

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Perindalon 8 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Perindalon 8 mg tabletes:

Viena tablete satur 8 mg perindoprila tercbutilamīna (*tert-Butylamini perindoprilum*), kas atbilst 6,676 mg perindoprila.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

Baltas, apaļas abpusēji izliektas tabletes ar iespaidumu “8” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hipertensija:
hipertensijas ārstēšana.

Stabila koronāro artēriju slimība:

Kardiovaskulāro notikumu riska samazināšanai pacietiem, ar miokarda infarktu un/vai revaskularizāciju anamnēzē.

4.2 Devas un lietošanas veids

Perindoprila tercbutilamīnu ieteicams ieņemt vienu reizi dienā no rīta pirms brokastīm, uzdzerot pietiekami daudz šķidruma (piemēram, ūdens).

Deva ir jānosaka individuāli – atkarīgi no pacienta vajadzībām (skatīt apakšpunktu 4.4) un asinsspiediena atbildes reakcijas.

Hipertensija

Perindoprila tercbutilamīnu var lietot monoterapijā vai kombinācijā ar citu grupu antihipertensīviem līdzekļiem.

Ieteicamā sākumdeva ir 4 mg vienu reizi dienā no rīta.

Pacientiem ar spēcīgi aktivētu renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu (īpaši renovaskulāru hipertensiju, sāļu un/vai šķidruma deficītu, sirds dekompensāciju vai smagu hipertensiju) pēc pirmās devas ir iespējams pārāk izteikts asinsspiediena kritums. Šādiem pacientiem ir ieteicama 2 mg liela sākumdeva un ārstēšana jāsāk medicīniskas uzraudzības apstākļos.

Pēc 1 mēnesi ilgas ārstēšanas devu var palielināt līdz 8 mg vienu reizi dienā.

Pēc perindopriļa tercbutilamīna lietošanas sākuma ir iespējama simptomātiska hipotensija. Tā vairāk ir iespējama pacientiem, kurus vienlaikus ārstē ar diurētiskajiem līdzekļiem.

Tādēļ ieteicams ievērot piesardzību, jo šādiem pacientiem ir iespējams tūluma un/vai sāļu deficīts. Ja iespējams, 2 - 3 dienas pirms perindopriļa tercbutilamīna lietošanas sākuma diurētiskā līdzekļa lietošana ir jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pacientiem ar hipertensiju, kuriem nav iespējams pārtraukt diurētiskā līdzekļa lietošanu, ārstēšana ir jāsāc ar 2 mg lielām perindopriļa tercbutilamīna devām. Jākontrolē nieru darbība un kālija jonu koncentrācija serumā. Nākamās perindopriļa tercbutilamīna devas lielums ir jāpielāgo atbilstoši asinsspiediena atbildes reakcijai. Nepieciešamības gadījumā var atsākt ārstēšanu ar diurētisko līdzekli. Gados vecākiem pacientiem ārstēšana ir jāsāc ar 2 mg lielu devu, ko pēc 1 mēneša var pakāpeniski palielināt līdz 4 mg, bet vēlāk, ja tas ir nepieciešams, līdz 8 mg atkarībā no nieru darbības (skatīt turpmāko tabulu).

Stabila koronāro artēriju slimība

Perindopriļa tercbutilamīna lietošana ir jāsāc, uz divām nedēļām ordinējot pa 4 mg vienu reizi dienā. Vēlāk atkarīgi no nieru darbības un ja pacients ir labi panesis 4 mg devu, to palielina līdz 8 mg vienu reizi dienā.

Gados vecākiem pacientiem vienu nedēļu ir jāsaņem pa 2 mg vienu reizi dienā, pēc tam nākamajā nedēļā pa 4 mg vienu reizi dienā pirms devas palielināšanas līdz 8 mg (atkarīgi no nieru darbības, skatīt 1. tabulu "Devas pielāgošana nieru darbības traucējumu gadījumā"). Palielināt devu ir atļauts tikai tad, ja pacients ir labi panesis iepriekš lietoto mazāko devu.

Devas pielāgošana nieru darbības traucējumu gadījumā

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva ir jānosaka, ievērojot kreatinīna klīrensu, kā norādīts 1. tabulā (turpmāk):

1. tabula: devas pielāgošana nieru darbības traucējumu gadījumos

<i>kreatinīna klīrenss (ml/min)</i>	<i>ieteicamā deva</i>
$Cl_{KR} \geq 60$	4 mg dienā
$30 < Cl_{KR} < 60$	2 mg dienā
$15 < Cl_{KR} < 30$	katru otro dienu pa 2 mg
Hemodializējami pacienti*, $Cl_{KR} < 15$	2 mg dialīzes dienā

* Dialīzes laikā perindoprilāta klīrenss ir 70 ml/min. Pacientiem, kuriem veic hemodialīzi, deva ir jāieņem pēc dialīzes.

Devas pielāgošana aknu darbības traucējumu gadījumā

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

Bērni un pusaudži

Bērniem un pusaudžiem lietot perindopriļa tercbutilamīnu nav ieteicams, jo trūkst datu par lietošanas drošību un efektivitāti.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret perindopriļu, kādu no palīgvielām vai jebkuru citu AKE inhibitoru.
- Ar agrāku AKE inhibitoru lietošanu saistīta angioneirotiska tūska anamnēzē.
- Pārmantota vai idiopātiska angioneirotiska tūska.
- 2. un 3. grūtniecības trimestris (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.6).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Stabila koronāro artēriju slimība

Ja pirmā perindoprila lietošanas mēneša laikā pacientam ir nestabils stenokardijas lēkme (smaga vai viegla), pirms turpmākas ārstēšanas ir rūpīgi jāizvērtē ieguvuma un riska attiecība.

Hipotensija

AKE inhibitoru lietošana var izraisīt asinsspiediena kritumu. Pacientiem ar hipertensiju bez komplikācijām retos gadījumos ir novērota simptomātiska hipotensija, kas vairāk ir iespējama pacientiem ar, piemēram, diurētisko līdzekļu lietošanas, diētas ar ierobežotu sāls saturu, dialīzes, caurejas vai vemšanas izraisītu cirkulējošā šķidruma deficītu, kā arī pacientiem ar smagu renīnatkarīgu hipertensiju (skatīt apakšpunktus 4.5 un 4.8). Simptomātiska hipotensija ir novērota pacientiem ar simptomātisku sirds mazspēju (vienlaikus ar nieru mazspēju vai bez tās). Tā visvairāk ir iespējama pacientiem ar smagāku sirds mazspēju, ko raksturo lielu cilpas diurētisko līdzekļu devu lietošana, hiponatriēmija vai funkcionāli nieru darbības traucējumi. Pacienti ar paaugstinātu simptomātiskas hipotensijas risku ārstēšanas sākumā un devas pielāgošanas laikā ir rūpīgi jākontrolē (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.8). Līdzīgi apsvērumi attiecas arī uz pacientiem ar išēmisku sirds vai smadzeņu asinsvadu slimību, kuriem pārāk izteikts asinsspiediena kritums var izraisīt miokarda infarktu vai smadzeņu asinsrites traucējumus.

Hipotensijas gadījumā pacients ir jānogulda uz muguras un nepieciešamības gadījumā viņam intravenozi jāievada fizioloģiskais šķīdums. Pārejoša hipotensija nav kontrindikācija nākamo devu lietošanai, kuras parasti bez grūtībām ir iespējams lietot pēc tam, kad cirkulējošā šķidruma tilpuma palielināšanas rezultātā ir paaugstinājies asinsspiediens.

Dažiem pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju un normālu vai zemu asinsspiedienu, lietojot perindoprila tercbutilamīnu, ir iespējama turpmāka asinsspiediena pazemināšanās. Šī parādība ir paredzama un parasti nav iemesls pārtraukt ārstēšanos. Ja hipotensija kļūst simptomātiska, var būt jāsamazina perindoprila tercbutilamīna deva vai tā lietošana jāpārtrauc.

Aortālā un mitrālā vārstuļa stenoze/hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā citi AKE inhibitori, perindoprila tercbutilamīns piesardzīgi jālieto pacientiem ar mitrālā vārstuļa stenozi un sirds kreisā kambara izplūdes trakta obstrukciju, piemēram, aortas stenozi vai hipertrofisku kardiomiopātiju.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu gadījumā (kreatinīna klīrenss < 60 ml/min) perindoprila sākumdeva ir jāpielāgo atbilstoši pacienta kreatinīna klīrensam (skatīt apakšpunktu 4.2) un pēc tam – atkarīgi no pacienta reakcijas uz ārstēšanu. Attiecībā uz šādiem pacientiem parastās medicīniskās prakses daļa ir parastā kālija jonu un kreatinīna koncentrācijas kontrole (skatīt apakšpunktu 4.8).

Pacientiem ar simptomātisku sirds mazspēju hipotensija pēc AKE inhibitoru lietošanas sākuma var izraisīt zināmu turpmāku nieru darbības pasliktināšanos. Šādos gadījumos ir aprakstīta akūta nieru mazspēja, kas parasti ir bijusi atgriezeniska.

Dažiem ar AKE inhibitoriem ārstētiem pacientiem ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās funkcionējošās nieres artērijas stenozi ir novērota urīnvielas koncentrācijas palielināšanās asinīs no kreatinīna koncentrācijas palielināšanās serumā, kas pēc ārstēšanas pārtraukšanas parasti ir atgriezeniska. Šāda parādība īpaši iespējama pacientiem ar nieru mazspēju. Ja pacientam ir arī renovaskulāra hipertensija, palielinās smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks. Šādu pacientu ārstēšana ir jāsāk stingras medicīniskas uzraudzības apstākļos, lietojot nelielas devas, kas rūpīgi jāpielāgo. Tā kā iepriekš minētās parādības var veicināt ārstēšana ar diurētiskajiem līdzekļiem, to lietošana ir jāpārtrauc un pirmo perindoprila tercbutilamīna lietošanas nedēļu laikā jākontrolē nieru darbība.

Dažiem pacientiem ar hipertensiju, kuriem nav jau iepriekš esošas nieru asinsvadu slimības simptomu, ir attīstījusies palielināta urīnvielas koncentrācija asinīs un palielināta kreatinīna koncentrācija serumā. Parasti šīs parādības ir bijušas vieglas un pārejošas un īpaši bieži novērotas, perindoprila tercbutilamīnu lietojot vienlaikus ar diurētiskajiem līdzekļiem. Tās vairāk ir iespējamās pacientiem ar jau iepriekš esošiem nieru darbības traucējumiem. Diurētiskā līdzekļa un/vai perindoprila tercbutilamīna deva var būt jāsamazina un/vai lietošana jāpārtrauc.

Pacienti ar hemodialīzi

Pacientiem, kuriem vienlaikus ar AKE inhibitoru terapija ir veikta dialīze ar augstas caurlaidības membrānām, ir aprakstītas anafilaktoīdas reakcijas. Attiecībā uz šādiem pacientiem ir jāapsver iespēja izmantot cita tipa dialīzes membrānas vai lietot citas grupas antihipertensīvos līdzekļus.

Nieru transplantācija

Pieredzes par perindoprila tercbutilamīna lietošanu pacientiem ar nesen transplantētu nieri nav.

Paaugstināta jutība/angioneirotiska tūska

Retos gadījumos ar AKE inhibitoriem, tostarp arī perindoprila tercbutilamīnu, ārstētajiem pacientiem ir aprakstīta angioneirotiska sejas, ekstremitāšu, lūpu, gļotādu, mēles, uzbalseņa un/vai balsenes tūska (skatīt apakšpunktu 4.8). Tā ir iespējama jebkurā ārstēšanas periodā. Šādos gadījumos perindoprila tercbutilamīna lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc, kā arī jāsāk un jāturpina piemēroti kontroles pasākumi līdz pilnīgai radušos simptomu izzušanai. Gadījumos, kad tūska ir skārusi tikai seju un lūpas, tā parasti ir izzudusi bez ārstēšanas, tomēr simptomu atvieglošanai ir bijis lietderīgi lietot prethistamīna līdzekļus.

Ar balsenes tūsku saistīta angioneirotiska tūska var būt letāla. Ja tūska ir skārusi mēli, balss spraugu vai balseni un var izraisīt elpceļu nosprostošumu, nekavējoties ir jāveic pirmās palīdzības pasākumi. Tie var ietvert adrenalīna ievadi un/vai pacienta elpceļu caurlaidības nodrošināšanu. Pacientam ir jānodrošina stingra medicīniska uzraudzība, līdz pilnīgi un stabili izzūd visi radušies simptomi. Melnādainiem pacientiem angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori izraisa izteiktāku angioneirotisku tūsku nekā citas ādas krāsas pacientiem.

Pacienti, kuru anamnēzē ir angioneirotiska tūska, kas nav saistīta ar AKE inhibitoru lietošanu, to lietošanas laikā var būt pakļauti lielākam angioneirotiskas tūskas riskam (skatīt apakšpunktu 4.3).

Anafilaktoīdas reakcijas zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēzes laikā

Retos gadījumos pacientiem, kuri lieto AKE inhibitorus, zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēzes laikā izmantojot dekstrāna sulfātu, ir novērotas dzīvībai bīstamas anafilaktoīdas reakcijas. No šīm reakcijām bija iespējams izvairīties, pirms katras aferēzes procedūras ārstēšanu ar AKE inhibitoriem uz laiku pārtraucot.

Anafilaktiskas reakcijas desensibilizācijas laikā

Pacientiem, kuri AKE inhibitorus saņēma desensibilizējošas (piemēram, pret plēvspārņu indi) ārstēšanas laikā, ir bijušas anafilaktoīdas reakcijas. Tiem pašiem pacientiem no šīm reakcijām bija iespējams izvairīties, ārstēšanu ar AKE inhibitoriem uz laiku pārtraucot, tomēr pēc nejaušas atkārtotas iedarbības šīs reakcijas atjaunojās.

Aknu mazspēja

Retos gadījumos AKE inhibitoru lietošana ir bijusi saistīta ar sindromu, kas sākas ar holestatisku dzelti un progresē līdz zibensveida aknu nekrozei un (dažkārt) nāvei. Šī sindroma mehānisms nav izprasts. Pacientiem, kuri saņem AKE inhibitorus un kuriem attīstās dzelte vai izteikta aknu enzīmu aktivitātes palielināšanās, AKE inhibitoru lietošana ir jāpārtrauc un viņiem ir nepieciešama atbilstoša medicīniska novērošana (skatīt apakšpunktu 4.8).

Neitropēnija/Agranulocitoze/Trombocitopēnija/Anēmija

AKE inhibitorus saņēmušiem pacientiem ir aprakstīta neitropēnija, agranulocitoze, trombocitopēnija un anēmija. Pacientiem ar normālu nieru darbību, kuriem nav citu komplikācijas izraisošu faktoru, neitropēniju novēro reti. Pacientiem ar iedzimtu G6-FD deficītu ir aprakstīti sporādiski hemolītiskās anēmijas gadījumi. Perindoprils ārkārtīgi piesardzīgi jālieto pacientiem ar kolagenozi, pacientiem, kurus ārstē ar imūnās sistēmas darbību nomācošām zālēm vai allopurinolu/prokaīnamīdu, kā arī šādu komplikāciju izraisošu faktoru kombinācijas gadījumā (īpaši iepriekš esošu nieru darbības traucējumu gadījumā). Dažiem no šiem pacientiem attīstījās nopietnas infekcijas, kuras dažos gadījumos nereaģēja uz intensīvu ārstēšanu ar antibiotiskajiem līdzekļiem. Ja perindoprilu lieto šādiem pacientiem, ieteicams periodiski kontrolēt balto asins formelementu skaitu un pacientiem jānorāda ziņot par visām infekcijas pazīmēm.

Rase

Melnādainiem pacientiem AKE inhibitori angioneirotisku tūsku izraisa biežāk nekā citas ādas krāsas pacientiem.

Tāpat kā lietojot citus AKE inhibitorus, melnādainiem pacientiem perindoprils var būt mazāk efektīvs asinsspiediena pazemināšanai nekā citas ādas krāsas pacientiem. Iespējams, ka tas ir tādēļ, ka melnādainiem pacientiem ar hipertensiju biežāk novēro pazeminātu renīna aktivitāti.

Klepus

AKE inhibitoru lietošanas laikā ir aprakstīts klepus. Raksturīgi, ka klepus ir neproduktīvs, pastāvīgs un pēc ārstēšanas beigām izzūd. Veicot klepus diferenciāldiagnostiku, ir jāapsver AKE inhibitoru lietošanas izraisīts klepus.

Ķirurģiskas operācijas/Anestēzija

Pacientiem, kuriem veic plašas ķirurģiskas operācijas, kā arī veicot anestēziju ar preparātiem, kuri izraisa hipotensiju, perindoprila tercbutilamīns pēc kompensējošas renīna atbrīvošanās var bloķēt angiotensīna II veidošanos. Vienu dienu pirms operācijas ārstēšana ir jāpārtrauc. Ja attīstās hipotensija un tiek uzskatīts, ka to ir izraisījis šis mehānisms, to ir iespējams koriģēt, palielinot cirkulējošā šķidruma tilpumu.

Hiperkaliēmija

Dažiem ar AKE inhibitoriem, arī perindoprilu ārstētajiem pacientiem ir novērota kālija jonu koncentrācijas palielināšanās serumā. Hiperkaliēmijas riskam ir pakļauti pacienti ar nieru nepietiekamību vai nekontrolētu cukura diabētu, kā arī pacienti, kuri vienlaikus lieto kāliju aizturošos diurētiskos līdzekļus, kāliju saturošus uztura bagātinātājus/sāls aizvietotājus vai citas zāles, kuras palielina kālija jonu koncentrāciju serumā (piemēram, heparīnu). Ja iepriekš minēto preparātu vienlaicīgu lietošanu uzskata par piemērotu, ieteicams regulāri kontrolēt kālija jonu koncentrāciju serumā.

Diabēta slimnieki

Pacientiem ar diabētu, kurus ārstē ar perorālajiem pretdiabēta līdzekļiem vai insulīnu, pirmā AKE inhibitora lietošanas mēneša laikā ir rūpīgi jāuzrauga glikēmijas kontrole (skatīt apakšpunktu 4.5).

Litiņa preparāti

Litiņa preparātu un perindoprila kombinācija parasti nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.5)

Kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi, kāliju saturošie uztura bagātinātāji vai kāliju saturošie sāls aizvietotāji:

Perindoprila un kāliju aizturošo diurētisko līdzekļu, kāliju saturošu uztura bagātinātāju/sāls aizvietotāju kombinācija parasti nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.5).

Grūtniecība : grūtniecības laikā nav ieteicams sākt AKE inhibitoru lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AKE inhibitoru terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārāztītu 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 (sk. 4.3. un 4.6. apakšpunktus).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Diurētiskie līdzekļi

Pacientiem, kuri lieto diurētiskos līdzekļus (īpaši pacientiem ar šķidruma un/vai sāļu deficītu) pēc AKE inhibitoru lietošanas sākuma ir iespējama pārāk izteikta asinsspiediena pazemināšanās. Hipotensīvas reakcijas iespējamību var samazināt, pirms ārstēšanas ar nelielām, pakāpeniski palielinātām perindopriļa devām pārtraucot diurētiskā līdzekļa lietošanu vai palielinot šķidruma/sāļu uzņemšanu.

Kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi, kāliju saturošie uztura bagātinātāji vai kāliju saturošie sāls aizvietotāji

Lai gan kālija jonu koncentrācija serumā parasti paliek normas robežās, dažiem ar perindopriļu ārstētiem pacientiem ir iespējama hiperkaliēmija. Kāliju aizturošo diurētisko līdzekļu (piemēram, spironolaktona, triamtarēna vai amilorīda), kāliju saturošo uztura bagātinātāju vai kāliju saturošo sāls aizvietotāju lietošana var ievērojami palielināt kālija jonu koncentrāciju serumā. Tādēļ perindopriļa kombinācija ar iepriekš minētajiem preparātiem nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4). Ja sakarā ar diagnosticētu hipokaliēmiju indicēta vienlaicīga lietošana, šie preparāti jālieto piesardzīgi, bieži kontrolējot kālija jonu koncentrāciju serumā.

Litija preparāti

Vienlaicīgas litija preparātu un AKE inhibitoru lietošanas laikā ir aprakstīta atgriezeniska litija jonu koncentrācijas paaugstināšanās serumā un to toksicitātes pastiprināšanās. Vienlaicīga tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietošana var palielināt litija toksicitātes risku un vēl vairāk palielināt jau pastāvošo litija toksicitātes risku AKE inhibitoru lietošanas laikā. Perindopriļa lietošana kopā ar litija preparātiem nav ieteicama, tomēr ja ir pierādīta kombinācijas nepieciešamība, rūpīgi jākontrolē litija jonu koncentrācija serumā (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), tostarp arī aspirīns, ja dienas deva ir ≥ 3 g

Nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana var vājināt AKE inhibitoru asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Turklāt NPL un AKE inhibitoriem ir raksturīga papildinoša iedarbība uz kālija jonu koncentrācijas palielināšanos serumā un rezultātā var pasliktināties nieru darbība. Parasti šī iedarbība ir atgriezeniska. Retos gadījumos ir iespējama akūta nieru mazspēja, jo īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, piemēram, gados vecākiem vai dehidratētiem pacientiem.

Antihipertensīvie līdzekļi 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.

Pretdiabēta līdzekļi

Epidemioloģisko pētījumu rezultāti liek uzskatīt, ka vienlaicīga AKE inhibitoru un pretdiabēta zāļu (insulīnu un perorālo hipoglikemizējošo līdzekļu) lietošana var pastiprināt glikozes koncentrāciju pazeminošo iedarbību un radīt hipoglikēmijas risku. Šī parādība vairāk ir iespējama pirmo kombinētās

terapijas nedēļu laikā un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Acetilsalicilskābe, trombolītiskie līdzekļi, beta blokatori un nitrāti

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

Tricikliskie antidepresanti /Antipsihotiskie līdzekļi/Anestēzijas līdzekļi

Vienlaicīgas AKE inhibitoru un noteiktu anestēzijas līdzekļu, triciklisko antidepresantu un antipsihotisko līdzekļu lietošanas rezultātā ir iespējama turpmāka asinsspiediena pazemināšanās (skatīt apakšpunktu 4.4).

Simpatomimētiskie līdzekļi:

Simpatomimētiskie līdzekļi var vājināt AKE inhibitoru asinsspiedienu pazeminošo iedarbību.

Antacīdie līdzekļi var samazināt perindoprila biopieejamību.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Grūtniecības 1. trimestra laikā AKE inhibitoru lietošana nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4).

Grūtniecības 2. un 3. trimestra laikā AKE inhibitoru lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4)

Epidemioloģisko pētījumu laikā iegūtie pierādījumi par teratogenitātes risku pēc AKE inhibitoru iedarbības grūtniecības 1. trimestra laikā nav pārliecinoši, tomēr izslēgt nelielu riska palielināšanos nav iespējams. Ja vien turpmāka ārstēšana ar AKE inhibitoriem nav uzskatāma par neaizstājamu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, ir jāordinē alternatīva hipertensijas terapija ar preparātiem, attiecībā uz kuriem ir pierādīts, ka to lietošana grūtniecības laikā ir droša. Pēc tam, kad ir konstatēta grūtniecības iestāšanās, ārstēšana ar AKE inhibitoriem nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk piemērota alternatīva terapija.

Zināms, ka AKE inhibitoru iedarbība grūtniecības 2. un 3. trimestra laikā cilvēkam ir fetotoksiska (tā izraisa nieru darbības pasliktināšanos, oligohidramniju un kavētu galvaskausa pārkaulošanos), kā arī toksiski ietekmē jaundzimušo (tā izraisa nieru mazspēju, hipotensiju un hiperkaliēmiju) (skatīt arī apakšpunktu 5.3). Ja auglis, sākot ar grūtniecības 2. trimestri, ir bijis pakļauts AKE inhibitoru iedarbībai, ieteicams veikt ultrasonogrāfiskus nieru darbības un galvaskausa stāvokļa izmeklējumus. Zīdaiņi, kuru mātes ir lietojušas AKE inhibitorus, ir rūpīgi jānovēro attiecībā uz hipotensiju (skatīt arī apakšpunktus 4.3 un 4.4).

Zīdīšana

Tā kā informācija par perindoprila tercbutilamīna lietošanu zīdīšanas laikā nav pieejama, perindoprila tercbutilamīns nav ieteicams un ir vēlams lietot alternatīvus preparātus ar labāk noskaidrotu lietošanas drošību zīdīšanas laikā (īpaši tad, ja ar krūti tiek barots jaundzimušais vai priekšlaikus dzimis zīdāinis).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti.

Tomēr vadot transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus ir jāievēro, ka dažkārt ir iespējams reibonis un noguruma sajūta.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Turpmāk minēto nevēlamo blakusparādību biežums ir definēts, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

	bieži	retāk	ļoti reti
<u>Psihiskie traucējumi</u>		depresija vai miega traucējumi	
<u>Nervu sistēmas traucējumi</u>	galvassāpes, reibonis, vertigo, parestēzijas		
<u>Acu bojājumi</u>	redzes traucējumi		
<u>Ausu un labirinta bojājumi</u>	troksnis ausīs		
<u>Sirds – asinsvadu sistēmas funkcijas traucējumi</u>	hipotensija un ar hipotensiju saistītas parādības		aritmija, stenokardija, miokarda infarkts un insults, iespējams, pēc pārāk izteiktas hipotensijas augstam riskam pakļautiem pacientiem (skatīt apakšpunktu 4.4).
<u>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</u>	klepus, elpas trūkums	bronhu spazmas	eozinofīliska pneimonija, deguna gļotādas iekaisums
<u>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</u>	slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, disgeizija, dispepsija, caureja, aizcietējums	sausums mutē	pankreatīts
<u>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</u>			citolītisks vai holestatisks hepatīts (skatīt apakšpunktu 4.4)
<u>Ādas un zemādas audu</u>	izsitumi, nieze	angioneirotiska sejas,	<i>erythema multiforme</i>

<u>bojājumi</u>		ekstremitāšu, lūpu, gļotādu, mēles, uzbalseņa un/vai balsenes tūska, nātrene (skatīt apakšpunktu) .	
<u>Skeleta- muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi</u>		muskulu krampji	
<u>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</u>		nieru mazspēja	akūta nieru mazspēja
<u>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</u>		impotence	
<u>Vispārēji traucējumi</u>	astēnija	svīšana	
<u>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</u>			Hemoglobīna koncentrācijas un hematokrīta samazināšanās, trombocitopēnija, leikopēnija/neitro pēnija, agranulocitoze vai pancitopēnija. Pacientiem ar iedzimtu G-6FDH deficītu ir aprakstīta hemolītiskā anēmija (skatīt apakšpunktu 4.4).

Izmeklējumi

Ir iespējama pēc terapijas pārtraukšanas atgriezeniska paaugstināta urīnvielas koncentrācija asinīs, paaugstināta kreatinīna koncentrācija plazmā un hiperkaliēmija (īpaši nieru nepietiekamības, smagas sirds mazspējas un renovaskulāras hipertensijas gadījumā).

Retos gadījumos ir aprakstīta paaugstināta aknu enzīmu aktivitāte un bilirubīna koncentrācija serumā.

Klīniskie pētījumi

EUROPA pētījuma randomizācijas periodā tika apkopota informācija tikai par nopietnām nevēlamām blakusparādībām. Dažiem pacientiem bija nopietnas nevēlamas blakusparādības: 16 (0,3%) pacientiem no 6122 perindoprilu grupas pacientiem un 12 (0,2 %) no 6107 placebo grupas pacientiem. Ar perindoprilu ārstētajiem pacientiem hipotensiju novēroja 6 pacientiem, angioneirotisku tūsku – 3 pacientiem, bet pēkšņu sirds apstāšanos – 1 pacientam. Sakarā ar klepu, hipotensiju vai citām ar nepanesību saistītām parādībām no perindoprilu grupas tika izslēgti vairāk pacientu nekā no placebo grupas – attiecīgi 6,0 % (n = 366) salīdzinājumā ar 2,1 % (n = 129).

4.9 Pārdozēšana

Dati par preparāta pārdozēšanu cilvēkam ir ierobežoti.

Ar AKE inhibitoru pārdozēšanu saistītie *simptomi* var ietvert hipotensiju, cirkulatoru šoku, elektrolītu līdzsvara traucējumus, nieru mazspēju, hiperventilāciju, tahikardiju, sirdsklauves, bradikardiju, reiboni, nemieru un klepu.

Pārdozēšanas *terapijai* ir ieteicamas intravenozas fizioloģiskā šķīduma infūzijas. Hipotensijas gadījumā pacients ir jānovieto šoka pozīcijā. Var apsvērt arī terapiju ar angiotensīna II infūzijām un/vai intravenozi ievadāmiem kateholamīniem (ja šie preparāti ir pieejami). Perindoprilu un *perindoprilātu* no asinsrites var izvadīt ar hemodialīzes palīdzību (skatīt apakšpunktu 4.4 „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”, ”Pacienti ar hemodialīzi”). Pret terapiju rezistentas bradikardijas ārstēšanai ir indicēta elektrokardiostimulatora lietošana. Nepārtraukti jākontrolē galvenie organisma stāvokli raksturojošie parametri, kā arī elektrolītu un kreatinīna koncentrācija serumā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: C09AA - AKE inhibitori, monopreparāti; ATĶ kods: C09A A04, perindopriļs

Perindopriļs ir enzīma, kas angiotensīnu I pārvērs par angiotensīnu II (angiotensīnu konvertējošā enzīma jeb AKE) inhibitors. Šis konvertējošais enzīms jeb kināze ir eksopeptidāze, kas atļauj angiotensīna I pārvērtību par asinsvadus sašaurinošo angiotensīnu II, kas izraisa arī asinsvadus paplašinošā bradikinīna noārdīšanos par neaktīvu heptapeptīdu. AKE aktivitātes nomākuma rezultātā samazinās angiotensīna II koncentrācija plazmā, kas paaugstina renīna aktivitāti plazmā (nomācot negatīvo renīna atbrīvošanās atgriezenisko saiti) un samazina aldosterona sekrēciju. Tā kā AKE inaktīvā bradikinīnu, AKE aktivitātes nomākuma rezultātā arī palielinās cirkulējošās un lokālās kalikreīnkinīna sistēmas aktivitāte (tādējādi tiek aktivēta arī prostaglandīnu sistēma). Iespējams, ka šis mehānisms veicina AKE inhibitoru asinsspiedienu pazeminošo iedarbību un ir daļēji saistīts ar noteiktām to izraisītajām blakusparādībām (piemēram, klepu).

Perindopriļs iedarbojas ar tā aktīvā metabolīta perindoprilāta starpniecību. Citi metabolīti AKE aktivitāti *in vitro* nenomāc.

Hipertensija

Perindopriļs ir aktīvs visu smaguma pakāpju – vieglas, vidēji smagas un smagas – hipertensijas gadījumā. Ir novērota sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena pazemināšanās gan guļot uz muguras, gan stāvot.

Perindopriļs samazina perifēro asinsvadu pretestību, izraisot asinsspiediena pazemināšanos. Rezultātā pastiprinās perifērā asins plūsma, bet ietekmi uz sirdsdarbības ātrumu nenovēro.

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

Pēc vienreizējas devas antihipertensīvās iedarbības maksimumu novēro laikā starp 4. un 6. stundu un tā saglabājas vismaz 24 stundas: vidējā efektivitāte atbilst 87 – 100 % maksimālās efektivitātes. Asinsspiediens pazeminās strauji. Pacientiem, kuri reaģē uz ārstēšanu, normalizācija tiek sasniegta mēneša laikā un saglabājas, neattīstoties tahifilaksijai.

Ārstēšanas pārtraukšana atsitiena efektu neizraisa.

Perindoprila lietošana samazina sirds kreisā kambara hipertrofiju.

Pierādīts, ka cilvēka organismā perindoprils paplašina asinsvadus. Tas uzlabo lielo artēriju elastību un samazina mazo artēriju medijas/lūmena attiecību.

Papildterapija ar tiazīdu grupas diurētiskajiem līdzekļiem izraisa papildinošu sinerģismu. AKE inhibitora un tiazīdu grupas vielu kombinācijas lietošana samazina arī hipokaliēmijas risku, ko rada ārstēšana ar diurētiskajiem līdzekļiem.

Pacienti ar stabilu koronāro artēriju slimību

Klīniskais pētījums EUROPA bija 4 gadus ilgs starptautisks daudzcentru randomizēts dubultmaskēts ar placebo kontrolēts pētījums.

Divpadsmit tūkstoši divi simti astoņpadsmit (12 218) pacienti vecumā no 18 gadiem tika randomizēti iedalīti 8 mg lielu perindoprila devu ($n = 6110$) vai placebo ($n = 6108$) lietošanai.

Pētījuma populācijā bija koronāro artēriju slimības simptomi, bet nebija klīnisku sirds mazspējas simptomu. Kopumā 90 % pacientu bija pēc miokarda infarkta un/vai koronāro asinsvadu revaskularizācijas. Lielākā daļa pacientu zāles saņēma vienlaikus ar konvencionālu terapiju, kas ietvēra trombocītu agregācijas inhibitorus, lipīdu koncentrāciju pazeminošos preparātus un beta blokatorus.

Galvenie efektivitātes kritērijs bija salikts un ietvēra kardiovaskulāro mirstību, miokarda infarktu bez letāla iznākuma un/vai sirds apstāšanos ar sekmīgu reanimāciju. Ārstēšana ar 8 mg lielām perindoprila devām vienu reizi dienā nozīmīgi (par 1,9 %) samazināja primārā rezultāta absolūto vērtību (relatīvā riska samazināšanās par 20 %, 95 % TI [9,4; 28,6] – $p < 0,001$).

Pacientiem, kuru anamnēzē bija miokarda infarkts un/vai revaskularizācija salīdzinājumā ar placebo novērotais absolūtais primārā rezultāta vērtības samazinājums bija 2,2 %, kas atbilst 22,4 % RRS (95 % TI [12,0; 31,6] – $p < 0,001$).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pēc perorālas lietošanas perindoprila absorbcija ir ātra un augstākā koncentrācija tiek sasniegta stundas laikā. Biopieejamība ir 65 - 70 %.

Aptuveni 20 % absorbētā perindoprila tiek pārvērsti par aktīvo metabolītu perindoprilātu. Papildus aktīvajam metabolītam no perindoprila veidojas 5 metabolīti, kuri visi ir neaktīvi. Perindoprila plazmas pusperiods ilgst 1 stundu. Perindoprilāta augstākā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 - 4 stundu laikā.

Ēšana samazina perindoprilāta veidošanos un tādējādi arī preparāta biopieejamību. Perindoprila tercbutilamīns ir jālieto perorāli vienreizējas devas veidā, kas ir jāieņem no rīta pirms brokastīm. Nesaistīta perindoprilāta izkliedes tilpums ir aptuveni 0,2 l/kg. Saistība ar proteīniem ir neliela (ar angiotensīnu konvertējošo enzīmu saistās mazāk nekā 30 % perindoprilāta), tomēr tā ir atkarīga no koncentrācijas.

Perindoprilāts eliminējas kopā ar urīnu un nesaistītās frakcijas eliminācijas pusperiods ilgst aptuveni 3 - 5 stundas. Ar angiotensīnu konvertējošo enzīmu saistītā perindoprilāta disociācija rada 25 stundas ilgu „efektīvo” eliminācijas pusperiodu, kā rezultātā stabila koncentrācija tiek sasniegta 4 dienu laikā. Pēc atkārtotas lietošanas perindoprila uzkrāšanos organismā nenovēro.

Gados vecākiem pacientiem, kā arī pacientiem ar sirds vai nieru mazspēju perindoprilāta eliminācija ir lēnāka.

Nieru nepietiekamības gadījumos devas korekcijas ieteicams veikt atbilstoši nieru darbības traucējumu smaguma pakāpei (kreatinīna klīrensam).

Dialīzes laikā perindoprilāta klīrenss ir 70 ml/min.

Perindopriļa kinētika mainās pacientiem ar aknu cirozi: cilmjvielas klīrenss caur aknām samazinās 2 reizes, tomēr sintezētā perindoprilāta daudzums nesamazinās un tādējādi devas korekcija nav nepieciešama (skatīt arī apakšpunktu 4.2 un 4.4).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ar žurkām un pērtiķiem veikto hroniskās perorālās toksicitātes pētījumu laikā mērķa orgāns ir nieres, kur notiek atgriezeniski audu bojājumi.

In vitro un *in vivo* veikto pētījumu laikā mutagenitāte nav novērota.

Ar žurkā, pelēm, trušiem un pērtiķiem veikto reproduktīvās toksicitātes pētījumu laikā embriotoksicitātes vai teratogenitātes pazīmes nav novērotas. Tomēr ir pierādīts, ka angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori kā zāļu grupa izraisa uz vēlīno augļa attīstību attiecīgas nevēlamas blakusparādības, kas grauzējiem un trušiem izraisa augļa bojāeju un iedzimtus defektus – ir novēroti nieru bojājumi un palielināts peri- un postnatālās bojāejas gadījumu biežums.

Ilgstošu, ar žurkām un pelēm veiktu pētījumu laikā kancerogenitāte nav novērota.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze

Silicēta mikrokristāliskā celuloze

Kālija polakrilīns

Silīcija dioksīds

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Hidroksipropilbetadekss

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30° C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteri.

Iepakojuma lielumi: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 112, 120 vai 500 tabletes

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Īpašu prasību nav.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sandoz d.d.
Verovškova 57,
1000 Ljubljana,
Slovēnija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

04/2009