

PIELIKUMS I

**ZĀĻU NOSAUKUMI, FORMAS, STIPRUMI, LIETOŠANAS VEIDS, REĢISTRĀCIJAS
APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKI DALĪBVALSTĪS**

Dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Izgudrotais nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Lietošanas veids
Austrija	Servier Austria GmbH	COVERSUM	2 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	Servier Austria GmbH	COVERSUM	4 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Dānija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Dānija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Somija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Somija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Francija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Francija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	Les Laboratoires Servier	COVERSUM COR	2 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	Les Laboratoires Servier	COVERSUM	4 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	2 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	4 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Islande	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Islande	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai

Dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Izgudrotais nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Lietošanas veids
Īrija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Īrija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Italy	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Norvēģija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Norvēģija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	2 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	4 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Apvienotā Karaliste	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai
Apvienotā Karaliste	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tabletes	Iekšķīgai lietošanai

II PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA IZMAIŅĀM, KO
IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA (EMA)**

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

COVERSYL UN AR TO SAISTĪTO CITU NOSAUKUMU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA KOPSAVILKUMS (skatīt I pielikumu)

Coversyl un ar to saistītās citu nosaukumu zāles satur perindoprilu, labi pazīstamu spēcīgu angiotenzīna konversijas inhibitoru (*ACE-I*), ko Francijā kopš 1988. g. laiž tirgū ar nosaukumu *Coversyl* 2 un 4 mg, kā arī tirgo visā Eiropas Savienībā un vairāk nekā 10 pasaules valstīs, tostarp ASV un Japānā. Perindopriils pašreiz ir indicēts „*hipertensijas un simptomātiskas sirds mazspējas*” ārstēšanai.

Pamatinformācija par II tipa izmaiņām savstarpējās atzīšanas procedūras gaitā

Sākotnējā II tipa izmaiņu dokumentos, kas tika iesniegti savstarpējās atzīšanas procedūras gaitā (FR/H/246/01-02/001), pieteikuma iesniedzējs norādīja šādu indikāciju:

“Hroniska koronārā sirds slimība: sirds un asinsvadu saslimšanas riska samazināšana pacientiem ar hronisku koronāro sirds slimību”.

Šis formulējums pamatots ar nozīmīgu (20% apmērā) relatīvā riska samazinājumu (95% TI [9,4; 28,6] $p=0,0003$) pētījumā *EUROPA*, vērtējot pēc primārā kombinētā galastāvokļa kardiovaskulārās mirstības gadījumos, slimniekiem ar neletālu miokarda infarkta vai pēc sirdsdarbības apstāšanās, kam sekoja sekmīga atdzīvināšana. Perindopriila labvēlīgā ietekme skar visus primārā kombinētā galastāvokļa komponentus, lai gan statistiski nozīmīgs bija tikai riska samazinājums "neletāla miokarda infarkta" slimniekiem.

Galīgajā novērtējuma ziņojumā (datēts ar 14.02.2005.) atsaucies dalībvalsts piedāvātā indikācija paredzēja tikai **“Atkārtota miokarda infarkta riska samazināšanu pacientiem ar miokarda infarktu anamnēzē”**, ņemot vērā to, ka riska samazinājums tika novērots tikai vienam primārā galastāvokļa komponentam – “neletāls miokarda infarkts”, bet perindopriila iedarbība ir skaidri pierādīta tikai pacientiem, kas jau iepriekš pārcietuši miokarda infarktu. Vēlāk, 23.02.2005., pieteikuma iesniedzējs nosūtīja nostājas dokumentu visām dalībvalstīm, norādot tajā, ka atsaucies dalībvalsts piedāvātā indikācija nav pieņemama un ka ir jāpieņem plašāka indikācija, ņemot vērā pētījumā iesaistīto slimnieku populāciju, proti:

“Hroniska koronārā sirds slimība: sirds un asinsvadu saslimšanas riska samazināšana slimniekiem pēc miokarda infarkta un/vai revaskularizācijas”.

Šo indikāciju atbalstīja vairākas iesaistītās dalībvalstis. Savstarpējās atzīšanas procedūras noslēgumā iesaistīto dalībvalstu starpā nebija vienprātības par indikācijas formulējumu, kas adekvāti atspoguļotu *EUROPA* datus. Nīderlande 17.03.2005. oficiāli paziņoja Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai par šķēršļprocedūras uzsākšanu. Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja 2005. gada aprīlī pieņēma šādu noskaidrojamo jautājumu sarakstu.

- 1.- Pieteikuma iesniedzējam ir jāpamato piedāvātā indikācija, balstoties uz pētījuma *EUROPA* rezultātiem un būtiskajām literatūras publikācijām par citiem *ACE-I*, lai precizētu iekļaujamos pacientus un terapijas mērķus. Pieteikuma iesniedzējam īpaši jāpievēršas pacientiem pēc revaskularizācijas, bet bez miokarda infarkta anamnēzē, jo šī slimnieku grupa ir nevienmērīga pēc bojājumu smaguma, revaskularizācijas tehnikas un citām vienlaikus veicamām ārstēšanas procedūrām. Rezultāti, kas iegūti šajā populācijā, nav tik pārliecinoši, un var būt vajadzīga papildus riska diferenciacija, pirms šo pacientu grupu iekļaut indikācijas formulējumā.
- 2.- Otrais jautājums attiecas uz to, vai labvēlīgā iedarbība, proti, miokarda infarkta riska samazināšana, ir attiecināma arī uz citiem sirds un asinsvadu traucējumiem. Tika novērota līdzība starp dažādiem primārā galastāvokļa komponentiem, lai gan statistiski nozīmīgi rezultāti tika iegūti tikai miokarda infarkta profilaksē. Statistiski nozīmīga iedarbība tika konstatēta, pētot sirds mazspējas biežumu. Šis jautājums vēl ir jāiztirzā.

Klīniskās efektivitātes novērtējums

Izskatāmā indikācija balstās uz rezultātiem, kas iegūti pētījumā *EUROPA*, kurā izvērtēja perindoprila spēju samazināt risku pacientiem ar hronisku koronāro sirds slimību bez sirds mazspējas pazīmēm, spriežot pēc primārā kombinētā galastāvokļa kardiovaskulārās mirstības gadījumos, slimniekiem pēc neletālā miokarda infarkta vai pēc sirdsdarbības apstāšanās, kam sekoja sekmīgas atdzīvināšanas. Šie rezultāti rāda, ka perindoprila lietošana vienreiz dienā izraisa statistiski nozīmīgu absolūto primārā galastāvokļa samazinājumu. Šis ieguvums bija statistiski nozīmīgs neletāla miokarda infarkta gadījumos, kas ir viens no kombinētā galastāvokļa komponentiem. Statistiski nenozīmīga labvēlīga tendence tika novērota saistībā ar diviem pārējiem komponentiem.

Kā jau bija sagaidāms, pacientu apakšgrupa, kurai anamnēzē ir revaskularizācija, bet nav bijis miokarda infarkts, ir nevienlīdzīga pēc bojājumu smaguma, revaskularizācijas tehnikas un vienlaikus veiktās ārstēšanas, tāpēc pieteikuma iesniedzējam bija jāizskata šis jautājums un jāpamato šīs konkrētās pacientu grupas iekļaušana piedāvātajā indikācijā.

Ražotājs iesniedza datus, kas pierāda, ka šī slimnieku grupa nav nemaz tik nevienlīdzīga, bet ir visai līdzīga pētījumā *EUROPE* iekļautajai kopējai populācijai, vismaz kas attiecas uz revaskularizācijas tehniku un vienlaikus veikto ārstēšanu. Lielāka pacientu daļa, kurai viena vai vairākas galvenās artērijas ir sašaurinātas vismaz par 70% (82,% pret 60,5%), uzrāda nopietnus koronārus bojājumus tajā pacientu grupā, kurai anamnēzē ir revaskularizācija, bet nav bijis miokarda infarkts.

Pieteikuma iesniedzējam bija arī jāpamato indikācija, kas balstās uz nozīmīgu publikāciju rezultātiem par citiem *ACE-I*, lai precizētu iekļaujamos pacientus un terapijas mērķus. Tika atzītas grūtības dažādu pētījumu salīdzināšanā, jo tie aptver dažādas slimnieku grupas un izmanto dažādus galastāvokļus. Pieteikuma iesniedzējs tomēr izmantoja divu pētījumu (*PEACE* un *HOPE*) rezultātus, kuros tika iekļauti pacienti ar hronisku koronāro sirds slimību un normālu izsviedes frakciju. Šķiet, ka pētījumu *HOPE* un *PEACE* rezultāti apstiprina perindoprila labvēlīgo ietekmi uz pacientiem ar vidēju un augstu kardiālo traucējumu risku, kas tika novērots pētījumā *EUROPA*. Šajās grupās bija iekļauti pacienti ar revaskularizāciju anamnēzē.

Pieteikuma iesniedzējam bija arī jāpamato perindoprila labvēlīga ietekme ne tikai miokarda infarkta gadījumā. Lai gan diviem no trim kombinētā galastāvokļa komponentiem netika pierādīta statistiski nozīmīga labvēlīga ietekme sakarā ar nepietiekamu gadījumu skaitu, tomēr novēroja pozitīvu tendenci, kas liecina par labu perindoprilam. Tika novērota līdzība starp sekundārajiem mainīgajiem parametriem, kā arī statistiski nozīmīga ietekme uz sirds mazspēju kopējā slimnieku populācijā.

CHMP uzskata, ka statistiski nozīmīgu atšķirību trūkums diviem no trim kombinētā galastāvokļa komponentiem pētījumā *EUROPA* nevar būt par iemeslu ierobežot indikāciju ar vienu komponentu, ņemot vērā to, ka abiem šiem komponentiem ir novērota pozitīva un pilnīgi vienāda tendence. Tā kā tika novērota līdzība arī starp sekundārajiem mainīgajiem parametriem, būtu lietderīgi aizstāt indikāciju “miokarda infarkta gadījumu samazināšana” ar plašāku indikāciju “kardiālo traucējumu samazināšana”, t.i., ar formulējumu, kas ietver pacientus, kuru anamnēzē ir miokarda infarkts un/vai revaskularizācija. Šis formulējums būtu saskaņā ar vispārējo *CHMP* politiku attiecībā pret zālēm, kuru efektivitātes novērtēšanai izmanto kombinētos galastāvokļus.

Ievērojot iepriekš minēto, *CHMP* secina, ka piedāvātā *Coversyl* indikācija “*Hroniska koronārā sirds slimība: sirds un asinsvadu saslimšanas riska samazināšana pacientiem ar miokarda infarktu un/vai revaskularizāciju anamnēzē*” ir pienācīgi pamatota ar iesniegto informāciju.

Vispārējie secinājumi par ieguvumu/riska attiecību

CHMP 2005. gada 25. – 28. jūlija sanāksmē izvērtēja efektivitātes datus, ko bija iesnieguši reģistrācijas apliecību īpašnieki, un secināja, ka ir pierādīta *Coversyl* un ar to saistīto citu nosaukumu zāļu efektivitāte *sirds un asinsvadu saslimšanas riska samazināšanā pacientiem ar hronisku koronāro sirds slimību, kuriem anamnēzē ir miokarda infarkts un/vai revaskularizācija*.

CHMP ieteica veikt II tipa izmaiņas, paplašinot indikāciju.

PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA IZMAIŅĀM

Ievērojot to, ka

- *CHMP* ir izskatījusi atsauci uz procedūru par *Coversyl* un ar to saistītām citu nosaukumu zālēm saskaņā ar Komisijas Regulas (EK) Nr. 1084/2003 6. panta 12. punktu (skatīt I pielikumu),
- reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iekļāvis zāļu aprakstā *CHMP* piedāvāto tekstu:
 - 4.1. sadaļā piedāvā iekļaut šādu indikāciju:
“Hroniska koronārā sirds slimība: sirds un asinsvadu saslimšanas riska samazināšana pacientiem ar miokarda infarktu un/vai revaskularizāciju anamnēzē”;
 - 4.2. sadaļa par zāļu devām ir papildināta šādi:
“Hroniska koronārā sirds slimība
COVERSYL ir jāievada 4 mg devā vienreiz dienā divu nedēļu laikā, tad, ja 4 mg deva ir labi panesama un atkarībā no nieru funkcijas, deva ir jāpalielina līdz 8 mg vienreiz dienā.
Gados vecākiem pacientiem ir jāsaņem 2 mg vienreiz dienā vienu nedēļu, pēc tam atkarībā no nieru funkcijas, jāsaņem 4 mg dienā nākamajā nedēļā, pirms deva tiek palielināta līdz 8 mg vienreiz dienā (skatīt 1. tabulu “Devu pielāgošana nieru darbības traucējumu gadījumos”). Devu drīkst paaugstināt tikai tad, ja iepriekšējā deva ir labi panesama.”
 - 4.4. sadaļā ir iekļauts brīdinājums:
“Hroniska koronārā sirds slimība
Ja pirmajā mēnesī, ārstējot ar perindoprilu, novēro nestabilu stenokardiju (neatkarīgi no stipruma), pirms turpināt ārstēšanu, rūpīgi jāizvērtē ieguvumu/riska attiecība.”
 - 4.8. sadaļu papildina ar šādu novēroto blakusparādību aprakstu:
„Klīniskie pētījumi
Pētījuma *EUROPA* randomizētajā periodā tika reģistrētas tikai nopietnas nevēlamās blakusparādības. Nopietnas nevēlamās blakusparādības novēroja nelielam pacientu skaitam: 16 (0,3%) no 6122 perindoprila pacientiem un 12 (0,2%) no 6107 placebo saņēmējiem. No pacientiem, kas tika ārstēti ar perindoprilu, sešiem tika novērota hipotensija, trijiem angioedēma un vienam pacientam pēkšņa sirds apstāšanās. Sakarā ar klepu, hipotensiju vai citām perindoprila nepanesamības pazīmēm no pētījuma izstājās vairāk pacientu nekā placebo saņēmēju grupā, attiecīgi 6,0% (n=366) un 2,1% (n=129).”
 - 5.1. sadaļa ir papildināta, iekļaujot tajā šādus pētījuma *EUROPA* rezultātus:
„Pacienti ar hronisku koronāro sirds slimību
Pētījums *EUROPA* bija multicentrisks, starptautisks, randomizēts, dubultakls klīniskais pētījums ar placebo kontroli, kas ilga 4 gadus.
Divpadsmit tūkstoši divi simti astoņpadsmit par 18 gadiem vecāki pacienti (12218) tika randomizēti starp perindoprila 8 mg grupu (n=6110) un placebo grupu (n=6108).
Pētījumā iesaistītiem slimniekiem bija koronārā sirds slimība bez klīniskām sirds mazspējas pazīmēm. Kopumā 90% no pacientiem bija ar agrāku miokarda infarktu un/vai agrāku koronāro revaskularizāciju. Vairums pacientu saņēma pētījuma medikamentu papildus parastajai terapijai, kas ietvēra antiagregantus, lipīdu līmeņa pazeminātājus un beta blokatorus. Galvenais efektivitātes kritērijs bija komplekss, kas ietvēra kardiovaskulāro mirstību, neletālu miokarda infarktu un/vai sirds darbības apstāšanos ar sekmīgu atdzīvināšanu. Ārstēšana ar 8 mg perindoprila vienreiz dienā izraisīja statistiski nozīmīgu absolūto primārā galastāvokļa samazinājumu par 1,9% (relatīvais riska samazinājums par 20%, 95% TI [9,4; 28,6] – p<0,001).
Pacientiem ar miokarda infarktu un/vai revaskularizāciju anamnēzē, salīdzinot ar placebo saņēmējiem, tika novērots absolūtais riska samazinājums par 2,3%, kas atbilst relatīvajam riska samazinājumam 22,4% (95% TI [12,0; 31,6] – p<0,001) primārajā galastāvoklī.”

- nav novērotas nelabvēlīgas novirzes, kas saistītas ar indikācijas paplašināšanu,
- tāpēc *CHMP* uzskata, ka ieguvumu/riska samērs iepriekš minētajai indikācijas paplašināšanai ir labvēlīgs,

CHMP ir ieteikusi veikt reģistrācijas apliecību izmaiņas, kuru zāļu apraksts, kas aptver *Coversyl* un ar to saistītās citu nosaukumu zāles, ir izklāstīts III pielikumā (skatīt I pielikumu).

PIELIKUMS III
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

<COVERSYL un attiecīgie nosaukumi (Skatīt Pielikumu I)>, <stiprums>, tabletes

<[Skatīt Pielikumu I - aizpilda nacionāli]>

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

<COVERSYL un attiecīgie nosaukumi>, 2 mg:

2 mg Perindopriļa tertbutilamīna sāls, ekvivalents daudzums 1.669 mg perindopriļa (Perindoprilum)

Katra tablete satur:

2 mg Perindopriļa tertbutilamīna sāls, ekvivalents daudzums 1.669 mg perindopriļa

<[Aizpilda nacionāli]>

Palīgvielas skatīt. apakšpunktu 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

<[Aizpilda nacionāli]>

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Arteriāla hipertensija:

Hipertensijas ārstēšanai

Sirds mazspēja:

Simptomātiskas sirds mazspējas ārstēšanai

Stabila koronārā sirds slimība:

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

4.2 Deva un lietošanas veids

<COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> rekomendē lietot pirms maltītes vienreiz dienā no rīta.

<COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> devu ir jāpiemēro individuāli, ņemot vērā pacientu profilu (skat. 4.4 “Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”) un asinsspiediena pazemināšanos.

Hipertensija:

<COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> var lietot monoterapijā un kombinācijā ar citām antihipertensīvo medikamentu grupām.

Ieteicamā sākuma deva ir 4 mg p.o. vienu reizi dienā no rīta.

Pacientiem ar izteikti aktivētu renīna- angiotenzīna –aldosterona sistēmas aktivāciju (īpaši, renovaskulāra hipertensija, tilpuma un/ vai sāls nepietiekamība, kardiāla dekompensācija vai smaga hipertensija) var novērot izteiktu asinsspiediena samazināšanos pēc pirmās devas. Šādiem pacientiem

rekomendē uzsākt <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> terapiju, ar sākuma devu 2 mg no rīta, stingrā ārsta uzraudzībā.

Pēc mēneša devu var palielināt līdz 8 mg vienu reizi dienā.

Uzsākot <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> terapiju, var parādīties simptomātiska hipotensija; tas biežāk ir novērojams pacientiem, kuri lieto diurētiskus. Tādēļ šis brīdinājums attiecas uz pacientiem ar ūdens un/vai sāls nepietiekamību.

Ja iespējams, diurētiku lietošanu rekomendē pārtraukt 2-3 dienas pirms <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> terapijas uzsākšanas (skat. 4.4 “Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Hipertensijas pacientiem, kuriem diurētiku lietošanu nevar pārtraukt, terapiju sākt ar <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> 2 mg, regulāri kontrolējot nieru funkcijas un kālija līmeni asinīs. Tālāka <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> devas pielāgošana ir jāveic, vadoties no asinsspiediena pazemināšanās. Ja nepieciešams, diurētiķa lietošanu var atsākt.

Gados vecākiem pacientiem ieteicams terapiju uzsākt ar 2 mg, ja nepieciešams, pēc viena mēneša progresējoši var palielināt devu līdz 4 mg, pēc tam, ja nepieciešams, - līdz 8 mg, atkarībā no nieru funkcijām (skat. 1. tabulu).

Simptomātiska sirds mazspēja:

Rekomendē uzsākt <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> terapiju, ar sākuma devu 2 mg no rīta, stingrā ārsta uzraudzībā, jo parasti jau šo terapiju lieto kopā ar kāliju izvadošajiem diurētiskajiem līdzekļiem un/vai digoksīnu un/vai beta blokatoriem. Šo devu var palielināt, pievienojot pa 2 mg ne mazāk kā 2 nedēļu laika intervālā līdz 4 mg vienreiz dienā, ja pacients to labi panes. Devas pielāgošana ir individuāla katram pacientam, balstoties uz klīniskajām izpausmēm.

Smagos sirds mazspējas gadījumos un citām augsta riska pacientu grupām (pacientiem ar pazeminātu nieru funkciju un tendenci uz elektrolītu traucējumiem, pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem diurētiskus un/vai vazodilatējošus līdzekļus), terapiju uzsāk stingrā ārsta uzraudzībā (skat. 4.4 “Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Pacientiem ar augstu simptomātiskās hipotensijas risku, t.i., pacientiem ar tilpuma un/vai sāls nepietiekamību ar vai bez hiponatriēmijas, pacientiem ar hipovolēmiju vai pacientiem, kuri ir saņēmuši masīvu diurētiku terapiju, pirms terapijas ar <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi>, ja iespējams, vispirms ir jākorrigē šis stāvoklis. Pirms terapijas ar <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> un ārstēšanas laikā ir jāmonitorē asinsspiediens, nieru funkcijas un kālija līmenis asinīs (skat. 4.4 “Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Stabila koronārā sirds slimība:

Uzsākot ārstēšanu, <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> sākuma deva ir 4 mg vienreiz dienā pirmās divas nedēļas, pēc tam devu palielina līdz 8 mg vienreiz dienā, atkarībā no nieru funkcijām, ja 4 mg deva ir labi panesama. Gados vecākiem pacientiem pirmajā nedēļā deva ir 2 mg vienreiz dienā, nākošajā nedēļā - 4 mg vienreiz dienā, tikai pēc tam devu var palielināt līdz 8 mg atkarībā no nieru funkcijām (skat. 1. tabulu. Devas pielāgošana nieru mazspējas gadījumā.). Deva var tikt palielināta tikai tad, ja iepriekšējā mazākā deva ir bijusi labi panesama.

Devas pielāgošana nieru mazspējas gadījumā:

Deva pacientiem ar nieru mazspēju ir jāpielāgo atkarībā no kreatinīna klīrensa, kas parādīts 1. tabulā.

1. tabula: Devas pielāgošana nieru mazspējas gadījumā

Kreatinīna klīrenss (ml/min)	Rekomendējamā deva
$Cl_{KR} \geq 60$	4 mg dn
$30 < Cl_{KR} < 60$	2 mg dn
$15 < Cl_{KR} < 30$	2 mg katru otro dienu
Hemodialīzes pacienti*	
$Cl_{KR} < 15$	2 mg dialīzes dienā

*Dialīzes klīrenss perindoprilātam ir 70 ml/ min. Pacientiem, kuriem veic hemodialīzi, deva ir jāņem pēc hemodialīzes.

Devas pielāgošana aknu mazspējas gadījumā:

Pacientiem ar aknu mazspēju nav nepieciešama devas pielāgošana (skat. 4.4 “Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā” un 5.2 “Farmakokinētiskie īpašības”).

Lietošana pediatrijā:

Efektivitāte un drošība nav izpētīta. Tādēļ bērniem <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> lietot nerekomendē.

4.3 Kontrindikācijas

- Alerģija pret perindoprilu vai kādu no palīgvielām, vai kādu citu AKE inhibitoru;
- Anamnēzē angioedēma, kas saistīta ar iepriekšēju AKE inhibitoru terapiju;
- Ģenētiska vai idiopātiska angioedēma;
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skat.4.6 “Grūtniecība un zīdīšana”).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Stabila koronārā sirds slimība:

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

Hipotensija:

AKE inhibitori var izraisīt asinsspiediena pazemināšanos. Nekomplicētiem hipertensijas pacientiem simptomātiska hipotensija ir retos gadījumos, biežāk tā ir novērota pacientiem, kuriem samazināts asiņu tilpums, t.i., terapijā lietojot diurētiskus, stingru bezsāls diētu, dialīzi, ja ir caureja vai vemšana, vai pacientiem, kam ir smaga renīna atkarīgā hipertensija (skat. 4.5 “Mijiedarbība ar citiem medikamentiem un cita veida mijiedarbība” un 4.8 “Nevēlamās blakusparādības”). Simptomātiska hipotensija ir novērota pacientiem ar simptomātisku sirds mazspēju ar vai bez asociētas nieru mazspējas. Tas biežāk var notikt tiem pacientiem, kas augstākas pakāpes sirds mazspēju, par ko liecina cilpas diurētiku lietošana lielās devās, hiponatriēmija vai funkcionāla nieru mazspēja. Pacientiem ar paaugstinātu simptomātiskās hipotensijas risku, terapijas uzsākšana un devas pielāgošana ir stingri jāmonitorē (skat. 4.2 “Deva un lietošanas veids” un 4.8 “Nevēlamās blakusparādības”) Līdzīgi apsvērumi attiecas arī uz stenokardijas un cerebrovaskulāro slimību pacientiem, kuriem pārmērīga hipotensija var izraisīt miokarda infarktu vai kādu cerebrovaskulāru notikumu.

Ja attīstās hipotensija, pacients jānovieto guļus stāvoklī uz muguras ar galvu uz leju un, ja nepieciešams, veic intravenozu infūziju ar izotonisku sāls šķīdumu. Pārejoša hipotensijas reakcija nav kontrindikācija turpmākajām devām, ko var lietot bez grūtībām, kad asinsspiediens ir paaugstinājies pēc tilpuma atjaunošanas.

Dažiem pacientiem ar hronisku sirds mazspēju, kuriem ir normāls vai pazemināts asinsspiediens, <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> terapijas laikā asinsspiediens var pazemināties. Šis efekts ir paredzams un parasti nav iemesls terapijas pārtraukšanai. Ja hipotensija kļūst simptomātiska,

<COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> devas samazināšana vai lietošanas pārtraukšana var būt nepieciešama.

Aortas un mitrālās vārstules stenoze/ hipertrofiska kardiomiopātija:

Tāpat kā citus AKE inhibitorus, <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> jānozīmē ar piesardzību pacientiem ar mitrālās vārstules stenozi vai kreisā kambara plūsmas obstrukciju aortas stenozes gadījumā, vai hipertrofiskās kardiomiopātijas gadījumā.

Nieru mazspēja:

Nieru mazspējas gadījumā (kreatinīna klīrenss < 60 ml/min) perindopriļa deva ir jāpielāgo atkarībā no pacienta kreatinīna klīrensa (skat. 4.2 “Deva un lietošanas veids”) un tālāk- atkarībā no atbildes reakcijas uz ārstēšanu. Regulāra kālija līmeņa un kreatinīna monitorēšana ir šo pacientu novērošanas sastāvdaļa (skat 4.8 “Nevēlamās blakusparādības”).

Hipotensija sakarā ar AKE inhibitoru terapijas uzsākšanu, pacientiem ar simptomātisku sirds mazspēju var novest pie tālākas nieru funkciju pasliktināšanās. Šādā situācijā ir novērota akūta nieru mazspēja, kas parasti ir atgriezeniska.

Dažiem pacientiem ar bilaterālu nieru artērijas stenozi vai vienas nieres artērijas stenozi, kuri ārstēti ar AKE inhibitoriem, ir novērota urea un kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, kas parasti ir atgriezeniska pēc terapijas pārtraukšanas. Tas īpaši var attīstīties pacientiem ar nieru mazspēju. Ja ir arī renovaskulāra hipertensija, tad ir paaugstināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks. Šādiem pacientiem ārstēšanu uzsāk slimnīcā, stingrā ārstu uzraudzībā ar zemām devām un piesardzīgu devas titrēšanu. Tā kā diurētiku lietošana var veicināt augšminēto stāvokļu attīstību, pirmajās <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> terapijas nedēļās, ir jāpārtrauc ar diurētiku lietošana un jāmonitorē nieru funkcija.

Dažiem hipertensijas pacientiem ar iepriekš zināmu klīniski neizteiktu renovaskulāru slimību ir novērota urea un kreatinīna līmeņa paaugstināšanās, kas parasti ir bijusi viegla un pārejoša, īpaši, ja <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> ir lietots vienlaicīgi ar diurētiku. Tas biežāk var attīstīties pacientiem ar iepriekš zināmu nieru mazspēju. Diurētiķu lietošanas pārtraukšana un /vai <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> devas samazināšana un/vai lietošanas pārtraukšana var būt nepieciešama.

Pacientiem ar hemodialīzi:

Ir aprakstītas anafilaktiskas reakcijas pacientiem hemodialīzes laikā ar augstas plūsmas membrānu, lietojot AKE inhibitorus. Šiem pacientiem ir jāapsver cita tipa dialīzes membrānu lietošanu vai citas klases antihipertensīvo medikamentu lietošana.

Nieru transplantācija:

Nav pieredzes ar <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> pacientiem pēc nesenas nieru transplantācijas.

Hipersensitivitāte / Angioedēma:

Sejas, ekstremitāšu, lūpu, gļotādu, mēles, balss spraugas un/vai balsenes tūska pacientiem, kuri terapijā saņem AKE inhibitorus, ieskaitot <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi>, ir reti aprakstīta. (skat. 4.8 “Nevēlamās blakusparādības”). Tas var attīstīties jebkurā ārstēšanas laikā. Šādos gadījumos terapiju pārtrauc un jāveic atbilstoša monitorēšana līdz minētie simptomi ir pilnībā izzuduši. Gadījumos, kad ir izolēta lūpu un sejas tūska, tā parasti pāriet bez ārstēšanas, tomēr antihistamīna preparātu lietošana var būt lietderīga simptomu samazināšanā.

Angioedēma, kas asociējas ar balsenes tūska var būt fatāla. Tā kā šajā gadījumā ir iesaistīta mēle, rīkle vai balsene, kas var izraisīt elpceļu obstrukciju, nekavējoties ir jāuzsāk neatliekamā terapija, ieskaitot, adrenalīna ievadīšanu un elpceļu caurlaidības nodrošināšanu. Pacientam ir jābūt stingrā medicīnas personāla uzraudzībā līdz pilnīgai simptomu izzušanai.

AKE inhibitoru izraisīta angioedēma biežāk ir aprakstīta melnādainiem pacientiem.

Pacientiem ar angioedēmu anamnēzē, kas iepriekš nav ārstēti ar AKE inhibitoriem var būt lielāks angioedēmas risks AKE inhibitoru terapijas laikā (skat. 4.3 “Kontrindikācijas”).

Anafilaktiskas reakcijas zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēzes laikā:

Pacientiem, kuriem veic zema blīvuma lipoproteīnu aferēzi ar dekstrānsulfāta adsorbīciju un AKE inhibitoru terapiju, reti novēro dzīvībai bīstamas anafilaktiskas reakcijas. No šādām reakcijām var izvairīties īslaicīgi atceļot AKE inhibitoru pirms katras aferēzes.

Anafilaktiskās reakcijas desensibilizācijas laikā:

Pacienti, kuri saņem AKE inhibitorus, reti ir piedzīvojuši anafilaktiskās reakcijas desensibilizācijas laikā ar *hymenoptera* (bites, lapsenes) indi. Tiem pašiem pacientiem no šādām reakcijām ir izdevies izvairīties, AKE inhibitoru lietošanu īslaicīgi pārtraucot un atjaunojot pēc procedūras pabeigšanas.

Aknu mazspēja:

AKE inhibitorus reti asociē ar sindromu, kas sākas ar holestātisku dzelti un progresē līdz pat fulminantai aknu nekrozei un (dažreiz) nāvei. Šī sindroma patoģenēzes mehānisms vēl nav noskaidrots. Pacientiem, kuri saņem AKE inhibitoru terapiju un kuriem attīstās dzelte vai izteikta aknu enzīmu paaugstināšanās asinīs, ir jāpārtrauc AKE inhibitoru lietošana un jāsaņem atbilstoša medicīniska palīdzība (skat. 4.8 “Nevēlamās blakusparādības”).

Neitropēnija/ Agranulocitoze/ Trombocitopēnija / Anēmija:

Neitropēnija/ Agranulocitoze/ Trombocitopēnija / Anēmija ir aprakstīta pacientiem, kuri lieto AKE inhibitorus. Pacientiem ar normālu nieru funkciju un bez citām komplikācijām neitropēnija attīstās reti. Perindoprilu ir jālieto ar īpašu piesardzību pacientiem ar kolagēni vaskulārām slimībām un imunosupresijas terapiju, allopurinolu vai prokainamīda lietošanas laikā, kā arī komplikāciju gadījumā, īpaši, pacientiem ar iepriekš zināmiem nieru funkciju traucējumiem. Dažiem no šiem pacientiem attīstās nopietnas infekcijas, kas dažos gadījumos nereaģē uz intensīvu antibiotiķu terapiju. Ja perindoprils ir lietots šādiem pacientiem, periodiska balto asins šūnu skaita monitorēšana ir ieteicama un pacienti ir jāapmāca ziņot par jebkuru infekcijas pazīmi.

Rase:

AKE inhibitori var izsaukt angioedēmu melnādainiem pacientiem. Tāpat kā citi AKE inhibitori, perindoprils var būt mazāk efektīvs asinsspiediena samazināšanā melnādainiem pacientiem, iespējams, tāpēc, ka šiem pacientiem biežāk ir sastopams zems renīna līmenis.

Klepus:

Ir ziņojumi par klepu AKE inhibitoru lietošanas laikā. Klepus parasti ir sauss, neproduktīvs un pastāvīgs, kas izzūd līdz ar terapijas atcelšanu. AKE inhibitoru izsauktais klepus ir jāuzskata par vienu no klepus diferenciāldiagnozes sastāvdaļām.

Ķirurģiska iejaukšanās / anestēzija:

Pacientiem lielas ķirurģijas iejaukšanās gadījumā anestēzijas laikā ar medikamentiem, kas var izsaukt hipotensiju, <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> var bloķēt angiotenzīna II veidošanos sekojot kompensatorai renīna atbrīvošanai. Ārstēšana ar <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> ir jāpārtrauc vienu dienu pirms operācijas. Ja konstatē šādas ģenēzes hipotensiju, to var korigēt ar šķidruma aizvietošanu.

Hiperkaliēmija:

Ir novērota kālija līmeņa paaugstināšanās AKE inhibitoru lietošanas laikā, ieskaitot perindoprilu. Hiperkaliēmijas risks ir pacientiem ar nieru mazspēju, nekontrolētu cukura diabētu un kuri lieto kālija aizturošos diurētiskus, kāliju aizvietojošo terapiju vai kāliju saturošus sāls aizvietoņus, kā arī tiem pacientiem, kuri lieto medikamentus, kas paaugstina kālija līmeni serumā (piemēram, heparīns). Ja ir vienlaicīga augšminēto preparātu lietošana, rekomendē regulāru kālija līmeņa monitorēšanu.

Diabēta pacienti:

Diabēta pacientiem, kurus ārstē ar perorālajiem antidiabētiskajiem līdzekļiem vai insulīnu, ir stingri jāmonitorē glikēmija pirmajā ārstēšanas mēnesī ar AKE inhibitoriem. (skat. 4.5 “Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi, antidiabētiskie līdzekļi”).

Litijs:

Parasti nerekomendē litija un perindoprila kombināciju (skat. 4.5 “Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi”).

Kāliju aizturošie diurētiķi, kālija bagātinātājprodukti vai kāliju saturošie sāļu preparāti:

Perindoprila lietošanu kombinācijā ar kāliju aizturošiem diurētiķiem, kālija aizvietotājiem vai kāliju saturošiem sāļu preparātiem parasti nerekomendē (skat. 4.5 “Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi”).

Grūtniecība un laktācija:

(Skat. 4.3 “Kontrindikācijas” un 4.6 “Grūtniecība un zīdīšana”).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Diurētiķi:

Pacientiem, kuri saņem diurētiķu terapiju, īpaši tiem, kuriem ir tilpuma un/vai sāls nepietiekamība, var notikt izteikta asinsspiediena samazināšanās, uzsākot terapiju ar AKE inhibitoru. Hipotensijas iespēju var samazināt, pārtraucot diurētiķa lietošanu, palielinot tilpumu vai sāls uzņemšanu pirms terapijas uzsākšanas ar zemām un progresējošām perindoprila devām.

Kāliju aizturošie diurētiķi, kālija bagātinātājprodukti vai kāliju saturošie sāļu preparāti:

Kaut arī parasti kālija līmenis serumā ir normas robežās, dažiem ar perindoprilu ārstētiem pacientiem var attīstīties hiperkaliēmija. Kāliju aizturošie diurētiķi (t.i. spironolaktons, triamterēns vai amilorīds), kālija bagātinātājprodukti vai kāliju saturošie sāļu preparāti var izsaukt nozīmīgu kālija līmeņa paaugstināšanos serumā. Tādēļ perindoprilu nerekomendē lietot kombinācijā ar augšminētajām zālēm (skat. apakšpunktu 4.4). Ja tomēr vienlaicīga lietošana ir indicēta izteiktas hipokaliēmijas dēļ, tos ir jālieto ar piesardzību, bieži kontrolējot kālija līmeni serumā.

Litijs:

Ir novērota atgriezeniska litija līmeņa serumā un toksitātes paaugstināšanās, vienlaicīgi lietojot litiju un AKE inhibitorus. Vienlaicīga tiazīdu diurētiķu lietošana var palielināt litija toksitātes risku un veicināt jau paaugstināto litija toksitātes risku AKE inhibitoru lietošanas laikā. Nerekomendē lietot perindoprilu kopā ar litiju. Gadījumos, kad ir pierādīta tāda nepieciešamība, regulāri jānosaka litija līmenis serumā (skat. apakšpunktu 4.4).

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, ieskaitot aspirīnu ≥ 3 g/dienā:

Lietojot nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus var samazināties AKE inhibitoru antihipertensīvais efekts. Turklāt ir aprakstīts, ka nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi un AKE inhibitori iedarbojas, veicinot kālija līmeņa paaugstināšanos serumā, turpretim samazinot nieru funkciju. Šie efekti parasti ir atgriezeniski. Reti var attīstīties akūta nieru mazspēja, īpaši, pacientiem ar traucētu nieru funkciju, gados vecākiem pacientiem vai dehidratācijas gadījumā.

Antihipertensīvie līdzekļi un vazodilatatori:

Vienlaicīga šo līdzekļu lietošana ar perindoprilu var pastiprināt perindoprila hipotensīvo efektu. Vienlaicīga nitroglicerīna vai citu nitrātu, vai citu vazodilatatoru lietošana var pastiprināt hipotensīvo efektu.

Antidiabētiskie medikamenti:

Epidemioloģiskajos pētījumos ir novērots, ka AKE inhibitoru un antidiabētisko līdzekļu (insulīns, perorālie antidiabētiskie līdzekļi) var izraisīt pastiprinātu hipoglikemizējošo efektu, palielinot hipoglikēmiju risku. Šis fenomens ir konstatēts biežāk kombinētās ārstēšanas pirmajās dienās un pacientiem ar nieru mazspēju.

Acetilsalicilsābe, trombolītiķi, beta- blokatori, nitrāti:

Perindoprilu var lietot vienlaicīgi ar acetilsalicilskābi (ja to lieto kā trombolītiķi), trombolītiķiem, beta-blokatoriem un/ vai nitrātiem.

Tricikliskie antidepresanti/ Antipsihotiskie līdzekļi/ Vispārējās anestēzijas līdzekļi:

AKE inhibitorus vienlaicīgi lietojot kopā ar noteiktiem anestēzijas līdzekļiem, tricikliskajiem antidepresantiem un antipsihotiskajiem līdzekļiem, paaugstinās AKE inhibitora hipotensīvais efekts. (skat. apakšpunktu 4.4).

Simpatomimētiķi:

Simpatomimētiķi var samazināt AKE inhibitoru antihipertensīvo efektu.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība:

<COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> nevajadzētu lietot grūtniecības pirmajā trimestrī. Kad grūtniecība ir plānota un apstiprināta, ir jāpāriet uz alternatīvu ārstēšanu cik ātri vien iespējams. Nav veikti kontrolēti un atbilstoši pētījumi cilvēkiem, bet atsevišķos pētījumos ar AKE inhibitoriem pirmajā grūtniecības trimestrī netika novērotas nekādas malformācijas, kuru cēlonis ir cilvēka fetotoksicitāte, kas aprakstīta turpmāk.

Perindopriļ ir kontrindicēts otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī.

Ilgstoša AKE inhibitoru lietošana otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī inducē cilvēka fetotoksicitāti (samazināta nieru funkcija, *oligohydramnion*, galvaskausa pārkaulošanās aizkavēšanās) un neonatālo toksicitāti (nieru mazspēja, hipotensija, hiperkaliēmija). (Skat. 5.3 “Preklīniskie dati par drošību”).

Lai noteiktu perindoprila iedarbību sākot no otrā trimestra ir jāveic ultraskaņas izmeklēšana, pievēršot uzmanību augļa nieru funkcijām un galvaskausam.

Zīdīšana:

Nav zināms, vai perindopriļ izdalās ar mātes pienu vai nē. Tādēļ <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> nerekomendē lietot barojošām mātēm.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

AKE inhibitori var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ja medikamenta lietošanas dēļ rodas hipotensija vai reibonis.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Perindoprila terapijas laikā ir novēroti sekojoši nevēlami efekti, kas sarindoti pēc sastopamības biežuma:

Ļoti bieži (>1/10); bieži (>1/100,<1/10); retāk (>1/1000,<1/100); reti (< 1/10000, <1/100), ļoti reti (<1/100000), ieskaitot atsevišķus ziņojumus.

Psihiatriski traucējumi:

Retāk: garastāvokļa vai miega traucējumi

Nervu sistēmas traucējumi:

Bieži: galvassāpes, reibonis, vertigo, parestēzija

Ļoti reti: apmulsums

Acis:

Bieži: Redzes traucējumi

Ausis un labirinta traucējumi:

Bieži: tinnitus

Kardiovaskulārie traucējumi:

Bieži: hipotensija un efekti saistīti ar hipotensiju

Ļoti reti: aritmija, stenokardija, miokarda infarkts un insults iespējams pēc ilgstošas hipotensijas augsta riska pacientiem (skat. 4.4 "Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Respiratorās sistēmas, krūšu kurvja un videnes traucējumi:

Bieži: klepus, elpas trūkums

Retāk: bronhospazmas

Ļoti reti: eozinofilā pneimonija, rinīts

Gastrointestinālie traucējumi:

Bieži: slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, disgeisija, dispepsija, caureja, aizcietējumi

Retāk: sausuma sajūta mutē

Ļoti reti: pankreatīts

Hepatobiliārās sistēmas traucējumi:

Ļoti reti: hepatīts, citolītisks vai holestātisks (skat. 4.4 "Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā")

Ādas un zemādas audu traucējumi:

Bieži: izsitumi, pruritus

Retāk: sejas, ekstremitāšu, lūpu, gļotādu, mēles, rīkles un/vai balsenes angioedēma, urtikārijas (skat. 4.4 "Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā")

Ļoti reti: *erythema multiforme*

Muskuļu – skeleta, saistaudu un kaulu sistēmas traucējumi:

Bieži: muskuļu krampji

Nieru un urīnizvadsistēmas traucējumi:

Retāk: nieru mazspēja

Ļoti reti: akūta nieru mazspēja

Reproduktīvās sistēmas traucējumi:

Retāk: impotence

Vispārēji traucējumi:

Bieži: astēnija

Retāk: svīšana

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:

Ziņojumi par hemoglobīna un hematokrīta samazināšanos, trombocitopēniju, leikopēniju/ neitropēniju, agranulocitozes un pancitozes gadījumiem ir ļoti reti. Pacienti ar iedzimtu glikozo -6 fosfodehidrogenāzes deficītu ļoti retos gadījumos tika novērota hemolītiskā anēmija (skat. 4.4 "Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Laboratoriskie izmeklējumi:

Sevišķi nieru mazspējas, smagas sirds mazspējas un renovaskulāras hipertensijas gadījumā var paaugstināties urea un kreatinīna, kā arī kālija līmenis serumā, kas ir atgriezenisks, pārtraucot medikamenta lietošanu. Reti ir ziņojumi par aknu enzīmu un bilirubīna paaugstināšanos serumā.

Klīniskie pētījumi:

Pētījuma EUROPA randomizētā perioda laikā tika izvērtētas tikai nopietnās nelabvēlīgās blakusparādības. Nopietnas blakusparādības tika novērotas mazam skaitam pacientu: 16 (0.3%) no 6122 ar perindoprilu ārstētiem pacientiem un 12 (0.2%) no 6107 pacientiem placebo grupā. Perindoprila grupā hipotensiju novēroja 6 pacientiem, angioedēmu -3 pacientiem un pēkšņu sirds apstāšanos - 1 pacientam. Perindoprila grupā lielāks skaits pacientu nekā placebo grupā pārtrauca ārstēšanu klepus, hipotensijas vai citas nepanesības dēļ: respektīvi 6.0% (n=366) pret 2.1% (n=129).

4.9 Pārdozēšana

Maz datu par pārdozēšanu cilvēkiem. Pārdozēšanas simptomi, sasaistīti ar AKE inhibitoru pārdozēšanu var būt sekojoši: hipotensija, cirkulators šoks, elektrolītu koncentrācijas izmaiņas, hiperventilācija, tahikardija, palpitācija, nieru mazspēja, bradikardija, reibonis, nemiers un klepus.

Rekomendētā pārdozēšanas terapija ir intravenoza fizioloģiskā šķīduma ievadīšana. Ja attīstās hipotensija, pacientu ir jānogulda šoka pozīcijā. Ja iespējams, intravenoza infūzija ar angiotenzīna II un/ vai kateholamīniem ir apsverama. Perindoprilu no cirkulācijas var izvadīt ar hemodialīzes palīdzību. (skat. 4.4 “Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā, hemodializējami pacienti”). Ritma devēja terapija ir indicēta tiem pacientiem ar bradikardiju, kuri nereaģē uz medikamentozo terapiju. Regulāri jāpārbauda dzīvībai svarīgie parametri: elektrolīti un kreatinīns serumā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

ATĶ kods: C09AA04

Perindopriļs ir inhibitors, kas inhibē fermentu, kas konvertē angiotenzīnu I par angiotenzīnu II (angiotenzīna konvertējošais enzīms-AKE). Konvertējošais ferments jeb kināze ir eksopeptidāze, kas veic gan angiotenzīna I konversiju par angiotenzīnu II, kurš ir vazokonstriktors, gan bradikinīna, kurš ir vazodilatators, degradāciju inaktīvā heptapeptīdā. AKE inhibīcijas rezultātā plazmā samazinās angiotenzīns II, kas izraisa paaugstinātu renīna aktivitāti plazmā (renīna izdales negatīvā atgriezeniskās saites inhibēšana) un samazinātu aldosterona sekrēciju. Tā kā AKE inaktivē bradikinīnu, tad AKE inhibēšanas rezultātā paaugstinās cirkulējošā un lokālā kalikreīnkinīna sistēmas aktivitāte (un tādēļ arī prostaglandīnu sistēma). Ir iespējams, ka šis mehānisms veicina asinsspiediena samazināšanos AKE inhibitoru ietekmē un ir daļēji atbildīgs arī par dažiem blakus efektiem (t.i. klepu).

Perindopriļs darbojas kā aktīvais metabolīts perindoprilāts. Citi metabolīti *in vitro* neuzrāda AKE aktivitātes inhibīciju.

Hipertensija:

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

Perindopriļs samazina perifēro vaskulāro rezistenci, samazinot patoloģiski paaugstināto asinsspiedienu. Perifērijā pieaug asins plūsma, bet sirdsdarbība nepātrinās.

Parasti asins plūsma nierēs paaugstinās, kamēr glomerulu filtrācijas ātrums (GFĀ) parasti paliek nemainīga.

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

Asinsspiediena krišanās sasniedzama ātri. Pacienti, kas reaģē uz terapiju, asinsspiediens normalizējas mēneša laikā un saglabājas stabils bez nozīmīgām svārstībām.

Terapiju pārtraucot, neparādās atcelšanas fenomens.

Perindopriļs samazina kreisā kambara hipertrofiju.

Perindopriļam ir pierādītas vazodilatatora īpašības. Perindopriļs uzlabo lielo artēriju elasticitāti, koriģē strukturālas alterācijas mazajās artērijās.

Kombinētā terapija ar tiazīdu diurētiskām izsauc aditīvu sinerģiju. AKE inhibitoru un tiazīdu kombinācija samazina arī hipokaliēmijas risku, ko izraisa diurētikas.

Sirds mazspēja:

<COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> samazina sirds darbu, samazinot pirmsslodzi un pēcslodzi.

Hemodinamiskie pētījumi pacientiem ar sirds mazspēju ir pierādījuši:

- kreisā un labā kambaru pildīšanās spiediena samazināšanos;
- perifērās vaskulārās pretestības samazināšanos;
- sirds izviedes tilpuma paaugstināšanos un uzlabotu kardiālo indeksu.

Salīdzinošos pētījumos, <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> pirmās devas -2 mg ieņemšana pacientiem ar vieglu un vidēji smagu sirds mazspēju, nebija saistīta ar būtisku asinsspiediena pazemināšanos līdzīgi kā placebo.

Pacientiem ar stabilu koronāro sirds slimību:

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

Kopumā tika randomizēti divpadsmit tūkstoši divi simti astoņpadsmit (12218) pacienti vecumā virs 18 gadiem ārstēšanai ar perindopriļu 8 mg (N= 6110) un placebo (N=6108).

Pētījumā iekļautajiem pacientiem bija pierādīta koronārā sirds slimība bez klīniskas sirds mazspējas pazīmēm vai simptomiem. Kopumā 90% pacientu bija iepriekšējs miokarda infarkts un/vai iepriekšēja koronārā revaskularizācija. Vairākums pacientu pētījuma laikā papildus pētāmajam medikamentam saņēma standartterapiju, tai skaitā trombocītu agregācijas inhibitorus, lipīdu līmeni pazeminošos līdzekļus un beta blokatorus.

Galvenā efektivitātes kritērija sastāvā bija kardiovaskulārā mirstība, nefatāls miokarda infarkts un/vai sirds apstāšanās ar veiksmīgu atdzīvināšanu. Terapijas ar perindopriļu 8 mg vienreiz dienā rezultātā nozīmīgi samazinājās primārā galamērķa absolūtā vērtība par 1.9%, kas atbilst relatīvā riska samazinājumam par 20% (95% CI [9.4; 28.6] – p<0.001).

Pacientiem ar miokarda infarktu anamnēzē un /vai koronāro revaskularizāciju tika panākts absolūtais samazinājums par 2.2%, kas atbilst RRR (relatīvā riska samazinājumam) par 22.4% (95%CI [12.0; 31.6] –p<0.001) primārajā galamērķī, kas tika konstatēts salīdzinājumā ar placebo.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Lietojot perorāli, perindopriļs uzsūcas ātri, koncentrācijas maksimums tiek sasniegts 1 stundas laikā. Biopieejamība ir 65 –70%.

20% no totālā perindopriļa transformējas perindopriļātā – aktīvajā metabolītā. Papildus aktīvajam perindopriļātam, perindopriļs sadalās vēl piecos metabolītos, kas visi ir neaktīvi. Perindopriļa eliminācijas pusperiods plazmā ir 1 stunda. Perindopriļāta maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 – 4 stundu laikā.

Barības uzņemšana samazina perindoprilāta transformāciju, samazinot biopieejamību, tādēļ <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> ir jālieto perorāli vienu reizi dienā no rīta pirms ēšanas.

Brīvajam perindoprilātam izplatības tilpums ir tuvu 0,2 l/ kg. Tā saistīšanās ar proteīniem ir vāja, (saistīšanās perindoprilātam pie AKE ir zem 30 %), taču tā ir atkarīga no koncentrācijas.

Perindopriils tiek eliminēts ar urīnu, un tā brīvās frakcijas pusperiods ir aptuveni 3 –5 stundas. Ar angiotenzīna konvertējošo fermentu saistītā perindopriila disociācija nodrošina efektīvu 25 stundu ilgu eliminācijas pusperiodu, kas nodrošina vienmērīgu līmeni 4 dienas.

Atkārtoti nozīmējot perindoprilu, preparāta kumulācija netiek novērota.

Perindopriila eliminācija lēnāk notiek gados vecākiem cilvēkiem, sirds un nieru mazspējas slimniekiem. Nieru mazspējas gadījumā terapija jāpielāgo saskaņā ar mazspējas pakāpi (kreatinīna klīrensu).

Perindoprilāta dialīzes klīrenss ir ekvivalents 70 ml / min.

Pacientiem ar cirozi perindopriila kinētika ir modificēta: perindopriila pamatvielas aknu klīrenss samazinās uz pusi. Taču perindoprilāta veidošanās daudzums nemainās, tādēļ deva speciāli nav jāpiemeklē (skat. 4.2 “Deva un lietošanas veids” un 4.4 “Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

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

Ne *in vitro*, ne *in vivo* pētījumos nenovēroja mutagēnu efektu.

Reproduktīvie pētījumi (ar žurkām, pelēm, trušiem un pērtiķiem) pierādīja, ka nav tiešu embriotoksicitātes un teratogenitātes pazīmju. Tomēr AKE inhibitoriem kā klasei ir konstatēti blakus efekti uz vēlīno augļa attīstību, kā rezultātā tika novērota augļa nāve un iedzimti defekti grauzējiem un trušiem: nieru bojājumi, augstāka peri- un postnatālā mirstība.

Ilgstošos pētījumos ar žurkām un pelēm netika novērots kancerogēns efekts.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielas saraksts

<[Aizpilda nacionāli]>

6.2 Nesaderība

<[Aizpilda nacionāli]>

6.3 Uzglabāšanas laiks

<[Aizpilda nacionāli]>

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

<[Aizpilda nacionāli]>

6.5 Iepakojuma veids un saturs

<[Aizpilda nacionāli]>

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu

<[Aizpilda nacionāli]>

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

<[Skatīt pielikumu I- aizpilda nacionāli]>

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

<[Aizpilda nacionāli]>

9. REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

<[Aizpilda nacionāli]>

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

<COVERSYL un attiecīgie nosaukumi (Skatīt Pielikumu I)>, <stiprums>, tabletes

<[Skatīt Pielikumu I - aizpilda nacionāli]>

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

<COVERSYL un attiecīgie nosaukumi>, 4 mg:

4 mg Perindopрила tertbutilamīna sāls, ekvivalents daudzums 3.338 mg perindopрила (Perindoprilum)

Katra tablete satur:

4 mg Perindopрила tertbutilamīna sāls, ekvivalents daudzums 3.338 mg perindopрила

<[Aizpilda nacionāli]>

Palīgvielas skatīt. apakšpunktu 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

<[Aizpilda nacionāli]>

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Arteriāla hipertensija:

Hipertensijas ārstēšanai

Sirds mazspēja:

Simptomātiskas sirds mazspējas ārstēšanai

Stabila koronārā sirds slimība:

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

4.2 Deva un lietošanas veids

<COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> rekomendē lietot pirms maltītes vienreiz dienā no rīta.

<COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> devu ir jāpiemēro individuāli, ņemot vērā pacientu profilu (skat. 4.4 “Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”) un asinsspiediena pazemināšanos.

Hipertensija:

<COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> var lietot monoterapijā un kombinācijā ar citām antihipertensīvo medikamentu grupām.

Ieteicamā sākuma deva ir 4 mg p.o. vienu reizi dienā no rīta.

Pacientiem ar izteikti aktivētu renīna- angiotenzīna –aldosterona sistēmas aktivāciju (īpaši, renovaskulāra hipertensija, tilpuma un/ vai sāls nepietiekamība, kardiāla dekompensācija vai smaga hipertensija) var novērot izteiktu asinsspiediena samazināšanos pēc pirmās devas. Šādiem pacientiem

rekomendē uzsākt <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> terapiju, ar sākuma devu 2 mg no rīta, stingrā ārsta uzraudzībā.

Pēc mēneša devu var palielināt līdz 8 mg vienu reizi dienā.

Uzsākot <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> terapiju, var parādīties simptomātiska hipotensija; tas biežāk ir novērojams pacientiem, kuri lieto diurētiskus. Tādēļ šis brīdinājums attiecas uz pacientiem ar ūdens un/vai sāls nepietiekamību.

Ja iespējams, diurētiku lietošanu rekomendē pārtraukt 2-3 dienas pirms <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> terapijas uzsākšanas (skat. 4.4 “Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Hipertensijas pacientiem, kuriem diurētiku lietošanu nevar pārtraukt, terapiju sākt ar <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> 2 mg, regulāri kontrolējot nieru funkcijas un kālija līmeni asinīs. Tālāka <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> devas pielāgošana ir jāveic, vadoties no asinsspiediena pazemināšanās. Ja nepieciešams, diurētiķa lietošanu var atsākt.

Gados vecākiem pacientiem ieteicams terapiju uzsākt ar 2 mg, ja nepieciešams, pēc viena mēneša progresējoši var palielināt devu līdz 4 mg, pēc tam, ja nepieciešams, - līdz 8 mg, atkarībā no nieru funkcijām (skat. 1. tabulu).

Simptomātiska sirds mazspēja:

Rekomendē uzsākt <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> terapiju, ar sākuma devu 2 mg no rīta, stingrā ārsta uzraudzībā, jo parasti jau šo terapiju lieto kopā ar kāliju izvadošajiem diurētiskajiem līdzekļiem un/vai digoksīnu un/vai beta blokatoriem. Šo devu var palielināt, pievienojot pa 2 mg ne mazāk kā 2 nedēļu laika intervālā līdz 4 mg vienreiz dienā, ja pacients to labi panes. Devas pielāgošana ir individuāla katram pacientam, balstoties uz klīniskajām izpausmēm.

Smagos sirds mazspējas gadījumos un citām augsta riska pacientu grupām (pacientiem ar pazeminātu nieru funkciju un tendenci uz elektrolītu traucējumiem, pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem diurētiskus un/vai vazodilatējošus līdzekļus), terapiju uzsāk stingrā ārsta uzraudzībā (skat. 4.4 “Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Pacientiem ar augstu simptomātiskās hipotensijas risku, t.i., pacientiem ar tilpuma un/vai sāls nepietiekamību ar vai bez hiponatriēmijas, pacientiem ar hipovolēmiju vai pacientiem, kuri ir saņēmuši masīvu diurētiku terapiju, pirms terapijas ar <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi>, ja iespējams, vispirms ir jākorrigē šis stāvoklis. Pirms terapijas ar <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> un ārstēšanas laikā ir jāmonitorē asinsspiediens, nieru funkcijas un kālija līmenis asinīs (skat. 4.4 “Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Stabila koronārā sirds slimība:

Uzsākot ārstēšanu, <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> sākuma deva ir 4 mg vienreiz dienā pirmās divas nedēļas, pēc tam devu palielina līdz 8 mg vienreiz dienā, atkarībā no nieru funkcijām, ja 4 mg deva ir labi panesama. Gados vecākiem pacientiem pirmajā nedēļā deva ir 2 mg vienreiz dienā, nākošajā nedēļā - 4 mg vienreiz dienā, tikai pēc tam devu var palielināt līdz 8 mg atkarībā no nieru funkcijām (skat. 1. tabulu. Devas pielāgošana nieru mazspējas gadījumā.). Deva var tikt palielināta tikai tad, ja iepriekšējā mazākā deva ir bijusi labi panesama.

Devas pielāgošana nieru mazspējas gadījumā:

Deva pacientiem ar nieru mazspēju ir jāpielāgo atkarībā no kreatinīna klīrensa, kas parādīts 1. tabulā.

1. tabula: Devas pielāgošana nieru mazspējas gadījumā

Kreatinīna klīrenss (ml/min)	Rekomendējamā deva
$Cl_{KR} \geq 60$	4 mg dn
$30 < Cl_{KR} < 60$	2 mg dn
$15 < Cl_{KR} < 30$	2 mg katru otro dienu
Hemodialīzes pacienti*	
$Cl_{KR} < 15$	2 mg dialīzes dienā
*Dialīzes klīrenss perindoprilātam ir 70 ml/ min. Pacientiem, kuriem veic hemodialīzi, deva ir jāņem pēc hemodialīzes.	

Devas pielāgošana aknu mazspējas gadījumā:

Pacientiem ar aknu mazspēju nav nepieciešama devas pielāgošana (skat. 4.4 “Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā” un 5.2 “Farmakokinētiskie īpašības”).

Lietošana pediatrijā:

Efektivitāte un drošība nav izpētīta. Tādēļ bērniem <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> lietot nerekomendē.

4.3 Kontrindikācijas

- Alerģija pret perindoprilu vai kādu no palīgvielām, vai kādu citu AKE inhibitoru;
- Anamnēzē angioedēma, kas saistīta ar iepriekšēju AKE inhibitoru terapiju;
- Ērētāra vai idiopātiska angioedēma;
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skat.4.6 ”Grūtniecība un zīdīšana”).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Stabila koronārā sirds slimība:

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

Hipotensija:

AKE inhibitori var izraisīt asinsspiediena pazemināšanos. Nekomplicētiem hipertensijas pacientiem simptomātiska hipotensija ir retos gadījumos, biežāk tā ir novērota pacientiem, kuriem samazināts asiņu tilpums, t.i., terapijā lietojot diurētiskus, stingru bezsāls diētu, dialīzi, ja ir caureja vai vemšana, vai pacientiem, kam ir smaga renīna atkarīgā hipertensija (skat. 4.5 “Mijiedarbība ar citiem medikamentiem un cita veida mijiedarbība” un 4.8 “Nevēlamās blakusparādības”). Simptomātiska hipotensija ir novērota pacientiem ar simptomātisku sirds mazspēju ar vai bez asociētas nieru mazspējas. Tas biežāk var notikt tiem pacientiem, kas augstākas pakāpes sirds mazspēju, par ko liecina cīļas diurētiku lietošana lielās devās, hiponatriēmija vai funkcionāla nieru mazspēja. Pacientiem ar paaugstinātu simptomātiskās hipotensijas risku, terapijas uzsākšana un devas pielāgošana ir stingri jāmonitorē (skat. 4.2 “Deva un lietošanas veids” un 4.8 “Nevēlamās blakusparādības”) Līdzīgi apsvērumi attiecas arī uz stenokardijas un cerebrovaskulāro slimību pacientiem, kuriem pārmērīga hipotensija var izraisīt miokarda infarktu vai kādu cerebrovaskulāru notikumu.

Ja attīstās hipotensija, pacients jānovieto guļus stāvoklī uz muguras ar galvu uz leju un, ja nepieciešams, veic intravenozu infūziju ar izotonisku sāls šķīdumu. Pārejoša hipotensijas reakcija nav kontrindikācija turpmākajām devām, ko var lietot bez grūtībām, kad asinsspiediens ir paaugstinājies pēc tilpuma atjaunošanas.

Dažiem pacientiem ar hronisku sirds mazspēju, kuriem ir normāls vai pazemināts asinsspiediens, <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> terapijas laikā asinsspiediens var pazemināties. Šis efekts ir paredzams un parasti nav iemesls terapijas pārtraukšanai. Ja hipotensija kļūst simptomātiska, <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> devas samazināšana vai lietošanas pārtraukšana var būt nepieciešama.

Aortas un mitrālās vārstules stenoze/ hipertrofiska kardiomiopātija:

Tāpat kā citus AKE inhibitorus, <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> jānozīmē ar piesardzību pacientiem ar mitrālās vārstules stenozi vai kreisā kambara plūsmas obstrukciju aortas stenozes gadījumā, vai hipertrofiskās kardiomiopātijas gadījumā.

Nieru mazspēja:

Nieru mazspējas gadījumā (kreatinīna klīrenss < 60 ml/min) perindopriļa deva ir jāpielāgo atkarībā no pacienta kreatinīna klīrensa (skat. 4.2 “Deva un lietošanas veids”) un tālāk- atkarībā no atbildes reakcijas uz ārstēšanu. Regulāra kālija līmeņa un kreatinīna monitorēšana ir šo pacientu novērošanas sastāvdaļa (skat 4.8 “Nevēlamās blakusparādības”).

Hipotensija sakarā ar AKE inhibitoru terapijas uzsākšanu, pacientiem ar simptomātisku sirds mazspēju var novest pie tālākas nieru funkciju pasliktināšanās. Šādā situācijā ir novērota akūta nieru mazspēja, kas parasti ir atgriezeniska.

Dažiem pacientiem ar bilaterālu nieru artērijas stenozi vai vienas nieres artērijas stenozi, kuri ārstēti ar AKE inhibitoriem, ir novērota urea un kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, kas parasti ir atgriezeniska pēc terapijas pārtraukšanas. Tas īpaši var attīstīties pacientiem ar nieru mazspēju. Ja ir arī renovaskulāra hipertensija, tad ir paaugstināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks. Šādiem pacientiem ārstēšanu uzsāk slimnīcā, stingrā ārsta uzraudzībā ar zemām devām un piesardzīgu devas titrēšanu. Tā kā diurētiku lietošana var veicināt augšminēto stāvokļu attīstību, pirmajās <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> terapijas nedēļās, ir jāpārtrauc ar diurētiku lietošana un jāmonitorē nieru funkcija.

Dažiem hipertensijas pacientiem ar iepriekš zināmu klīniski neizteiktu renovaskulāru slimību ir novērota urea un kreatinīna līmeņa paaugstināšanās, kas parasti ir bijusi viegla un pārejoša, īpaši, ja <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> ir lietots vienlaicīgi ar diurētiku. Tas biežāk var attīstīties pacientiem ar iepriekš zināmu nieru mazspēju. Diurētiku lietošanas pārtraukšana un /vai <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> devas samazināšana un/vai lietošanas pārtraukšana var būt nepieciešama.

Pacientiem ar hemodialīzi:

Ir aprakstītas anafilaktiskas reakcijas pacientiem hemodialīzes laikā ar augstas plūsmas membrānu, lietojot AKE inhibitorus. Šiem pacientiem ir jāapsver cita tipa dialīzes membrānu lietošanu vai citas klases antihipertensīvo medikamentu lietošana.

Nieru transplantācija:

Nav pieredzes ar <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> pacientiem pēc nesenai nieru transplantācijas.

Hipersensitivitāte / Angioedēma:

Sejas, ekstremitāšu, lūpu, gļotādu, mēles, balss spraugas un/vai balsenes tūska pacientiem, kuri terapijā saņem AKE inhibitorus, ieskaitot <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi>, ir reti aprakstīti.(skat. 4.8 “Nevēlamās blakusparādības”). Tas var attīstīties jebkurā ārstēšanas laikā. Šādos gadījumos terapiju pārtrauc un jāveic atbilstoša monitorēšana līdz minētie simptomi ir pilnībā izzuduši. Gadījumos, kad ir izolēta lūpu un sejas tūska, tā parasti pāriet bez ārstēšanas, tomēr antihistamīna preparātu lietošana var būt lietderīga simptomu samazināšanā.

Angioedēma, kas asociējas ar balsenes tūska var būt fatāla. Tā kā šajā gadījumā ir iesaistīta mēle, rīkle vai balsene, kas var izraisīt elpceļu obstrukciju, nekavējoties ir jāuzsāk neatliekamā terapija, ieskaitot, adrenalīna ievadīšanu un elpceļu caurlaidības nodrošināšanu. Pacientam ir jābūt stingrā medicīnas personāla uzraudzībā līdz pilnīgai simptomu izzušanai.

AKE inhibitoru izraisīta angioedēma biežāk ir aprakstīta melnādainiem pacientiem.

Pacientiem ar angioedēmu anamnēzē, kas iepriekš nav ārstēti ar AKE inhibitoriem var būt lielāks angioedēmas risks AKE inhibitoru terapijas laikā (skat. 4.3 “Kontrindikācijas”).

Anafilaktiskas reakcijas zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēzes laikā:

Pacientiem, kuriem veic zema blīvuma lipoproteīnu aferēzi ar dekstrānsulfāta adsorbēciju un AKE inhibitoru terapiju, reti novēro dzīvībai bīstamas anafilaktiskas reakcijas. No šādām reakcijām var izvairīties īslaicīgi atceļot AKE inhibitoru pirms katras aferēzes.

Anafilaktiskās reakcijas desensibilizācijas laikā:

Pacienti, kuri saņem AKE inhibitorus, reti ir piedzīvojuši anafilaktiskās reakcijas desensibilizācijas laikā ar *hymenoptera* (bites, lapsenes) indi. Tiem pašiem pacientiem no šādām reakcijām ir izdevies izvairīties, AKE inhibitoru lietošanu īslaicīgi pārtraucot un atjaunojot pēc procedūras pabeigšanas.

Aknu mazspēja:

AKE inhibitorus reti asociē ar sindromu, kas sākas ar holestātisku dzelti un progresē līdz pat fulminantai aknu nekrozei un (dažreiz) nāvei. Šī sindroma patoģenēzes mehānisms vēl nav noskaidrots. Pacientiem, kuri saņem AKE inhibitora terapiju un kuriem attīstās dzelte vai izteikta aknu enzīmu paaugstināšanās asinīs, ir jāpārtrauc AKE inhibitora lietošana un jāsaņem atbilstoša medicīniska palīdzība (skat. 4.8 “Nevēlamās blakusparādības”).

Neitropēnija/ Agranulocitoze/ Trombocitopēnija / Anēmija:

Neitropēnija/ Agranulocitoze/ Trombocitopēnija / Anēmija ir aprakstīta pacientiem, kuri lieto AKE inhibitorus. Pacientiem ar normālu nieru funkciju un bez citām komplikācijām neitropēnija attīstās reti. Perindoprilu ir jālieto ar īpašu piesardzību pacientiem ar kollagēni vaskulārām slimībām un imunosupresijas terapiju, allopurinola vai prokainamīda lietošanas laikā, kā arī komplikāciju gadījumā, īpaši, pacientiem ar iepriekš zināmiem nieru funkciju traucējumiem. Dažiem no šiem pacientiem attīstās nopietnas infekcijas, kas dažos gadījumos nereaģē uz intensīvu antibiotiķu terapiju. Ja perindoprilu ir lietots šādiem pacientiem, periodiska balto asins šūnu skaita monitorēšana ir ieteicama un pacienti ir jāapmāca ziņot par jebkuru infekcijas pazīmi.

Rase:

AKE inhibitori var izsaukt angioedēmu melnādainiem pacientiem. Tāpat kā citi AKE inhibitori, perindoprilu var būt mazāk efektīvs asinsspiediena samazināšanā melnādainiem pacientiem, iespējams, tāpēc, ka šiem pacientiem biežāk ir sastopams zems renīna līmenis.

Klepus:

Ir ziņojumi par klepu AKE inhibitoru lietošanas laikā. Klepus parasti ir sauss, neproduktīvs un pastāvīgs, kas izžūd līdz ar terapijas atcelšanu. AKE inhibitoru izsauktais klepus ir jāuzskata par vienu no klepus diferenciāldiagnozes sastāvdaļām.

Ķirurģiska iejaukšanās / anestēzija:

Pacientiem lielas ķirurģijas iejaukšanās gadījumā anestēzijas laikā ar medikamentiem, kas var izsaukt hipotensiju, <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> var bloķēt angiotenzīna II veidošanos sekojot kompensatorai renīna atbrīvošanai. Ārstēšana ar <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> ir jāpārtrauc vienu dienu pirms operācijas. Ja konstatē šādas ģenēzes hipotensiju, to var korigēt ar šķidruma aizvietošanu.

Hiperkaliēmija:

Ir novērota kālija līmeņa paaugstināšanās AKE inhibitoru lietošanas laikā, ieskaitot perindoprilu. Hiperkaliēmijas risks ir pacientiem ar nieru mazspēju, nekontrolētu cukura diabētu un kuri lieto kālija aizturošos diurētiskus, kāliju aizvietojošo terapiju vai kāliju saturošus sāls aizvietoņus, kā arī tiem pacientiem, kuri lieto medikamentus, kas paaugstina kālija līmeni serumā (piemēram, heparīns). Ja ir vienlaicīga augšminēto preparātu lietošana, rekomendē regulāru kālija līmeņa monitorēšanu.

Diabēta pacienti:

Diabēta pacientiem, kurus ārstē ar perorālajiem antidiabētiskajiem līdzekļiem vai insulīnu, ir stingri jāmonitorē glikēmija pirmajā ārstēšanas mēnesī ar AKE inhibitoriem. (skat. 4.5 “Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi, antidiabētiskie līdzekļi”).

Litijs:

Parasti nerekomendē litija un perindoprila kombināciju (skat. 4.5 “Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi”).

Kāliju aizturošie diurētiķi, kālija bagātinātājprodukti vai kāliju saturošie sāļu preparāti:

Perindoprila lietošanu kombinācijā ar kāliju aizturošiem diurētiķiem, kālija aizvietotājiem vai kāliju saturošiem sāļu preparātiem parasti nerekomendē (skat. 4.5 “Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi”).

Grūtniecība un laktācija:

(Skat. 4.3 “Kontrindikācijas” un 4.6 “Grūtniecība un zīdīšana”).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Diurētiķi:

Pacientiem, kuri saņem diurētiķu terapiju, īpaši tiem, kuriem ir tilpuma un/vai sāls nepietiekamība, var notikt izteikta asinsspiediena samazināšanās, uzsākot terapiju ar AKE inhibitoru. Hipotensijas iespēju var samazināt, pārtraucot diurētiķa lietošanu, palielinot tilpumu vai sāls uzņemšanu pirms terapijas uzsākšanas ar zemām un progresējošām perindoprila devām.

Kāliju aizturošie diurētiķi, kālija bagātinātājprodukti vai kāliju saturošie sāļu preparāti:

Kaut arī parasti kālija līmenis serumā ir normas robežās, dažiem ar perindoprilu ārstētiem pacientiem var attīstīties hiperkaliēmija. Kāliju aizturošie diurētiķi (t.i. spironolaktons, triamterēns vai amilorīds), kālija bagātinātājprodukti vai kāliju saturošie sāļu preparāti var izsaukt nozīmīgu kālija līmeņa paaugstināšanos serumā. Tādēļ perindoprilu nerekomendē lietot kombinācijā ar augšminētajām zālēm (skat. apakšpunktu 4.4). Ja tomēr vienlaicīga lietošana ir indicēta izteiktas hipokaliēmijas dēļ, tos ir jālieto ar piesardzību, bieži kontrolējot kālija līmeni serumā.

Litijs:

Ir novērota atgriezeniska litija līmeņa serumā un toksitātes paaugstināšanās, vienlaicīgi lietojot litiju un AKE inhibitorus. Vienlaicīga tiazīdu diurētiķu lietošana var palielināt litija toksitātes risku un veicināt jau paaugstināto litija toksitātes risku AKE inhibitoru lietošanas laikā. Nerekomendē lietot perindoprilu kopā ar litiju. Gadījumos, kad ir pierādīta tāda nepieciešamība, regulāri jānosaka litija līmenis serumā (skat. apakšpunktu 4.4).

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, ieskaitot aspirīnu ≥ 3 g/dienā:

Lietojot nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus var samazināties AKE inhibitoru antihipertensīvais efekts. Turklāt ir aprakstīts, ka nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi un AKE inhibitori iedarbojas, veicinot kālija līmeņa paaugstināšanos serumā, turpretim samazinot nieru funkciju. Šie efekti parasti ir atgriezeniski. Reti var attīstīties akūta nieru mazspēja, īpaši, pacientiem ar traucētu nieru funkciju, gados vecākiem pacientiem vai dehidratācijas gadījumā.

Antihipertensīvie līdzekļi un vazodilatatori:

Vienlaicīga šo līdzekļu lietošana ar perindoprilu var pastiprināt perindoprila hipotensīvo efektu. Vienlaicīga nitroglicerīna vai citu nitrātu, vai citu vazodilatatoru lietošana var pastiprināt hipotensīvo efektu.

Antidiabētiskie medikamenti:

Epidemioloģiskajos pētījumos ir novērots, ka AKE inhibitoru un antidiabētisko līdzekļu (insulīns, perorālie antidiabētiskie līdzekļi) var izraisīt pastiprinātu hipoglikemizējošo efektu, palielinot hipoglikēmiju risku. Šis fenomens ir konstatēts biežāk kombinētās ārstēšanas pirmajās dienās un pacientiem ar nieru mazspēju.

Acetilsalicilsābe, trombolītiķi, beta- blokatori, nitrāti:

Perindoprilu var lietot vienlaicīgi ar acetilsalicilskābi (ja to lieto kā trombolītiķi), trombolītiķiem, beta-blokatoriem un/ vai nitrātiem.

Tricikliskie antidepresanti/ Antipsihotiskie līdzekļi/ Vispārējās anestēzijas līdzekļi:

AKE inhibitorus vienlaicīgi lietojot kopā ar noteiktiem anestēzijas līdzekļiem, tricikliskajiem antidepresantiem un antipsihotiskajiem līdzekļiem, paaugstinās AKE inhibitora hipotensīvais efekts. (skat. apakšpunktu 4.4).

Simpatomimētiķi:

Simpatomimētiķi var samazināt AKE inhibitoru antihipertensīvo efektu.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība:

<COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> nevajadzētu lietot grūtniecības pirmajā trimestrī. Kad grūtniecība ir plānota un apstiprināta, ir jāpāriet uz alternatīvu ārstēšanu cik ātri vien iespējams. Nav veikti kontrolēti un atbilstoši pētījumi cilvēkiem, bet atsevišķos pētījumos ar AKE inhibitoriem pirmajā grūtniecības trimestrī netika novērotas nekādas malformācijas, kuru cēlonis ir cilvēka fetotoksicitāte, kas aprakstīta turpmāk.

Perindopriļ ir kontrindicēts otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī.

Ilgstoša AKE inhibitoru lietošana otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī inducē cilvēka fetotoksicitāti (samazināta nieru funkcija, *oligohydramnion*, galvaskausa pārkaulošanās aizkavēšanās) un neonatālo toksicitāti (nieru mazspēja, hipotensija, hiperkaliēmija). (Skat. 5.3 “Preklīniskie dati par drošību”).

Lai noteiktu perindoprila iedarbību sākot no otrā trimestra ir jāveic ultraskaņas izmeklēšana, pievēršot uzmanību augļa nieru funkcijām un galvaskausam.

Zīdīšana:

Nav zināms, vai perindopriļ izdalās ar mātes pienu vai nē. Tādēļ <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> nerekomendē lietot barojošām mātēm.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

AKE inhibitori var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ja medikamenta lietošanas dēļ rodas hipotensija vai reibonis.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Perindoprila terapijas laikā ir novēroti sekojoši nevēlami efekti, kas sarindoti pēc sastopamības biežuma:

Ļoti bieži (>1/10); bieži (>1/100,<1/10); retāk (>1/1000,<1/100); reti (< 1/10000, <1/100), ļoti reti (<1/100000), ieskaitot atsevišķus ziņojumus.

Psihiatriski traucējumi:

Retāk: garastāvokļa vai miega traucējumi

Nervu sistēmas traucējumi:

Bieži: galvassāpes, reibonis, vertigo, parestēzija

Ļoti reti: apmulsums

Acis:

Bieži: Redzes traucējumi

Ausis un labirinta traucējumi:

Bieži: tinnitus

Kardiovaskulārie traucējumi:

Bieži: hipotensija un efekti saistīti ar hipotensiju

Ļoti reti: aritmija, stenokardija, miokarda infarkts un insults iespējams pēc ilgstošas hipotensijas augsta riska pacientiem (skat. 4.4 "Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Respiratorās sistēmas, krūšu kurvja un videnes traucējumi:

Bieži: klepus, elpas trūkums

Retāk: bronhospazmas

Ļoti reti: eozinofilā pneimonija, rinīts

Gastrointestinālie traucējumi:

Bieži: slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, disgeisija, dispepsija, caureja, aizcietējumi

Retāk: sausuma sajūta mutē

Ļoti reti: pankreatīts

Hepatobiliārās sistēmas traucējumi:

Ļoti reti: hepatīts, citolītisks vai holestātisks (skat. 4.4 "Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā")

Ādas un zemādas audu traucējumi:

Bieži: izsitumi, pruritus

Retāk: sejas, ekstremitāšu, lūpu, gļotādu, mēles, rīkles un/vai balsenes angioedēma, urtikārijas (skat. 4.4 "Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā")

Ļoti reti: *erythema multiforme*

Muskuļu – skeleta, saistaudu un kaulu sistēmas traucējumi:

Bieži: muskuļu krampji

Nieru un urīnizvadsistēmas traucējumi:

Retāk: nieru mazspēja

Ļoti reti: akūta nieru mazspēja

Reproduktīvās sistēmas traucējumi:

Retāk: impotence

Vispārēji traucējumi:

Bieži: astēnija

Retāk: svīšana

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:

Ziņojumi par hemoglobīna un hematokrīta samazināšanos, trombocitopēniju, leikopēniju/ neitropēniju, agranulocitozes un pancitozes gadījumiem ir ļoti reti. Pacienti ar iedzimtu glikozo -6 fosfodehidrogenāzes deficītu ļoti retos gadījumos tika novērota hemolītiskā anēmija (skat. 4.4 "Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

Laboratoriskie izmeklējumi:

Sevišķi nieru mazspējas, smagas sirds mazspējas un renovaskulāras hipertensijas gadījumā var paaugstināties urea un kreatinīna, kā arī kālija līmenis serumā, kas ir atgriezenisks, pārtraucot medikamenta lietošanu. Reti ir ziņojumi par aknu enzīmu un bilirubīna paaugstināšanos serumā.

Klīniskie pētījumi:

Pētījuma EUROPA randomizētā perioda laikā tika izvērtētas tikai nopietnās nelabvēlīgās blakusparādības. Nopietnas blakusparādības tika novērotas mazam skaitam pacientu: 16 (0.3%) no 6122 ar perindoprilu ārstētiem pacientiem un 12 (0.2%) no 6107 pacientiem placebo grupā. Perindoprila grupā hipotensiju novēroja 6 pacientiem, angioedēmu -3 pacientiem un pēkšņu sirds apstāšanos - 1 pacientam. Perindoprila grupā lielāks skaits pacientu nekā placebo grupā pārtrauca ārstēšanu klepus, hipotensijas vai citas nepanesības dēļ: respektīvi 6.0% (n=366) pret 2.1% (n=129).

4.9 Pārdozēšana

Maz datu par pārdozēšanu cilvēkiem. Pārdozēšanas simptomi, sasaistīti ar AKE inhibitoru pārdozēšanu var būt sekojoši: hipotensija, cirkulators šoks, elektrolītu koncentrācijas izmaiņas, hiperventilācija, tahikardija, palpitācija, nieru mazspēja, bradikardija, reibonis, nemiers un klepus.

Rekomendētā pārdozēšanas terapija ir intravenoza fizioloģiskā šķīduma ievadīšana. Ja attīstās hipotensija, pacientu ir jānogulda šoka pozīcijā. Ja iespējams, intravenoza infūzija ar angiotenzīna II un/ vai kateholamīniem ir apsverama. Perindoprilu no cirkulācijas var izvadīt ar hemodialīzes palīdzību. (skat. 4.4 “Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā, hemodializējami pacienti”). Ritma devēja terapija ir indicēta tiem pacientiem ar bradikardiju, kuri nereaģē uz medikamentozo terapiju. Regulāri jāpārbauda dzīvībai svarīgie parametri: elektrolīti un kreatinīns serumā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

ATĶ kods: C09AA04

Perindopriļs ir inhibitors, kas inhibē fermentu, kas konvertē angiotenzīnu I par angiotenzīnu II (angiotenzīna konvertējošais enzīms-AKE). Konvertējošais ferments jeb kināze ir eksopeptidāze, kas veic gan angiotenzīna I konversiju par angiotenzīnu II, kurš ir vazokonstriktors, gan bradikinīna, kurš ir vazodilatators, degradāciju inaktīvā heptapeptīdā. AKE inhibīcijas rezultātā plazmā samazinās angiotenzīns II, kas izraisa paaugstinātu renīna aktivitāti plazmā (renīna izdales negatīvā atgriezeniskās saites inhibēšana) un samazinātu aldosterona sekrēciju. Tā kā AKE inaktivē bradikinīnu, tad AKE inhibēšanas rezultātā paaugstinās cirkulējošā un lokālā kalikreīnkinīna sistēmas aktivitāte (un tādēļ arī prostaglandīnu sistēma). Ir iespējams, ka šis mehānisms veicina asinsspiediena samazināšanos AKE inhibitoru ietekmē un ir daļēji atbildīgs arī par dažiem blakus efektiem (t.i. klepu).

Perindopriļs darbojas kā aktīvais metabolīts perindoprilāts. Citi metabolīti *in vitro* neuzrāda AKE aktivitātes inhibīciju.

Hipertensija:

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

Perindopriļs samazina perifēro vaskulāro rezistenci, samazinot patoloģiski paaugstināto asinsspiedienu. Perifērijā pieaug asins plūsma, bet sirdsdarbība nepātrinās.

Parasti asins plūsma nierēs paaugstinās, kamēr glomerulu filtrācijas ātrums (GFĀ) parasti paliek nemainīga.

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

Asinsspiediena krišanās sasniedzama ātri. Pacienti, kas reaģē uz terapiju, asinsspiediens normalizējas mēneša laikā un saglabājas stabils bez nozīmīgām svārstībām.

Terapiju pārtraucot, neparādās atcelšanas fenomens.

Perindopriļs samazina kreisā kambara hipertrofiju.

Perindopriļam ir pierādītas vazodilatatora īpašības. Perindopriļs uzlabo lielo artēriju elasticitāti, koriģē strukturālas alterācijas mazajās artērijās.

Kombinētā terapija ar tiazīdu diurētiskām izsauc aditīvu sinerģiju. AKE inhibitoru un tiazīdu kombinācija samazina arī hipokaliēmijas risku, ko izraisa diurētikas.

Sirds mazspēja:

<COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> samazina sirds darbu, samazinot pirmsslodzi un pēcslodzi.

Hemodinamiskie pētījumi pacientiem ar sirds mazspēju ir pierādījuši:

- kreisā un labā kambaru pildīšanās spiediena samazināšanos;
- perifērās vaskulārās pretestības samazināšanos;
- sirds izviedes tilpuma paaugstināšanos un uzlabotu kardiālo indeksu.

Salīdzinošos pētījumos, <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> pirmās devas -2 mg ieņemšana pacientiem ar vieglu un vidēji smagu sirds mazspēju, nebija saistīta ar būtisku asinsspiediena pazemināšanos līdzīgi kā *placebo*.

Pacientiem ar stabilu koronāro sirds slimību:

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

Kopumā tika randomizēti divpadsmit tūkstoši divi simti astoņpadsmit (12218) pacienti vecumā virs 18 gadiem ārstēšanai ar perindopriļu 8 mg (N= 6110) un placebo (N=6108).

Pētījumā iekļautajiem pacientiem bija pierādīta koronārā sirds slimība bez klīniskas sirds mazspējas pazīmēm vai simptomiem. Kopumā 90% pacientu bija iepriekšējs miokarda infarkts un/vai iepriekšēja koronārā revaskularizācija. Vairākums pacientu pētījuma laikā papildus pētāmajam medikamentam saņēma standartterapiju, tai skaitā trombocītu agregācijas inhibitorus, lipīdu līmeni pazeminošos līdzekļus un beta blokatorus.

Galvenā efektivitātes kritērija sastāvā bija kardiovaskulārā mirstība, nefatāls miokarda infarkts un/vai sirds apstāšanās ar veiksmīgu atdzīvināšanu. Terapijas ar perindopriļu 8 mg vienreiz dienā rezultātā nozīmīgi samazinājās primārā galamērķa absolūtā vērtība par 1.9%, kas atbilst relatīvā riska samazinājumam par 20% (95% CI [9.4; 28.6] – $p<0.001$).

Pacientiem ar miokarda infarktu anamnēzē un /vai koronāro revaskularizāciju tika panākts absolūtais samazinājums par 2.2%, kas atbilst RRR (relatīvā riska samazinājumam) par 22.4% (95%CI [12.0; 31.6] – $p<0.001$) primārajā galamērķī, kas tika konstatēts salīdzinājumā ar placebo.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Lietojot perorāli, perindopriļs uzsūcas ātri, koncentrācijas maksimums tiek sasniegts 1 stundas laikā. Biopieejamība ir 65 –70%.

20% no totālā perindopriļa transformējas perindopriļātā – aktīvajā metabolītā. Papildus aktīvajam perindopriļātam, perindopriļs sadalās vēl piecos metabolītos, kas visi ir neaktīvi. Perindopriļa eliminācijas pusperiods plazmā ir 1 stunda. Perindopriļāta maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3 – 4 stundu laikā.

Barības uzņemšana samazina perindoprilāta transformāciju, samazinot biopieejamību, tādēļ <COVERSYL un attiecīgie nosaukumi> ir jālieto perorāli vienu reizi dienā no rīta pirms ēšanas.

Brīvajam perindoprilātam izplatības tilpums ir tuvu 0,2 l/ kg. Tā saistīšanās ar proteīniem ir vāja, (saistīšanās perindoprilātam pie AKE ir zem 30 %), taču tā ir atkarīga no koncentrācijas.

Perindopriils tiek eliminēts ar urīnu, un tā brīvās frakcijas pusperiods ir aptuveni 3 –5 stundas. Ar angiotenzīna konvertējošo fermentu saistītā perindopriila disociācija nodrošina efektīvu 25 stundu ilgu eliminācijas pusperiodu, kas nodrošina vienmērīgu līmeni 4 dienas.

Atkārtoti nozīmējot perindoprilu, preparāta kumulācija netiek novērota.

Perindopriila eliminācija lēnāk notiek gados vecākiem cilvēkiem, sirds un nieru mazspējas slimniekiem. Nieru mazspējas gadījumā terapija jāpielāgo saskaņā ar mazspējas pakāpi (kreatinīna klīrensu).

Perindoprilāta dialīzes klīrenss ir ekvivalents 70 ml / min.

Pacientiem ar cirozi perindopriila kinētika ir modificēta: perindopriila pamatvielas aknu klīrenss samazinās uz pusi. Taču perindoprilāta veidošanās daudzums nemainās, tādēļ deva speciāli nav jāpiemeklē (skat. 4.2 “Deva un lietošanas veids” un 4.4 “Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

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

Ne *in vitro*, ne *in vivo* pētījumos nenovēroja mutagēnu efektu.

Reproduktīvie pētījumi (ar žurkām, pelēm, trušiem un pērtiķiem) pierādīja, ka nav tiešu embriotoksicitātes un teratogenitātes pazīmju. Tomēr AKE inhibitoriem kā klasei ir konstatēti blakus efekti uz vēlīno augļa attīstību, kā rezultātā tika novērota augļa nāve un iedzimti defekti grauzējiem un trušiem: nieru bojājumi, augstāka peri- un postnatālā mirstība.

Ilgstošos pētījumos ar žurkām un pelēm netika novērots kancerogēns efekts.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielas saraksts

<[Aizpilda nacionāli]>

6.2 Nesaderība

<[Aizpilda nacionāli]>

6.3 Uzglabāšanas laiks

<[Aizpilda nacionāli]>

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

<[Aizpilda nacionāli]>

6.5 Iepakojuma veids un saturs

<[Aizpilda nacionāli]>

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu

<[Aizpilda nacionāli]>

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

<[Skatīt pielikumu I- aizpilda nacionāli]>

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

<[Aizpilda nacionāli]>

9. REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

<[Aizpilda nacionāli]>

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS