

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

PRENESSA 2 mg tabletes

PRENESSA 4 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

PRENESSA 2 mg

2 mg perindoprila tertbutilamīna sāls (*tert-Butylamini perindoprilum*), kas atbilst 1,669 mg perindoprila.

Viena tablete satur

2 mg perindoprila tertbutilamīna sāls, kas atbilst 1,669 mg perindoprila

PRENESSA 4 mg

4 mg perindoprila tertbutilamīna sāls (*tert-Butylamini perindoprilum*), kas atbilst 3,338 mg perindoprila.

Viena tablete satur

4 mg perindoprila tertbutilamīna sāls, kas atbilst 3,338 mg perindoprila

Palīgviela: laktozes monohidrāts.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

2 mg tablete: balta, apaļa, abpusēji izliekta ar slīpām malām.

4 mg tablete: balta, ovāla, abpusēji izliekta ar slīpām malām, vienā pusē dalījuma līnija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hipertensija:

Hipertensijas ārstēšana.

Sirds mazspēja:

Simptomātiskas sirds mazspējas ārstēšana.

Stabila koronārā sirds slimība:

Kardiālo notikumu riska samazināšanai pacientiem, kam anamnēzē ir miokarda infarkts un/ vai revaskularizācija.

4.2 Devas un lietošanas veids

Perindoprilu rekomendē lietot pirms maltītes vienreiz dienā no rīta.

Deva ir jāpiemēro individuāli, ņemot vērā pacienta profilu (skatīt apakšpunktu 4.4.) un asinsspiediena pazemināšanos.

Hipertensija:

Perindoprilu var lietot monoterapijā vai kopā ar citām antihipertensīvu līdzekļu grupām.

Ieteicamā sākumdeva ir 4 mg reizi dienā no rīta.

Pacientiem ar spēcīgi aktivētu renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu (īpaši renovaskulāras hipertensijas, sāls un/vai šķidruma deficīta, sirds dekompensācijas vai smagas hipertensijas gadījumā) var būt izteikta asinsspiediena samazināšanās pēc sākumdevas. Šādiem pacientiem ieteicamā sākumdeva ir 2 mg un ārstēšana jāsāk medicīniskā uzraudzībā.

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

Pēc ārstēšanas sākšanas ar perindoprilu var rasties simptomātiska hipotensija; vairāk tas iespējams pacientiem, kas vienlaikus ārstēti ar diurētiskiem līdzekļiem.

Tādēļ ieteicams ievērot piesardzību, jo šiem pacientiem var būt šķidruma un/vai sāls deficīts.

Ja iespējams, diurētiskā līdzekļa lietošanu ieteicams pārtraukt 2 – 3 dienas pirms ārstēšanas sākšanas ar perindoprilu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pacientiem ar hipertensiju, kam diurētisku līdzekļu lietošanu nevar pārtraukt, terapiju ar perindoprilu jāsāk ar 2 mg devu. Jāuzrauga nieru darbība un kālija līmenis serumā. Turpmāku perindoprila devu pielāgo atbilstoši asinsspiediena atbildreakcijai. Ja nepieciešams, terapiju ar diurētisku līdzekli var atsākt.

Ārstēšana gados vecākiem pacientiem jāsāk ar devu 2 mg, ko pēc viena mēneša var pakāpeniski palielināt līdz 4 mg, tad, ja nepieciešams, līdz 8 mg atkarībā no nieru darbības (skatīt tabulu turpmāk).

Simptomātiska sirds mazspēja:

Ieteicams perindoprilu, ko parasti lieto kopā ar kāliju neaizturošu diurētisku līdzekli un/vai uzpirkstītes preparātu un/vai β blokatoru, sākt lietot stingrā medicīniskā uzraudzībā ar ieteicamo sākumdevu 2 mg no rīta. Šo devu var palielināt par 2 mg ar ne mazāk par 2 nedēļu intervālu līdz 4 mg reizi dienā, ja pacients to panes.

Devu jāpielāgo atbilstoši individuālam pacientam novērotai klīniskai atbildreakcijai.

Pacientiem ar smagu sirds mazspēju vai augsta riska grupām (pacienti ar nieru darbības traucējumiem un noslieci uz elektrolītu līdzsvara traucējumiem, kā arī pacienti, kas vienlaicīgi lieto diurētiskus līdzekļus un/vai vazodilatatorus) ārstēšana jāsāk stingrā uzraudzībā (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pacientiem ar augstu simptomātiskas hipotensijas risku, piemēram, ja ir sāls daudzuma samazināšanās ar hiponatriēmiju vai bez tās, hipovolēmija vai tiek veikta spēcīga diurētiska terapija, šie traucējumi jākorrigē, ja iespējams, pirms ārstēšanas ar perindoprilu sākšanas. Pirms perindoprila lietošanas un tās laikā nepieciešama rūpīga asinsspiediena, nieru darbības un kālija koncentrācijas serumā novērošana (skatīt apakšpunktu 4.4).

Stabila koronārā sirds slimība:

Perindoprilu sāk lietot pa 4 mg reizi dienā divas nedēļas, tad devu palielina līdz 8 mg reizi dienā atkarībā no nieru darbības un ja 4 mg deva ir labi panesta.

Gados vecākiem pacientiem lieto 2 mg reizi dienā vienu nedēļu, tad 4 mg reizi dienā nākamo nedēļu pirms devas palielināšanas līdz 8 mg reizi dienā atkarībā no nieru darbības (skatīt 1. tabulu "Devas pielāgošana nieru bojājuma gadījumā"). Devu drīkst palielināt tikai tad, ja iepriekš lietotā mazākā deva ir labi panesta.

Devas pielāgošana nieru bojājuma gadījumā:

Pacientiem ar nieru bojājumu devu nosaka atbilstoši kreatinīna klīrensam kā norādīts 1. tabulā turpmāk:

1. tabula. Devas pielāgošana nieru bojājuma gadījumā.

Kreatinīna klīrenss (ml/min)	Ieteicamā deva
≥ 60	4 mg dienā
30 - 60	2 mg dienā
15 - 30	2 mg pārdienās

Hemodializētiem pacientiem, < 15*	2 mg dialīzes dienā
-----------------------------------	---------------------

* Perindoprilāta dialīzes klīrenss ir 70 ml/min. Pacientiem, kam veic hemodialīzi, perindoprilu jālieto pēc dialīzes veikšanas.

Devas pielāgošana aknu bojājuma gadījumā:

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

Lietošana pediatrijā

Efektivitāte un drošība bērniem nav noteikta, tādēļ perindoprilu nav ieteicams lietot bērniem.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret perindoprilu vai kādu palīgvielu, vai citu AKE inhibitoru;
- Ar iepriekšēju AKE inhibitoru terapiju saistīta angioneirotiska tūska anamnēzē;
- Iedzimta vai idiopātiska angioneirotiska tūska;
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.6).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Stabila koronārā sirds slimība:

Ja pirmajā ārstēšanas mēnesī ar perindoprilu rodas nestabils stenokardijas epizode (spēcīga vai viegla), rūpīgi jāizvērtē ieguvuma un riska attiecība pirms ārstēšanas turpināšanas.

Hipotensija:

AKE inhibitori var izraisīt asinsspiediena krišanos. Simptomātiska hipotensija ir reta pacientiem ar hipertensiju bez komplikācijām un ir vairāk iespējama pacientiem ar hipovolēmiju, piemēram, diurētisko līdzekļu terapijas, sāli ierobežojošas diētas, dialīzes, caurejas vai vemšanas dēļ, kā arī pacientiem ar smagu renīnātkarīgu hipertensiju (skatīt apakšpunktus 4.5 un 4.8). Simptomātiska hipotensija novērota pacientiem ar simptomātisku sirds mazspēju, ja ir nieru mazspēja vai tās nav. Tā vairāk iespējama pacientiem ar smagākas pakāpes sirds mazspēju, kam raksturīga cilpas diurētisku līdzekļu lielu devu lietošana, hiponatriēmija vai funkcionāls nieru bojājums. Pacientiem ar palielinātu simptomātiskas hipotensijas risku ieteicams sākt lietošanu un pielāgot devu stingrā medicīniskā uzraudzībā (skatīt apakšpunktus 4.2 un 4.8). Līdzīgi jārīkojas išēmiskas sirds slimības vai cerebrovaskulāras slimības gadījumā, kad izteikta hipotensija var izraisīt miokarda infarktu vai cerebrovaskulāru bojājumu.

Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus stāvoklī, un, ja nepieciešams, jāievada fizioloģisko sāls šķīdumu intravenozas infūzijas veidā. Pārejoša hipotensīva atbildreakcija nav kontrindikācija turpmāku devu lietošanai, ko parasti var turpināt bez grūtībām, ja asinsspiediens palielinās pēc cirkulējošā tilpuma palielināšanas.

Dažiem normotensīviem vai hipotensīviem pacientiem ar sirds mazspēju perindopriļs var samazināt sistēmisko asinsspiedienu. Šis efekts jāparedz, un tā rašanās dēļ ārstēšana parasti nav jāpārtrauc. Ja hipotensija kļūst simptomātiska, var būt nepieciešama perindoprila devas samazināšana vai lietošanas pārtraukšana.

Aortas un mitrālā vārstuļa stenoze, hipertrofiska kardiomiopātija:

Tāpat kā citi AKE inhibitori, perindopriļs jālieto ar piesardzību pacientiem ar mitrālā vārstuļa stenozi vai nosprostotu asiņu izplūdes vietu no kreisā kambara (piemēram, aortas stenoze vai hipertrofiska kardiomiopātija).

Nieru bojājums:

Nieru bojājuma gadījumā (kreatinīna klīrenss <60 ml/min) perindoprila sākumdeva jāpielāgo, vispirms ņemot vērā kreatinīna klīrensu (skatīt apakšpunktu 4.2) un tad atbilstoši novērotai terapeitiskai

atbildreakcijai. Šo pacientu ikdienas uzraudzībai jāietver seruma kālija un kreatinīna līmeņa kontrole (skatīt apakšpunktu 4.8).

Simptomātiskas sirds mazspējas gadījumā hipotensija, kas saistīta ar AKE inhibitoru terapijas sākšanu, var turpmāk izraisīt nieru darbības traucējumus. Šādā gadījumā var rasties akūta nieru mazspēja, taču parasti tā ir atgriezeniska.

Dažiem pacientiem ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās nieres artērijas stenozi, lietojot AKE inhibitorus, asinīs var palielināties atlieku slāpekļis un serumā - kreatinīna līmenis, parasti atgriezeniski pēc lietošanas pārtraukšanas. Tas īpaši iespējams pacientiem ar nieru mazspēju. Renovaskulāras hipertensijas gadījumā palielinās smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks. Šiem pacientiem ārstēšanu jāsāk stingrā medicīniskā uzraudzībā ar mazām devām un rūpīgu devas titrēšanu. Ārstēšana ar diurētiskiem līdzekļiem ir šo patoloģiju potenciāli veicinošs faktors, tādēļ pirmajās ārstēšanas nedēļās ar perindoprilu jāpārtrauc diurētiskā līdzekļa lietošana un jānovēro nieru darbība.

Dažkārt novērota parasti neliela un pārejoša atlieku slāpekļa asinīs un seruma kreatinīna līmeņa palielināšanās hipertensijas slimniekiem bez skaidri noteiktas iepriekš esošas nieru asinsvadu slimības – īpaši perindopriļa vienlaicīgas lietošanas ar diurētisku līdzekli laikā. Tas vairāk vērojams pacientiem ar esošu nieru bojājumu. Var būt nepieciešama devas samazināšanu un/vai diurētiskā līdzekļa un/vai perindopriļa lietošanas pārtraukšanu.

Pacienti, kam veic hemodialīzi:

Ziņots par anafilaktoīdām reakcijām pacientiem, kam dialīzi veic ar augstas caurlaidības membrānām un vienlaikus ārstē ar AKE inhibitoru. Šiem pacientiem jāapsver cita veida dialīzes membrānu vai citas grupas antihipertensīva līdzekļa lietošana.

Nieru transplantācija:

Nav pieredzes par perindopriļa lietošanu pacientiem, kam nesen veikta nieru transplantācija.

Paaugstināta jutība/angioneirotiska tūska:

Reti pacientiem, kas tiek ārstēti ar AKE inhibitoriem, arī perindoprilu, novērota sejas, ekstremitāšu, lūpu, gļotādu, mēles, uzbalseņa un/vai balsenes angioneirotiska tūska (skatīt apakšpunktu 4.8). Tas var notikt jebkurā brīdī ārstēšanas laikā. Šādos gadījumos perindopriļa lietošana tūlīt jāpārtrauc, jāsāk atbilstoša uzraudzība un jāturpina, kamēr simptomi pilnībā izzūd. Sejas un lūpu pietūkums parasti izzūd bez ārstēšanas, lai gan prethistamīna līdzekļi var būt noderīgi, lai atvieglotu šos simptomus.

Angioneirotiska tūska balsenē var būt ar letālu iznākumu. Ja izpausmes mēlē, uzbalsenī vai balsenē rada elpceļu nosprostojuma risku, nekavējoties jāveic neatliekama terapija. Tas var ietvert adrenalīna lietošanu un/vai pasākumus, lai uzturētu elpceļu caurejamību. Pacientam jāatrodas stingrā medicīniskā uzraudzībā, kamēr simptomi pilnīgi un galīgi izzūd.

Angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru izraisīta angioneirotiska tūska biežāk sastopama melnādainu pacientu vidū nekā citās rasēs.

Pacientiem ar AKE inhibitoru lietošanu nesaistītu angioneirotisku tūsku anamnēzē var būt palielināts angioneirotiskās tūskas risks, lietojot AKE inhibitoru (skatīt apakšpunktu 4.3).

Anafilaktoīdas reakcijas zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēzes laikā:

Dažkārt pacientiem, kas lieto AKE inhibitorus, zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēzes laikā ar dekstrāna sulfātu ir bijušas dzīvību apdraudošas anafilaktoīdas reakcijas. Šīs reakcijas var novērst, īslaicīgi pārtraucot terapiju ar AKE inhibitoru 24 stundas pirms katras aferēzes procedūras.

Anafilaktoīdas reakcijas desensibilizācijas laikā:

Pacientiem, kas lieto AKE inhibitorus, desensibilizācijas laikā (piemēram, ar *Hymenoptera* indi) bijušas anafilaktoīdas reakcijas. Daži pacienti no šīm reakcijām izvairījušies, īslaicīgi pārtraucot ārstēšanu ar AKE inhibitoriem, bet tās var atkal rasties nejaušas atkārtotas lietošanas gadījumā.

Aknu mazspēja:

Reti ārstēšana ar AKE inhibitoriem saistīta ar sindromu, kas sākas kā holestātiska dzelte un progresē par zibensveida aknu nekrozi un (reizēm) nāvi. Šā sindroma patofizioloģijas mehānisms nav zināms. Pacientiem, kas lieto AKE inhibitorus, un kam rodas dzelte vai nozīmīga aknu enzīmu līmeņa palielināšanās, AKE inhibitoru lietošana jāpārtrauc un jāsaņem atbilstoša medicīniska uzraudzība (skatīt apakšpunktu 4.8).

Neitropēnija/agranulocitoze/trombocitopēnija/anēmija:

Ziņots par neitropēniju/agranulocitozi, trombocitopēniju un anēmiju pacientiem, kas lieto AKE inhibitorus. Neitropēnija ir retāka pacientiem ar normālu nieru darbību un bez citām komplikācijām. Perindopriils jālieto ar ļoti lielu piesardzību pacientiem ar kolagēna asinsvadu slimībām vai tiem, kas tiek ārstēti ar imūnnomācošām zālēm, alopurinolu vai prokainamīdu – kā arī ar jebkuru šo komplicējošo faktoru kombināciju, īpaši, ja iepriekš bijis nieru bojājums. Dažiem no šiem pacientiem attīstījās nopietna infekcija, kura dažos gadījumos nereaģēja uz intensīvu antibiotiku terapiju. Ja perindopriilu lieto šādiem pacientiem, ieteicama periodiska balto asinsķermenīšu daudzuma kontrole un pacients jāinstruē ziņot par jebkuru infekcijas pazīmi. Ziņots par sporādiskiem hemolītiskās anēmijas gadījumiem pacientiem ar iedzimtu G6-PD deficītu.

Rase:

Angioneirotiska tūska, ko izraisa AKE inhibitori, biežāk izplatīta melnādainu cilvēku vidū nekā citās rasēs. Tāpat kā citi AKE inhibitori, perindopriils var mazāk efektīvi mazināt asinsspiedienu melnādainiem cilvēkiem nekā pārējiem, iespējams, tādēļ ka melnādainu cilvēku ar hipertensiju populācijā biežāk sastopams zems renīna līmenis.

Klepus:

Ārstēšanas laikā ar AKE inhibitoriem ziņots par klepu. Raksturīgi, ka klepus ir neproduktīvs, pastāvīgs un izzūd pēc terapijas pārtraukšanas. AKE inhibitoru izraisīts klepus jāņem vērā klepus diferenciāldiagnozes laikā.

Ķirurģija/vispārēja narkoze:

Pacientiem, kam veic lielu ķirurģisku operāciju vai lieto vispārējo narkozi ar hipotensiju izraisošiem līdzekļiem, perindopriils var bloķēt angiotenzīna II veidošanos sekundāri kompensatoriskai renīna izdalei. Tādēļ perindopriila lietošanu jāpārtrauc vienu dienu pirms ķirurģiskas operācijas. Hipotensiju, kas radusies šā mehānisma dēļ, var labot, palielinot cirkulācijas apjomu.

Hiperkaliēmija:

Seruma kālija līmeņa palielināšanās novērota dažiem pacientiem, kas ārstēti ar AKE inhibitoriem, arī perindopriilu. Hiperkaliēmijas risku palielina šādi faktori: nieru mazspēja, nekontrolēts cukura diabēts; vienlaicīga kāliju aizturošo diurētisko līdzekļu, kāliju saturošu uztura bagātinātāju vai kāliju saturošu sāls aizstājēju lietošana; vienlaicīga ārstēšana ar zālēm, kas palielina kālija līmeni serumā (piemēram, heparīnu). Ja minēto līdzekļu vienlaicīga lietošana uzskatāma par nepieciešamu, regulāri jāuzrauga kālija līmenis serumā.

Cukura diabēta slimnieki:

Cukura diabēta slimniekiem, kas tiek ārstēti ar perorāliem pret diabēta līdzekļiem vai insulīnu, pirmo mēnesi lietojot AKE inhibitoru, stingri jākontrolē glikēmija (skatīt apakšpunktu 4.5, pret diabēta līdzekļi).

Litiji:

Litija un perindopriila kombinācijas lietošana parasti nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.5).

Kāliju aizturoši diurētiski līdzekļi, kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizstājēji:
Perindopriļa un kāliju aizturošu diurētisku līdzekļu, kāliju saturošu uztura bagātinātāju vai kāliju saturošu sāls aizstājēju vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.5).

Laktoze:

Prenessa tabletes satur laktozi. Šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem ar retām iedzimtām problēmām - galaktozes nepanesamību, *Lapp* laktāzes trūkumu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Grūtniecība:

Grūtniecības laikā nav ieteicams sākt AKE inhibitoru lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AKE inhibitoru terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispāratzītu 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

Diurētiski līdzekļi:

Pacientiem, kas lieto diurētiskus līdzekļus (īpaši ar šķidrumu un/vai sāļu deficītu), var būt izteikta asinsspiediena samazināšanās pēc AKE inhibitora lietošanas sākšanas. Hipotensīvā efekta rašanās iespēju var samazināt pārtraucot lietot diurētisko līdzekli, palielinot uzņemto šķidruma un sāls daudzumu pirms terapijas sākšanas ar mazām un pakāpeniski palielināmām perindopriļa devām.

Kāliju aizturoši diurētiski līdzekļi, kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizstājēji:

Lai gan kālija līmenis serumā parasti paliek normas robežās, atsevišķiem ap perindopriļu ārstētiem pacientiem var rasties hiperkaliēmija. Kāliju aizturoši diurētiski līdzekļi (piemēram, spironolaktons, triamterēns vai amilorīds), kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizstājēji var nozīmīgi palielināt kālija līmeni serumā. Tādēļ perindopriļa un šo līdzekļu kombinēta lietošana nav ieteicama (skatīt apakšpunktu 4.4). Ja vienlaicīga lietošana indicēta, lai koriģētu hipokaliēmiju, šī kombinācija jālieto piesardzīgi un bieži kontrolējot kālija līmeni serumā.

Litijs:

Zināts par atgriezenisku litija koncentrācijas serumā palielināšanos un toksicitāti, vienlaikus lietojot litiju un AKE inhibitorus. Vienlaicīga tiazīdu grupas diurētisku līdzekļu lietošana var palielināt litija toksicitātes risku un paasināt AKE inhibitoru jau palielināto litija toksicitātes risku. Perindopriļa un litija kombinēta lietošana nav ieteicama, bet ja tomēr vienlaicīga lietošana nepieciešama, rūpīgi jāuzrauga litija līmenis serumā (skatīt apakšpunktu 4.4).

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), arī acetilsalicilskābe ≥ 3 g dienā:

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi var samazināt AKE inhibitoru antihipertensīvo efektu. Bez tam NPL un AKE inhibitori papildus palielina kālija koncentrāciju serumā un var izraisīt nieru darbības traucējumus. Šie efekti parasti ir atgriezeniski. Reti var rasties akūta nieru mazspēja, galvenokārt pacientiem ar traucētu nieru darbību, piemēram, gados vecākiem vai dehidratētiem pacientiem.

Antihipertensīvi līdzekļi un vazodilatatori:

Vienlaicīga šo līdzekļu lietošana var palielināt perindopriļa hipotensīvo efektu. Vienlaicīga perindopriļa lietošana ar nitroglicerīnu un citiem nitrātiem vai citiem vazodilatatoriem var vēl vairāk samazināt asinsspiedienu.

Pret diabēta līdzekļi:

Epidemioloģisku pētījumu pieredze liecina, ka vienlaicīga AKE inhibitoru un pret diabēta līdzekļu (insulīns, perorāli hipoglikēmiski līdzekļi) lietošana var veicināt glikozes līmeņa asinīs samazināšanu, radot hipoglikēmijas risku. Šī mijiedarbība vairāk rodas kombinētas terapijas pirmajās nedēļās un pacientiem ar nieru bojājumu.

Acetilsalicilskābe, trombolītiski līdzekļi, β -bloķatori, nitrāti:

Perindoprilu var lietot kopā ar acetilsalicilskābi (ja to lieto par trombolītisku līdzekli), trombolītiskiem līdzekļiem, beta bloķatoriem un/vai nitrātiem.

Tricikliski antidepresanti / antipsihotiski līdzekļi / anestēzijas līdzekļi:

Dažu anestēzijas līdzekļu, triciklisko antidepresantu un antipsihotisku līdzekļu vienlaicīga lietošana ar AKE inhibitoriem var vēl vairāk samazināt asinsspiedienu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Simpatomimētiski līdzekļi:

Simpatomimētiski līdzekļi var samazināt AKE inhibitoru antihipertensīvo darbību.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība:

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

Nav pārliecinošu epidemioloģisku pierādījumu par angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru lietošanas teratogēniskuma risku pirmajā grūtniecības trimestrī, tomēr nedaudz paaugstinātu risku nevar izslēgt. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, jāordinē cits antihipertensīvs līdzeklis ar vispāratzītu 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 fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (sk. 5.3. apakšpunktu). Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestru, paciente lietojusi AKE inhibitoru, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus. Zīdaiņi, kuru mātes lietojušas AKE inhibitorus, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (sk. 4.3. un 4.4. apakšpunkts).

Zīdīšana:

Tā kā informācija par Prenessa lietošanu zīdīšanas laikā nav pieejama, Prenessa lietošana šajā laikā nav ieteicama. Pacientēm ir jāordinē alternatīva terapija ar labāku vispāratzītu drošuma raksturojumu zīdīšanas laikā, īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņi.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka ārstēšanas laikā ar perindoprilu dažkārt var būt reibonis vai nogurums.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Šādas nevēlamās blakusparādības ir novērotas ārstēšanas ar perindoprilu laikā un to biežums ir šāds:

- ļoti bieži ($>1/10$);
- bieži ($>1/100$, $<1/10$);
- retāk ($>1/1000$, $<1/100$);
- reti ($>1/10000$, $<1/1000$);
- ļoti reti ($<1/10000$), ieskaitot atsevišķus gadījumus.

Psihiskie traucējumi:

Retāk: garastāvokļa vai miega traucējumi.

Nervu sistēmas traucējumi:

Bieži: galvassāpes, reibonis, vertigo un parestēzija

Ļoti reti: apjukums

Acu slimības:

Bieži: redzes traucējumi

Ausu un labirinta bojājumi:

Bieži: troksnis ausīs

Sirds funkcijas un asinsvadu sistēmas traucējumi:

Bieži: hipotensija un ar hipotensiju saistīti efekti

Ļoti reti: aritmija, stenokardija, miokarda infarkts un insults, iespējams, sekundāra līdz izteikta hipotensija pacientiem ar augstu risku (skatīt apakšpunktu 4.4).

Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības:

Bieži: klepus, aizdusa

Retāk: bronhu spazmas

Ļoti reti: eozinofiliska pneimoniya, rinīts

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:

Bieži: slikta dūša, vemšana, vēdersāpes, garšas sajūtas traucējumi, dispepsija, caureja un aizcietējums

Retāk: sausums mutē

Ļoti reti: pankreatīts

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi:

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

Ādas un zemādas audu bojājumi:

Bieži: izsitumi, nieze

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

Ļoti reti: *erythema multiforme*

Skeleta-muskuļu, saistaudu sistēmas un kaulu bojājumi:

Bieži: muskuļu krampji

Nieru un urīnceļu traucējumi:

Retāk: nieru mazspēja

Ļoti reti: akūta nieru mazspēja

Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības:

Retāk: impotence

Sistēmiskas izpausmes un lokālas reakcijas:

Bieži: astēnija

Retāk: svīšana

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:

Ļoti reti: hemoglobīna un hematokrīta samazināšanās, trombocitopēnija, leikopēnija/neitropēnija un agranulocitozes vai pancitopēnijas gadījumi. Ziņots par ļoti reti hemolītiskas anēmijas gadījumiem pacientiem ar iedzimtu G-6FDH trūkumu.

Izmeklējumi:

Atlieku slāpekļa un kreatinīna līmeņa palielināšanās un pēc lietošanas pārtraukšanas atgriezeniska hiperkaliēmija īpaši iespējama pacientiem ar nieru mazspēju, smagu sirds mazspēju un renovaskulāru hipertensiju. Reti novērota aknu enzīmu aktivitātes un seruma bilirubīna līmeņa palielināšanās.

Klīniskie pētījumi:

Pētījuma EUropa randomizēšanas periodā tika apkopota informācija tikai par nopietnām blakusparādībām. Dažiem pacientiem bija nopietnas blakusparādības: 16 (0,3%) no 6122 pacientiem, kas saņēma perindoprilu, un 12 (0,2%) no 6107 pacientiem, kas saņēma placebo. Ar perindoprilu ārstētu pacientu vidū hipotensija tika novērota 6 pacientiem, angioneirotiska tūska – 3 pacientiem un pēkšņa sirds apstāšanās – 1 pacientam. No perindoprila grupas vairāk pacientu izslēdza klepus, hipotensijas vai cita traucējuma dēļ nekā no placebo grupas, attiecīgi 6,0% (n=366) pret 2,1% (n=129).

4.9 Pārdozēšana

Pieejami ierobežoti dati par pārdozēšanu cilvēkiem. Iespējami simptomi, kas saistīti ar AKE inhibitoru pārdozēšanu ir hipotensija, asinsrites šoks, elektrolītu līdzsvara traucējumi, nieru mazspēja, hiperventilācija, tahikardija, sirdsklauves, bradikardija, reibonis, trauksme un klepus. Ieteicamā pārdozēšanas ārstēšana ir fizioloģiska šķīduma intravenoza infūzija. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto kā šoka gadījumā. Ja tā pieejama, var apsvērt ārstēšanu ar angiotenzīnu II infūzijas veidā un/vai kateholamīniem intravenozi. Perindoprilātu no sistēmiskas asinsrites var izvadīt ar hemodialīzi (skatīt apakšpunktu 4.4). Ārstēšana ar kardiostimulatoru ir indicēta rezistentas bradikardijas gadījumā. Ilgstoši jākontrolē dzīvībai svarīgo orgānu darbība, seruma elektrolītu un kreatinīna koncentrācija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

ATĶ kods: C09A A04

Perindopriļs ir enzīma, kas pārvērs angiotenzīnu I par angiotenzīnu II (angiotenzīnu konvertējošais enzīms – AKE), inhibitors. Konvertējošais enzīms jeb kināze ir eksopeptidāze, kas veic angiotenzīna I pārveidošanu par vazokonstriktoru angiotenzīnu II, kā arī izraisa vazodilatatora bradikinīna sašķelšanu par neaktīvu heptapeptīdu. AKE inhibēšana izraisa angiotenzīna II plazmas līmeņa samazināšanos, kas izraisa palielinātu renīna aktivitāti plazmā (inhibējot renīna atbrīvošanās negatīvo atgriezenisko saiti) un samazinātu aldosterona sekrēciju. Tā kā AKE inaktīvā bradikinīnu, AKE inhibēšana palielina asinsrites un lokālās kalikreīna – kinīna sistēmu aktivitāti (un tādējādi aktivē prostaglandīnu sistēmu). Iespējams, ka šis mehānisms papildina AKE inhibitoru asinsspiedienu samazinošo darbību un ir daļēji atbildīgs par atsevišķām šo zāļu nevēlamām blakusparādībām (piemēram, klepu). Perindopriļs darbojas ar tā aktīvā metabolīta perindoprilāta palīdzību. Citi metabolīti *in vitro* neinhibē AKE.

Hipertensija

Perindopriļs ir aktīvs visu pakāpju (vieglas, vidēji smagas, smagas) hipertensijas gadījumā; novērota sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena samazināšana gan guļus, gan stāvus. Perindopriļs samazina perifēro asinsvadu pretestību, izraisot sistēmiskā asinsspiediena pazemināšanos. Tādējādi palielinās perifērā asins plūsma bez sirds darbības ātruma izmaiņām.

Kā likums, nieru asins plūsma palielinās, bet glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) parasti paliek nemainīgs.

Antihipertensīvais efekts ir maksimāls starp 4 līdz 6 stundām pēc vienas devas lietošanas, un iedarbība ilgst vismaz 24 stundas; minimālā iedarbība atbilst apmēram 87 – 100% no maksimālās iedarbības.

Asinsspiediena samazināšanās notiek ātri. Pacientiem ar labu atbildreakciju pret zālēm tās normalizē asinsspiedienu viena mēneša laikā un bez tahifilakses rašanās.

Pārtraucot ārstēšanu, nenotiek asinsspiediena palielināšanās rikošeta efekta veidā.

Perindopriļs samazina kreisā kambara hipertrofiju.

Pierādīts, ka perindopriļs cilvēkiem darbojas kā vazodilatators. Tas uzlabo lielo artēriju elastību un samazina mazo artēriju caurplūsmas/lūmena attiecību.

Kombinēta terapija ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem rada papildus sinerģismu. AKE inhibitora un tiazīdu kombinācija samazina arī hipokaliēmijas risku, ko rada diurētiska terapija.

Sirds mazspēja

Perindopriļs samazina sirds darbu, samazinot pirmsslodzi un pēcslodzi.

Pētījumi pacientiem ar sirds mazspēju liecina, ka perindopriļs:

- samazina kreisā un labā kambara pildīšanās spiedienus,
- samazina kopējo perifēro asinsvadu pretestību,
- palielina sirds izviedi un uzlabo sirds indeksu.

Salīdzinošos pētījumos noskaidrots, ka 2 mg perindopriļa sākumdeva pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu sirds mazspēju nozīmīgi nesamazināja asinsspiedienu, salīdzinot ar placebo.

Pacienti ar stabilu sirds koronāro slimību:

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

Divpadsmit tūkstoši divi simti astoņpadsmit (12218) pacientu pēc 18 gadu vecuma tika randomizēti perindopriļa 8 mg (n=6110) vai placebo (n=6108) grupā.

Pētījuma populācijā bija pacienti ar koronāro sirds slimību bez sirds mazspējas klīniskām pazīmēm.

Kopumā 90% pacientu bija bijis miokarda infarkts un/vai koronāra revaskularizācija. Lielākā daļa pētījuma pacientu saņēma pētāmās zāles papildus parastajai terapijai, kas ietver antiagregantus, lipīdu līmeni mazinošus līdzekļus un bēta blokatorus. Galvenais efektivitātes kritērijs bija mirstība no kardiovaskulāra traucējuma, miokarda infarkts bez letāla iznākuma un/vai sirds apstāšanās ar sekmīgu tās darbības atjaunošanu. Ārstēšana ar 8 mg perindopriļa reizi dienā radīja nozīmīgu absolūtu primārā efektivitātes kritērija samazinājumu par 1,9% (relatīvā riska samazinājums par 20%, 95% TI [9,4; 28,6] – p<0,001).

Pacientiem ar miokarda infarktu un/vai revaskularizāciju anamnēzē salīdzinājumā ar placebo grupu novēroja primārā efektivitātes raksturlieluma absolūto samazinājumu par 2,2%, kas atbilst RRS par 22,4% (95% TI [12,0; 31,6] – p<0,001).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pēc perorālas lietošanas perindopriļs ātri uzsūcas un maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedz 1 stundas laikā. Biopieejamība ir 65 - 70%.

Apmēram 20% no kopējā absorbētā perindopriļa daudzuma tiek pārvērsti par aktīvo metabolītu perindopriļātu. Bez aktīvā perindopriļāta perindopriļam ir pieci neaktīvi metabolīti. Perindopriļa plazmas pusperiods ir 1 stunda. Maksimālā perindopriļāta koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 – 4 stundu laikā.

Tā kā barības uzsūkšana samazina perindopriļa pārveidošanos par perindopriļātu un tādējādi arī biopieejamību, perindopriļu jālieto perorāli vienā dienas devā pirms brokastīm.

Nesaistīta perindopriļāta izkļiedes tilpums ir apmēram 0,2 l/kg. Saistīšanās ar olbaltumvielām ir maza (perindopriļāta saistīšanās pie angiotenzīnu konvertējošā enzīma ir mazāka par 30%), taču tā ir atkarīga no koncentrācijas.

Perindopriļāts tiek izvadīts urīnā, un nesaistītās frakcijas pusperiods ir apmēram 3 – 5 stundas. Pie perindopriļāta saistītā angiotenzīnu konvertējošā enzīma disociācija rada 25 stundu “efektīvu” eliminācijas pusperiodu. Atkārtotas lietošanas laikā farmakokinētiskais līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts 4 dienu laikā.

Pēc atkārtotas lietošanas perindopriļa uzkrāšanos nenovēro.

Perindopriļāta eliminācija no organisma ir lēnāka gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar sirds vai nieru mazspēju. Pacientiem ar nieru mazspēju ieteicama devas pielāgošana atkarībā no bojājuma pakāpes (kreatinīna klīrensa).

Perindoprilāts tiek izvadīts no asinsrites ar dialīzi; tās klīrenss ir 70 ml/min.

Perindopрила farmakokinētika ir izmainīta aknu cirozes gadījumā: pamatsavienojuma molekulas klīrenss aknās ir samazināts uz pusi. Tomēr izveidotā perindoprilāta daudzums nemainās, tāpēc nav nepieciešama devas piemērošana.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Hroniskas perorālas toksicitātes pētījumos, kas tika veikti ar žurkām un pērtiķiem, nierēs bija mērķorgāns ar atgriezenisku bojājumu.

In vitro vai *in vivo* pētījumos mutagenitāte netika novērota.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos (ar žurkām, pelēm, trušiem un pērtiķiem) nav atklātas embriotoksicitātes vai teratogenitātes pazīmes. Tomēr angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru grupa rada blakusparādības pēdējā augļa attīstības stadijā. Grauzējiem un trušiem šī ietekme izraisa augļa nāvi un iedzimtas patoloģijas (nieru bojājumu), kā arī palielinātu peri- un postnatālo mirstību. Ilgstošos pētījumos ar žurkām un pelēm kancerogenitāte netika novērota.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts,
Mikrokristāliska celuloze (E460),
Nātrija hidroģēnkarbonāts,
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds,
Magnija stearāts (E572).

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH/PE/PVdH/Al blistera iepakojums ar 7, 14, 28, 30, 50, 60, 90 vai 100 tabletēm, kartona kārbā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

KRKA Polska Sp.z.o.o, ul. Równoległa 5, 02-235 Warsaw, Polija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

2 mg tabletes: 06-0127

4 mg tabletes: 06-0128

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

22.05.2006./21.05.2011.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2010. gada janvāris