

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PRESTARIUM 5 mg mutē disperģējamās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena mutē disperģējamā tablete satur 3,395 mg perindoprila, kas atbilst 5 mg perindoprila arginīna sāls (*perindopriili argininum*).

Palģgvielas: laktoze.

0,2 mg aspartāma.

Pilnu palģgvielu sarakstu skatģt apakģpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Mutē disperģējamā tablete.

Baltas, apaļas tabletes.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hipertensija

Hipertensijas ārstēšana.

Sirds mazspēja

Simptomātiskas sirds mazspējas ārstēšana.

Stabila koronārā sirds slimģba

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

4.2 Devas un lietoģanas veids

Lietoģanas veids: iekģģģģgai lietoģanai.

PRESTARIUM mutē disperģējamās tabletes ieteicams lietot vienu reizi dienā – no rģta pirms ēģanas.

Tablete jģliek uz mģles, lai tģ sadalģtos, un jģnorģj kopģ ar siekalģm.

Deva jģnosaka individuģli – atkarģģi no pacienta vajadzģbģm (skatģt apakģpunktu 4.4.) un asinsspģdiena reakģijas.

Hipertensija

PRESTARIUM var lietot monoterapijģ un kombinācijģ ar citģm antihipertensģvo medikamentu grupģm.

Ieteicamģ sģkumdeva ir 5 mg vienu reizi dienģ no rģta.

Pacientiem ar izteikti aktivētu renīna-angiotenzīna–aldosterona sistēmu (īpaši renovaskulāru hipertensiju, cirkulējošā tilpuma un/vai sāls deficītu, sirds dekompensāciju vai smagu hipertensiju) iespējama izteikta asinsspiediena pazemināšanās pēc pirmās devas. Šādiem pacientiem ieteicamā sākumdeva ir 2,5 mg no rīta, un ārstēšana jāsāk medicīniskā uzraudzībā.

Pēc mēnesi ilgās ārstēšanas devu var palielināt līdz 10 mg vienu reizi dienā.

Uzsākot terapiju ar PRESTARIUM, var rasties simptomātiska hipotensija; tā vairāk iespējama pacientiem, kurus vienlaikus ārstē ar diurētiskajiem līdzekļiem. Tādēļ ieteicams ievērot piesardzību, jo šiem pacientiem var būt cirkulējošā tilpuma un/vai sāls deficīts.

Ja iespējams, diurētisko līdzekļu lietošana jāpārtrauc 2 - 3 dienas pirms PRESTARIUM lietošanas uzsākšanas (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Hipertensīviem pacientiem, kuriem diurētisko līdzekļu lietošanu nevar pārtraukt, terapija jāsāk ar 2,5 mg lielu PRESTARIUM devu. Regulāri jākontrolē nieru darbība un kālija līmenis serumā. Tālāka PRESTARIUM devas pielāgošana ir jāveic atbilstoši asinsspiediena atbildes reakcijai. Ja nepieciešams, var atsākt diurētisko līdzekļu lietošanu.

Gados vecākiem pacientiem terapija jāsāk ar 2,5 mg devu, ko nepieciešamības gadījumā pēc viena mēneša pakāpeniski var palielināt līdz 5 mg un pēc tam, ja nepieciešams, līdz 10 mg (atkarīgi no nieru darbības, skatīt turpmāko tabulu).

Simptomātiska sirds mazspēja

PRESTARIUM terapiju, ko parasti lieto kopā ar kāliju izvadošajiem diurētiskajiem līdzekļiem un/vai dīgoksīnu un/vai beta blokatoriem) ieteicams sākt stingrā medicīniskā uzraudzībā, ieteicamo sākumdevu (2,5 mg) ieņemot no rīta. Pēc 2 nedēļām šo devu var palielināt līdz 5 mg vienreiz dienā, ja pacients to panes. Deva jāpielāgo, ņemot vērā konkrētā pacienta atbildes reakciju.

Smagas sirds mazspējas gadījumā un citām augsta riska pacientu grupām (pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un tendenci uz elektrolītu līdzsvara traucējumiem, pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem diurētiskos un/vai asinsvadus paplašinošos līdzekļus), terapija jāsāk stingrā uzraudzībā (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Pacientiem ar augstu simptomātiskas hipotensijas risku, piemēram, pacientiem ar sāļu deficītu ar hiponatriēmiju vai bez tās, pacientiem ar hipovolēmiju vai pacientiem, kuri saņēmuši masīvu terapiju ar diurētiskajiem līdzekļiem, pirms terapijas ar PRESTARIUM, ja tas iespējams, vispirms jākorrigē šie stāvokļi. Pirms terapijas ar PRESTARIUM un ārstēšanas laikā ir rūpīgi jākontrolē asinsspiediens, nieru funkcija un kālija līmenis serumā (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Stabila koronārā sirds slimība

PRESTARIUM lietošana jāsāk, pirmās divas nedēļas lietojot pa 5 mg vienreiz dienā, pēc tam devu palielinot līdz 10 mg vienreiz dienā atkarībā no nieru funkcijas un ja 5 mg deva ir labi panesama. Gados vecākiem pacientiem pirmajā nedēļā jāsaņem pa 2,5 mg vienreiz dienā, nākamajā nedēļā - 5 mg vienreiz dienā, tikai pēc tam devu var palielināt līdz 10 mg atkarībā no nieru funkcijas (skatīt 1. tabulu. "Devas pielāgošana nieru darbības traucējumu gadījumā"). Devu drīkst palielināt tikai tad, ja pirms tam lietotā mazākā deva ir labi panesama.

Devas pielāgošana nieru darbības traucējumu gadījumā

Deva pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir jāpielāgo atkarībā no kreatinīna klīrensa, kā norādīts 1. tabulā.

1. tabula: Devas pielāgošana nieru darbības traucējumu gadījumā

Kreatinīna klīrenss (ml/min)	Ieteicamā deva
$Kl_{KR} \geq 60$	5 mg dienā
$30 < Kl_{KR} < 60$	2,5 mg dienā
$15 < Kl_{KR} < 30$	2,5 mg katru otro dienu
Hemodializējamie pacienti*	
$Kl_{KR} < 15$	2,5 mg dialīzes dienā

*Dialīzes klīrenss perindoprilātam ir 70 ml/min.

Pacientiem, kuriem veic hemodialīzi, deva jāieņem pēc dialīzes.

Devas pielāgošana aknu darbības traucējumu gadījumā

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

Bērni un pusaudži (līdz 18 gadu vecumam)

Bērniem un pusaudžiem efektivitāte un drošība nav pētīta. Tādēļ bērniem un pusaudžiem liešana nav ieteicama.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret perindoprilu vai kādu no palīgvielām vai kādu citu AKE inhibitoru.
- Anamnēzē ir angioneirotiska tūska, kas saistīta ar iepriekšēju AKE inhibitoru terapiju.
- Pārmantota vai idiopātiska angioneirotiska tūska.
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt apakšpunktu 4.4. un 4.6.).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanāStabila koronārā sirds slimība

Ja perindopriļa pirmā mēneša lietošanas laikā konstatē nestabilu stenokardiju (neatkarīgi no izpausmes smaguma), pirms ārstēšanas turpināšanas jāveic rūpīga ieguvumu /risku analīze.

Hipotensija

AKE inhibitori var izraisīt asinsspiediena pazemināšanos. Hipertensīviem pacientiem bez komplikācijām simptomātiska hipotensija novērota reti, biežāk tā iespējama pacientiem ar cirkulējošā tilpuma deficītu, piemēram, sakarā ar diurētisko līdzekļu lietošanu, diētu ar ierobežotu sāls patēriņu, dialīzi, caureju vai vemšanu, vai pacientiem ar smagu renīnatkarīgu hipertensiju (skatīt apakšpunktu 4.5. un 4.8.). Simptomātiska hipotensija novērota pacientiem ar simptomātisku sirds mazspēju kopā ar nieru mazspēju vai bez tās. Tā biežāk iespējama pacientiem ar smagāku sirds mazspēju, par ko liecina cilpas diurētisko līdzekļu lietošana lielās devās, hiponatriēmija vai funkcionāli nieru darbības traucējumi. Pacientiem ar paaugstinātu simptomātiskās hipotensijas risku terapijas uzsākšana un devas pielāgošana stingri jākontrolē (skatīt apakšpunktu 4.2. un 4.8.) Līdzīgi apsvērumi attiecas arī uz pacientiem ar išēmisku sirds vai cerebrovaskulāru slimību, kuriem pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās var izraisīt miokarda infarktu vai kādu cerebrovaskulāru notikumu.

Ja attīstās hipotensija, pacients jānovieto guļus stāvoklī uz muguras un, ja nepieciešams, veic intravenozu infūziju ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu. Pārejoša hipotensijas reakcija nav kontrindikācija turpmākajām devām, ko parasti var lietot bez grūtībām, kad asinsspiediens ir paaugstinājies pēc cirkulējošā tilpuma atjaunošanas.

Dažiem pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, kuriem ir normāls vai pazemināts asinsspiediens, PRESTARIUM terapijas laikā asinsspiediens var pazemināties vēl vairāk. Šis efekts ir paredzams un parasti nav iemesls terapijas pārtraukšanai. Ja hipotensija kļūst simptomātiska, var būt jāsamazina PRESTARIUM deva vai tā lietošana jāpārtrauc.

Aortālā un mitrālā vārstuļa stenoze/hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā citi AKE inhibitori, PRESTARIUM piesardzīgi jālieto pacientiem ar mitrālā vārstuļa stenozi vai kreisā kambara izplūdes trakta obstrukciju, piemēram, aortas stenozes vai hipertrofiskas kardiomiopātijas gadījumā.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss < 60 ml/min) perindopriļa sākumdeva jāpielāgo atkarībā no pacienta kreatinīna klīrensa (skatīt apakšpunktu 4.2.) un tālāk - atkarībā no pacienta reakcijas uz ārstēšanu. Regulāra kālija līmeņa un kreatinīna koncentrācijas kontrole ir šo pacientu novērošanas sastāvdaļa (skatīt apakšpunktu 4.8.).

Hipotensija pēc AKE inhibitoru terapijas uzsākšanas pacientiem ar simptomātisku sirds mazspēju var izraisīt tālāku nieru funkcijas pasliktināšanos. Šādā situācijā ir aprakstīta akūta nieru mazspēja, kas parasti ir atgriezeniska.

Dažiem pacientiem ar bilaterālu nieru artēriju stenozi vai vienīgās funkcionējošās nieres artērijas stenozi, kuri ārstēti ar AKE inhibitoriem, novērota urīnvielas koncentrācijas paaugstināšanās asinīs un kreatinīna koncentrācijas paaugstināšanās serumā, kas pēc terapijas pārtraukšanas parasti ir atgriezeniska. Tā īpaši iespējama pacientiem ar nieru mazspēju. Ja pacientam ir arī renovaskulāra hipertensija, paaugstinās smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks. Šādu pacientu ārstēšana jāsāk stingrā medicīniskā uzraudzībā ar zemām devām un piesardzīgu devas titrēšanu. Tā kā diurētisko līdzekļu lietošana var veicināt iepriekš minēto stāvokļu attīstību, pirmajās PRESTARIUM lietošanas nedēļās to lietošana jāpārtrauc un jākontrolē nieru funkcija.

Dažiem hipertensīviem pacientiem bez iepriekš zināmiem klīniskiem renovaskulāras slimības simptomiem ir novērota paaugstināta urīnvielas koncentrācija asinīs un paaugstināta kreatinīna koncentrācija serumā, kas parasti ir bijusi viegla un pārejoša, īpaši, ja PRESTARIUM ir lietots vienlaicīgi ar diurētisku līdzekli. Tas biežāk iespējams pacientiem ar iepriekš esošiem nieru darbības traucējumiem. Var būt nepieciešama diurētiskā līdzekļa un/vai PRESTARIUM devas samazināšana un/vai lietošanas pārtraukšana.

Pacienti, kuriem veic hemodialīzi

Pacientiem, kuriem vienlaikus ar AKE inhibitoru terapiju veikta dialīze ar augstas caurlaidības membrānām, ir aprakstītas anafilaktoīdas reakcijas. Šiem pacientiem jāapsver iespēja izmantot cita tipa dialīzes membrānas vai lietot citas grupas antihipertensīvus līdzekļus.

Nieru transplantācija

Nav pieredzes par PRESTARIUM lietošanu pacientiem pēc nesenai nieru transplantācijas.

Paaugstināta jutība/Angioneirotiska tūska

Retos gadījumos ar AKE inhibitoriem, tostarp arī ar PRESTARIUM ārstētajiem pacientiem aprakstīta angioneirotiska sejas, ekstremitāšu, lūpu, gļotādu, mēles, balss spraugas un/vai balsenes

tūska (skatīt apakšpunktu 4.8.). Tā var attīstīties jebkurā brīdī ārstēšanas laikā. Šādos gadījumos terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša uzraudzība, kas jāturpina, līdz minētie simptomi ir pilnībā izzuduši. Gadījumos, kad ir izolēta lūpu un sejas tūska, tā parasti pāriet bez ārstēšanas, tomēr simptomu mazināšanai var būt lietderīga antihistamīna preparātu lietošana.

Angioneirotiska tūska, kas saistīta ar balsenes tūsku, var būt letāla. Gadījumos, kad skarta mēle, balss sprauga vai balsene, kas var izraisīt elpceļu aizsprostošanos, nekavējoties jāsniedz pirmā palīdzība. Tā var ietvert adrenalīna ievadīšanu un/vai elpceļu caurlaidības nodrošināšanu. Pacientam ir jābūt stingrā medicīnas personāla uzraudzībā līdz pilnīgai un stabilai simptomu izzušanai.

Pacientiem ar angioneirotisku tūsku anamnēzē, kas nav saistīta ar AKE inhibitoru lietošanu, var būt lielāks angioneirotiskas tūska risks AKE inhibitoru terapijas laikā (skatīt apakšpunktu 4.3.).

Retos gadījumos pacientiem, kas ārstēti ar AKE inhibitoriem, ziņots par angioneirotisku zarnu tūsku. Šiem pacientiem bija sāpes vēderā (ar sliktu dūšu vai vemšanu vai bez tām); dažos gadījumos iepriekš nebija novērojama angioneirotiska sejas tūska, un C-1 esterāzes līmeņi bija normāli. Angioneirotisku tūsku diagnosticēja, izmantojot tādas procedūras kā vēdera DT izmeklējums, ultrasonogrāfija vai operācijas laikā un simptomi izzuda pēc AKE inhibitora lietošanas pārtraukšanas. Pacientu, kuri lieto AKE inhibitorus un kuriem ir sāpes vēderā, diferencāldiagnozē jāiekļauj angioneirotiskas zarnu tūska iespēja.

Anafilaktoīdas reakcijas zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēzes laikā

Pacientiem, kuriem veic zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēzi ar dekstrāna sulfātu un kuri saņem AKE inhibitoru terapiju, retos gadījumos novērotas dzīvībai bīstamas anafilaktoīdas reakcijas. No šādām reakcijām var izvairīties, pirms katras aferēzes īslaicīgi pārtraucot AKE inhibitora lietošanu.

Anafilaktiskās reakcijas desensibilizācijas laikā

Pacientiem kuri saņem AKE inhibitorus, desensibilizācijas laikā (piemēram, ar plēvspārņu indi) ir bijušas anafilaktoīdas reakcijas. Tiem pašiem pacientiem no šādām reakcijām ir izdevies izvairīties, AKE inhibitoru lietošanu īslaicīgi pārtraucot, bet šādas reakcijas atjaunojās, nejauši atkal lietojot AKE inhibitoru.

Aknu mazspēja

Retos gadījumos AKE inhibitoru lietošana bijusi saistīta ar sindromu, kas sākas ar holestātisku dzelti un progresē līdz zibenīgai aknu nekrozei un (dažreiz) nāvei. Šī sindroma mehānisms vēl nav izprasts. Pacientiem, kuri saņem AKE inhibitora terapiju un kuriem attīstās dzelte vai izteikta aknu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanās asinīs, ir jāpārtrauc AKE inhibitora lietošana un jāsaņem piemērota medicīniska palīdzība (skatīt apakšpunktu 4.8.).

Neitropēnija/Agranulocitoze/Trombocitopēnija/Anēmija

Pacientiem, kuri lieto AKE inhibitorus, aprakstīta neitropēnija/agranulocitoze, trombocitopēnija un anēmija. Pacientiem ar normālu nieru funkciju un bez citām komplikācijām neitropēnija attīstās reti. Perindoprils īpaši piesardzīgi jālieto pacientiem ar kolagēnām asinsvadu slimībām, kā arī vienlaikus ar imūnās sistēmas darbību nomācošiem līdzekļiem, allopurinolu vai prokaīnamīdu, kā arī šo komplikācijas izraisošo faktoru kombinācijas gadījumā, jo īpaši pacientiem ar iepriekš esošiem nieru darbības traucējumiem. Dažiem no šiem pacientiem attīstījās nopietnas infekcijas, kas dažos gadījumos nereaģēja uz intensīvu terapiju ar antibiotiskajiem līdzekļiem. Ja perindoprils lietots šādiem pacientiem, ieteicama periodiska leukocītu skaita kontrole un pacientiem jānorāda ziņot par jebkuru infekcijas pazīmi (piemēram, rīkles sāpēm, drudzi).

Rase

Melnādainiem pacientiem AKE inhibitori angioneirotisku tūsku izraisa biežāk nekā pacientiem ar citu ādas krāsu.

Tāpat kā citi AKE inhibitori, arī perindopriļš melnādainiem pacientiem asinsspiedienu var samazināt mazāk efektīvi (iespējams tāpēc, ka melnādainiem hipertensijas slimniekiem biežāk sastopama zema renīna koncentrācija organismā).

Klepus

Ir ziņojumi par klepu AKE inhibitoru lietošanas laikā. Raksturīgi, ka klepus ir neproduktīvs un pastāvīgs un izzūd līdz ar terapijas pārtraukšanu. AKE inhibitoru izraisīts klepus jāuzskata par vienu no klepus diferenciāldiagnozes sastāvdaļām.

Ķirurģiska iejaukšanās / anestēzija

Pacientiem lielas ķirurģiskas iejaukšanās gadījumā anestēzijas laikā ar medikamentiem, kas var izraisīt hipotensiju, PRESTARIUM pēc kompensējošas renīna atbrīvošanās var bloķēt angiotenzīna II veidošanos. Ārstēšana ar PRESTARIUM ir jāpārtrauc vienu dienu pirms operācijas. Ja konstatē šādas ģenēzes hipotensiju, to var koriģēt, palielinot cirkulējošo tilpumu.

Hiperkaliēmija

Dažiem ar AKE inhibitoriem (tostarp arī perindopriļš) ārstētiem pacientiem ir novērota kālija līmeņa paaugstināšanās serumā. Hiperkaliēmijas riska faktori ir nieru mazspēja, nieru funkcijas pasliktināšanās, vecums (> 70 gadi), cukura diabēts, interkurentas slimības, īpaši dehidratācija, akūta sirds dekompensācija, metaboliska acidoze un vienlaicīga kāliju aizturošo diurētisko līdzekļu (piemēram, spironolaktona, eplerenona, triamterēna vai amilorīda), kāliju saturošu uztura bagātinātāju vai kāliju saturošu sāls aizvietotāju lietošana, kā arī hiperkaliēmijas riskam ir pakļauti pacienti, kuri lieto medikamentus, kas paaugstina kālija līmeni serumā (piemēram, heparīnu). Kāliju saturošu uztura bagātinātāju, kāliju aizturošo diurētisko līdzekļu vai kāliju saturošu sāls aizvietotāju lietošana var izraisīt ievērojamu kālija līmeņa palielināšanos serumā, īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Hiperkaliēmija var izraisīt nopietnas aritmijas, dažreiz ar letālu iznākumu. Ja vienlaicīgu iepriekš minēto preparātu lietošanu uzskata par nepieciešamu, tie jālieto piesardzīgi, bieži kontrolējot kālija līmeni serumā (skatīt apakšpunktu 4.5.).

Diabēta slimnieki

Diabēta slimniekiem, kurus ārstē ar perorālajiem pret diabēta līdzekļiem vai insulīnu, pirmajā AKE inhibitoru lietošanas mēnesī stingri jākontrolē glikēmija (skatīt apakšpunktu 4.5.).

Litijs

Parasti litija un perindopriļa kombinācija nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.5.).

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

Perindopriļa lietošana kombinācijā ar kāliju aizturošiem diurētiskajiem līdzekļiem, kā arī kāliju saturošiem uztura bagātinātājiem vai sāls aizstājējiem parasti nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.5.).

Grūtniecība

Grūtniecības laikā nav ieteicams sākt AKE inhibitoru lietošanu. Pacientēm, kuras plāno grūtniecību, līdzšinējā AKE inhibitoru terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārārtītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AKE inhibitoru lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AKE inhibitoru

lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt apakšpunktu 4.3. un 4.6.).

Palīgvielas

Šis medikaments satur laktozi, tādēļ to nedrīkst lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, glikozes - galaktozes malabsorbciju vai Lapp laktāzes deficītu.

Preparāts satur fenilalanīna avotu. Tas var būt kaitīgs cilvēkiem ar fenilketonūriju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Diurētiskie līdzekļi

Pacientiem, kuri saņem terapiju ar diurētiskajiem līdzekļiem (īpaši pacientiem ar cirkulējošā tilpuma un/vai sāļu deficītu), uzsākot terapiju ar AKE inhibitoru, ir iespējama pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās. Hipotensijas iespēju var samazināt, pirms terapijas uzsākšanas ar mazām, pakāpeniski pieaugošām perindoprila devām pārtraucot diurētiskā līdzekļa lietošanu, palielinot cirkulējošo tilpumu vai sāļu uzņemšanu.

Kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi, un kāliju saturošie uztura bagātinātāji vai sāls aizvietotāji
Kaut arī parasti kālija līmenis serumā paliek normas robežās, dažiem ar perindoprilu ārstētiem pacientiem var attīstīties hiperkaliēmija. Kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi (piemēram, spironolaktons, triamterēns vai amilorīds), kā arī kāliju saturošie uztura bagātinātāji vai sāls aizvietotāji var izraisīt nozīmīgu kālija līmeņa paaugstināšanos serumā. Tādēļ perindoprila lietošana kombinācijā ar iepriekš minētajiem preparātiem nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4.). Ja tomēr vienlaicīga lietošana ir indicēta diagnosticētas hipokaliēmijas dēļ, tie jālieto piesardzīgi, bieži kontrolējot kālija līmeni serumā.

Litijs

Vienlaicīgi lietojot litija preparātus un AKE inhibitorus, ir novērota atgriezeniska litija koncentrācijas paaugstināšanās serumā un toksicitātes pastiprināšanās. Vienlaicīga tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietošana var palielināt litija toksicitātes risku un veicināt jau paaugstināto litija toksicitātes risku AKE inhibitoru lietošanas laikā. Perindoprila lietošana kopā ar litija preparātiem nav ieteicama, tomēr gadījumos, kad ir pierādīta kombinācijas lietošanas nepieciešamība, rūpīgi jākontrolē litija jonu koncentrācija serumā (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), ieskaitot aspirīnu ≥ 3 g/dienā

AKE inhibitorus lietojot vienlaikus ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (t.i., acetilsalicilskābi pretiekaisuma devās, COX-2 inhibitoriem un neselektīvajiem NPL), var samazināties antihipertensīvais efekts. Vienlaicīga AKE inhibitoru un NPL lietošana var palielināt nieru darbības pasliktināšanās risku, tostarp arī akūtas nieru mazspējas un kālija līmeņa serumā palielināšanās risku, īpaši pacientiem ar sliktu nieru darbību iepriekš. Šī kombinācija jālieto piesardzīgi, īpaši gados vecākiem pacientiem. Pacientiem jābūt pietiekami hidratētiem un jāapsver nieru darbības kontrole pēc vienlaicīgas terapijas uzsākšanas un periodiski arī vēlāk.

Antihipertensīvie un asinsvadus paplašinošie līdzekļi

Vienlaicīga šo līdzekļu lietošana var pastiprināt perindoprila hipotensīvo efektu. Vienlaicīga nitroglicerīna, citu nitrātu vai citu asinsvadus paplašinošo līdzekļu lietošana var vēl vairāk pazemināt asinsspiedienu.

Pretdiabēta līdzekļi

Epidemioloģisko pētījumu rezultāti liecina, ka AKE inhibitoru un pretdiabēta līdzekļu (insulīna, perorālo pretdiabēta līdzekļu) vienlaicīga lietošana var pastiprināt glikozes koncentrācijas

pazemināšanos asinīs un radīt hipoglikēmijas risku. Šis fenomens biežāk iespējams kombinētās ārstēšanas pirmajās nedēļās un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Tricikliskie antidepresanti/Antipsihotiskie līdzekļi/Anestēzijas līdzekļi

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar noteiktiem anestēzijas līdzekļiem, tricikliskajiem antidepresantiem un antipsihotiskajiem līdzekļiem var vēl vairāk pazemināt asinsspiedienu (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Simpatomimētiskie līdzekļi

Simpatomimētiskie līdzekļi var samazināt AKE inhibitoru antihipertensīvo efektu.

Acetilsalicilskābe, trombolītiskie līdzekļi, beta blokatori, nitrāti

Perindoprilu var lietot vienlaicīgi ar acetilsalicilskābi (ja to lieto kā trombolītisku līdzekli), trombolītiskajiem līdzekļiem, beta blokatoriem un/vai nitrātiem.

Zelts

Pacientiem, kas saņem terapiju ar injicējamu zelta preparātu (aurotiomalāta nātrija sāls) vienlaicīgi ar AKE inhibitora terapiju, tai skaitā perindoprilu, retos gadījumos ziņots par nitrītoīdu reakcijām (simptomi ir sejas pietūkums, slikta dūša, vemšana un hipotensija).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

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

Nav pārlicinošu epidemioloģisku pētījumu laikā iegūtu pierādījumu par angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru lietošanas teratogenitātes risku pirmajā grūtniecības trimestrī, tomēr nedaudz paaugstinātu risku nevar izslēgt. Pacientēm, kuras plāno grūtniecību, jāordinē cits antihipertensīvs līdzeklis ar vispārāztītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien AKE inhibitoru lietošanas turpināšana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AKE inhibitoru lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AKE inhibitoriem otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa toksisku ietekmi uz augli (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, kavētu galvaskausa pārkaulošanos) un jaundzimušo (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt apakšpunktu 5.3.).

Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi AKE inhibitoru, ieteicams veikt ultrasonogrāfiskus augļa nieru darbības un galvaskausa izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes lietojušas AKE inhibitorus, rūpīgi jākontrolē attiecībā uz hipotensiju (skatīt apakšpunktu 4.3. un 4.4.).

Zīdīšana

Tā kā informācija par PRESTARIUM lietošanu zīdīšanas laikā nav pieejama, PRESTARIUM lietošana šajā laikā nav ieteicama un vēlams ordinēt alternatīvu terapiju ar labāk noteiktu drošuma raksturojumu zīdīšanas laikā, īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņi.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

PRESTARIUM nepiemīt tieša ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, taču dažiem pacientiem var rasties ar zemu asinsspiedienu saistītas individuālas reakcijas, īpaši ārstēšanas sākumā vai lietojot kombinācijā ar citu antihipertensīvu līdzekli.

Tā rezultātā var būt traucēta spēja vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Perindopriļa terapijas laikā ir novērotas šādas nevēlamas blakusparādības, kas sistematizētas pēc sastopamības biežuma:

ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100, < 1/10$); retāk ($\geq 1/1000, < 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000, < 1/100$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ziņojumi par hemoglobīna un hematokrīta samazināšanos, trombocitopēniju, leukopēniju/neitropēniju, agranulocitozes vai pancitopēnijas gadījumiem ir ļoti reti. Pacientiem ar iedzimtu G-6PDH deficītu ļoti retos gadījumos novērota hemolītiskā anēmija (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Nav zināmi: hipoglikēmija (skatīt apakšpunktu 4.4. un 4.5.).

Psihiskie traucējumi

Retāk: garastāvokļa vai miega traucējumi.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvassāpes, reibonis, vertigo, parestēzija.

Ļoti reti: apjukums.

Acu bojājumi

Bieži: redzes traucējumi.

Ausu un labirinta bojājumi

Bieži: troksnis ausīs.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Bieži: hipotensija un efekti, kas saistīti ar hipotensiju.

Ļoti reti: insults iespējams pēc izteiktas hipotensijas augsta riska pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Nav zināmi: vaskulīts.

Sirds funkcijas traucējumi

Ļoti reti: aritmija, stenokardija un miokarda infarkts, iespējams, pēc ilgstošas hipotensijas augsta riska pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Bieži: klepus, elpas trūkums.

Retāk: bronhu spazmas.

Ļoti reti: eozinofilā pneimoniya, rinīts.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

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

Retāk: sausuma sajūta mutē.

Ļoti reti: pankreatīts.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

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

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: izsitumi, nieze.

Retāk: angioneirotiska sejas, ekstremitāšu, lūpu, gļotādu, mēles, balss spraugas un/vai balsenes tūska, nātrene (skatīt apakšpunktu 4.4.).

Ļoti reti: *erithema multiforme*.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: muskuļu krampji.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Retāk: nieru mazspēja.

Ļoti reti: akūta nieru mazspēja.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Retāk: impotence.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: astēnija.

Retāk: svīšana.

Izmeklējumi

Var paaugstināties urīnvielas koncentrācija asinīs un kreatinīna koncentrācija plazmā, kā arī kālija līmenis serumā, kas ir atgriezenisks, pārtraucot medikamenta lietošanu (īpaši nieru mazspējas, smagas sirds mazspējas un renovaskulāras hipertensijas gadījumā). Retos gadījumos aprakstīta aknu enzīmu un bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanās serumā.

Klīniskie pētījumi

Pētījuma EUROPA randomizētā perioda laikā tika apkopota informācija tikai par nopietnām nevēlamām blakusparādībām. Nopietnas blakusparādības tika novērotas mazam skaitam pacientu: 16 (0,3%) no 6122 ar perindoprilu ārstētiem pacientiem un 12 (0,2%) no 6107 pacientiem placebo grupā. Perindoprila grupā hipotensiju novēroja 6 pacientiem, angioneirotisku tūsku - 3 pacientiem, un pēkšņu sirds apstāšanos - 1 pacientam. Perindoprila grupā lielāks skaits pacientu nekā placebo grupā pārtrauca ārstēšanu klepus, hipotensijas vai citas nepanesības dēļ: attiecīgi 6,0% (n = 366) pret 2,1% (n = 129).

4.9 Pārdozēšana

Pieejamie dati par pārdozēšanu cilvēkiem ir ierobežoti. Simptomi, saistīti ar AKE inhibitoru pārdozēšanu, var būt hipotensija, cirkulators šoks, elektrolītu līdzsvara traucējumi, nieru mazspēja, hiperventilācija, tahikardija, sirdsklauves, bradikardija, reibonis, nemiers un klepus.

Ieteicamā pārdozēšanas terapija ir intravenoza 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma ievadīšana. Ja attīstās hipotensija, pacients jānogulda šoka pozīcijā. Ja iespējams, var apsvērt arī terapiju ar

angiotenzīna II infūziju un/vai intravenozu kateholamīnu ievadīšanu. Perindoprilu no asinsrites var izvadīt ar hemodialīzes palīdzību (skatīt apakšpunktu 4.4.). Terapija ar elektrokardiostimulatoru indicēta uz terapiju nereaģējošas bradikardijas gadījumā. Regulāri jākontrolē organisma stāvokļa galvenie rādītāji, kā arī elektrolītu un kreatinīna koncentrācija serumā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: AKE inhibitori, nekombinēti, ATĶ kods: C09A A04

Perindopriļs inhibē fermentu, kas angiotenzīnu I pārvēš par angiotenzīnu II (angiotenzīnu konvertējošais enzīms jeb AKE). Šis konvertējošais enzīms jeb kināze ir eksopeptidāze, kas veic gan angiotenzīna I konversiju par angiotenzīnu II, kas sašaurina asinsvadus, gan izraisa bradikinīna, kas paplašina asinsvadus, noārdīšanos par neaktīvu heptapeptīdu. AKE inhibīcijas rezultātā plazmā samazinās angiotenzīna II koncentrācija, kas izraisa paaugstinātu renīna aktivitāti plazmā (inhibējot negatīvo renīna atbrīvošanās atgriezenisko saiti) un samazinātu aldosterona sekrēciju. Tā kā AKE inaktīvē bradikinīnu, AKE inhibīcijas rezultātā paaugstinās cirkulējošās un lokālās kalikreīna-kinīna sistēmas aktivitāte (un tādēļ arī prostaglandīnu sistēmas aktivācija). Iespējams, ka šis mehānisms AKE inhibitoru ietekmē veicina asinsspiediena samazināšanos un ir daļēji atbildīgs arī par noteiktām blakusparādībām (piemēram, klepu).

Perindopriļs darbojas ar tā aktīvā metabolīta perindoprilāta starpniecību. Citi metabolīti AKE aktivitātes inhibīciju *in vitro* neuzrāda.

Hipertensija

Perindopriļs ir aktīvs pie visām hipertensijas pakāpēm: vieglas, vidējas un smagas; sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena samazināšanās ir novērojama gan guļus, gan stāvus.

Perindopriļs mazina perifēro asinsvadu pretestību, izraisot asinsspiediena pazemināšanos. Rezultātā perifērijā pastiprinās asins plūsma bez ietekmes uz sirds darbības ātrumu.

Nierēs vienmēr pastiprinās asins plūsma, kamēr glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) parasti nemainās.

Hipotensīvās darbības maksimums tiek sasniegts 4–6 stundas pēc vienas perindopriļa devas ieņemšanas un saglabājas vismaz 24 stundas: efekts dozēšanas perioda beigās ir 87 - 100% no maksimuma.

Asinsspiediens pazeminās ātri. Pacientiem, kuri reaģē uz terapiju, asinsspiediena normalizācija tiek sasniegta viena mēneša laikā un saglabājas bez tahifilaksijas.

Terapijas pārtraukšana neizraisa „atsītienu” efektu.

Perindopriļs mazina kreisā kambara hipertrofiju.

Ir apstiprināts, ka perindopriļs cilvēka organismā paplašina asinsvadus. Tas uzlabo lielo artēriju elastību, un mazajās artērijās samazina mēdijas/lūmena attiecību.

Papildterapija ar tiazīdu grupas diurētiskajiem līdzekļiem izraisa papildinošu sinerģisku iedarbību. AKE inhibitora un tiazīda kombinācija mazina arī diurētisko līdzekļu radīto hipokaliēmijas risku.

Sirds mazspēja

Perindoprils atvieglo sirds darbu, mazinot pirmsslodzi un pēcslodzi.

Pētījumi pacientiem ar sirds mazspēju ir pierādījuši:

- kreisā un labā kambaru pildīšanās spiediena samazināšanos;
- kopējās perifēro asinsvadu pretestības samazināšanos;
- sirds izsviedes tilpuma palielināšanos un sirds indeksa uzlabošanos.

Salīdzinošos pētījumos, perindoprila pirmās 2,5 mg lielās devas ieņemšana pacientiem ar vieglu un vidēji smagu sirds mazspēju nebija saistīta ar būtisku asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar placebo.

Pacienti ar stabilu koronāro sirds slimību

EUROPA bija daudzcentru, starptautisks, randomizēts, dubultakls, placebo kontrolēts klīniskais pētījums, kas ilga 4 gadus.

Kopumā tika randomizēti divpadsmit tūkstoši divi simti astoņpadsmit (12 218) par 18 gadiem vecāki pacienti ārstēšanai ar 8 mg perindoprila tercbutilamīna (ekvivalents 10 mg perindoprila arginīna) (n = 6110) vai placebo (n = 6108).

Pētījumā iekļautajiem pacientiem bija pierādīta koronārā sirds slimība bez klīniskām sirds mazspējas pazīmēm. Kopumā 90% pacientu bija iepriekšējs miokarda infarkts un/vai iepriekšēja koronārā revaskularizācija. Vairums pacientu pētāmās zāles saņēma papildus standartterapijai, tostarp trombocītu agregācijas inhibitoriem, lipīdu līmeni pazeminošiem līdzekļiem un beta blokatoriem.

Galvenā efektivitātes kritērija sastāvā bija kardiovaskulārā mirstība, nefatāls miokarda infarkts un/vai sirds apstāšanās ar veiksmīgu atdzīvināšanu. Terapijas ar 8 mg perindoprila tercbutilamīna (ekvivalents 10 mg perindoprila arginīna) vienreiz dienā rezultātā nozīmīgi samazinājās primārā rezultāta absolūtā vērtība (par 1,9%), kas atbilst relatīvā riska samazinājumam par 20% (95% TI [9,4; 28,6] – p<0,001).

Pacientiem ar miokarda infarktu un/vai revaskularizāciju anamnēzē tika novērots absolūtais primārā rezultāta samazinājums par 2,2%, kas atbilst RRR (relatīvā riska samazinājumam) par 22,4% (95% TI [12,0; 31,6] – p<0,001), salīdzinot ar placebo.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pēc perorālas lietošanas perindoprils uzsūcas ātri, un koncentrācijas maksimums tiek sasniegts 1 stundas laikā. Perindoprila pusperiods plazmā ir 1 stunda.

Perindoprils ir aktīvās vielas priekštecis. Divdesmit septiņi procenti ieņemtā perindoprila nonāk asinsritē aktīvā metabolīta perindoprilāta veidā. Papildus aktīvajam perindoprilātam perindoprils sadalās vēl piecos metabolītos, kas visi ir neaktīvi. Perindoprilāta maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 – 4 stundu laikā.

Barības uzņemšana samazina pārveidi par perindoprilātu, kā arī biopieejamību, tādēļ perindoprila arginīna sāls jālieto perorāli vienu reizi dienā no rīta pirms ēšanas.

Pierādīta lineāra sakarība starp perindoprila devu un tā koncentrāciju plazmā.

Brīvajam perindoprilātam izkļiedes tilpums ir aptuveni 0,2 l/kg. Perindoprilāta saistīšanās ar plazmas proteīniem, galvenokārt ar angiotenzīnu konvertējošo enzīmu, ir 20%, tomēr tā ir atkarīga no koncentrācijas.

Perindoprilāts tiek eliminēts ar urīnu, un tā brīvās frakcijas terminālais pusperiods ir aptuveni 17 stundas, stabilu koncentrāciju sasniedzot 4 dienās.

Perindoprilāta eliminācija lēnāk notiek gados vecākiem cilvēkiem, kā arī pacientiem ar sirds vai nieru mazspēju. Nieru mazspējas gadījumā terapija jāpielāgo atbilstoši traucējumu smaguma pakāpei (kreatinīna klīrensam).

Perindoprilāta dialīzes klīrenss ir 70 ml/min.

Pacientiem ar cirozi perindoprila kinētika ir izmainīta: perindoprila pamatvielas aknu klīrenss samazinās uz pusi. Tomēr perindoprilāta veidošanās daudzums nemainās, tādēļ deva nav jāpielāgo (skatīt apakšpunktu 4.2. un 4.4.).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Hroniskas perorālās toksicitātes pētījumos (ar žurkām un pērtiķiem) mērķa orgāni bija nieres, radot atgriezenisku bojājumu.

Ne *in vitro*, ne *in vivo* pētījumos mutagenitāte nav novērota.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi (ar žurkām, pelēm, trušiem un pērtiķiem) pierādīja, ka nav embriotoksicitātes un teratogenitātes pazīmju. Tomēr angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem kā klasei ir konstatēta nelabvēlīga ietekme uz vēlīno augļa attīstību, kā rezultātā tika novērota augļa nāve un iedzimti defekti grauzējiem un trušiem: nieru bojājumi, augstāka peri- un postnatālā mirstība.

Ilgstošos pētījumos ar žurkām un pelēm kancerogēns efekts netika novērots.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Magnija stearāts (E470B)

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551)

Izsmidzinot žāvēts laktozes/cietes savienojums (85% laktozes monohidrāta, 15% kukurūzas cietes)

Aspartāms (E591)

Acesulfāma kālija sāls (E950)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

5, 10, 14, 20, 30 vai 50 tabletes polipropilēna tablešu trauciņā ar zema blīvuma polietilēna plūsmas samazinātāju un zema blīvuma polietilēna aizbāzni, kas satur baltu, žāvējošu silīcija dioksīda gelu.

Iepakojumu lielumi: 1 x 5, 1 x 10, 1 x 14, 1 x 20, 1 x 30 vai 1 x 50 tabletes
2 x 30 vai 2 x 50 tabletes
3 x 30 tabletes
4 x 30 tabletes
10 x 50 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS UN ADRESE

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

10-0269

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

21.05.2010

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

01/2011