

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Stopress 8 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

Baltas, apaļas un plakanas tabletes.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hipertensija

Hipertensijas ārstēšana.

Sirds mazspēja

Simptomātiskas sirds mazspējas ārstēšana.

Stabila koronāro artēriju slimība

Kardiālu traucējumu riska mazināšana pacientiem ar miokarda infarktu un/vai revaskularizāciju anamnēzē.

4.2 Devas un lietošanas veids

Perindoprilu ieteicams lietot vienreiz dienā — no rītiem pirms ēdienreizes.

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

Hipertensija

Perindoprilu var lietot monoterapijas veidā vai kombinētajā terapijā kopā ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem.

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

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

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

Pēc terapijas uzsākšanas ar perindoprilu var rasties simptomātiska hipotensija; tās iespējamība ir lielāka pacientiem, kuri vienlaikus saņem arī diurētiskus līdzekļus. Tādēļ ieteicams ievērot piesardzību, jo šiem pacientiem var būt šķidruma un/vai sāļu zudums.

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

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

Vecāka gadagājuma pacientiem ārstēšana jāsāk ar 2 mg devu, ko pēc viena mēneša var palielināt līdz 4 mg, bet pēc tam, ja vajadzīgs un atkarībā no nieru darbības, — līdz 8 mg (sk. tālāk redzamo tabulu).

Simptomātiska sirds mazspēja

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

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

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

Stabila koronāro artēriju slimība

Perindopriils jāsāk lietot devā 4 mg vienu reizi dienā divas nedēļas; pēc tam, atkarībā no nieru darbības un pie nosacījuma, ka 4 mg deva ir labi panesta, deva jāpalielina līdz 8 mg vienu reizi dienā.

Vecāka gadagājuma pacientiem vienu nedēļu jāsaņem 2 mg vienu reizi dienā, nākamajā nedēļā — 4 mg vienu reizi dienā, un pēc tam atkarībā no nieru darbības devu var palielināt līdz 8 mg vienu reizi dienā (sk. 1. tabulu “Devas pielāgošana pavājinātas nieru darbības gadījumā”). Devu drīkst palielināt vienīgi tad, ja iepriekšējā zemākā deva ir labi panesta.

Devas pielāgošana pavājinātas nieru darbības gadījumā

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

1. tabula. Devas pielāgošana pavājinātas nieru darbības gadījumā

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

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

Devas pielāgošana pavājinātas aknu darbības gadījumā

Pacientiem ar pavājinātu aknu darbību devas pielāgošana nav nepieciešama (sk. apakšpunktu 4.4. un 5.2.).

Lietošana bērniem

Šo zāļu efektivitāte un drošība, lietojot bērniem, nav apstiprināta. Tādēļ šo zāļu lietošana bērniem nav ieteicama.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret perindoprilu vai pret kādu no palīgvielām, vai pret jebkuru citu AKE inhibitoru.
- Angioneirotiskā tūska anamnēzē saistībā ar iepriekšēju AKE inhibitoru terapiju.
- Iedzimta vai idiopātiska angioneirotiskā tūska.
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (sk. apakšpunktus 4.4. un 4.6.).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Stabila koronāro artēriju slimība

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

Hipotensija

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

Ja rodas hipotensija, pacients jānogulda uz muguras un, ja nepieciešams, viņam jāievada fizioloģiskais šķidrums intravenozas infūzijas veidā. Pārejoša hipotensīva reakcija nav kontrindikācija turpmākām devām, kuras parasti bez problēmām var lietot, tiklīdz pēc šķidruma daudzuma palielināšanās ir paaugstinājies asinsspiediens.

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

Aortas un mitrālā vārstuļa stenoze/ hipertrofiska kardiomiopātija

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

Pavājināta nieru darbība

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

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

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

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

Pacienti, kam veic hemodialīzi

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

Nieru transplantācija

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

Paaugstināta jutība/ angioneirotiskā tūska

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

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

Angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori pacientiem ar melnu ādas krāsu angioneirotisko tūska izraisa biežāk nekā pacientiem ar citu ādas krāsu.

Pacientiem, kam anamnēzē ir angioneirotiskā tūska, kas nav saistīta ar AKE inhibitoru lietošanu, var būt palielināts angioneirotiskās tūskas risks, saņemot AKE inhibitorus (sk. apakšpunktu 4.3.).

Anafilaktoīdas reakcijas zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēzes laikā

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

Anafilaktoīdas reakcijas desensibilizācijas laikā

Pacientiem, kas saņēmuši AKE inhibitorus desensibilizācijas terapijas laikā (piem., ar plēvspārņu indi), ir bijušas anafilaktoīdas reakcijas. Šiem pašiem pacientiem no minētajām reakcijām bija iespējams izvairīties, uz laiku pārtraucot AKE inhibitoru lietošanu, taču nejauša atkārtota izaicinājuma gadījumā tās radās no jauna.

Aknu mazspēja

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

Neitropēnija/ agranulocitoze/ trombocitopēnija/ anēmija

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

Rase

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

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

Klepus

Saistībā ar AKE inhibitoru lietošanu ir ziņots par klepu. Raksturīgi, ka klepus ir pastāvīgs, neproduktīvs un izzūd pēc terapijas beigām. Klepus diferenciāldiagnozes ietvaros jāapsver AKE inhibitoru izraisīts klepus.

Ķirurģiskas procedūras/ anestēzija

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

Hiperkaliēmija

Dažiem pacientiem, kas ārstēti ar AKE inhibitoriem, tostarp perindopriļu, ir novērota paaugstināts kālija līmenis serumā. Pie pacientiem, kam ir hiperkaliēmijas rašanās risks, pieder pacienti ar nieru mazspēju vai nekontrolētu cukura diabētu, pacienti, kas vienlaikus lieto kāliju saudzējošus diurētiskos līdzekļus, kāliju saturošus uztura bagātinātājus vai kāliju saturošus sāls aizvietotājus, kā arī pacienti, kas lieto citas zāles, kas saistītas ar kālija līmeņa paaugstināšanos serumā (piem., heparīnu). Ja iepriekš minēto līdzekļu vienlaicīga lietošana uzskatāma par nepieciešamu, ieteicams regulāri kontrolēt kālija līmeni serumā.

Pacienti ar cukura diabētu

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

Litijs

Litijs kombinēšanu ar perindopriļu parasti neiesaka (sk. apakšpunktu 4.5.).

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

Parasti neiesaka kombinēt perindopriļu un kāliju aizturošus diurētiskos līdzekļus, kāliju saturošus uztura bagātinātājus un kāliju saturošus sāls aizvietotājus (sk. apakšpunktu 4.5.).

Grūtniecība

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

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Diurētiskie līdzekļi

Pacientiem, kas lieto diurētiskos līdzekļus, jo īpaši tiem, kam ir šķidruma un/vai sāļu zudums, pēc AKE inhibitoru terapijas uzsākšanas iespējama asinsspiediena pārmērīga pazemināšanās. Hipotensīvās iedarbības iespējamību var samazināt, pārtraucot lietot diurētiskos līdzekļus, palielinot šķidruma vai sāļu uzņemšanu pirms terapijas uzsākšanas ar nelielām un pakāpeniski kāpinātām perindoprila devām.

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

Lai gan parasti kālija līmenis serumā saglabājas normas robežās, dažiem ar perindoprilu ārstētiem pacientiem var rasties hiperkaliēmija. Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi (piem., spironolaktons, triamterēns vai amilorīds), kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizvietotāji var izraisīt vērā ņemamu kālija līmeņa paaugstināšanos serumā. Tādēļ perindoprilu neiesaka lietot kombinācijā ar iepriekš minētajiem līdzekļiem (sk. apakšpunktu 4.4.). Ja apstiprinātas hipokaliēmijas dēļ indicēta šādu līdzekļu vienlaicīga lietošana, tie jālieto piesardzīgi un bieži jāpārbauda kālija līmenis serumā.

Litijs

Vienlaicīgi lietojot litiju un AKE inhibitorus, ir ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas serumā paaugstināšanos un toksicitāti. Vienlaicīga tiazīdu diurētisko līdzekļu lietošana var palielināt litija toksicitātes risku un pastiprināt jau palielinātu litija toksicitātes risku, lietojot AKE inhibitorus. Vienlaicīgu perindoprilu un litija lietošanu neiesaka, bet, ja šāda kombinācija tiek uzskatīta par nepieciešamu, rūpīgi jākontrolē litija koncentrācija serumā (sk. apakšpunktu 4.4.).

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPL), tostarp aspirīns devā ≥ 3 g dienā

Nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošana var mazināt AKE inhibitoru antihipertensīvo darbību. Turklāt NSPL un AKE inhibitori pastiprina kālija līmeņa paaugstināšanos, kā rezultātā var pavājināties nieru darbība. Šīs reakcijas parasti ir atgriezeniskas. Retos gadījumos var rasties akūta nieru mazspēja, īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, piemēram, gados vecākiem pacientiem vai dehidratētiem pacientiem.

Antihipertensīvie līdzekļi un vazodilatatori

Vienlaicīga šo līdzekļu lietošana var pastiprināt perindoprila hipotensīvo iedarbību. Vienlaicīga nitroglicerīna vai citu nitrātu, vai citu vazodilatatoru lietošana var vēl vairāk pazemināt asinsspiedienu.

Pretdiabēta līdzekļi

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

Acetilsalicilskābe, trombolītiski līdzekļi, bēta adrenoreceptoru blokatori, nitrāti

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

Tricikliskie antidepresanti/ antipsihotiskie līdzekļi/ anestēzijas līdzekļi

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

Simptomimētiski līdzekļi

Simptomimētiskie līdzekļi var samazināt AKE inhibitoru antihipertensīvo iedarbību.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

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

Epidemioloģiskie dati neliecina¹ par teratogenitātes risku pēc AKE inhibitoru lietošanas pirmajā grūtniecības trimestrī, taču nelielu riska palielinājumu izslēgt nevar. Ja vien neuzskata par būtiski nepieciešamu turpināt AKE inhibitoru terapiju, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, jāpāriet uz alternatīvu antihipertensīvu ārstēšanu, kam ir lietošanai grūtniecības laikā apstiprināts drošuma profils. Ja konstatē grūtniecību, ārstēšana ar AKE inhibitoriem nekavējoties jāpārtrauc un, ja vajadzīgs, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka AKE inhibitoru iedarbība otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisīja fetotoksicitāti (pavājināta nieru funkcija, oligohidramnijs, kavēta galvaskausa pārkaulošanās) un neonatālu toksicitāti (nieru mazspēja, hipotensija, hiperkaliēmija). (Sk. apakšpunktu 5.3.). Ja otrajā grūtniecības trimestrī vai vēlāk ir ticis lietots AKE inhibitors, ieteicams veikt ultrasonogrāfisku nieru funkcijas un galvaskausa pārbaudi. Zīdaiņi, kuru mātes lietojušas AKE inhibitorus, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu vai nerodas hipotensija (sk. apakšpunktus 4.3. un 4.4.).

Zīdīšana

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

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka dažkārt var rasties reibonis vai nogurums.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Ārstēšanas ar perindoprilu laikā ir novērotas šādas blakusparādības, kas iedalāmas šādās biežuma kategorijās:

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

Psihiski traucējumi

Retāk: garastāvokļa vai miega traucējumi

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvassāpes, reibonis, vertigo, parestēzija.

Ļoti reti: apmulsums.

Acu bojājumi

Bieži: redzes traucējumi.

Ausu un labirinta bojājumi

Bieži: troksnis ausīs.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Bieži: hipotensija un ar to saistītie simptomi.

Sirds funkcijas traucējumi

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

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Bieži: klepus, dispnoja.

Retāk: bronhospazmas.

Ļoti reti: eozinofila pneimonija, rinīts.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

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

Retāk: sausuma sajūta mutē.

Ļoti reti: pankreatīts.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

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

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: izsitumi, nieze.

Retāk: sejas, ekstremitāšu, lūpu, gļotādas, mēles, balss spraugas un/vai balsenes angioneirotiskā tūska, nātrene (sk. apakšpunktu 4.4.).

Ļoti reti: *Erythema multiforme*.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: muskuļu krampji.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Retāk: nieru nepietiekamība.

Ļoti reti: akūta nieru mazspēja.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Retāk: impotence.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: astēnija.

Retāk: svīšana.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:

Ļoti retos gadījumos ir ziņots par samazinātām hemoglobīna un hematokrīta vērtībām, trombocitopēniju, leikopēniju/neitropēniju un agranulocitozes un pancitopēnijas gadījumiem. Ir ziņots par ļoti reti hemolītiskas anēmijas gadījumiem pacientiem ar iedzimtu G-6-PDH deficītu.

Izmeklējumi:

Iespējama paaugstināta urīnvielas koncentrācija asinīs un kreatinīna koncentrācija plazmā, kā arī hiperkaliēmija, kas ir atgriezeniska, pārtraucot ārstēšanu, jo īpaši pacientiem ar nieru mazspēju, smagu sirds mazspēju un renovaskulāru hipertensiju. Retos gadījumos var tikt saņemti ziņojumi par aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos un bilirubīna līmeni serumā.

Klīniskie pētījumi

Pētījuma EUROPA nejaušinātajā daļā tika apkopota informācija vienīgi par nopietnām blakusparādībām.

Nopietnas blakusparādības radās tikai dažiem pacientiem: 16 (0,3%) no 6122 pacientiem, kuri saņēma perindoprilu, un 12 (0,2%) no 6107 pacientiem, kuri saņēma placebo. Ar perindoprilu ārstēto pacientu grupā hipotensiju novēroja 6 pacientiem, angioneirotisko tūsku — 3 pacientiem, bet pēkšņu sirdsdarbības apstāšanos — 1 pacientam. Klepus, hipotensijas vai cita veida nepanesības dēļ no pētījuma izstājās vairāk

pacientu, kas lietoja perindoprilu, salīdzinot ar pacientiem, kas lietoja placebo, proti, 6,0% (n = 366) pret 2,1% (n = 129).

4.9 Pārdozēšana

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

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējoši līdzekļi; AKE inhibitori, monopreparāti; ATĶ kods: C09A A04.

Perindopriļs inhibē enzīmu, kas angiotensīnu I pārvērš angiotensīnā II (angiotensīnu konvertējošais enzīms, AKE).

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

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

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

Hipertensija

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

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

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

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

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

Pārtraucot ārstēšanu, nerodas “atsitiena” efekts.

Perindopriļs mazina kreisā kambara hipertrofiju.

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

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

Sirds mazspēja

Perindopriļs samazina sirds darbu, mazinot pirmsslodzi un pēcslodzi.

Pētījumos ar pacientiem, kam ir sirds mazspēja, pierādīts:

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

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

Pacienti ar stabilu koronāro artēriju slimību

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

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

Pētījuma dalībniekiem bija koronāro artēriju slimības simptomi bez sirds mazspējas klīniskajām pazīmēm.

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

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

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

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

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

Aptuveni 20% no kopējā perindopriļa daudzuma, kas uzsūcas organismā, tiek pārveidoti aktīvajā metabolītā. Bez aktīvā metabolīta perindopriļāta perindopriļam ir vēl pieci metabolīti, kas visi ir neaktīvi. Perindopriļa eliminācijas pusperiods plazmā ir 1 stunda. Perindopriļāta maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3–4 stundu laikā.

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

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

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

Pēc atkārtotas lietošanas perindopriļa uzkrāšanos nenovēro.

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

Perindoprilāta dialīzes klīrenss ir 70 ml/min.

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

5.3 Preklīniskie dati par drošību

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

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

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

Kancerogenitāte ilgtermiņa pētījumos ar žurkām pelēm nav novērota.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

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

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30° C. Lai sargātu no gaismas, uzglabāt oriģinālajā iepakojumā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

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

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA
19 Pelplińska Street, 83-200 Starogard Gdański, Polija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

08-0290

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

02-2010