

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PRESTARIUM 5 mg plėvele dengtos tabletės


2. KIEKYBINĖ IR KOKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 3,395 mg perindoprilio, atitinkančio 5 mg perindoprilio arginino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: 72,58 mg laktozės monohidrato.
Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Tabletės yra šviesiai žalios, lazdelės pavidalo, dengtos plėvele, su vagele, viena jų pusė ženklinta simboliu . Tabletę galima padalyti į dvi lygias dalis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Arterinė hipertenzija

Arterinės hipertenzijos gydymas.

Širdies nepakankamumas

Simptominio širdies nepakankamumo gydymas.

Stabili išeminė širdies liga

Kardiovaskulinių reiškinių rizikos sumažinimas pacientams, kurių anamnezėje yra miokardo infarktas ir(ar) revaskuliarizacija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Dozė priklauso nuo paciento būklės (žr. 4.4 skyrių) ir kraujospūdžio reakcijos.

Arterinė hipertenzija

Galima gydyti vien PRESTARIUM 5 mg tabletėmis arba jų vartoti kartu su kitais antihipertenziniais preparatais (žr. 4.3, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius).

Rekomenduojama pradinė dozė yra 5 mg. Ji geriama kartą per parą, ryte.

Pacientams, kurių renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos aktyvumas labai padidėjęs (ypač tuo atveju, jeigu yra renovaskulinė hipertenzija, širdies dekomensacija, sunki hipertenzija ar druskų ir (arba) vandens trūkumas), pradinė dozė gali labai sumažinti kraujospūdį. Tokiems ligoniams rekomenduojama pradinė dozė yra 2,5 mg. Juos reikia pradėti gydyti gydytojui prižiūrint.

Po mėnesio dozę galima padidinti ir skirti gerti po 10 mg kartą per parą.

Pradėjus gydyti PRESTARIUM 5 mg tabletėmis, gali pasireikšti simptominė hipotenzija, daugiausiai ji tikėtina tiems pacientams, kurie vartoja diuretikų. Vadinasi, pastaruosius pacientus reikia pradėti gydyti atsargiai, kadangi jų organizme gali trūkti vandens ir (arba) druskų.

Likus 2 – 3 paroms iki gydymo PRESTARIUM 5 mg tabletėmis, gydymą diuretikais reikėtų, jeigu įmanoma, nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu jų vartojimo nuraukti negalima, reikia pradėti gydyti 2,5 mg PRESTARIUM paros doze, o gydymo metu sekti inkstų funkciją ir kalio kiekį kraujo serume. Tolesnė dozė nustatoma atsižvelgiant į kraujospūdžio reakciją. Prireikus galima atnaujinti diuretikų vartojimą.

Senyvus žmones reikia pradėti gydyti 2,5 mg paros doze. Prireikus po mėnesio ją galima padidinti iki 5 mg, vėliau, jei reikia, – iki 10 mg (žr. žemiau esančią lentelę).

- Simptominis širdies nepakankamumas

Pradėti gydyti PRESTARIUM, kurio paprastai vartojama kartu su organizme kalio nesulaikančiais diuretikais arba (ir) digoksinu ir (arba) beta adrenoblokatoriais, reikia atidžiai gydytojui prižiūrint. Pradinė paros dozė yra 2,5 mg. Ji geriama ryte. Jeigu pacientas preparatą toleruoja, po 2 savaitių kartą per parą vartojamą dozę galima padidinti iki 5 mg. Dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į organizmo reakciją į preparatą.

Pacientus, kurie serga sunkiu širdies nepakankamumu arba yra didelės rizikos (sutrikusi inkstų funkcija, turi polinkį į elektrolitų pusiausvyros sutrikimą, vartoja diuretikų ir (arba) kraujagysles plečiančių preparatų), šiuo vaistiniu preparatu reikia pradėti gydyti atidžiai gydytojui prižiūrint (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu yra didelė simptominės hipotenzijos pasireiškimo rizika, pvz., su hiponatremija susijęs arba nesusijęs druskų trūkumas, hipovolemija arba taikytas gydymas stiprų diurezinį poveikį sukeliančiais diuretikais, prieš gydymą PRESTARIUM minėtas būklės reikia, jeigu įmanoma, pašalinti. Prieš pradėdant gydyti PRESTARIUM 5 mg tabletėmis ir gydymo metu reikia atidžiai sekti tokių ligonių kraujospūdį, inkstų funkciją ir kalio kiekį kraujo serume (žr. 4.4 skyrių).

- Stabili išeminė širdies liga

Pradėti gydyti PRESTARIUM reikia 5 mg doze vieną kartą per parą dvi savaites, po to dozę didinti iki 10 mg vieną kartą per parą, atsižvelgiant į inkstų funkciją ir jei 5 mg dozę pacientas gerai toleravo. Pagyvenusiems pacientams reikia skirti 2,5 mg vieną kartą per parą vieną savaitę, kitą savaitę – 5 mg vieną kartą per parą, o vėliau, atsižvelgiant į inkstų funkciją, didinti dozę iki 10 mg vieną kartą per parą (žr. 1 lentelę „Dozavimas ligoniams, kurių inkstų funkcija sutrikusi“). Dozę galima didinti tik tada, jei buvo gerai toleruojama ankstesnė dozė.

Specialios pacientų grupės

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių inkstų funkcija pažeista, dozavimas nustatomas atsižvelgiant į kreatinino klirensą (žr. 1-jąją lentelę).

1 lentelė. Dozavimas ligoniams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Kreatinino klirensas (KR_{kl}) (ml/min.)	Rekomenduojamas dozavimas
---	----------------------------------

$KR_{kl} \geq 60$	5 mg per parą
$30 < KR_{kl} < 60$	2,5 mg kartą per parą
$15 < KR_{kl} < 30$	2,5 mg kas antrą parą
Hemodializuojami ligoniai*	
$KR_{kl} < 15$	2,5 mg dializės parą

* Perindoprilio klirensas dializės metu yra 70 ml/min.

Hemodializuojamiems ligoniams preparato dozė reikia gerti po dializės.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių kepenų funkcija pažeista, dozės keisti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Perindoprilio saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų amžiaus, dar neištirti.

Turimi duomenys pateikiami 5.1 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Vaistinis preparatas vartojamas išgeriant.

PRESTARIUM 5 mg tablečių rekomenduojama gerti kartą per parą, ryte prieš valgi.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba kitokiems angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriams.
- Ankstesnio AKF inhibitorių vartojimo metu buvusi angioneurozinė edema (žr. 4.4 skyrių).
- Paveldėta arba idiopatinė angioneurozinė edema.
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi ($GFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), PRESTARIUM 5 mg negalima vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).
- Vartojimas kartu su sakubitrilu / valsartanu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
- Ekstrakorporinis gydymas, dėl kurio kraujas sąveikauja su neigiamą krūvį turinčiais paviršiais (žr. 4.5 skyrių).
- Reikšminga abiejų inkstų arterijų stenozė arba vienintelio funkcionuojančio inksto arterijos stenozė (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Stabili išeminė širdies liga

Jeigu pirmąjį gydymo perindoprilium mėnesį atsirado nestabilios krūtinės anginos epizodas (sunkus ar nesunkus), prieš tęsiant gydymą reikia tiksliai įvertinti naudos ir rizikos santykį.

Hipotenzija

AKF inhibitoriai gali sukelti kraujospūdžio kritimą. Jeigu hipertenzija nekomplikuota, simptominė hipotenzija pasireiškia retai. Ji labiau tikėtina tiems perindoprilium gydomiems pacientams, kurių organizme trūksta skysčių, pvz., dėl diuretikų vartojimo, mažo druskos kiekio maiste, dializės, vėmimo ar viduriavimo, arba kurie serga sunkia nuo renino priklausoma hipertenzija (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius). Simptominė hipotenzija pasireiškė kai kuriems ligoniams, sergantiems simptominiu širdies

nepakankamumu, tiek susijusiu, tiek nesusijusiu su inkstų nepakankamumu. Ji labiau tikėtina tiems pacientams, kurie serga sunkesniu širdies nepakankamumu ir vartoja didelę kilpinių diuretikų dozę, kurių inkstų funkcija sutrikusi arba kuriems yra hiponatremija. Pacientus, kuriems yra didesnė simptominės hipotenzijos rizika, gydymo pradžioje ir didinant dozę turi atidžiai prižiūrėti gydytojas (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Tokių pat atsargumo priemonių būtina laikytis ir gydant išemine širdies liga arba galvos smegenų kraujagyslių liga sergančius ligonius, kadangi pasireiškus didelei hipotenzijai juos gali ištikti miokardo infarktas arba insultas.

Pasireiškus hipotenzijai, pacientą reikia paguldyti ant nugaros, prireikus į veną infuzuoti 0,9 % (9 mg/ml) natrio chlorido tirpalo. Dėl trumpalaikės hipotenzijos toliau perindoprilio vartoti nedraudžiama. Kraujų tūrį ir kraujospūdį padidinus, juo vėl galima pradėti gydyti.

Kai kuriems staziniu širdies nepakankamumu sergantiems ligoniams, kurių kraujospūdis yra normalus arba sumažėjęs, PRESTARIUM 5 mg tabletės jį gali labiau sumažinti. Toks poveikis tikėtinas, dėl jo preparato vartojimo dažniausiai nutraukti nereikia. Jeigu hipotenzija simptominė, gali prireikti mažinti dozę arba nutraukti preparato vartojimą.

Aortos ar mitralinė stenozė, hipertrofinė kardiomiopatija

Jeigu yra mitralinė stenozė arba kraujo tekėjimo iš kairiojo širdies skilvelio obstrukcija, pvz., aortos stenozė arba hipertrofinė kardiomiopatija, PRESTARIUM 5 mg tabletėmis, kaip ir kitokiais AKF inhibitoriais, reikia gydyti atsargiai.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Jeigu inkstų funkcija sutrikusi (kreatinino klirensas < 60 ml/min.), pradinę perindoprilio dozę reikia nustatyti atsižvelgiant į kreatinino klirensą (žr. 4.2 skyrių), tolesnę – atsižvelgiant į paciento reakciją į preparatą. Paprastai tokių ligonių kraujyje reikia sekti kalio ir kreatinino kiekį (žr. 4.8 skyrių).

Dėl hipotenzijos, pasireiškusios pradėjus gydyti AKF inhibitoriais, gali labiau pablogėti simptominiu širdies nepakankamumu sergančių ligonių inkstų funkcija. Kai kuriems tokiems pacientams pasireiškė ūminis, dažniausiai laikinas inkstų nepakankamumas.

Gydant AKF inhibitoriais, kai kuriems ligoniams, kuriems buvo abiejų inkstų (arba vieno, jeigu funkcionavo tik vienas inkstas) arterijų stenozė, padaugėjo karbamido kraujyje ir kreatinino kraujo serume. Preparato vartojimą nutraukus, minėti pokyčiai paprastai išnykdavo. Toks poveikis labiausiai tikėtinas inkstų nepakankamumu sergantiems ligoniams. Pacientams, sergantiems ir renovaskuline hipertenzija, sunkios hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo pasireiškimo rizika yra didesnė. Tokius ligonius rekomenduojama pradėti gydyti atidžiai gydytojui prižiūrint ir maža doze, kurią reikia didinti atsargiai. Kadangi diuretikai gali skatinti minėtos komplikacijos pasireiškimą, jų vartojimą reikia nutraukti ir pirmąsias gydymo PRESTARIUM 5 mg tabletėmis savaites sekti inkstų funkciją.

Kai kuriems PRESTARIUM 5 mg tablečių, ypač kartu su diuretikais, vartojusiems hipertenzija sergantiems ligoniams, kurie prieš gydymą inkstų kraujagyslių liga nesirgo, padaugėjo karbamido kraujyje ir kreatinino kraujo serume. Padaugėjimas paprastai būdavo mažas ir trumpalaikis. Toks poveikis labiausiai tikėtinas tiems ligoniams, kurių inkstų funkcija buvo sutrikusi prieš pradėdant gydyti. Jiems gali prireikti mažinti diuretikų arba (ir) PRESTARIUM dozę arba nutraukti vieno arba abiejų šių medikamentų vartojimą.

Hemodializė

Kai kuriems AKF inhibitorių vartojantiems ligoniams, kurių dializei buvo naudojamos didelio laidumo membranos, pasireiškė anafilaktoidinė reakcija. Vadinasi, tokių pacientų dializei reikia naudoti kitokias membranas arba juos gydyti kitokiais antihipertenziniais preparatais.

Inkštų persodinimas

Pacientų, kuriems neseniai persodinti inkstai, gydymo PRESTARIUM 5 mg tabletėmis patirties nėra.

Inkštų kraujagyslių (renovaskulinė) hipertenzija

AKF inhibitorius vartojantiems pacientams, kuriems yra abiejų inkštų arterijų stenozė arba vienintelio funkcionuojančio inksto arterijos stenozė, būna didesnė hipotenzijos ir inkštų nepakankamumo rizika (žr. 4.3 skyrių). Gydymas diuretikais gali būti papildomas veiksnys. Gali silpnėti inkštų funkcija, pasireiškiant tik mažiems kreatinino koncentracijos serume pokyčiams net kai yra vieno paciento inksto arterijos stenozė.

Jautrumo padidėjimas, angioneurozinė edema

Kai kuriems pacientams, gydytiems AKF inhibitoriais, įskaitant PRESTARIUM 5 mg tabletes, atsirado veido, galūnių, lūpų, gleivinės, liežuvio, tikrojo balso aparato ir (arba) gerklų angioneurozinė edema (žr. 4.8 skyrių). Ji galima bet kuriuo gydymo metu. Tokiai edemai pasireiškus, PRESTARIUM 5 mg tablečių vartojimą būtina tuoj pat nutraukti, ligonį pradėti tinkamai nuo jos gydyti ir sekti tol, kol simptomai visiškai išnyks. Nors veidą ir lūpas apimanti edema paprastai išnykdavo savaime, tačiau vartojant antihistamininių preparatų simptomai palengvėdavo.

Angioneurozinė edema, susijusi su gerklų edema, gali būti mirtina. Jeigu edema apima liežuvį, tikrąjį balso aparatą ar gerklas, galima kvėpavimo takų obstrukcija, todėl tokiam ligoniui būtina skubi medicinos pagalba: reikia skirti adrenalino ir (arba) palaikyti laisvus kvėpavimo takus. Tokį pacientą reikia atidžiai prižiūrėti tol, kol visiškai išnyks simptomai.

Žmonėms, kuriems angioneurozinė edema buvo atsiradusi ne dėl AKF inhibitorių vartojimo, jos pasireiškimo rizika gydymo šiais preparatais metu gali būti didesnė (žr. 4.3 skyrių).

Gydant AKF inhibitoriais retais atvejais gali išsivystyti žarnų angioedema. Tokiems pacientams atsiranda pilvo skausmas (su pykinimu ar vėmimu arba be šių simptomų); aprašyta, kad kai kuriais atvejais prieš tai nebuvo veido angioedemos ir C-1 esterazės aktyvumas buvo normalus. Angioedema buvo diagnozuojama atliekant KT (kompiuterinę tomografiją) ar ultragarsinį tyrimą arba operacijos metu, o simptomai praeidavo, nutraukus AKF inhibitorių vartojimą. Nustatant pilvo skausmų priežastį pacientams, gydomiems AKF inhibitoriais, reikia turėti omenyje žarnų angioedemą.

Perindoprilio negalima vartoti kartu su sakubitrilu / valsartanu dėl padidėjusios angioneurozinės edemos rizikos (žr. 4.3 skyrių). Sakubitrilo / valsartano negalima pradėti vartoti tol, kol nepaėjo 36 valandos po paskutinės perindoprilio dozės suvartojimo. Nutraukus sakubitrilo / valsartano vartojimą, gydymo perindoprilium negalima pradėti tol, kol nepaėjo 36 valandos po paskutinės sakubitrilo / valsartano dozės suvartojimo (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). AKF inhibitorius vartojant kartu su NEP inhibitoriais (pvz., racekadotrilium), taip pat gali padidėti angioneurozinės edemos rizika (žr. 4.5 skyrių). Todėl prieš pradėdant gydyti NEP inhibitoriais (pvz., racekadotrilium) pacientus, kurie vartoja perindoprilį, reikia atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį.

Vartojimas kartu su *mTOR* inhibitoriais (pvz.: sirolimuzu, everolimuzu, temsirolimuzu)

Pacientams, vartojantiems kartu *mTOR* (angl., *the mammalian target of rapamycin* – rapamicino taikiny s žinduolių organizme) inhibitorių (pvz.: sirolimuzą, everolimuzą, temsirolimuzą), gali būti padidėjusi angioneurozinės edemos (pvz., kvėpavimo takų ar liežuvio patinimo su kvėpavimo sutrikimu arba be kvėpavimo sutrikimo) rizika (žr. 4.5 skyrių).

Anafilaktoidinės reakcijos mažo tankio lipoproteinų (MTL) aferezės metu

Kai kuriems AKF inhibitorių vartojantiems pacientams, kurių MTL aferezei buvo naudota dekstrano sulfato, retais atvejais pasireiškėdavo gyvybei pavojinga anafilaktoidinė reakcija. Prieš aferezę AKF inhibitorių vartojimą laikinai nutraukus, tokios reakcijos atvejų nebuvo.

Anafilaksinės reakcijos desensibilizacijos metu

AKF inhibitorių vartojantiems ligoniams desensibilizacijos (pvz., nuo alergijos vabzdžių nuodams) metu prasidėdavo anafilaksinė reakcija. AKF inhibitorių vartojimą laikinai nutraukus, tokia reakcija nepasireiškėdavo, tačiau vartojimą atnaujinus, ji vėl pasikartodavo.

Kepenų nepakankamumas

AKF inhibitorių vartojimas siejamas su retais atvejais pasireiškiančiu sindromu, prasidedančiu cholestazine gelta ir progresuojančiu į žaibinę kepenų nekrozę, kartais net mirtį. Šio sindromo atsiradimo būdas nežinomas. Jeigu gydant AKF inhibitoriais atsiranda gelta arba gerokai padaugėja kepenų fermentų, preparato vartojimą reikia nutraukti ir pacientą tinkamai ištirti (žr. 4.8 skyrių).

Neutropenija, agranulocitozė, trombocitopenija, anemija

Kai kuriems AKF inhibitoriais gydomiems ligoniams pasireiškėdavo neutropenija, agranulocitozė, trombocitopenija bei anemija. Jeigu inkstų funkcija normali ir nėra kitokių rizikos veiksnių, neutropenija atsiranda retai. Pacientus, kurie vartoja alopurinolio ar prokainamido, kurie gydomi imuninės sistemos funkciją slopinančiu būdu, kuriems yra kraujagyslių kolagenozė arba keli minėti rizikos veiksniai, ypač tuo atveju, jeigu prieš pradėdant gydyti buvo sutrikusi inkstų funkcija, perindoprilium reikia gydyti itin atsargiai. Kai kuriems iš minėtų ligonių gydymo metu pasireiškė sunki infekcinė liga, kurios intensyvus gydymas antibiotikais keliems pacientams buvo neveiksmingas. Tokius ligonius gydant perindoprilium, reikia periodiškai nustatinėti leukocitų kiekį kraujyje ir įspėti, kad atsiradus infekcijos simptomų informuotų gydytoją (pvz., gerklės skausmas, karščiavimas).

Rasė

Juodaodžiams AKF inhibitoriai angioneurozinę edemą sukelia dažniau negu nejuodaodžiams.

Perindoprilis, kaip ir kitokie AKF inhibitoriai, juodaodžiams kraujospūdį mažina silpniau negu nejuodaodžiams galbūt todėl, kad hipertenzija sergančių juodaodžių kraujyje renino kiekis būna mažas dažniau negu nejuodaodžių.

Kosulys

Vartojant AKF inhibitorių, gali atsirasti kosulys. Paprastai jis būna sausas ir išsilaikantis. Gydymą nutraukus, kosulys išnyksta. Jeigu jis prasideda AKF inhibitorių vartojimo metu, reikia nustatyti priežastį.

Operacija, anestezija

Jeigu atliekama didelė operacija arba kraujospūdį mažinančiais medikamentais sukeliama anestezija, PRESTARIUM 5 mg tabletės gali blokuoti angiotenzino II atsiradimą, vykstantį dėl kompensacinio renino išsiskyrimo. Dėl šios priežasties pasireiškusių hipotenziją gali pašalinti kraujo tūrio sunormalinimas.

Hiperkalemija

Pastebėta, kad kai kuriems pacientams, gydomiems AKF inhibitoriais, įskaitant ir perindoprilį, padidėja kalio kiekio serume. Hiperkalemijos rizikos veiksniai yra inkstų nepakankamumas, inkstų funkcijos pablogėjimas, amžius (> 70 metų), cukrinis diabetas, lydinčios būklės, pvz., dehidratacija, ūminis širdies nepakankamumas, metabolinė acidozė ir kartu vartojami kalį tausojantys diuretikai (pvz., spironolaktonas, eplerenonas, triamterenas ar amiloridas), kalio papildai ar druskos pakaitalai, kuriuose yra kalio, bei kiti vaistai, galintys padidinti kalio kiekį kraujyje (pvz., heparinas, kotrimoksazolas, kuris dar vadinamas trimetoprimu / sulfametoksazolu). Kalio papildų, kalį tausojančių diuretikų ar druskos

pakaitalų su kaliumi vartojimas gali sukelti pastebimą kalio kiekio serume padidėjimą, ypač pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Hiperkalemija gali sukelti sunkias, kartais mirtinas aritmijas. Jei manoma, kad anksčiau paminėtus preparatus reikia vartoti kartu, juos reikia vartoti atsargiai ir dažnai tikrinti kalio kiekį serume (žr. 4.5 skyrių).

Cukrinis diabetas

Pirmą gydymo AKF inhibitoriais mėnesį reikia atidžiai sekti cukraus kiekį diabetikų, vartojančių insulino arba geriamųjų preparatų nuo cukrinio diabeto, kraujyje (žr. 4.5 skyrių).

Litis

Ličio kartu su perindoprilium vartoti paprastai nepatariama (žr. 4.5 skyrių).

Kalį organizme sulaikantys vaistiniai preparatai, kalio papildai, druskų papildai, kuriuose yra kalio

Kalį organizme sulaikančių vaistinių preparatų, kalio papildų ar druskų papildų, kuriuose yra kalio, kartu su perindoprilium vartoti paprastai nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas

Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentraciją bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Pirminis aldosteronizmas

Pacientai, kuriems pasireiškia pirminis hiperaldosteronizmas, paprastai nereaguoja į antihipertenzinius vaistinius preparatus, slopinančius renino ir angiotenzino sistemą. Todėl šio vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama.

Nėštumas

Nėščių moterų pradėti gydyti AKF inhibitoriais negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AKF inhibitoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, AKF inhibitorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – Lapp laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaistiniai preparatai, sukeliantys hiperkalemiją

Kai kurie vaistiniai preparatai ar jų grupės gali sukelti hiperkalemiją: aliskirenas, kalio druskos, kalį tausojantys diuretikai, AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių antagonistai, NVNU, heparinai, imunosupresiniai preparatai, tokie kaip ciklosporinas arba takrolimas, trimetoprimas. Šių vaistinių preparatų derinys sukelia hiperkalemijos riziką.

Kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių)

Aliskirenas

Pacientams, sergantiems cukriniu diabetu ar esant sutrikusiai inkstų funkcijai, padidėja hiperkalemijos rizika, inkstų funkcijos nepakankamumas gilėja, didėja sergamumas ir mirštamumas nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų.

Ekstrakorporinis gydymas

Ekstrakorporinio gydymo, dėl kurio kraujas sąveikauja su neigiamą krūvį turinčiais paviršiais, pavyzdžiui, dializės arba hemofiltracijos metu naudojant tam tikras didelio pralaidumo membranas (pvz., poliakrilonitrilo membranas) ar atliekant mažo tankio lipoproteinų aferezę su dekstrano sulfatu, metu gali padidėti sunkių anafilaktoidinių reakcijų rizika (žr. 4.3 skyrių). Jeigu reikia tokio gydymo, reikia apgalvotai naudoti kitokio tipo dializės membraną arba skirti kitos grupės antihipertenzinį vaistinį preparatą.

Sakubitrilas / valsartanas

Perindoprilio negalima vartoti kartu su sakubitrilu / valsartanu, nes kartu slopinant nepriliziną ir AKF, gali padidėti angioneurozinės edemos rizika. Sakubitrilo / valsartano negalima pradėti vartoti tol, kol nepraėjo 36 valandos po paskutinės perindoprilio dozės suvartojimo. Gydymo perindoprilium negalima pradėti tol, kol nepraėjo 36 valandos po paskutinės sakubitrilo / valsartano dozės suvartojimo (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių)

Aliskirenas:

Pacientams, nesergantiems cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija nėra sutrikusi, padidėja hiperkalemijos rizika, blogėja inkstų funkcija ir didėja sergamumas bei mirštamumas nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų.

Kartu vartojant AKF inhibitorių ir angiotenzino receptorių blokatorių

Literatūroje aprašyta, kad pacientams, sergantiems nustatyta aterosklerozine liga, esant širdies nepakankamumui arba cukriniam diabetui su terminaliniu organų pažeidimu, AKF inhibitorių ir angiotenzino receptorių blokatorių vartojimas tuo pačiu metu yra susijęs su didesniu hipotenzijos, sinkopių, hiperkalemijos dažniu ir inkstų funkcijos pablogėjimu (įskaitant ūminį inkstų funkcijos nepakankamumą), lyginant su vieno renino-angiotenzino-aldosterono sistemą veikiančio preparato vartojimu. Dviguba blokada (pvz., derinant AKF inhibitorių su angiotenzino II receptorių antagonistu) turėtų būti skiriama tik atskirais atvejais, atidžiai stebint inkstų funkciją, kalio koncentraciją kraujyje ir kraujospūdį.

Estramustinas

Padidėjusi tokių nepageidaujamų reakcijų, kaip angioneurozinė edema (angioedema) rizika.

Kotrimoksazolas (trimetoprimas / sulfametoksazolas)

Pacientams, kurie kartu vartoja kotrimoksazolą (trimetoprimą / sulfametoksazolą), gali padidėti hiperkalemijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Kalį tausojantys diuretikai (tokie kaip triamterenas, amiloridas), kalio druskos

Hiperkalemija (galimai mirtina), ypač esant inkstų funkcijos nepakankamumui (pasireiškia suminis hiperkaleminis poveikis).

Dėl to minėtų preparatų kartu su perindopriliumi vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jeigu šie preparatai vis tik būtini, jų reikia vartoti atsargiai ir dažnai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Dėl spironolaktono vartojimo širdies nepakankamumo atveju žiūrėti žemiau.

Litis

Kartu su AKF inhibitoriais vartojant ličio, laikinai padidėdavo ličio koncentracija kraujo serume, sustiprėdavo toksinis jo poveikis. Kartu su perindopriliumi ličio vartoti nerekomenduojama. Jeigu taip gydyti būtina, reikia atidžiai sekti ličio kiekį kraujo serume (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant šiuos derinius, būtinas atidus stebėjimas

Preparatai nuo cukrinio diabeto (insulinai, geriamieji hipoglikeminiai vaistiniai preparatai)

Epidemiologinių tyrimų duomenys rodo, jog AKF inhibitorių vartojant kartu su medikamentaisis nuo diabeto (insulinu, geriamaisiais preparatais) gali labiau mažėti cukraus kiekis kraujyje ir dėl to atsirasti hipoglikemijos pasireiškimo rizika. Tokia sąveika labiau tikėtina pirmas gydymo savaites ir pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi.

Baklofenas

Sustiprėjęs kraujospūdžio mažinamasis poveikis. Stebėkite kraujospūdį ir, jeigu reikia, koreguokite antihipertenzinio preparato dozę.

Kalio netausojantys diuretikai

Pradėjus gydyti AKF inhibitoriais, gali labai kristi diuretikų vartojančių pacientų, ypač tų, kurių organizme trūksta skysčių ir (arba) druskų, kraujospūdis. Jeigu prieš gydymą nutraukiamas diuretikų vartojimas, pacientas daugiau vartoja skysčių ir (arba) druskų bei pradedamas gydyti maža doze, kuri didinama palaipsniui, hipotenzinis poveikis būna silpnesnis.

Gydant arterinę hipertenziją, jei dėl anksčiau vartotų diuretikų buvo sumažėjęs druskų ar kraujo tūrio kiekis, prieš pradėdant gydymą AKF inhibitoriumi būtina arba nutraukti diuretikų vartojimą, tokiu atveju galima po to skirti kalio netausojančio diuretiką, arba pradėti skirti AKF inhibitorių maža doze, kuri palaipsniui didinama.

Diuretikais gydant stazinę širdies nepakankamumą, AKF inhibitorių reikėtų pradėti skirti labai maža doze, galima po to, kai bus sumažinta kalio netausojančio diuretikų dozė.

Visais atvejais pirmąsias kelias gydymo AKF inhibitoriumi savaites būtina stebėti inkstų funkciją (kreatinino koncentraciją).

Kalį tausojantys diuretikai (epleronas, spironolaktonas)

Vartojant spironolaktono 12,5–50 mg dozėmis dieną ir mažas AKF inhibitorių dozes:

Gydant III arba IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumą, kai išmetimo frakcija < 35 %, anksčiau vartojus AKF inhibitorių ir kilpinių diuretikų, ypač nesilaikant šio derinio skyrimo rekomendacijų, galima hiperkalemijos rizika, taip pat galimi mirties dėl hiperkalemijos atvejai.

Prieš skirdami šį derinį įvertinkite, ar nėra hiperkalemijos ir inkstų nepakankamumo.

Pirmąjį gydymo mėnesį rekomenduojamas atidus kalio ir kreatinino koncentracijos kraujyje stebėjimas: iš pradžių vieną kartą per savaitę, vėliau – kartą per mėnesį.

Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVNU), įskaitant aspiriną, kurio vartojama ≥ 3 g per parą

AKF inhibitorius vartojant kartu su nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo (acetilsalicilo rūgšties dozėmis nuo uždegimo, COX-2 inhibitoriais ir neselektyviais NVNU), gali sumažėti jų kraujospūdį mažinantis poveikis. Kartu vartojant AKF inhibitorius ir NVNU gali padidėti inkstų funkcijos

pablogėjimo rizika, įskaitant ūminio inkstų nepakankamumo galimybę, ir padidėti kalio kiekis serume, ypač tiems pacientams, kurių inkstų funkcija ir anksčiau buvo bloga. Skirti vartoti šį derinį reikia atsargiai, ypač senyviems pacientams. Pacientai turi gerti pakankamai skysčių, o inkstų funkciją reikia patikrinti gydymo pradžioje ir reguliariai stebėti gydymo metu.

Racekadotrilis

Žinoma, kad AKF inhibitoriai (pvz., perindoprilis) sukelia angioneurozinę edemą. Ši rizika gali būti didesnė vartojant kartu racekadotrilį (vaistinis preparatas ūminiam viduriavimui gydyti).

mTOR inhibitoriai (pvz.: sirolimuzas, everolimuzas, temsirolimuzas)

Pacientams, vartojantiems kartu mTOR inhibitorių, gali būti didesnė angioneurozinės edemos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant derinius, būtinas tam tikras atsargumas

Antihipertenziniai preparatai ir vazodilatatoriai

Šie medikamentai gali stiprinti perindoprilio sukeltą kraujospūdžio mažėjimą. Kartu su perindopriliumi vartojant nitroglicerino, kitokių nitratų ar kitų kraujagysles plečiančių preparatų, kraujospūdis gali dar labiau mažėti.

Gliptinai (linagliptinas, saksagliptinas, sitagliptinas, vildagliptinas)

Pacientams, gydomiems gliptiniais ir AKF inhibitoriais tuo pačiu metu, kyla didesnė angioedemos rizika dėl gliptinų poveikio dipeptidilpeptidazei IV (DPP-IV): šio fermento aktyvumas sumažėja.

Tricikliai antidepresantai, antipsichoziniai preparatai, anestetikai

Kartu su AKF inhibitoriais vartojant kai kurių anestetikų, triciklių antidepresantų ar preparatų nuo psichozės, gali daugiau mažėti kraujospūdis (žr. 4.4 skyrių).

Simpatikomimetikai

Simpatikomimetikai gali silpninti AKF inhibitorių sukeltą antihipertenzinį poveikį.

Aukso preparatai

Pastebėta, kad pacientams, gydomiems injekciniais aukso preparatais (natrio aurotiomalatu) ir AKF inhibitoriais, įskaitant perindoprilį, retais atvejais atsiranda vazomotorinių reakcijų, pasireiškiančių veido paraudimu, pykinimu, vėmimu ir hipotenzija.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Pirmuoju nėštumo trimestru AKF inhibitorių vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Epidemiologinių tyrimų duomenys dėl pirmuoju nėštumo trimestru vartojamų AKF inhibitorių teratogeninio poveikio nėra galutiniai, tačiau nedidelio rizikos padidėjimo atmesti negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AKF inhibitoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AKF inhibitorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AKF inhibitoriai sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkalemiją) (žr. 5.3 skyrių). Jeigu moteris antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestru vartojo AKF inhibitorių, reikia ultragarsu sekti vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę.

Reikia atidžiai sekti, ar naujagimiams, kurių motinos nėštumo metu vartojo AKF inhibitorių, nepasireiškia hipotenzija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Žindymas

Kadangi nėra informacijos apie PRESTARIUM vartojimą žindymo metu, PRESTARIUM yra nerekomenduojamas, ir alternatyvus gydymas vaistu, geriau ištirtu dėl saugumo žindymo metu yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

Vaisingumas

Nebuvo pastebėta poveikio reprodukcijai arba vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

PRESTARIUM neturi tiesioginio poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus, tačiau kai kuriems pacientams dėl kraujospūdžio sumažėjimo gali kilti individualių reakcijų, ypač gydymo pradžioje ar gydant kartu su kitais antihipertenziniais preparatais. Dėl to gali pablogėti gebėjimas vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

a. Saugumo duomenų santrauka

Perindoprilio saugumo duomenys atitinka AKF inhibitorių saugumo duomenis.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, aprašomos klinikiniuose tyrimuose ir stebimos vartojant perindoprilio, yra šios: galvos svaigimas, galvos skausmas, parestezijos, galvos sukimasis (vertigo), regėjimo sutrikimai, spengimas ausyse, hipotenzija, kosulys, dusulys, pilvo skausmai, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, disgeuzija (iškreiptas skonio pojūtis), dispepsija, pykinimas, vėmimas, niežulys, išbėrimas, raumenų mėšlungis ir astenija.

b. Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau nurodytas nepageidaujamas poveikis, pasireiškė klinikinių tyrimų metu ir / arba po vaisto pateikimo į rinką. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

MedDRA Organų sistemų klasės	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Eozinofilija	Nedažnas*
	Agranulocitozė ar pancitopenija	Labai retas
	Hemoglobino kiekio ir hematokrito sumažėjimas	Labai retas
	Leukopenija / neutropenija	Labai retas
	Hemolizinė anemija pacientams, turintiems paveldėtą gliukozės-6-fosfato dehidrogenazės trūkumą (žr. 4.4 skyrių)	Labai retas
	Trombocitopenija	Labai retas

MedDRA Organų sistemų klasės	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipoglikemija (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)	Nedažnas*
	Hiperkalemija, grįžtama nutraukus preparato vartojimą (žr. 4.4 skyrių)	Nedažnas*
	Hiponatremija	Nedažnas*
Psichikos sutrikimai	Nuotaikos sutrikimai	Nedažnas
	Miego sutrikimai	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos svaigimas	Dažnas
	Galvos skausmai	Dažnas
	Parestezijos	Dažnas
	Galvos sukimasis (vertigo)	Dažnas
	Mieguistumas	Nedažnas*
	Sinkopė	Nedažnas*
	Sumišimas	Labai retas
Akių sutrikimai	Regėjimo sutrikimai	Dažnas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Spengimas ausyse	Dažnas
Širdies sutrikimai	Širdies plakimo pojūtis	Nedažnas*
	Tachikardija	Nedažnas*
	Krūtinės angina (žr. 4.4 skyrių)	Labai retas
	Aritmija	Labai retas
	Miokardo infarktas, gali būti antrinis dėl stipriai sumažėjusio kraujospūdžio didelės rizikos grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių)	Labai retas
Kraujagyslių sutrikimai	Hipotenzija (ir poveikis, susijęs su hipotenzija)	Dažnas
	Vaskulitas	Nedažnas*
	Insultas, gali būti antrinis dėl stipriai sumažėjusio kraujospūdžio didelės rizikos grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių)	Labai retas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Dažnas
	Dusulys	Dažnas
	Bronchų spazmas	Nedažnas
	Eozinofilinė pneumonija	Labai retas
	Sloga	Labai retas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas	Dažnas
	Vidurių užkietėjimas	Dažnas
	Viduriavimas	Dažnas
	Pakitęs skonio pojūtis	Dažnas
	Dispepsija	Dažnas

MedDRA Organų sistemų klasės	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
	Pykinimas	Dažnas
	Vėmimas	Dažnas
	Burnos džiūvimas	Nedažnas
	Pankreatitas	Labai retas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Hepatitis, pažeidžiantis kepenų ląsteles arba cholestazinis (žr. 4.4 skyrių)	Labai retas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežulys	Dažnas
	Išbėrimas	Dažnas
	Dilgėlinė (žr. 4.4 skyrių)	Nedažnas
	Veido, galūnių, lūpų, membranų, liežuvio, balsaskylės ir (arba) gerklų angioedema (žr. 4.4 skyrių)	Nedažnas
	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos	Nedažnas*
	Pemfigoidas	Nedažnas*
	Padidėjęs prakaitavimas	Nedažnas
	Žvynelinės pasunkėjimas	Retas *
	Daugiaformė raudonė	Labai retas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų mėšlungis	Dažnas
	Sąnarių skausmai	Nedažnas*
	Raumenų skausmai	Nedažnas*
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Inkstų funkcijos nepakankamumas	Nedažnas
	Ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas	Labai retas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Erekcijos disfunkcija	Nedažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija	Dažnas
	Krūtinės skausmas	Nedažnas*
	Bendras negalavimas	<u>Nedažnas*</u>
	Periferinė edema	Nedažnas*
	Karščiavimas	Nedažnas*
Tyrimai	Padidėjęs karbamido kiekis kraujyje	Nedažnas*
	Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje	Nedažnas*
	Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje	Retas
	Padidėjęs kepenų fermentų kiekis	Retas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Nukritimas	Nedažnas*

* Dažnis apskaičiuotas pagal klinikinių tyrimų duomenis, vertinant nepageidaujamas reakcijas, apie kurias pranešta pavieniuose pranešimuose

Vartojant kitokius AKF inhibitorius, buvo pranešta apie sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromą (SAHSS). SAHSS gali būti laikomas labai reta galima komplikacija, susijusia su gydymu AKF inhibitoriais, įskaitant perindoprilį.

Klinikiniai tyrimai

EUROPA tyrimo atsitiktinės parinkties laikotarpiu buvo registruojami tik sunkūs nepageidaujami reiškiniai. Kai kuriems pacientams pasireiškė sunkių nepageidaujamų reiškinų: 16 (0,3 %) iš 6122 gydytų perindoprilium ir 12 (0,2 %) iš 6107 pacientų, kuriems buvo skiriamas placebo. 6 perindoprilium gydytiems pacientams buvo nustatyta hipotenzija, 3 – angioneurozinė edema, o 1 pacientui – staigus širdies sustojimas. Dėl kosulio, hipotenzijos ar kitokio preparato netoleravimo iš tyrimo buvo pašalinta daugiau pacientų, gydytų perindoprilium (6,0 %, n=366), negu iš placebo grupės (2,1 %, n=129).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt/>).

4.9 Perdozavimas

Perindoprilio perdozavimo atvejų yra mažai. AKF inhibitorių perdozavimo simptomai yra hipotenzija, kolapsas, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas, inkstų nepakankamumas, hiperventiliacija, tachikardija, palpitacija, bradikardija, galvos svaigimas, nerimas ir kosulys.

Apsinuodijusiam ligoniui rekomenduojama į veną infuzuoti 0,9 % (9 mg/ml) natrio chlorido tirpalo. Prasidėjus hipotenzijai, ligonį reikia paguldyti taip, kaip guldoma ištikus šokui. Gali prireikti į veną infuzuoti angiotenzino II (jeigu jo yra) arba į ją švirkšti katecholaminų. Perindoprilį iš kraujo galima pašalinti hemodialize (žr. 4.4 skyrių). Jeigu atsiranda atspari bradikardija, būtinas širdies stimulatorius. Reikia nepertraukimai sekti gyvybinius požymius, elektrolitų ir kreatinino kiekį kraujo serume.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – AKF inhibitoriai, grynai, ATC kodas – C09A A04.

Veikimo mechanizmas

Perindoprilis yra fermento, kuris angiotenziną I verčia angiotenzinu II, inhibitorius. AKF, arba kinazė, yra egzopeptidazė, kuri ne tik angiotenziną I verčia kraujagysles sutraukiančia medžiaga angiotenzinu II, bet ir skaldo jas plečiančią medžiagą bradikininą į neveiklius heptapeptidus. AKF užslopinus, kraujo plazmoje sumažėja angiotenzino II kiekis ir dėl to padidėja renino aktyvumas (dėl neigiamojo grįžtamojo ryšio slopinimo) bei sumažėja aldosterono sekrecija. Kadangi AKF ardo bradikininą, todėl juos užslopinus lokaliai ir sisteminėje kraujotakoje padidėja kalikreino ir kininų sistemos tonusas (dėl to aktyvinama prostaglandinų sistema). Įmanoma, jog šie pokyčiai gali prisidėti prie AKF inhibitorių sukeltamam kraujospūdžio mažėjimui ir būti svarbūs tam tikro nepageidaujamo poveikio (pvz., kosulio) pasireiškimui.

Perindoprilis veikia per veiklą savo metabolitą perindoprilatą. Kiti metabolitai *in vitro* AKF neslopina.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Arterinė hipertenzija

Perindoprilis yra veiksmingas gydant lengvą, vidutinio sunkumo ar sunkią hipertenziją. Sistolinį ir diastolinį kraujospūdį medikamentas mažina ir stovint, ir gulint.

Perindoprilis mažina periferinių kraujagyslių pasipriešinimą ir dėl to kraujospūdį. Periferinė kraujotaka sustiprėja, tačiau poveikio širdžiai neatsiranda.

Inkstų kraujotaka paprastai sustiprėja, tačiau glomerulų filtracijos greitis dažniausiai nekinta.

Išgėrus vieną dozę, daugiausiai kraujospūdis sumažėja po 4 – 6 val. veiksmingas poveikis išsilaiko 24 val. Prieš kitos dozės vartojimą poveikis būna 87 - 100 % stipriausio poveikio.

Kraujospūdis pradeda mažėti greitai. Jeigu pacientas į preparatą reaguoja, kraujospūdis sunormalėja per mėnesį, tolesnio gydymo metu poveikis neišnyksta, tachifilaksija nepasireiškia.

Preparato vartojimą nutraukus, atoveiksmio reakcijos nebūna.

Perindoprilis mažina kairiojo skilvelio hipertrofiją.

Įrodyta, jog žmogui preparatas sukelia tokį poveikį: plečia kraujagysles, atnaujina stambiųjų arterijų elastingumą, mažina smulkiųjų kraujagyslių sienelės viduriniojo dangalo ir spindžio santykį.

Kartu su perindoprilium pradėjus vartoti tiazidinių diuretikų, pasireiškia adityvus sinergetinis poveikis, be to, mažėja pastarųjų preparatų sukeltos hipokalemijos pasireiškimo rizika.

Širdies nepakankamumas

PRESTARIUM 5 mg tabletės mažina širdies prieškrūvį ir pokrūvį, todėl lengvina širdies darbą.

Tyrimų metu širdies nepakankamumu sergantiems ligoniams preparatas sukėlė tokį poveikį:

- mažino spaudimą kairiajame ir dešiniajame širdies skilvelyje jų prisipildymo metu;
- mažino bendrą periferinį kraujagyslių pasipriešinimą;
- didino širdies išstumiamo kraujo tūrį, gerino širdies indeksą.

Lyginamųjų tyrimų metu pirma 2,5 mg PRESTARIUM dozė, palyginti su placebo doze, lengvu ar vidutinio sunkumo širdies nepakankamumu sergančių ligonių kraujospūdžio reikšmingai nemažino.

Stabili išeminė širdies liga

EUROPA buvo daugiacentris, tarptautinis, atsitiktinių parinkčių, dvigubai aklu būdu atliktas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuris tęsėsi 4 metus. Dvylika tūkstančių du šimtai aštuoniolika (12 218) pacientų, vyresnių kaip 18 metų, atsitiktinės parinkties būdu buvo suskirstyti į grupes, kurių vienoje buvo gydoma perindoprilio tert-butilaminu (atitinkančiu 10 mg perindoprilio arginino) (n=6110), o kitoje (n=6108) buvo skiriamas placebo. Tiriamieji sirgo išemine (koronarine) širdies liga be širdies nepakankamumo požymių. Iš viso 90 % pacientų anksčiau buvo persirgę miokardo infarktu ir (ar) jiems buvo atliktos revaskuliarizacijos procedūros. Daugumai pacientų tiriamasis vaistas buvo skiriamas kartu su įprastu gydymu trombocitų agregaciją mažinančiais vaistais, lipidų kiekį mažinančiais preparatais ir

beta adrenoblokatoriais. Pagrindiniai veiksmingumo kriterijai buvo kardiovaskulinis mirštamumas, nemirtinas miokardo infarktas ir (ar) širdies sustojimas, kuriam įvykus pacientai buvo sėkmingai atgaivinti. Gydant 8 mg perindoprilio tert-butilaminu (tai atitinka 10 mg perindoprilio arginino) vieną kartą per parą nustatytas pirminės vertinamosios baigties parametru reikšmingas absoliutus sumažėjimas 1,9 % (santykinė rizika sumažėjo 20 %, 95 %CI [9,4; 28,6] – $p < 0,001$). Palyginti su placebo grupe, pacientų, persirgusių miokardo infarktu ir (ar) po revaskuliarizacijos procedūrų, pirminės vertinamosios baigties parametru absoliutus sumažėjimas sudarė 2,2 %, atitinkamai santykinis rizikos sumažėjimas buvo 22,4 % (95 %CI [12,0; 31,6] – $p < 0,001$).

Vaikų populiacija

Perindoprilio saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų amžiaus, dar neištirti.

Atvirame, nelyginamojo klinikinio tyrimo metu 62 hipertenzija sergantys 2-15 metų vaikai, kurių glomerulų filtracijos greitis $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, buvo gydomi perindopriliumi vidutinėmis 0,07 mg/kg dozėmis. Dozė buvo parenkama individualiai pagal paciento savybes ir kraujospūdžio atsaką iki maksimalios 0,135 mg/kg dozės per parą.

59 pacientai pabaigė 3 mėnesių tyrimo laikotarpį ir 36 pacientai pabaigė pratęstą tyrimo laikotarpį, t.y. buvo stebimi bent 24 mėnesius (vidutinė tyrimo trukmė: 44 mėnesiai).

Nuo įtraukimo iki paskutinio įvertinimo sistolinis ir diastolinis kraujospūdis išliko stabilus pacientams, kurie iki tol buvo gydomi kitais kraujospūdį mažinančiais vaistiniais preparatais, ir sumažėjo anksčiau negydytiems pacientams.

Paskutinio įvertinimo metu daugiau kaip 75% vaikų sistolinis ir diastolinis kraujospūdis buvo žemesnis nei 95 procentilės.

Saugumo įvertinimas atitinka jau žinomus perindoprilio saugumo duomenis.

Dvigubo renino-angiotenzino-aldosterono sistemos (RAAS) nuslopavimo klinikinio tyrimo duomenys

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*“) ir VA NEPHRON-D (angl. „*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažeida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams.

Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiku, nes padidėjo nepageidaujama baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atveju skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje

taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Išgertas perindoprilis absorbuojamas greitai, didžiausia koncentracija kraujyje atsiranda po valandos. Perindoprilio pusinės eliminacijos kraujo plazmoje laikas yra 1 val.

Perindoprilis yra provaistas. 27 % išgertos dozės į kraujotaką patenka veiklaus metabolito perindoprilato pavidalu. Be perindoprilato, atsiranda dar penkių rūšių neveiklių metabolitų. Didžiausia perindoprilato koncentracija kraujo plazmoje atsiranda po 3 – 4 val.

Kadangi maistas mažina perindoprilio vartimą perindoprilatu, vadinasi, ir biologinį prieinamumą, todėl PRESTARIUM reikia gerti kartą per parą, prieš pusryčius.

Priklausomumas tarp perindoprilio dozės dydžio ir ekspozicijos kraujo plazmoje yra tiesinis.

Pasiskirstymas

Laisvo perindoprilato pasiskirstymo tūris yra maždaug 0,2 l/kg. Prie kraujo baltymų, daugiausiai angiotenziną konvertuojančių fermentų jungiasi 20 % perindoprilato, tačiau prisijungimas priklauso nuo koncentracijos dydžio.

Eliminacija

Perindoprilatas iš organizmo pašalinamas su šlapimu. Laisvo perindoprilato galutinės pusinės eliminacijos laikas yra 17 val., pusiausvyrinė koncentracija nusistovi per 4 paras.

Specialios pacientų grupės

Senyvų žmonių ir ligonių, sergančių inkstų ar širdies nepakankamumu, organizme perindoprilato eliminacija vyksta lėčiau, todėl inkstų funkcijos nepakankamumu sergantiems ligoniams dozę patariama nustatyti, atsižvelgiant į nepakankamumo sunkumą (kreatinino klirensą).

Dializės metu perindoprilio klirensas yra 70 ml/min.

Kepenų ciroze sergančių ligonių organizme perindoprilio kinetika yra kitokia: nepakitusio preparato klirensas kepenyse yra perpus mažesnis, tačiau perindoprilato kiekis nėra mažesnis, todėl dozės keisti nereikia (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ūminio toksinio poveikio tyrimų su žiurkėmis ir beždžionėmis metu enteriniu būdu vartojamo perindoprilio toksinio poveikio organas „taikiny“ buvo inkstai. Jiems medikamentas sukėlė laikiną pažeidimą.

Tyrimų *in vivo* bei *in vitro* metu mutageninio poveikio nepastebėta.

Poveikio dauginimosi funkcijai tyrimų metu žiurkėms, pelėms, triušiams ir beždžionėms embriotoksinio ar teratogeninio poveikio preparatas nedarė. Vis dėlto įrodyta, jog AKF inhibitoriai, vartojami vėlyvosios vaisiaus vystymosi fazės metu, gali daryti neigiamą poveikį vystymuisi. Dėl jo žiurkių ir triušių vaisius nugaišdavo arba atsirasdavo sklaidos trūkumų: pvz., inkstų pažeidimą, daugiau jauniklių nugaišdavo perinataliniu ir postnataliniu laikotarpiu. Žiurkių patinų ar patelių vaisingumui poveikio nebuvo.

Atliekant ilgalaikius tyrimus su žiurkėmis ir pelėmis, nebuvo pastebėta kancerogeniškumo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Laktozė monohidratas

Magnio stearatas

Maltodekstrinas

Hidrofobinis koloidinis silicio dioksidas

Karboksietilkrakmolo A natrio druska

Tabletės plėvelė

Glicerolis

Hipromeliozė

Vario chlorofilinas

Makrogolis 6000

Magnio stearatas

Titano dioksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Tablečių talpyklę laikyti sandarią, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Balta polipropileninė tablečių talpyklė su redukciniu takumo vožtuvu ir baltu, nepermatomu polietileniniu kamščiu, kuriame yra sausiklio gelio.

Dėžutė, kurioje yra 5, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 (2 talpyklės po 30), 84 (3 talpyklės po 28), 90 (3 talpyklės po 30), 100 (2 talpyklės po 50), 120 (4 talpyklės po 30) arba 500 (10 talpyklių po 50) tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

N5 – LT/1/05/0278/012
N10 - LT/1/05/0278/013
N14 - LT/1/05/0278/014
N20 - LT/1/05/0278/015
N28 - LT/1/05/0278/036
N30 - LT/1/05/0278/016
N50 - LT/1/05/0278/017
N60 - LT/1/05/0278/018
N84(3x28) - LT/1/05/0278/037
N90 - LT/1/05/0278/019
N100 - LT/1/05/0278/020
N120 - LT/1/05/0278/021
N500 - LT/1/05/0278/022

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2005 m. rugpjūčio 12 d.
Paskutinio perregistravimo data 2010 m. birželio 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2018 m. rugpjūčio 6 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>