

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Stopress 4 mg tabletės
Stopress 8 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Stopress 4 mg tabletės
Kiekvienoje tabletėje yra 4 mg *tert*-butilamino perindoprilio (tai atitinka 3,34 mg perindoprilio).

Stopress 8 mg tabletės
Kiekvienoje tabletėje yra 8 mg *tert*-butilamino perindoprilio (tai atitinka 6,67 mg perindoprilio).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė

Stopress 4 mg tabletės: baltos pailgos abipus išgaubtos tabletės su laužimo vagele abiejose pusėse. Tabletę galima padalyti į lygias dozes.

Stopress 8 mg tabletės: baltos apvalios plokščios tabletės.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Arterinė hipertenzija

Arterinės hipertenzijos gydymas.

Širdies nepakankamumas

Simptomus sukeliančio širdies nepakankamumo gydymas.

Stabili išeminė širdies liga

Širdies reiškinių rizikos mažinimas pacientams, kurie patyrė miokardo infarktą ir (arba) kuriems buvo atlikta revaskuliarizacija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Dozę reikia nustatyti individualiai, atsižvelgiant į paciento būklę (žr. 4.4 skyrių) ir kraujospūdžio atsaką į gydymą.

Hipertenzija

Galima taikyti monoterapiją perindoprilium arba vaistinį preparatą vartoti kartu su kitais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

Rekomenduojama pradinė dozė yra 4 mg vieną kartą per parą ryte.

Pacientams, kurių renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumas labai padidėjęs (ypač renovaskulinės hipertenzijos, druskų ir (arba) skysčių stokos, širdies dekomensacijos ar sunkios hipertenzijos atveju), išgėrus pradinę vaistinio preparato dozę, gali labai sumažėti kraujospūdis. Tokiems pacientams rekomenduojama prižiūrint gydytojui vartoti 2 mg pradinę paros dozę.

Po vieno gydymo mėnesio dozę galima padidinti iki 8 mg vieną kartą per parą.

Pradėjus gydymą perindoprilu, gali atsirasti hipotenzijos simptomų, ypač pacientams, kurie kartu vartoja diuretikų. Dėl to rekomenduojama gydyti atsargiai, nes tokių pacientų organizme gali trūkti skysčių ir (arba) druskų.

Jeigu galima, prieš pradėdant gydymą perindoprilu, 2-3 paras reikia nevartoti diuretikų (žr. 4.4 skyrių).

Hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems diuretikų vartojimo nutraukti negalima, gydymą perindoprilu reikia pradėti nuo 2 mg dozės. Reikia stebėti inkstų funkciją ir kalio koncentraciją serume. Vėliau perindoprilio dozę reikia keisti, atsižvelgiant į kraujospūdžio atsaką. Jeigu reikia, galima atnaujinti diuretikų vartojimą.

Senyvų pacientų gydymą reikia pradėti nuo 2 mg dozės ir, atsižvelgiant į inkstų funkciją, jeigu reikia, po vieno mėnesio dozę galima palaipsniui padidinti iki 4 mg, vėliau – iki 8 mg (žr. toliau esančią lentelę).

Simptomus sukiantis širdies nepakankamumas

Gydymą perindoprilu, dažniausiai kartu su kalio nesulaikančiais diuretikais ir (arba) digoksinu ir (arba) beta adrenoreceptorių blokatoriais, reikia pradėti atidžiai prižiūrint gydytojui. Rekomenduojama pradinė dozė yra 2 mg. Šią dozę galima padidinti 2 mg ne greičiau kaip po 2 savaičių ir, jeigu pacientas toleruoja, vartoti 4 mg dozę vieną kartą per parą. Dozę reikia keisti, atsižvelgiant į individualią paciento organizmo reakciją.

Jeigu pacientui diagnozuotas sunkus širdies nepakankamumas ir yra didelė rizika (pacientai, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu ir turi polinkį į elektrolitų pusiausvyros sutrikimą, pacientai, kurie kartu vartoja diuretikų ir [arba] vazodilatatorių), gydymą reikia pradėti atidžiai prižiūrint gydytojui (žr. 4.4 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą perindoprilu, jeigu įmanoma, pacientų, kuriems yra didelė hipotenzijos simptomų pasireiškimo rizika (pvz., pacientams, kurių organizme trūksta druskų ir pasireiškia arba nepasireiškia hiponatremija, pacientams, kurių kraujo tūris yra sumažėjęs, arba pacientams, kurie vartoja daug diuretikų), būklę reikia koreguoti. Prieš pradėdant vartoti perindoprilį ir gydymo metu, reikia atidžiai matuoti kraujospūdį, stebėti inkstų funkciją ir kalio koncentraciją serume (žr. 4.4 skyrių).

Stabili išeminė širdies liga

Pirmas dvi savaites reikia vartoti pradinę 4 mg perindoprilio dozę vieną kartą per parą. Jeigu pacientas gerai toleruoja 4 mg dozę, atsižvelgiant į inkstų funkciją, vėliau dozę galima padidinti iki 8 mg vieną kartą per parą.

Senyvi pacientai pirmą savaitę turi vartoti 2 mg dozę vieną kartą per parą, kitą savaitę – 4 mg dozę vieną kartą per parą, o vėliau, atsižvelgiant į inkstų funkciją, dozę galima padidinti iki 8 mg vieną kartą per parą (žr. 1 lentelę „Dozavimo keitimas inkstų funkcijos sutrikimo atveju“). Dozę galima didinti tik tada, kai pacientas gerai toleruoja anksčiau vartotą mažesnę vaistinio preparato dozę.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozavimą reikia nustatyti, atsižvelgiant į kreatinino klirensą, kaip nurodyta 1 lentelėje.

Kreatinino klirensas (ml/min.)	Rekomenduojama dozė
CL _{Cr} ≥ 60	4 mg per parą

30 < CL _{Cr} < 60	2 mg per parą
15 < CL _{Cr} < 30	2 mg kas antrą parą
Pacientai, kuriems atliekamos hemodializės * CL _{Cr} < 15	2 mg dializės parą

* Perindoprilato klirensas dializės metu yra 70 ml/min. Pacientams, kuriems atliekamos hemodializės, vaistinio preparato dozę reikia vartoti po dializės seanso.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozavimo keisti nebūtina (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Perindoprilio nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą vaikams ir paaugliams (jaunesniems nei 18 metų) nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Perindoprilį rekomenduojama gerti vieną kartą per parą ryte prieš valgį.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba kuriam kitam AKF inhibitoriui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai .
- Anksčiau vartojant AKF inhibitorių, pasireiškė angioneurozinė edema.
- Paveldėta arba idiopatinė angioneurozinė edema.
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (GFG <60 ml/min/1,73 m²), Stopress negalima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).
- Vartojimas kartu su sakubitrilio ir valsartano deriniu. Perindoprilio galima pradėti vartoti tik praėjus bent 36 valandoms po paskutinės sakubitrilio ir valsartano derinio dozės (taip pat žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Stabili išeminė širdies liga

Jeigu per pirmą gydymo perindoprilium mėnesį pasireiškia nestabilios krūtinės anginos epizodas (sunkus arba nesunkus), prieš tęsiant gydymą, reikia atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį.

Hipotenzija

AKF inhibitoriai gali sukelti pernelyg didelį kraujospūdžio sumažėjimą. Nekomplikuota hipertenzija sergantiems pacientams hipotenzijos simptomų atsiranda retai. Hipotenzijos tikimybė yra didesnė pacientams, kurių organizme trūksta skysčių (pvz., dėl diuretikų vartojimo, druskos suvartojimo ribojimo, dializės, viduriavimo ar vėmimo) arba kurie serga sunkia nuo renino priklausoma hipertenzija (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius). Hipotenzijos simptomų atsirado pacientams, sergantiems simptomus sukeliančiu širdies nepakankamumu, susijusiu arba nesusijusiu su inkstų funkcijos nepakankamumu. Hipotenzijos simptomų atsiradimo tikimybė didesnė pacientams, kurie serga sunkesniu širdies nepakankamumu, kurį rodo didelės kilpinių diuretikų dozės, hiponatremijos ar funkcinio inkstų sutrikimo atveju. Pradėjus gydymą ir padidinus dozę reikia atidžiai stebėti pacientus, kuriems yra padidėjusi hipotenzijos simptomų atsiradimo rizika (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Panašios atsargumo priemonės turi būti taikomos ir pacientams, kurie serga išemine širdies ar smegenų kraujagyslių liga, kuriuos dėl pernelyg sumažėjusio kraujospūdžio gali ištikti miokardo infarktas arba cerebrovaskulinis priepuolis.

Jeigu pasireiškia hipotenzija, pacientą reikia paguldyti ant nugaros ir, jeigu būtina, į veną infuzuoti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo. Dėl trumpalaikio hipotenzinio atsako kitos vaistinio preparato

dozės vartoti nedraudžiama. Ją paprastai galima vartoti be apribojimų, kai, padidinus skysčių suvartojimą, padidėja kraujospūdis.

Vartojant perindoprilį, kai kurių staziniu širdies nepakankamumu sergančių pacientų, kurių kraujospūdis normalus arba sumažėjęs, sisteminis kraujospūdis gali dar daugiau sumažėti. Toks poveikis tikėtinas, dėl jo vaistinio preparato vartojimo nutraukti paprastai neprireikia. Jeigu pasireškia hipotenzijos simptomų, gali prireikti sumažinti vaistinio preparato dozę arba nutraukti gydymą perindoprilium.

Aortos ar dviburio vožtuvo stenozė, hipertrofinė kardiomiopatija

Perindoprilį, kaip ir kitus AKF inhibitorius, reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra dviburio vožtuvo stenozė arba kliūtis kraujo tekėjimui iš kairiojo širdies skilvelio (pvz., aortos stenozė, hipertrofinė kardiomiopatija).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas < 60 ml/min.), pradinę perindoprilio dozę reikia nustatyti, atsižvelgiant į kreatinino klirensą (žr. 4.2 skyrių), vėliau – atsižvelgiant į paciento organizmo atsaką į gydymą. Reikia įprastiniu būdu stebėti tokių pacientų kalio ir kreatinino koncentracijas (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kuriems pasireškia širdies nepakankamumo simptomų, pradėjus gydymą AKF inhibitoriais, dėl hipotenzijos gali šiek tiek pasunkėti inkstų funkcijos sutrikimas. Tokiomis aplinkybėmis pasireiškė ūminis, dažniausiai laikinas inkstų funkcijos nepakankamumas.

Kai kuriems pacientams, kuriems buvo abiejų inkstų arba vienintelio inksto arterijos stenozė, vartojant AKF inhibitorių, padidėjo kraujo šlapalo ir kreatinino koncentracijos serume, kurios, nutraukus vaistinio preparato vartojimą, paprastai normalizavosi. Tokio poveikio tikimybė didesnė pacientams, kurie serga inkstų funkcijos nepakankamumu. Jeigu pacientui pasireškia ir renovaskulinė hipertenzija, sunkios hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo rizika yra didesnė. Tokius pacientus rekomenduojama pradėti gydyti maža vaistinio preparato doze atidžiai prižiūrint gydytojui ir dozę atsargiai didinti. Diuretikai gali didinti anksčiau nurodytą riziką, taigi jų vartojimą reikia nutraukti ir pirmas gydymo perindoprilium savaites stebėti inkstų funkciją.

Kai kuriems hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą nebuvo inkstų kraujagyslių ligos požymių, paprastai nedaug laikinai padidėjo kraujo šlapalo ir kreatinino koncentracijos serume, ypač perindoprilį vartojant kartu su diuretiku. Tokio poveikio tikimybė didesnė pacientams, kurie prieš pradedant gydymą, serga inkstų funkcijos sutrikimu. Gali prireikti mažinti diuretikų ir (arba) perindoprilio dozę arba nutraukti diuretikų ir (arba) perindoprilio vartojimą.

Pacientai, kuriems atliekamos hemodializės

Pacientams, kuriems buvo atliekamos dializės, naudojant didelio laidumo membranas, pavartojus kartu AKF inhibitorių, pasireiškė anafilaktoidinių reakcijų. Tokių pacientų dializei reikia apgalvotai naudoti kitokias membranas arba juos gydyti kitos grupės antihipertenziniais vaistinėmis preparatais.

Inkstų persodinimas

Pacientų, kuriems neseniai persodinti inkstai, gydymo perindoprilium patirties nėra.

Padidėjęs jautrumas, angioneurozinė edema

Pacientams, kurie vartoja AKF inhibitorių, įskaitant perindoprilį, retais atvejais nustatyta veido, galūnių, lūpų, gleivinių, liežuvio, tikrojo balso aparato ir (arba) gerklų angioneurozinė edema (žr. 4.8 skyrių). Tokių sutrikimų gali atsirasti bet kuriuo gydymo laikotarpiu. Tokiais atvejais perindoprilio vartojimą reikia nedelsiant nutraukti, pradėti tinkamą paciento stebėjimą ir pacientą stebėti tol, kol simptomai visiškai išnyksta. Tais atvejais, kai pasireiškė veido ir lūpų edema, sutrikimai dažniausiai išnykdavo negydant, tačiau vartojant antihistamininių vaistinių preparatų, simptomai būdavo lengvesni.

Su gerklų edema susijusi angioneurozinė edema gali būti mirtina. Jeigu angioneurozinė edema apima liežuvį, tikrąjį balso aparatą ar gerklas, gali pasireikšti kvėpavimo takų obstrukcija, taigi pacientą būtina nedelsiant gydyti. Reikia vartoti adrenalina ir (arba) palaikyti kvėpavimo takų praeinamumą. Gydytojas turi atidžiai prižiūrėti pacientą, kol simptomai ilgam arba visiškai išnyksta.

Pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė su gydymu AKF inhibitoriais nesusijusi angioneurozinė edema, vartojant AKF inhibitorių, angioneurozinės edemos rizika gali būti didesnė (žr. 4.3 skyrių).

AKF inhibitoriais gydomiems pacientams buvo retų žarnų angioneurozinės edemos atvejų. Šiems pacientams pasireiškė pilvo skausmas (pykinimas ar vėmimas gali būti arba nebūti), kai kuriais atvejais veido edema prieš tai nebuvo pasireiškusi ir C-1 esterazės koncentracija buvo normali. Angioneurozinė edema diagnozuota remiantis procedūrų (pilvo KT, ultragarsinio tyrimo ar operacijos) duomenimis, simptomai išnykdavo nutraukus AKF inhibitorių vartojimą. Jei AKF inhibitoriumi gydomam pacientui pradeda skaudėti pilvą, nustatant jo priežastį, reikia pagalvoti apie žarnų angioneurozinę edemą.

Dėl padidėjusios angioedemos rizikos AKF inhibitorių draudžiama skirti kartu su sakubitrilio ir valsartano deriniu. Gydymo sakubitrilio ir valsartano deriniu negalima pradėti nepraėjus 36 valandoms po paskutinės cilazaprilio dozės. Gydymo cilazapriliu negalima pradėti nepraėjus 36 valandoms po paskutinės sakubitrilio ir valsartano derinio dozės (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

AKF inhibitorių vartojimas kartu su racekadotriliu, mTOR inhibitoriais (pvz., sirolimuzu, everolimuzu, temsirolimuzu) ar vildagliptinu gali padidinti angioneurozinės edemos pavojų (pvz., kvėpavimo takų arba liežuvio patinimo, lydimo kvėpavimo sutrikimo arba be jo) riziką (žr. 4.5 skyrių). AKF inhibitorių vartojančiam pacientui racekadotrilio, mTOR inhibitorių (pvz., sirolimuzo, everolimuzo, temsirolimuzo) ar vildagliptino skirti reikia atsargiai.

Anafilaktoidinės reakcijos, taikant mažo tankio lipoproteinų (MTL) aferezę

AKF inhibitorių vartojantiems pacientams, kuriems buvo taikoma MTL aferezė, naudojant dekstrano sulfatą, retais atvejais pasireiškė gyvybei pavojingų anafilaktoidinių reakcijų. Tokių reakcijų galima išvengti, prieš kiekvieną aferezės seansą laikinai nutraukus AKF inhibitorių vartojimą.

Anafilaksinės reakcijos, taikant desensibilizaciją

Pavieniais atvejais, pacientams, vartojantiems AKF inhibitorių desensibilizuojamojo gydymo metu plėviasparnių vabzdžių nuodais (pvz., bičių, vapsvų) pasireiškė ilgalaikių, gyvybei pavojingų anafilaktoidinių reakcijų. Alergiškiems pacientams, kuriems taikomas desensibilizuojamasis gydymas, AKF inhibitorių vartoti reikia atsargiai, o pacientams, kuriems taikoma nuodų imunoterapija, AKF inhibitorių vartojimo vengti. Tačiau pacientams, kuriems reikalingas gydymas AKF inhibitoriais ir desensibilizacija, šių reakcijų galima išvengti, laikinai nutraukiant AKF inhibitorių vartojimą likus ne mažiau nei 24 valandoms iki gydymo.

Kepenų nepakankamumas

AKF inhibitorių vartojimas retais atvejais buvo susijęs su sindromu, kuris prasideda cholestazine gelta ir progresuoja iki žaibinės kepenų nekrozės (kartais mirtinos). Šio sindromo atsiradimo būdas iki šiol neišaiškintas. Pacientams, kuriems vartojant AKF inhibitorių, atsiranda gelta arba labai suaktyvėja kepenų fermentai, AKF inhibitorių vartojimą reikia nutraukti ir juos turi tinkamai stebėti gydytojas (žr. 4.8 skyrių).

Neutropenija, agranulocitozė, trombocitopenija, anemija

Pacientams, kurie vartoja AKF inhibitorių, pasireiškė neutropenija ar agranulocitozė, trombocitopenija ir anemija. Pacientams, kurių inkstų funkcija normali ir nėra kitokių rizikos veiksnių, neutropenija atsiranda retai. Pacientams, kurie serga kolagenoze, vartoja imuninės sistemos funkciją slopinančių vaistinių preparatų, alopurinolį ar prokainamidą, arba pacientams, kurie turi keletą šių rizikos veiksnių, ypač, jeigu prieš pradėdant gydymą yra sutrikusi inkstų funkcija, perindoprilį vartoti reikia labai atsargiai. Kai kuriems šių pacientų gydymo metu pasireiškė sunki infekcija, kuri keletu atvejų nereagavo į intensyvų gydymą antibiotikais. Jeigu tokie pacientai vartoja perindoprilį,

rekomenduojama periodiškai stebėti leukocitų kiekį kraujyje ir pacientui nurodyti, kad praneštų, jeigu atsirastų bet kurių infekcijos požymių (pvz., gerklės skausmas, karščiavimas).

Rasė

AKF inhibitoriai angioneurozinę edemą juodaodžiams sukelia dažniau nei kitų rasių pacientams. Perindoprilio, kaip ir kitokių AKF inhibitorių, veiksmingumas mažinant juodaodžių kraujospūdį yra mažesnis nei kitų rasių žmonėms galbūt dėl to, kad hipertenzija sergančių juodaodžių kraujyje dažniau būna maža renino koncentracija.

Kosulys

Vartojant AKF inhibitorių, pasireiškė kosulys. Būdingas neproduktyvus, nuolatinis kosulys, kuris išnyksta, nutraukus gydymą. Nustatant kosulio priežastis, reikia numatyti, kad kosulį galėjo sukelti AKF inhibitoriai.

Chirurginė operacija, anestezija

Pacientams, kuriems atliekama didelė chirurginė operacija arba sukeliamą anestezija vaistiniaisiais preparatais, kurie gali sukelti hipotenziją, perindoprilis gali slopinti angiotenzino II atsiradimą dėl kompensacinio renino išsiskyrimo. Perindoprilio vartojimą reikia nutraukti vieną parą prieš chirurginę operaciją. Jeigu pasireiškia hipotenzija ir manoma, kad ji kilo dėl šios priežasties, hipotenziją galima koreguoti, padidinus skysčių suvartojimą.

Hiperkalemija

AKF inhibitoriai gali sukelti hiperkalemiją, nes jie slopina aldosterono išsiskyrimą. Įprastai pacientams, kurių inkstų funkcija nesutrikusi, šis poveikis nėra reikšmingas. Hiperkalemijos atsiradimo rizikos faktoriai yra inkstų funkcijos nepakankamumas, inkstų funkcijos pablogėjimas, amžius (> 70 metų), cukrinis diabetas, hipoaldosteronizmas arba interkurentiniai reiškiniai, ypač dehidratacija, ūminė širdies dekomensacija, metabolinė acidozė ir kartu vartojant kalį sulaikančių diuretikų (pvz., spironolaktono, eplerenono, triamtereno ar amilorido), angiotenzino receptorių blokatorius, kalio papildų ar druskų pakaitalų, kurių sudėtyje yra kalio, arba vaistinių preparatų, kurie didina kalio koncentraciją serume (pvz., hepariną, trimetoprimą arba kotrimoksazolą, taip pat žinomą kaip trimetoprino ir sulfametoksazolo derinys). Kalio papildų, kalį sulaikančių diuretikų ar druskų pakaitalų, kurių sudėtyje yra kalio, vartojimas gali sukelti stiprų kalio koncentracijos serume padidėjimą, ypač pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Hiperkalemija gali sukelti sunkias, kartais mirtinas aritmijas. AKF inhibitorių vartojantiems pacientams kalį tausojančių diuretikų ir angiotenzino receptorių blokatorių reikia skirti atsargiai bei reikia stebėti kalio koncentraciją kraujo serume bei inkstų funkciją (žr. 4.5 skyrių).

Cukriniu diabetu sergantys pacientai

Cukrinio diabeto pacientams, kurie vartoja geriamųjų vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto arba insuliną, vartojant AKF inhibitorių, pirmą gydymo mėnesį reikia atidžiai stebėti gliukozės koncentraciją kraujyje (žr. 4.5 skyrių).

Ličio preparatai

Perindoprilį vartoti kartu su ličio preparatais paprastai nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Kalį sulaikantys vaistiniai preparatai, kalio papildai ar druskų pakaitalai, kurių sudėtyje yra kalio

Perindoprilio vartoti kartu su kalį sulaikančiais vaistiniaisiais preparatais, kalio papildais ar druskų pakaitalais, kurių sudėtyje yra kalio, paprastai nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas

Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentraciją bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Nėštumas

Nėščių moterų pradėti gydyti AKF inhibitoriais negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AKF inhibitoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, AKF inhibitorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio vaistinio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaistiniai preparatai, sukeliantys hiperkalemiją

Kai kurie vaistiniai preparatai ar jų grupės gali padidinti hiperkalemijos pasireiškimo dažnį: aliskirenas, kalio druskos, kalį sulaukiantys diuretikai, AKF inhibitoriai, angiotenzino-II receptorių blokatoriai, NVPNU, heparinai, imunosupresantai, kaip ciklosporinas ar takrolimuzas, trimetoprimas. Šių vaistinių preparatų deriniai padidina hiperkalemijos riziką.

Kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių)

Aliskirenas

Pacientams, sergantiems cukriniu diabetu ar inkstų nepakankamumu, gali padidėti hiperkalemijos rizika, pablogėti inkstų funkcija ir padidėti sergamumas širdies ir kraujagyslių ligomis ir mirtingumas nuo jų.

Sakubitrilis/valsartanas.

AKF inhibitorių vartoti kartu su sakubitrilio ir valsartano deriniu draudžiama, nes tai padidina angioneurozinės edemos riziką (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių)

Aliskirenas

Pacientams, sergantiems cukriniu diabetu ar inkstų nepakankamumu, gali padidėti hiperkalemijos rizika, pablogėti inkstų funkcija ir padidėti sergamumas širdies ir kraujagyslių ligomis ir mirtingumas nuo jų.

Gydymas AKF inhibitoriais ir angiotenzino receptorių blokatoriais deriniu

Literatūros šaltiniuose nurodoma, kad pacientams, sergantiems aterosklerozės ligomis, širdies nepakankamumu ar cukriniu diabetu su vidaus organų pažeidimu, AKF inhibitorių ir angiotenzino receptorių antagonistų vartojimas siejamas su dažniau pasireiškiančiu padidėjusiu kraujospūdžiu, sinkope, hiperkalemija ir inkstų funkcijos pablogėjimu (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą), nei vartojant tik vieno renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos vaistinio preparato. Dviguba blokada (pvz., AKF inhibitoriais vartojimas kartu su angiotenzino II receptorių antagonistu) galima tik individualiais atvejais, atidžiai stebint inkstų funkciją, kalio koncentraciją ir kraujospūdį.

Estramustinas

Padidėja nepageidaujamų poveikių, tokių kaip angioneurozinė edema (angioedema), rizika.

Kalį tausojantys diuretikai, kalio papildai arba kalio turintys druskos pakaitalai

Nors įprastai kalio koncentracija serume išlieka normos ribose, kai kuriems perindoprilu gydytiems pacientams gali pasireikšti hiperkalemija. Kalį tausojantys diuretikai (pvz., spironolaktonas, triamterenas arba amiloridas), kalio papildai arba kalio turintys druskos pakaitalai gali kraujo serume reikšmingai padidinti kalio koncentraciją. Perindoprilį kartu su kitais kalio kieki kraujo serume

didinančiais vaistiniais preparatais, pvz., trimetoprimu ir kotrimoksazolu (trimetoprimo ir sulfametoksazolo deriniu) skirti reikia atsargiai, kadangi yra žinoma, kad trimetoprimas veikia kaip kalį tausojantis diuretikas, toks kaip amiloridas. Dėl to perindoprilio skirti kartu su minėtais vaistiniais preparatais nerekomenduojama. Jeigu tokį derinį skirti reikia, tai daryti reikia atsargiai bei dažnai stebėti kalio koncentraciją kraujo serume.

Dėl spironolaktono vartojimo esant širdies nepakankamumui, žr. toliau.

Ličio preparatai

Laikiniai padidėjo kartu su AKF inhibitoriais vartojamo ličio koncentracija serume ir sustiprėjo toksinis poveikis. Perindoprilį vartoti kartu su ličio preparatais nerekomenduojama, bet, jeigu šiuos vaistinius preparatus vartoti kartu būtina, reikia atidžiai stebėti ličio koncentraciją serume (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti reikia ypač atsargiai

Vaistiniai preparatai nuo cukrinio diabeto (insulinai, geriamieji glikemiją mažinantys vaistiniai preparatai)

Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad AKF inhibitorių vartojant kartu su vaistiniais preparatais nuo cukrinio diabeto (insulinu, geriamaisiais gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančiais vaistiniais preparatais), gali sustiprėti gliukozės koncentracija kraujyje mažinantis poveikis ir dėl to kilti hipoglikemijos rizika. Tokio reiškinio tikimybė didesnė pirmomis gydymo šiais vaistiniais preparatais kartu savaitėmis ir pacientams, kurie serga inkstų funkcijos sutrikimu.

Baklofenas

Sustiprėja antihipertenzinis poveikis. Reikia stebėti kraujospūdį ir, jei reikia, koreguoti antihipertenzinio preparato dozę.

Kalio nesulaikantys diuretikai

Pacientams, vartojantiems diuretikų, ypač kurių organizme trūksta skysčių ir (arba) druskų, pradėjus gydymą AKF inhibitoriumi gali pasireikšti stiprus kraujospūdžio sumažėjimas. Hipotenzinio poveikio tikimybę galima sumažinti nutraukus diuretikų vartojimą, padidinus skysčių ar druskų vartojimą prieš pradant gydymą mažomis ir palaipsniui didinamomis perindoprilio dozėmis.

Esant arterinei hipertenzijai, jei ankstesnis gydymas diuretikais galėjo sukelti druskų ir (arba) skysčių trūkumą, prieš pradant gydymą AKF inhibitoriumi reikia nutraukti diuretikų vartojimą (tokiu atveju kalio nesulaikančią diuretiką vėliau galima vėl pradėti vartoti) arba AKF inhibitorių reikia pradėti vartoti labai mažomis dozėmis, ir jas palaipsniui didinti.

Esant staziniam širdies nepakankamumui, kuris yra gydomas diuretikais, AKF inhibitorių pradėti vartoti reikia nuo labai mažos dozės, galimai sumažinus kalį nesulaikančio diuretikų dozę.

Visais atvejais pirmąsias gydymo AKF inhibitoriumi savaites reikia stebėti inkstų funkciją (kreatinino koncentraciją).

Kalį sulaikantys diuretikai (eplerenonas, spironolaktonas)

Vartojant nuo 12,5 mg iki 50 mg eplerenono ar spironolaktono per parą ir mažas AKF inhibitoriaus dozes:

Gydant II-IV klasės širdies nepakankamumą (pagal NYHA) esant < 40 % išstūmimo frakcijai ir jei anksčiau buvo gydyta AKF inhibitoriumi ir kilpiniu diuretiku, pasireiškia hiperkalemijos (galimai mirtinos) rizika, ypač tais atvejais, kai nesilaikoma dozavimo rekomendacijų.

Prieš pradant vartoti šių vaistinių preparatų derinį, reikia nustatyti, kad nėra hiperkalemijos ir inkstų funkcijos sutrikimo.

Pirmąjį gydymo mėnesį kas savaitę, vėliau kas mėnesį, reikia atidžiai stebėti kalio ir kreatinino koncentraciją kraujyje.

Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVPNU), įskaitant ≥ 3 g acetilsalicilo rūgšties paros dozę

AKF inhibitorius vartojant kartu su nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo (t.y. prieš uždegiminėmis acetilsalicilo rūgšties dozėmis, COX-2 inhibitoriais ar neselektyviais NVPNU), gali susilpnėti kraujospūdį mažinantis poveikis. AKF inhibitorių ir NVPNU vartojimas kartu gali padidinti inkstų veiklos pablogėjimo pavojų, įskaitant galimą ūminį inkstų nepakankamumą, bei gali padidinti kalio koncentraciją serume, ypač pacientams, kurių inkstų funkcija jau yra bloga. Šį derinį reikia skirti atsargiai, ypač senyviems pacientams. Pacientas turi gauti pakankamai skysčių, o taip pat reikia apsvarstyti, ar sudėtinio gydymo pradžioje ir periodiškai po to nevertėtų stebėti inkstų veiklos.

mTOR inhibitoriai (pvz., sirolimuzas, everolimuzas, temsirolimuzas)

Pacientams, kartu vartojantiems mTOR inhibitorių, gali padidėti angioneurozinės edemos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Ciklosporinas

AKF inhibitorių vartojant kartu su ciklosporinu gali pasireikšti hiperkalemija. Rekomenduojama stebėti kalio koncentraciją kraujo serume.

Heparinas

AKF inhibitorių vartojant kartu su heparinu gali pasireikšti hiperkalemija. Rekomenduojama stebėti kalio koncentraciją kraujo serume.

Vaistiniai preparatai, kurių vartoti reikia atsargiai

Antihipertenziniai vaistiniai preparatai ir vazodilatatoriai

Vartojant kartu su šiais vaistiniais preparatais, gali sustiprėti perindoprilio hipotenzinis poveikis. Vartojant kartu su nitroglicerinu ir kitokiais nitratais arba kitais vazodilatatoriais, kraujospūdis gali sumažėti dar daugiau.

Gliptinai (linagliptinas, saksagliptinas, sitagliptinas, vildagliptinas)

Pacientams, kartu vartojusiems AKF inhibitorių, padidėjo angioneurozinės edemos rizika dėl gliptino sukkelto dipeptidilo peptidazės 4 (DPP-4) aktyvumo padidėjimo.

Acetilsalicilo rūgštis, tromboliziniai vaistiniai preparatai, beta adrenoreceptorių blokatoriai, nitratai

Perindoprilį galima vartoti kartu su acetilsalicilo rūgštimi (vartojama trombamams tirpinti), tromboliziniais vaistiniais preparatais, beta adrenoreceptorių blokatoriais ir (arba) nitratais.

Tricikliai antidepresantai, vaistiniai preparatai nuo psichozės, anestetikai

AKF inhibitorių vartojant kartu su kai kuriais anestetikais, tricikliais antidepresantais ir vaistiniais preparatais nuo psichozės, kraujospūdis gali sumažėti dar daugiau (žr. 4.4 skyrių).

Simpatomimetikai

Simpatomimetikai gali silpninti AKF inhibitorių antihipertenzinį poveikį.

Aukso preparatai

Pacientams, gydytiems injekciniais aukso preparatais (natrio aurotiomalatu) kartu su AKF inhibitoriais, retai buvo pastebėta vazomotorinė reakcija (jos simptomai buvo karščio pylimas veide, pykinimas, vėmimas ir hipotenzija).

Kotrimoksazolas (trimetoprimas / sulfametoksazolas)

Pacientams, kartu vartojantiems kotrimoksazolą (trimetoprimą / sulfametoksazolą), gali padidėti hiperkalemijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Pirmuoju nėštumo trimestru AKF inhibitorių vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių teratogeninio poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AKF inhibitoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AKF inhibitorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti dėl fetotoksinio poveikio pavojaus ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AKF inhibitoriai sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkalemiją) (žr. 5.3 skyrių). Pasireiškęs oligohidramnionas gali būti siejamas su vaisiaus plaučių hipoplazija ir skeleto deformacija. Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo AKF inhibitorių, reikia ultragarsu sekti vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę. Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo AKF inhibitorių, nepasireiškia hipotenzija (taip pat žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Žindymas

Kadangi nėra informacijos apie Stopress vartojimą žindymo metu, Stopress yra nerekomenduojamas, ir alternatyvus gydymas vaistiniu preparatu, geriau ištirtu dėl saugumo žindymo metu yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

Vaisingumas

Jokio poveikio reprodukinei funkcijai ar vaisingumui nenustatyta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Perindoprilis tiesiogiai neveikia gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus, tačiau individualiais atvejais gali pasireikšti tam tikros reakcijos dėl sumažėjusio kraujospūdžio, ypač gydymo pradžioje arba gydant kartu su kitais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais. Dėl šios priežasties gali sutrikti gebėjimas vairuoti arba valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

a) Saugumo pobūdžio santrauka

Perindoprilio saugumo pobūdžio santrauka atitinka AKF inhibitorių santrauką. Dažniausi su perindoprilio vartojimu susiję nepageidaujami reiškiniai, pastebėti klinikinių tyrimų metu yra galvos svaigimas, galvos skausmas, parestezija, svaigulys (*vertigo*), regos sutrikimai, spengimas ausyse, hipotenzija, kosulys, dusulys, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, skonio pokyčiai, dispepsija, pykinimas, vėmimas, niežulys, išbėrimas, raumenų mėšlungis ir astenija.

b) Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Toliau pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas yra sudarytas remiantis perindoprilio klinikinių tyrimų ir (arba) vaistinių preparatų stebėsenos jiems esant rinkoje duomenimis, naudojant tokius dažnio apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Nedažnas: eozinofilija*

Labai retas: agranulocitozė ar pancitopenija, hemoglobino koncentracijos ir hematokrito sumažėjimas, leukopenija ar neutropenija, pacientams, kuriems diagnozuota paveldima gliukozės-6-fosfato dehidrogenazės stoka, pasireiškę hemolizinė anemija (žr. 4.4 skyrių), trombocitopenija.

Endokrininiai sutrikimai

Retas: sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromas (SAHSS)

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Nedažnas: hipoglikemija (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)*, hiperkalemija, kuri atsistato nutraukus vartojimą (žr. 4.4 skyrių)*, hiponatremija*.

Psichikos sutrikimai

Nedažnas: nuotaikos ar miego sutrikimai, depresija.

Nervų sistemos sutrikimai

Dažnas: galvos skausmas, svaigulys, galvos svaigimas (*vertigo*), parestezija.

Nedažnas: mieguistumas*, apalpinimas (sinkopė)*.

Labai retas: sumišimas.

Akių sutrikimai

Dažnas: regos sutrikimas.

Ausų ir labirintų sutrikimai

Dažnas: ūžesys (*tinnitus*).

Širdies sutrikimai

Nedažnas: palpitacijos*, tachikardija*.

Labai retas: aritmija, krūtinės angina, miokardo infarktas, kurie gali būti antriniai ir pasireikšti dėl labai didelės hipotenzijos pacientams, kuriems yra didelė rizika (žr. 4.4 skyrių).

Kraujagyslių sutrikimai

Dažnas: hipotenzija ir su hipotenzija susijęs poveikis.

Nedažnas: vaskulitas*.

Retas: paraudimas.

Labai retas: insultas, galimai atsirandantis didelės rizikos pacientams dėl didelės hipotenzijos (žr. 4.4 skyrių).

Dažnis nežinomas: Reino (*Raynaud*) fenomenas.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Dažnas: kosulys, dusulys.

Nedažnas: bronchų spazmas.

Labai retas: eozinofilinė pneumonija, rinitas.

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažnas: pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, skonio pojūčio sutrikimas, dispepsija, viduriavimas, vidurių užkietėjimas.

Nedažnas: burnos džiūvimas.

Labai retas: pankreatitas.

Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai

Labai retas: kepenų ląsteles pažeidžiantis arba cholestazinis hepatitas (žr. 4.4 skyrių).

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažnas: išbėrimas, niežėjimas.

Nedažnas: veido, galūnių, lūpų, gleivinių, liežuvio, tikrojo balso aparato ir (arba) gerklų angioneurozinė edema, dilgėlinė (žr. 4.4 skyrių), padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos*, pemfigoidas*, hiperhidrozė.

Retas: psoriazės pasunkėjimas

Labai retas: daugiaformė eritema.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažnas: mėšlungis.
Nedažnas: artralgija*, mialgija*.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Nedažnas: inkstų nepakankamumas.
Retas: anurija / oligurija, ūminis inkstų nepakankamumas.

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Nedažnas: erekcijos funkcijos sutrikimas.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažnas: astenija.
Nedažnas: krūtinės skausmas*, bendras negalavimas*, periferinė edema*, karščiavimas.

Tyrimai

Nedažnas: šlapalo koncentracijos kraujyje padidėjimas*, kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas*.
Retas: bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas, kepenų fermentų suaktyvėjimas.

Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos

Nedažnas: griuvimas*

* Dažnis nustatytas remiantis pavieniais pranešimais apie nepageidaujamas reakcijas ir apskaičiuotas pagal klinikinių tyrimų duomenis.

Klinikiniai tyrimai

Atsitiktiniu būdu parinktu EUROPA tyrimo laikotarpiu buvo registruojami tik sunkūs nepageidaujami reiškiniai. Keliems pacientams pasireiškė sunkių nepageidaujamų reiškinių: 16 iš 6122 (0,3%) perindoprilį ir 12 iš 6107 (0,2%) placebo vartojusių pacientų. Perindoprilio gydytų pacientų grupėje hipotenzija pasireiškė 6, angioneurozinė edema – 3, staigus širdies sustojimas – 1 pacientui. Didesnė dalis pacientų, vartojusių perindoprilį, nutraukė gydymą dėl kosulio, hipotenzijos ar kitokio netoleruojamo poveikio, palyginti su vartojusiais placebo (atitinkamai 6,0% [n = 366], palyginti su 2,1% [n = 129]).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas, tiesiogiai užpildę pranešimo formą internetu Tarnybos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist> arba užpildę Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją formą, kuri skelbiama <https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386>, ir atsiųsti elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt).

4.9 Perdozavimas

Duomenys apie perindoprilio perdozavimą žmogui riboti. Gali pasireikšti šie su AKF inhibitorių perdozavimu susiję simptomai: hipotenzija, kolapsas, elektrolitų pusiausvyros sutrikimai, inkstų nepakankamumas, hiperventiliacija, tachikardija, palpitacija, bradikardija, galvos svaigimas, nerimas ir kosulys.

Perdozavimo atveju rekomenduojamas gydymas yra 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo infuzija į veną. Jeigu pasireiškia hipotenzija, pacientą reikia paguldyti, kaip guldoma ištikus šokui. Jeigu yra, į veną galima infuzuoti angiotenzino II ir (arba) į veną švirkšti katecholaminų. Perindoprilį iš sisteminės kraujotakos galima pašalinti hemodialize (žr. 4.4 skyrių). Atsparią bradikardiją galima šalinti elektrine širdies stimuliacija. Reikia nepertraukimai stebėti gyvybinius požymius, elektrolitų ir kreatinino koncentraciją serume.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai, grynai
ATC kodas – C09AA04

Veikimo mechanizmas

Perindoprilis yra angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF), kuris angiotenziną I verčia angiotenzinu II, inhibitorius.

Konvertuojantis fermentas arba kinazė yra egzopeptidazė, kuri veikia ne tik angiotenzino I virtimą vazokonstriktiniu angiotenzinu II, bet ir vazodilacinio bradikinino skilimą į neaktyvų heptapeptidą.

Farmakodinaminis poveikis

Dėl AKF slopinimo sumažėja angiotenzino II koncentracija plazmoje, dėl to plazmoje padidėja renino aktyvumas (dėl neigiamo grįžtamojo renino išsiskyrimo slopinimo) bei sumažėja aldosterono sekrecija. AKF slopina bradikinino aktyvumą, dėl to užslopinus AKF, sisteminėje kraujotakoje ir audiniuose padidėja lokalaus kalikreino ir kininų sistemos aktyvumas (ir dėl to aktyvinama prostaglandinų sistema). Gali būti, kad tai sustiprina AKF inhibitorių antihipertenzinį poveikį ir iš dalies lemia tam tikrą nepageidaujamą poveikį (pvz., kosulį).

Perindoprilio poveikis priklauso nuo veikliojo metabolito perindoprilato. Kiti metabolitai *in vitro* visiškai neslopina AKF aktyvumo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Hipertenzija

Perindoprilis veikia visų sunkumo laipsnių hipertenziją (lengvą, vidutinio sunkumo ir sunkią). Sistolinį ir diastolinį kraujospūdį vaistinis preparatas mažina ir gulimoje padėtyje, ir stovint.

Perindoprilis mažina periferinių kraujagyslių pasipriešinimą, dėl to sumažėja sisteminis kraujospūdis. Tai sustiprina periferinę kraujotaką, bet neveikia širdies susitraukimų dažnio.

Inkstų kraujotaka paprastai sustiprėja, bet glomerulų filtracijos greitis (GFG) dažniausiai nepakinta.

Pavartojus vieną vaistinio preparato dozę, stipriausiais antihipertenzinis poveikis pasireiškia po 4-6 val. ir išsilaiko bent 24 valandas. Liekamasis poveikis atitinka maždaug 87-100% stipriausio poveikio.

Kraujospūdis sumažėja greitai. Pacientų, kurių organizmas reaguoja į perindoprilį, kraujospūdis dažniausiai sunormalėja per mėnesį. Toliau gydant, poveikis nesilpnėja, tachifilaksija nepasireiškia.

Nutraukus gydymą, atoveiksmio kraujospūdžio padidėjimo nebūna.

Perindoprilis mažina kairiojo širdies skilvelio hipertrofiją.

Nustatyta, kad perindoprilis plečia žmogaus kraujagysles. Vaistinis preparatas gerina didžiųjų arterijų elastingumą ir mažina smulkiųjų kraujagyslių sienelės vidurinės dangos ir spindžio santykį.

Perindoprilį vartojant kartu su tiazidiniaisiais diuretikais, pasireiškia adityvus sinergizmas. Vartojant AKF inhibitorių kartu su tiazidiniaisiais diuretikais, mažėja diuretikų sukeltos hipokalemijos rizika.

Širdies nepakankamumas

Perindoprilis, sumažindamas prieškrūvį ir pokrūvį, mažina širdies darbą.

Tyrimai su pacientais, kurie serga širdies nepakankamumu, parodė:

- kairiojo ir dešinio skilvelių prisipildymo kraujospūdžio sumažėjimą;
- bendrojo periferinių kraujagyslių pasipriešinimo sumažėjimą;
- minutinio širdies tūrio padidėjimas ir širdies indekso pagerėjimas.

Palyginamųjų tyrimų duomenimis, pacientų, kurie serga lengvu ar vidutinio sunkumo širdies nepakankamumu, pirmą kartą pavartojusių 2 mg perindoprilio, kraujospūdis reikšmingai sumažėjo, palyginti su placebo.

Pacientai, kurie serga stabilia išemine širdies liga

Dvigubai koduotu būdu atliktas tarptautinis daugiacentris klinikinis atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamas EUROPA tyrimas, kuris truko 4 metus.

12 218 vyresnių kaip 18 metų pacientų atsitiktiniu būdu buvo paskirti į 8 mg perindoprilio (n = 6110) arba placebo (n = 6108) vartojimo grupę.

Tiriamieji sirgo išemine širdies liga, bet neturėjo širdies nepakankamumo požymių.

Iš viso 90 % pacientų anksčiau buvo patyrę miokardo infarktą ir (arba) jiems anksčiau buvo atlikta širdies revaskuliarizacija. Dauguma pacientų tiriamąjį vaistinį preparatą vartojo papildomai su įprastais vaistiniais preparatais (trombocitų agregacijos inhibitoriais, lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais ir beta adrenoreceptorių blokatoriais).

Pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo bendras kardiovaskulinio mirtingumo, nemirtino miokardo infarkto ir (arba) sėkmingo širdies atgaivinimo po sustojimo įvertinimas. Gydytas 8 mg perindoprilio doze vieną kartą per parą lėmė reikšmingą absoliutų svarbiausios vertinamosios baigties sumažėjimą 1,9 % (santykinis rizikos sumažėjimas 20 %, 95 % PI [9,4; 28,6] – p < 0,001). Pacientams, kurie patyrė miokardo infarktą ir (arba) kuriems buvo atlikta revaskuliarizacija, absoliutus svarbiausios vertinamosios baigties sumažėjimas buvo 2,2 %, tai atitiko 22,4 % SRS (95 % PI [12,0; 31,6] – p < 0,001), palyginti su placebo.

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „*ON*going *Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*“) ir VA NEPHRON-D (angl. „*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažeida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams. Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Per burną pavartotas perindoprilis greitai absorbuojamas. Didžiausia jo koncentracija plazmoje atsiranda per 1 valandą. Biologinis prieinamumas yra 65-70%.

Perindoprilis yra provaistas. Maždaug 20% absorbuoto perindoprilio paverčiama veikliuoju metabolitu perindoprilatu. Be veikliojo perindoprilato, atsiranda penki neveiklūs perindoprilio metabolitai. Perindoprilio pusinės eliminacijos periodas plazmoje trunka 1 valandą. Didžiausia perindoprilato koncentracija plazmoje atsiranda per 3-4 val.

Maistas mažina perindoprilio pavertimą perindoprilatu, taigi ir biologinį prieinamumą. Perindoprilį reikia gerti vieną kartą per parą ryte prieš valgį.

Nustatyta linijinė priklausomybė tarp perindoprilio dozės ir ekspozicijos kraujo plazmoje.

Pasiskirstymas

Neprisijungusio perindoprilato pasiskirstymo tūris yra maždaug 0,2 l/kg. Maža dalis perindoprilato prisijungia prie baltymų (prie angiotenziną konvertuojančio fermento prisijungia mažiau kaip 30% perindoprilato), bet prisijungimas priklauso nuo koncentracijos.

Eliminacija

Perindoprilatas eliminuojamas su šlapimu. Neprisijungusios frakcijos pusinės eliminacijos periodas trunka maždaug 3-5 val. Dėl perindoprilato atsipalaidavimo iš junginių su angiotenziną konvertuojančiu fermentu pusinės efektyvios eliminacijos periodas trunka 25 valandas, pusiausvyros apykaita atsiranda per 4 paras.

Vartojant kartotines vaistinio preparato dozes, perindoprilis organizme nesikaupia.

Ypatingos populiacijos

Perindoprilato eliminacija iš senyvų žmonių ir pacientų, sergančių širdies ar inkstų funkcijos nepakankamumu, organizmo yra lėtesnė. Pacientams, kurie serga inkstų nepakankamumu, dozę rekomenduojama keisti, atsižvelgiant į inkstų funkcijos sutrikimo laipsnį (kreatinino klirensą).

Perindoprilato klirensas dializės metu yra 70 ml/min.

Pacientų, kurie serga ciroze, organizme perindoprilio kinetika pakinta: pradinės molekulės klirensas kepenyse sumažėja perpus. Vis dėlto perindoprilato susidarymas nesumažėja, taigi dozavimo keisti nebūtina (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pavartoto per burną vaistinio preparato lėtinio toksinio poveikio tyrimų (su žiurkėmis ir beždžionėmis) duomenimis, organas taikinyis yra inkstai. Inkstų pažeida būna laikina.

Tyrimai *in vitro* ir *in vivo* mutageninio poveikio neparodė.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai (su žiurkėmis, pelėmis, triušiais ir beždžionėmis) embriotoksinio ir teratogeninio poveikio požymių neparodė. Vis dėlto angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių grupės vaistiniai preparatai nepalankiai veikia vėlyvosios fazės vaisiaus vystymąsi. Dėl to nustatyta graužikų ir triušių vaisių žuvimas bei apsigimimų (inkstų pažeida), padidėjo perinatalinis ir postnatalinis mirtingumas. Nepablogėjo nei žiurkių patinų, nei patelių vaisingumas.

Ilgalaikiai tyrimai su žiurkėmis ir pelėmis kancerogeninio poveikio neparodė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Krospovidonas (A tipo)
Bazinis butilintas metakrilato kopolimeras
Koloidinis hidrofobinis bevandenis silicio dioksidas
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

ACLAR/PVC/aliuminio lizdinės plokštelės kartono dėžutėje.
Pakuotėje yra 30 tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.
19 Pelplińska Street
83-200 Starogard Gdański
Lenkija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Stopress 4 mg - LT/1/08/1365/001
Stopress 8 mg - LT/1/08/1365/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2008 m. lapkričio 27 d.
Paskutinio perregistravimo data 2014 m. kovo 24 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2021 m. gruodžio 3 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>

