), jo zināms, ka trimetoprīms darbojas līdzīgi kā kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, piemēram, amilorīds. Tādēļ perindoprila kombinēšana ar iepriekš minētajām zālēm nav ieteicama. Ja indicēta vienlaicīga lietošana, šīs zāles jālieto piesardzīgi un bieži jākontrolē kālija līmenis serumā.

Par spironolaktona lietošanu sirds mazspējas gadījumā skatīt turpmāk.

Litījs

Vienlaicīgi lietojot litiju un ACE inhibitorus, ir ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas serumā paaugstināšanos un toksicitāti. Vienlaicīgu perindoprila un litija lietošanu neiesaka, bet, ja šāda

kombinācija tiek uzskatīta par nepieciešamu, rūpīgi jākontrolē litija koncentrācija serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana, kuras gadījumā jāievēro īpaša piesardzība

Pretdiabēta līdzekļi (insulīns, perorālie hipoglikemizējošie līdzekļi)

Epidemioloģiskie pētījumi ļauj domāt, ka AKE inhibitoru un pretdiabēta līdzekļu (insulīna, perorālo hipoglikemizējošo līdzekļu) vienlaicīga lietošana var izraisīt pastiprinātu glikozes līmeņa pazemināšanos ar hipoglikēmijas risku. Šī parādība vairāk raksturīga pirmajās kombinētas ārstēšanas nedēļas un pacientiem ar pavājinātu nieru funkciju.

Baklofēns

Pastiprinās antihipertensīvā darbība. Ja nepieciešams, kontrolē asinsspiedienu un pielāgo antihipertensīvo zāļu devu.

Kāliju neaizturoši diurētiski līdzekļi

Pacientiem, kuri lieto diurētiskus līdzekļus, īpaši tiem, kuriem ir samazināts šķidruma un/vai sāļu līmenis organismā, pēc AKE inhibitora terapijas sākšanas var pārmērīgi pazemināties asinsspiediens. Hipotensīvas reakcijas risku var mazināt, pārtraucot diurētiskā līdzekļa lietošanu, palielinot šķidruma vai sāļu uzņemšanu pirms terapijas sākšanas ar mazām perindopriļa devām, ko pakāpeniski palielina.

Arteriālas hipertensijas gadījumā, ja iepriekšēja terapija ar diurētisku līdzekli var būt izraisījusi sāļu/šķidruma līmeņa samazināšanos, pirms AKE inhibitora lietošanas sākšanas vai nu jāpārtrauc diurētiskā līdzekļa lietošana, pēc tam atsākot kāliju neaizturoša diurētiska līdzekļa lietošanu, vai sāk lietot mazāko AKE inhibitora devu, ko pakāpeniski palielina.

Ar diurētisku līdzekli ārstētas sastrēguma sirds mazspējas gadījumā sāk lietot ļoti mazu AKE inhibitora devu, ja iespējams, pēc kāliju neaizturoša diurētiskā līdzekļa devas samazināšanas. Visos gadījumos dažu pirmo AKE inhibitora lietošanas nedēļu laikā jākontrolē nieru darbība (kreatinīna līmenis).

Kāliju aizturoši diurētiski līdzekļi (eplerenons, spironolaktons)

Eplerenona vai spironolaktona devas no 12,5 mg līdz 50 mg dienā un maza AKE inhibitora deva.

Ārstējot II-IV klases sirds mazspēju (pēc NYHA klasifikācijas) ar izsviedes frakciju < 40% un iepriekš lietojot AKE inhibitorus un cilpas diurētiskos līdzekļus, pastāv hiperkaliēmijas (arī letālas) risks, īpaši ja netiek ievēroti ieteikumi par šīs kombinācijas lietošanu.

Pirms kombinācijas lietošanas sākšanas jāpārbauda, vai nav hiperkaliēmija un nieru darbības traucējumi.

Ārstēšanas pirmajā mēnesī ieteicama stingra kālija un kreatinīna līmeņa kontrole reizi nedēļā, bet pēc tam reizi mēnesī.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), tai skaitā aspirīns ≥ 3 g/dienā

Lietojot AKE inhibitorus vienlaicīgi ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (piemēram, acetilsalicilskābi pretiekaisuma devās, COX-2 inhibitoriem un neselektīviem NPL), var samazināties AKE inhibitoru antihipertensīvā iedarbība. Vienlaicīga AKE inhibitoru un NPL lietošana var palielināt nieru darbības traucējumu risku, tai skaitā iespējamu akūtu nieru mazspēju un kālija līmeņa paaugstināšanos serumā, it īpaši pacientiem ar jau iepriekš pavājinātu nieru funkciju. Šāda kombinācija jālieto ar piesardzību, it īpaši gados vecākiem pacientiem. Pacientiem jānodrošina adekvāta hidratācija un jāapsver nieru darbības kontroles nepieciešamība pēc vienlaicīgas terapijas uzsākšanas un periodiski pēc tam.

mTOR inhibitori un racekadotriļi

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar racekadotriļu, mTOR inhibitoriem (piemēram, sirolimu, everolimu, temsirolimu) un vildagliptīnu var palielināt angioedēmas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ciklosporīns

Lietojot AKE inhibitorus vienlaicīgi ar ciklosporīnu, var rasties hiperkaliēmija. Ieteicams kontrolēt kālija līmeni serumā.

Heparīns

Lietojot AKE inhibitorus vienlaicīgi ar heparīnu, var rasties hiperkaliēmija. Ieteicams kontrolēt kālija līmeni serumā.

Vienlaicīga lietošana, kuras gadījumā jāievēro piesardzība

Antihipertensīvie un asinsvadus paplašinošie līdzekļi

Vienlaicīga šo līdzekļu lietošana var pastiprināt perindopriļa asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Vienlaicīga nitroglicerīna un citu nitrātu vai asinsvadus paplašinošo līdzekļu lietošana var vēl vairāk pazemināt asinsspiedienu.

Gliptīni (linagliptīns, saksagliptīns, sitagliptīns, vildagliptīns)

Pacientiem, kurus ārstē ar AKE inhibitoru, ir palielināts angioedēmas risks gliptīna samazinātas dipeptidilpeptidāzes IV (DPP-IV) aktivitātes dēļ.

Acetilsalicilskābe, trombolītiski līdzekļi, bēta adrenoreceptoru blokatori, nitrāti

Perindopriļu var lietot vienlaikus ar acetilsalicilskābi (ja to lieto kā trombolītisku līdzekli), trombolītiskiem līdzekļiem, bēta adrenoreceptoru blokatoriem un/vai nitrātiem.

Tricikliskie antidepresanti/ antipsihotiskie līdzekļi/ anestēzijas līdzekļi

Noteiktu anestēzijas līdzekļu, triciklisko antidepresantu un antipsihotisko līdzekļu lietošana vienlaikus ar AKE inhibitoriem var vēl vairāk pazemināt asinsspiedienu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Simpatomimētiskie līdzekļi

Simpatomimētiskie līdzekļi var samazināt AKE inhibitoru antihipertensīvo iedarbību.

Zelts

Reti ziņots par nitratoīdām reakcijām (simptomi ietver sejas pietvīkumu, sliktu dūšu, vemšanu un hipotensiju) pacientiem, kuri vienlaikus saņem zelta injekcijas (nātrija aurotiomalātu) un AKE inhibitoru terapiju, ieskaitot perindopriļu.

Kotrimoksazols (trimetoprimis/sulfametoksazols)

Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto kotrimoksazolu (trimetoprimu/sulfametoksazolu), var būt palielināts hiperkaliēmijas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pirmajā grūtniecības trimestrī AKE inhibitoru lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī AKE inhibitoru lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Epidemioloģiskie dati neliecina par teratogenitātes risku pēc AKE inhibitoru lietošanas pirmajā grūtniecības trimestrī, taču nelielu riska palielinājumu izslēgt nevar. Ja vien neuzskata par būtiski nepieciešamu turpināt AKE inhibitoru terapiju, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, jāpāriet uz alternatīvu antihipertensīvu ārstēšanu, kam ir lietošanai grūtniecības laikā apstiprināts drošuma profils. Ja konstatē grūtniecību, ārstēšana ar AKE inhibitoriem nekavējoties jāpārtrauc toksiskas ietekmes uz augli riska dēļ un, ja vajadzīgs, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka AKE inhibitoru iedarbība otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisīja fetotoksicitāti (pavājināta nieru funkcija, oligohidramnija, kavēta galvaskausa pārkaulošanās) un neonatālu toksicitāti (nieru mazspēja, hipotensija, hiperkaliēmija) (skatīt 5.3. apakšpunktu). Oligohidramnija var būt saistīta ar augļa plaušu hipoplāziju un skeleta deformāciju. Ja otrajā grūtniecības trimestrī vai vēlāk ir ticis lietots AKE inhibitors, ieteicams veikt ultrasonogrāfisku nieru funkcijas un galvaskausa pārbaudi.

Zīdaiņi, kuru mātes lietojušas AKE inhibitorus, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas hipotensija (skatīt arī 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Tā kā informācija par Stopress lietošanu zīdīšanas laikā nav pieejama, Stopress nav ieteicams un vēlams lietot alternatīvus preparātus ar labāk noskaidrotu lietošanas drošuma profilu zīdīšanas laikā (jo īpaši tad, ja ar krūti tiek barots jaundzimušais vai priekšlaikus dzimis zīdains).

Fertilitāte

Ietekme uz reproduktīvo funkciju vai fertilitāti nav novērota.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Perindoprilam nav tiešas ietekmes uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, bet dažiem pacientiem var rasties individuālas reakcijas, kas saistītas ar zemu asinsspiedienu, īpaši ārstēšanas sākumā vai lietojot kombinācijā ar citām antihipertensīvām zālēm. Tādēļ spēja vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus var būt traucēta.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

a. Kopsavilkums par drošuma īpašībām

Peridoprila drošuma īpašības atbilst AKE inhibitoru drošuma īpašībām:

Klīniskos pētījumos un peridoprila lietošanā novērotās biežākās blakusparādības ir šādas: reibonis, galvassāpes, parestēzija, vertigo, redzes traucējumi, troksnis ausīs, hipotensija, klepus, elpas trūkums, sāpes vēderā, aizcietējums, caureja, garšas sajūtas pārmaiņas, gremošanas traucējumi, slikta dūša, vemšana, nieze, izsitumi, muskuļu krampji un astēnija.

b. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Klīniskos pētījumos un/vai pēcreģistrācijas lietošanas laikā novērotas šādas peridoprila blakusparādības, kas iedalāmas šādās biežuma kategorijās:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (nav nosakāms, izmantojot pieejamos datus).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: eozinofīlija*

Ļoti reti: agranulocitoze vai pancitopēnija, hemoglobīna un hematokrīta samazināšanās, leukopēnija/neitropēnija, hemolītiska anēmija pacientiem ar iedzimtu glikozes-6-fosfātdehidrogenāzes deficītu (skatīt 4.4. apakšpunktu), trombocitopēnija.

Endokrīnās sistēmas traucējumi

Reti: Antidiurētiskā hormona neatbilstoša sekrēcija (SIADH)

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Retāk: hipoglikēmija (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)*, hiperkaliēmija, kas ir atgriezeniska pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu)*, hiponatriēmija*.

Psihiskie traucējumi

Retāk: garastāvokļa vai miega traucējumi, depresija

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvassāpes, reibonis, vertigo, parestēzija.

Retāk: miegainība*, sinkope*

Ļoti reti: apmulsums.

Acu bojājumi

Bieži: redzes traucējumi.

Ausu un labirinta bojājumi

Bieži: troksnis ausīs.

Sirds funkcijas traucējumi

Retāk: sirdsklauves*, tahikardija*

Ļoti reti: aritmija, stenokardija, miokarda infarkts, iespējams, izteiktas hipotensijas rezultātā augsta riska grupas pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Bieži: hipotensija un ar hipotensiju saistītas parādības.

Retāk: vaskulīts*

Reti: pietvīkums

Ļoti reti: insults, iespējams, pēc pārāk izteiktas hipotensijas augstam riskam pakļautiem pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Nav zināmi: Reino sindroms.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Bieži: klepus, dispnoja.

Retāk: bronhospazmas.

Ļoti reti: eozinofila pneimonija, rinīts.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, garšas sajūtas pārmaiņas, dispepsija, caureja, aizcietējums.

Retāk: sausuma sajūta mutē.

Ļoti reti: pankreatīts.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Ļoti reti: hepatīts — citolītisks vai holestātisks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: izsitumi, nieze.

Retāk: sejas, ekstremitāšu, lūpu, gļotādas, mēles, balss spraugas un/vai balsenes angioedēma, nātrene (skatīt 4.4. apakšpunktu), fotosensibilizācijas reakcijas*, pemfigoīds*, hiperhidroze.

Reti: psoriāzes paasinājums

Ļoti reti: *Erythema multiforme*.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: muskuļu krampji.

Retāk: artralģija*, mialģija*.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Retāk: nieru mazspēja.

Reti: Anūrija / oligūrija, akūta nieru mazspēja.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Retāk: erektilā disfunkcija.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: astēnija.

Retāk: sāpes krūtīs*, savārgums*, perifēra tūska*, pireksija.

Izmeklējumi

Retāk: paaugstināta urīnvielas koncentrācija asinīs*, paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs*

Reti: paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs un aknu enzīmu līmenis.

Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas

Retāk: krišana*.

* Biežums aprēķināts pēc nevēlamo blakusparādību klīniskos pētījumos un spontānos ziņojumos norādītām nevēlamām blakusparādībām

Klīniskie pētījumi

Pētījuma EUROPA nejausinātajā daļā tika apkopota informācija vienīgi par nopietnām blakusparādībām. Nopietnas blakusparādības radās tikai dažiem pacientiem: 16 (0,3%) no 6122 pacientiem, kuri saņēma perindoprilu, un 12 (0,2%) no 6107 pacientiem, kuri saņēma placebo. Ar perindoprilu ārstēto pacientu grupā hipotensiju novēroja 6 pacientiem, angioedēmu— 3 pacientiem, bet pēkšņu sirds apstāšanos — 1 pacientam. Klepus, hipotensijas vai cita veida nepanesības dēļ no pētījuma izstājās vairāk pacientu, kas lietoja perindoprilu, salīdzinot ar pacientiem, kas lietoja placebo, proti, 6,0% (n = 366) pret 2,1% (n = 129).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tālr.: +371 67078400 Fakss: +371 67078428 Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Pieejami ierobežoti dati par pārdozēšanu cilvēkiem. Simptomi, kas saistīti ar AKE inhibitoru pārdozēšanu, var ietvert hipotensiju, cirkulatoru šoku, elektrolītu līdzsvara traucējumus, nieru mazspēju, hiperventilāciju, tahikardiju, sirdsklauves, bradikardiju, reiboni, trauksmi un klepu.

Ieteicamā terapija pārdozēšanas gadījumā ir intravenoza 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma infūzija. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto šoka pozīcijā. Var apsvērt arī ārstēšanu ar angiotensīna II infūziju un/vai kateholamīnu intravenozu ievadīšanu, ja tāda pieejama. Perindoprilu no asinsrites var izvadīt ar hemodialīzes palīdzību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Bradikardijas gadījumā, kad tā nepadodas terapijai, indicēta kardiostimulatora lietošana. Pastāvīgi jākontrolē organisma stāvokļa galvenie rādītāji, elektrolītu līmenis serumā un kreatinīna koncentrācija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: AKE inhibitori, monopreparāti;
ATĶ kods: C09A A04.

Darbības mehānisms

Perindopriils inhibē enzīmu, kas angiotensīnu I pārvērš par angiotensīnu II (angiotensīnu konvertējošais enzīms, AKE).

Konvertējošais enzīms jeb kināze ir eksopeptidāze, kas angiotensīnu I ļauj pārvērst par vazokonstriktoru angiotensīnu II, kā arī izraida vazodilatatora bradikinīna sašķelšanu līdz neaktīvam heptapeptīdam.

Farmakodinamiskā iedarbība

AKE inhibīcijas rezultātā pazeminās angiotensīna II koncentrācija plazmā, kā rezultātā palielinās renīna aktivitāte plazmā (inhibējot negatīvo ietekmi uz renīna izdalīšanos) un samazinās aldosterona sekrēcija. Tā kā AKE inaktivē bradikinīnu, AKE inhibīcijas rezultātā arī palielinās cirkulējošā un lokālā kalikreīnkinīna sistēmas aktivitāte (un tādējādi arī tiek aktivēta arī prostaglandīnu sistēma). Iespējams, ka šis mehānisms sekmē AKE inhibitoru asinsspiedienu pazeminošo darbību un daļēji nosaka noteiktas to blakusparādības (piem., klepu).

Perindopriils darbojas ar tā aktīvā metabolīta, proti, perindoprilāta, starpniecību. Citiem metabolītiem *in vitro* nav konstatēta spēja inhibēt AKE.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Hipertensija

Perindopriļs iedarbojas uz jebkuras smaguma pakāpes hipertensiju: viegli izteiktu, mērenu un smagu; sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanos novēro gan guļus, gan stāvus pozā.

Perindopriļs mazina perifērisko asinsvadu pretestību, kā rezultātā pazeminās asinsspiediens. Tādējādi pastiprinās perifēriskā asinsrite, neietekmējot sirdsdarbību.

Parasti pastiprinās arī asinsrite nierēs, bet glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) parasti paliek nemainīgs.

Maksimālu antihipertensīvo darbību novēro 4–6 stundas pēc vienas devas lietošanas, un darbības ilgums ir vismaz 24 stundas: ieplakas darbība ir aptuveni 87–100% no maksimālās darbības.

Asinsspiediena pazemināšanos novēro jau pēc neilga laika. Pacienti, kas reaģē uz ārstēšanu, stabilizācija tiek panākta viena mēneša laikā un turpinās bez tahiflaksijas rašanās.

Pārtraucot ārstēšanu, nerodas “atsitiena” efekts.

Perindopriļs mazina kreisā kambara hipertrofiju.

Ir pierādīts, ka perindopriļs cilvēkiem paplašina asinsvadus. Tas uzlabo lielo artēriju elastību un mazina mazo artēriju media slāņa un lūmena attiecību.

Papildinoša terapija ar tiazīdu diurētiskiem līdzekļiem izraisa sinerģiju, kam raksturīga darbības summēšanās. Lietojot AKE inhibitora un tiazīdu grupas diurētiskā līdzekļa kombināciju, samazinās arī diurētisko līdzekļu lietošanas izraisītais hipokaliēmijas risks.

Sirds mazspēja

Perindopriļs samazina sirds darbu, mazinot pirmsslodzi un pēcslodzi.

Pētījumos ar pacientiem, kam ir sirds mazspēja, pierādīts:

- samazināts kreisā un labā kambara pildīšanās spiediens;
- samazināta kopējā perifēriskā pretestība;
- palielināts sirds izsviedes tilpums un uzlabots sirds indekss.

Salīdzinošajos pētījumos 2 mg perindopriļa pirmā lietošanas reize pacientiem ar viegli izteiktu līdz mērenu sirds mazspēju nebija saistīta ar būtisku asinsspiediena pazeminājumu, salīdzinot ar placebo.

Pacienti ar stabilu koronāru sirds slimību

EUROPA pētījums bija starptautisks, nejaušināts, dubultaizklāts, placebo kontrolēts daudzcentru klīniskais pētījums, kura ilgums bija 4 gadi.

Pavisam tajā piedalījās divpadsmit tūkstoši divi simti astoņpadsmit (12218) pacienti, vecāki par 18 gadiem, kas pēc nejaušības principa tika iedalīti 8 mg lielas perindopriļa devas (n = 6110) vai placebo grupā (n = 6108).

Pētījuma dalībniekiem bija koronāras sirds slimības simptomi bez sirds mazspējas klīniskajām pazīmēm.

Kopumā 90% pacientu iepriekš bija bijis miokarda infarkts un/vai iepriekš bijusi koronāra revaskularizācija.

Vairums pacientu saņēma pētāmo preparātu papildus tradicionālajai terapijai, kas ietvēra trombocītu inhibitorus, lipīdu līmeni pazeminošus līdzekļus un bēta adrenoreceptoru blokatorus.

Galvenais efektivitātes kritērijs bija kardiovaskulāras mirstības, neletāla miokarda infarkta un/vai sirds apstāšanās ar veiksmīgu reanimāciju kombinācija. Ārstēšana ar 8 mg perindopriļa vienu reizi dienā ļāva būtiski un absolūti mazināt primārā kritērija biežumu, proti, par 1,9% (relatīvā riska samazinājums par 20%, 95% TI [9,4; 28,6] – p < 0,001). Pacienti ar miokarda infarktu un/vai revaskularizāciju anamnēzē tika novērots primārā kritērija absolūtais samazinājums par 2,2%, kas atbilda RRS par 22,4% (95% TI [12,0; 31,6] – p < 0,001), salīdzinot ar placebo.

Divos lielos nejaušinātos, kontrolētos pētījumos ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) un VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs

Nephropathy in Diabetes) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotensīna II receptoru blokatoriem.

ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju. Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotensīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotensīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas perindopriļls strauji uzsūcas, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1 stundas laikā. Biopieejamība ir 65–70%.

Perindopriļls ir pirmszāles. Aptuveni 20% no kopējā perindopriļla daudzuma, kas uzsūcas organismā, tiek pārveidoti aktīvajā metabolītā. Bez aktīvā metabolīta perindopriļlāta perindopriļlam ir vēl pieci metabolīti, kas visi ir neaktīvi. Perindopriļla eliminācijas pusperiods plazmā ir 1 stunda. Perindopriļlāta maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3–4 stundu laikā.

Tā kā ēdiena uzņemšana samazina perindopriļlāta veidošanos un līdz ar to arī bioloģisko pieejamību, perindopriļls jālieto tikai vienas devas veidā — no rīta, tukšā dūšā.

Pierādīta lineāra saistība starp perindopriļla devu un tā līmeni plazmā.

Izklīde

Nesaistīta perindopriļlāta sadalījuma tilpums ir aptuveni 0,2 l/kg. Saistīšanās ar olbaltumvielām nav izteikta (perindopriļlāta saistīšanās ar angiotensīnu konvertējošo enzīmu ir mazāk nekā 30%), taču tā ir atkarīga no koncentrācijas.

Eliminācija

Perindopriļlāts tiek izvadīts no organisma ar urīnu, un nesaistītas frakcijas eliminācijas pusperiods ir aptuveni 3–5 stundas. Ar angiotensīnu konvertējošā enzīmu saistīta perindopriļlāta disociācijas rezultātā tiek iegūts “efektīvs” 25 stundu eliminācijas pusperiods, kā rezultātā 4 dienu laikā tiek sasniegta līdzsvara koncentrācija.

Pēc atkārtotas lietošanas perindopriļla uzkrāšanos nenovēro.

Īpašas pacientu grupas

Vecāka gadagājuma pacientiem perindopriļlāta eliminācija ir palēnināta, tāpat kā pacientiem ar sirds vai nieru mazspēju. Nieru mazspējas gadījumā vēlams pielāgot devu atkarībā no traucējumu smaguma pakāpes (kreatinīna klīrensa rādītājus).

Perindopriļlāta dialīzes klīrenss ir 70 ml/min.

Pacientiem ar aknu cirozi perindopriļa kinētika ir izmainīta: pirmvielas aknu klīrenss ir samazināts uz pusi. Tomēr perindopriļāta daudzums nemazinās, un devas pielāgošana nav vajadzīga (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Hroniskas perorālas toksicitātes pētījumos (ar žurkām un pērtiķiem) mērķa orgāns bija nierēs, kam tika nodarīti neatgriezeniski bojājumi.

Mutagenitāte pētījumos *in vitro* vai *in vivo* nav novērota.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos (ar žurkām, pelēm, trušiem un pērtiķiem) netika konstatētas embriotoksicitātes vai teratogenitātes pazīmes. Tomēr ir pierādīts, ka grauzējiem un trušiem angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru grupai piederoši līdzekļi atstāja nevēlamu ietekmi uz augļa attīstību, kā rezultātā auglis gāja bojā vai radās iedzimtas patoloģijas, proti, nieru bojājumi, kā arī pieauga mirstības biežums dzemdību laikā un pēcdzemdību periodā. Ne žurku tēviņiem, ne mātītēm nebija fertilitātes traucējumu.

Kancerogenitāte ilgtermiņa pētījumos ar žurkām pelēm nav novērota.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts
A tipa krospovidons
Bāzisks butilēts metakrilāta kopolimērs
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30° C. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ACLAR/PVH/alumīnija blisteri ir iepakoti kartona kastītēs.
Iepakojuma lielums ir 30 tabletes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA

19 Pelplińska Street, 83-200 Starogard Gdański, Polija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

08-0290

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 24.10.2008

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 15.05.2014

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

01/2022