

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Perivol 2,5 mg filmsko obložene tablete  
 Perivol 5 mg filmsko obložene tablete  
 Perivol 10 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

perindopriljev tosilat

- 2,5 mg Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1,704 mg perindoprila, kar ustreza 2,5 mg perindopriljevega tosilata, ki se *in situ* pretvori v natrijev perindoprilat. Pomožna snov z znanim učinkom: 35,981 mg laktoze monohidrata v eni tableti.
- 5 mg Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3,408 mg perindoprila, kar ustreza 5 mg perindopriljevega tosilata, ki se *in situ* pretvori v natrijev perindoprilat. Pomožna snov z znanim učinkom: 71,962 mg laktoze monohidrata v eni tableti.
- 10 mg Ena filmsko obložena tableta vsebuje 6,816 mg perindoprila, kar ustreza 10 mg perindopriljevega tosilata, ki se *in situ* pretvori v natrijev perindoprilat. Pomožna snov z znanim učinkom: 143,924 mg laktoze monohidrata v eni tableti.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

- 2,5 mg Bela, okrogla, bikonveksna, filmsko obložena tableta s premerom približno 5 mm, z vtisnjeno oznako »T« na eni strani in gladka na drugi.
- 5 mg Svetlo zelena, bikonveksna, filmsko obložena tableta v obliki kapsule, široka približno 4 mm in dolga približno 8 mm, z vtisnjeno oznako »T« na eni strani in gladka na drugi ter z razdelilnima zareza na obeh robovih. Tableta se lahko razdeli na enaka odmerka.
- 10 mg Zelena, okrogla, bikonveksna, filmsko obložena tableta s premerom približno 8 mm, z vtisnjenima oznakama »10« na eni strani in »T« na drugi.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Hipertenzija

Zdravljenje hipertenzije.

[jakosti 2,5 mg in 5 mg]

#### Popuščanje srca.

Zdravljenje simptomatskega popuščanja srca.

#### Stabilna koronarna arterijska bolezen

Zmanjševanje tveganja za srčne dogodke pri bolnikih z miokardnim infarktom in/ali revaskularizacijo v anamnezi.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Odmerek je treba prilagoditi posameznemu bolniku glede na njegove značilnosti (glejte poglavje 4.4) in odziv krvnega tlaka.

### Hipertenzija

Zdravilo Perivol se lahko uporablja v samostojnem zdravljenju ali v kombinaciji z drugimi skupinami antihipertenzivnih zdravil (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Priporočeni začetni odmerek je 5 mg enkrat na dan zjutraj.

Bolnikom z močno aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron (zlasti z renovaskularno hipertenzijo, izgubo soli in/ali hipovolemijo, dekompenzacijo srca ali hudo hipertenzijo) se lahko krvni tlak po prvem odmerku čezmerno zniža. Zanje se priporoča začetni odmerek 2,5 mg, uvedba zdravljenja pa mora potekati z zdravniškim spremljanjem.

Po enem mesecu zdravljenja se lahko odmerek poveča na 10 mg enkrat na dan.

Po uvedbi zdravljenja s perindoprilom se lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Verjetnejša je pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diuretiki. Pri takšnih bolnikih je zato potrebna previdnost, ker jim lahko primanjkuje tekočine in/ali soli.

Če je mogoče, je treba jemanje diuretika prekiniti 2 ali 3 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Perivol (glejte poglavje 4.4).

Pri hipertenzivnih bolnikih, ki jim diuretika ni mogoče ukiniti, je treba zdravljenje z zdravilom Perivol začeti z odmerkom 2,5 mg. Spremljati je treba delovanje ledvic in koncentracije kalija v serumu. Nadaljnje odmerjanje zdravila Perivol je treba prilagajati glede na odziv krvnega tlaka. Po potrebi se ponovno uvede zdravljenje z diuretiki.

Zdravljenje starejših oseb se začne z odmerkom 2,5 mg, ki se lahko po enem mesecu postopoma poveča na 5 mg in nato na 10 mg, če je potrebno, odvisno od delovanja ledvic (glejte spodnjo preglednico).

[jakosti 2,5 mg in 5 mg]

### Simptomatsko popuščanje srca

Priporoča se, da se zdravljenje s perindoprilom, po navadi povezano z diuretikom, ki ne varčuje s kalijem, in/ali digoksinom in/ali antagonistom adrenergičnih receptorjev beta, uvede s strogim zdravniškim spremljanjem s priporočenim začetnim odmerkom 2,5 mg zjutraj. Ta odmerek se lahko po dveh tednih poveča na 5 mg enkrat na dan, če ga bolnik prenaša. Prilagajanje odmerka mora temeljiti na kliničnem odzivu posameznega bolnika.

Pri bolnikih s hudim popuščanjem srca in pri drugih bolnikih, ki veljajo za zelo ogrožene (bolniki z okvaro ledvic in nagnjenostjo k neravnovesju elektrolitov ter bolniki, ki se sočasno zdravijo z diuretiki in/ali vazodilatatornimi učinkovinami), je treba zdravljenje začeti s skrbnim spremljanjem (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z velikim tveganjem za simptomatsko hipotenzijo, npr. bolniki s pomanjkanjem soli, s hiponatriemijo ali brez nje, bolniki s hipovolemijo ali tisti, ki se intenzivno zdravijo z diuretiki, je treba tovrstno stanje odpraviti, če je mogoče, pred zdravljenjem z zdravilom Perivol. Pred zdravljenjem z zdravilom Perivol in med njim je treba pozorno spremljati krvni tlak, delovanje ledvic in koncentracije kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

### Stabilna koronarna arterijska bolezen

Zdravilo Perivol se uvede v odmerku 5 mg enkrat na dan, ki se po dveh tednih poveča na 10 mg enkrat na dan, odvisno od delovanja ledvic in od tega, ali bolnik dobro prenaša odmerek 5 mg.

#### Posebne skupine bolnikov

Starejše osebe en teden jemljejo odmerek 2,5 mg enkrat na dan in naslednji teden 5 mg enkrat na dan, nato se odmerek poveča na največ 10 mg enkrat na dan, odvisno od delovanja ledvic (glejte preglednico 1, »Prilagajanje odmerka za bolnike z okvaro ledvic«). Odmerek se sme povečati samo, če bolnik dobro prenaša prejšnji, manjši odmerek.

#### Okvara ledvic

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic mora temeljiti na očistku kreatinina, kot je prikazano v preglednici 1.

Preglednica 1: Prilagajanje odmerka za bolnike z okvaro ledvic

Očistek kreatinina (ml/min)	Priporočeni odmerek
$Cl_{CR} \geq 60$	5 mg na dan
$30 < Cl_{CR} < 60$	2,5 mg na dan
$15 < Cl_{CR} < 30$	2,5 mg na dan vsak drugi dan
<b>Bolniki na hemodializi *</b>	
$Cl_{CR} < 15$	2,5 mg na dan dialize

\*Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

Bolniki, ki se zdravijo s hemodializo, morajo vzeti odmerek po dializi.

#### Okvara jeter

Bolnikom z okvaro jeter ni treba prilagajati odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### Pediatrična populacija

**Varnost in učinkovitost perindopрила pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.**

#### Način uporabe

Priporoča se jemanje zdravila Perivol enkrat na dan zjutraj pred obrokom.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali kateri koli drug zaviralec ACE,
- angioedem, povezan s predhodnim jemanjem zaviralcev ACE, v anamnezi,
- prirojen ali idiopatski angioedem,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- sočasna uporaba zdravila Perivol in zdravil, ki vsebujejo aliskiren je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Stabilna koronarna arterijska bolezen

Če bolnik v prvem mesecu zdravljenja s perindoprilom doživi epizodo nestabilne angine pectoris (hujšo ali ne), je treba pred nadaljevanjem zdravljenja natančno oceniti razmerje med koristjo in tveganjem.

### Hipotenzija

Zaviralci ACE lahko povzročijo padec krvnega tlaka. Simptomatska hipotenzija je redka pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov, verjetnejša pa pri tistih s hipovolemijo, na primer zaradi zdravljenja z diuretiki, omejitve soli v prehrani, dialize, diareje ali bruhanja, ali pri bolnikih s hudo reninsko odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Pri bolnikih s simptomatskim popuščanjem srca (s pridruženo okvaro ledvic ali brez nje) so opazili simptomatsko hipotenzijo. Najverjetnejša je pri tistih bolnikih, ki imajo hujše stopnje popuščanja srca, kar se izraža z jemanjem velikih odmerkov diuretikov zanke, hiponatriemijo ali okvaro ledvic. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za simptomatsko hipotenzijo je treba natančno spremljati uvedbo zdravljenja in prilagajanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Podobni pomisleki veljajo tudi za bolnike z ishemično boleznijo srca ali možgansko-žilnimi boleznimi, pri katerih bi lahko preveliko znižanje krvnega tlaka povzročilo miokardni infarkt ali možgansko-žilni insult.

Če nastopi hipotenzija, je treba bolnika položiti na hrbet. Po potrebi naj dobi intravensko infuzijo 9 mg/ml raztopine natrijevega klorida (0,9 %). Prehoden hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljnje odmerjanje. Ko se po povečanju volumna plazme krvni tlak zviša, je navadno mogoče nadaljevati zdravljenje brez zapletov.

Pri nekaterih bolnikih s kongestivnim popuščanjem srca, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, lahko perindopril dodatno zniža sistemski krvni tlak. Ta učinek je pričakovan in po navadi ni razlog za prenehanje zdravljenja. Če hipotenzija postane simptomatska, bo morda treba zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje z zdravilom Perivol.

### Stenoza aorte ali mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija

Zdravilo Perivol je treba, tako kot druge zaviralce ACE, previdno dajati bolnikom s stenozo mitralne zaklopke in obstrukcijo iztoka iz levega prekata, na primer aortno stenozo ali hipertrofično kardiomiopatijo.

### Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min) je treba začetni odmerek perindoprila prilagajati glede na bolnikov očistek kreatinina (glejte poglavje 4.2) in nato glede na bolnikov odziv na zdravljenje. Rutinsko spremljanje koncentracije kalija in kreatinina je del običajne medicinske prakse pri takšnih bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s simptomatskim popuščanjem srca lahko hipotenzija po uvedbi zdravljenja z zaviralci ACE še dodatno poslabša delovanje ledvic. Pri teh bolnikih so poročali o akutni odpovedi ledvic, ki je bila po navadi reverzibilna.

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko stenozo ledvičnih arterij ali stenozo arterije ene same delujoče ledvice se med zdravljenjem z zaviralcem ACE lahko poveča vsebnost sečnine v krvi in kreatinina v serumu; učinek je po koncu zdravljenja po navadi reverzibilen. Ta učinek je še posebej verjeten pri bolnikih z nezadostnim delovanjem ledvic. Bolniki z renovaskularno hipertenzijo imajo povečano tveganje za hudo hipotenzijo in insuficienco ledvic. Ti bolniki se morajo začeti zdraviti s strogim zdravniškim spremljanjem, z majhnimi odmerki in ob previdnem prilagajanju odmerkov. Ker lahko zdravljenje z diuretiki prispeva k naštetemu, jih je treba ukiniti in spremljati delovanje ledvic v prvih tednih zdravljenja z zdravilom Perivol.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez očitne že obstoječe ledvične žilne bolezni so se povečale koncentracije sečnine v krvi in kreatinina v serumu, po navadi blago in prehodno, zlasti ko so jemali perindopril sočasno z diuretikom. Tveganje je večje pri bolnikih, ki že imajo okvaro ledvic. Morda bodo morali jemati manjši odmerek diuretika ali zdravila Perivol ali prenehati uporabljati eno od zdravil.

### Bolniki, ki se zdravijo s hemodializo

Pri bolnikih, ki so prestajali dializo z visokopretočnimi membranami in sočasno jemali zaviralec ACE, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri teh bolnikih bo morda treba uporabiti drugo vrsto dializne membrane ali antihipertenzivno zdravilo iz druge skupine.

#### Presaditev ledvice

Z zdravljenjem s perindoprilom pri bolnikih, ki so jim pred kratkim presadili ledvico, ni izkušenj.

#### Preobčutljivost/angioedem

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika ter glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.8). Pojavi se lahko kadar koli med zdravljenjem. V teh primerih je treba perindopril takoj ukiniti in bolnika ustrezno spremljati vse do popolnega izginotja simptomov. V primerih, ko je bila oteklina omejena na obraz in ustnice, se je stanje po navadi popravilo brez zdravljenja, čeprav so se antihistaminiki izkazali za koristne pri odpravljanju simptomov.

Angioedem, povezan z edemom grla, je lahko smrten. Kadar zajame jezik, glotis ali grlo in grozi zapora dihalnih poti, je potrebno takojšnje urgentno zdravljenje, ki lahko vključuje dajanje adrenalina in/ali ohranjanje odprtih dihalnih poti. Bolnika je potrebno spremljati, dokler bolezenski znaki popolnoma in trajno ne prenehajo.

Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi angioedem, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE, je lahko tveganje za nastanek angioedema med uporabo zaviralcev ACE večje (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, so v redkih primerih poročali o pojavu intestinalnega angioedema. Ti bolniki so imeli bolečine v trebuhu (z navzeo ali bruhanjem ali brez); v nekaterih primerih niso imeli predhodnega angioedema obraza, vrednosti C-1 esteraze pa so bile normalne. Angioedem so diagnosticirali z uporabo CT-slikanja trebušne votline, ultrazvoka ali pri kirurškem posegu, simptomi pa so prenehali po ukinitvi zaviralca ACE. Intestinalni angioedem je treba vključiti v diferencialno diagnozo pri bolnikih z bolečinami v trebuhu, ki jemljejo zaviralce ACE.

#### *Sočasna uporaba zaviralcev mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)*

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus), lahko obstaja povečano tveganje za angioedem (npr. otekanje dihalnih poti ali jezika, z oteženim dihanjem ali brez) (glejte poglavje 4.5).

#### Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (aferezo LDL)

Pri bolnikih, ki med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstran-sulfatom dobivajo zaviralce ACE, se redko pojavijo življenjsko nevarne anafilaktoidne reakcije. Preprečili so jih tako, da so pred vsako aferezo začasno prekinili zdravljenje z zaviralcem ACE.

#### Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo

Bolniki, ki so med desenzibilizacijskim zdravljenjem (na primer s strupom kožekrilcev reda Hymenoptera) dobivali zaviralce ACE, so imeli anafilaktoidne reakcije. Pri njih so tovrstne reakcije preprečili z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE, vendar so se pri nehoteni ponovni izpostavljenosti spet pojavile.

#### Okvara jeter

V redkih primerih so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se je začel s holestatsko zlatenico in napredoval v fulminantno nekrozo jeter ter (včasih) povzročil smrt. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Pri bolnikih, ki dobivajo zaviralce ACE, pri katerih se razvije zlatenica ali se izrazito poveča koncentracija jetrnih encimov, je treba zdravljenje z zaviralci ACE prekiniti in bolnike ustrezno zdravniško spremljati (glejte poglavje 4.8).

#### Nevtropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, anemija

Pri bolnikih, ki so dobivali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih dejavnikov, ki bi lahko

povzročili zaplete, se nevtropenija redko pojavi. Perindopril je treba uporabljati zelo previdno pri bolnikih s kolagensko žilno boleznijo, pri sočasnem zdravljenju z imunosupresivi, zdravljenju z alopurinolom ali prokainamidom ali pri kombinaciji teh dejavnikov, ki povzročajo zaplete, še zlasti, če bolniki že imajo okvaro ledvic. Pri nekaterih od teh bolnikov so se razvile resne okužbe, ki se pri posameznikih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če se perindopril uporablja pri teh bolnikih, se priporoča občasno spremljanje števila levkocitov, bolnikom pa je treba svetovati, naj zdravnika obvestijo o kakršnih koli znakih okužbe (npr. vnetje grla, povišana telesna temperatura).

### Rasa

Zaviralci ACE pogosteje povzročajo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras.

Kot velja za preostale zaviralce ACE, lahko perindopril manj učinkovito znižuje krvni tlak pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras, kar je lahko posledica večje prevalence stanj z majhno vrednostjo renina pri temnopoltih bolnikih s hipertenzijo.

### Kašelj

Pri uporabi zaviralcev ACE so poročali o pojavu kašlja. Zanj je značilno, da je neproduktiven, trdovraten in izgine po prekinitvi zdravljenja. Pri diferencialni diagnozi kašlja je treba upoštevati kašelj, ki ga izzovejo zaviralci ACE.

### Kirurški poseg/anestezija

Pri bolnikih, ki prestajajo večje kirurške posege, ali med anestezijo z učinkovinami, ki povzročajo hipotenzijo, lahko perindopril po kompenzacijskem izločanju renina sekundarno prepreči nastajanje angiotenzina II. Zdravljenje je treba prekiniti en dan pred kirurškim posegom. Če se pojavi hipotenzija in je videti, da jo povzroča opisani mehanizem, jo je mogoče odpraviti s povečanjem volumna.

### Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so opažali povečanje koncentracije kalija v serumu. Med dejavniki tveganja za nastanek hiperkaliemije so insuficienca ledvic, poslabšano delovanje ledvic, starost (> 70 let), sladkorna bolezen, hipoaldosteronizem, vmesni dogodki, zlasti dehidracija, akutna dekompenzacija srca, metabolična acidoza in sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolaktona, eplerenona, triamterena ali amilorida), nadomestkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ter bolniki, ki uporabljajo druga zdravila, povezana s povečanjem koncentracije kalija v serumu (na primer heparin, kotrimoksazol, imenovan tudi trimetoprim/sulfametoksazol). Nadomestki kalija, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, in nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo pomembna povečanja koncentracije kalija v serumu, zlasti pri bolnikih z okvaro ledvic. Hiperkaliemija lahko povzroči resne, včasih smrtne, aritmije. Če se sočasna uporaba naštetih zdravil izkaže za primerno, se pri uporabi priporočata previdnost in redno spremljanje koncentracije kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

### Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni ali insulinom, je treba v prvem mesecu zdravljenja z zaviralcem ACE skrbno spremljati koncentracijo glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5).

### Litij

Sočasna uporaba litija in perindopriila se v splošnem ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

### Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Kombinacija perindopriila in diuretikov, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, se v splošnem ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

### Nosečnost

Zdravljenje z zaviralci ACE se ne sme uvesti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE

nujno. Ob potrjeni nosečnosti, je treba nemudoma prekiniti zdravljenje z zaviralci ACE in po potrebi uvesti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

#### Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

#### Pomožne snovi

Zaradi prisotnosti laktoze bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Diuretiki

Bolnikom, ki jemljejo diuretike, zlasti če imajo hipovolemijo in/ali pomanjkanje soli, se lahko preveč zniža krvni tlak po uvedbi zdravljenja z zaviralcem ACE. Možnost hipotenzivnih učinkov se lahko zmanjša z ukinitvijo diuretika ali s povečanjem volumna ali vnosa soli še pred uvedbo zdravljenja z majhnimi in postopoma naraščajočimi odmerki perindoprila.

#### Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Čeprav koncentracija kalija v serumu po navadi ostaja znotraj normalnega razpona, se lahko pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo perindopril, pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), kalijeve dodatki ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko vodijo do pomembnega povečanja koncentracije kalija v serumu. Kombinacija perindoprila z naštetimi zdravili se zato ne priporoča (glejte poglavje 4.4). Če je sočasno jemanje indicirano zaradi dokazane hipokaliemije, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati koncentracijo kalija v serumu.

#### Litij

Med sočasno uporabo litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracij litija v serumu in toksičnih učinkih. Sočasno jemanje tiazidnih diuretikov lahko poveča tveganje za litijeve toksične učinke in še dodatno poveča tveganje za toksičnost, ki je posledica sočasnega jemanja litija in zaviralca ACE. Sočasna uporaba perindoprila in litija se odsvetuje, če pa je zdravljenje s kombinacijo nujno, je treba med zdravljenjem natančno spremljati koncentracije litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

#### Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs-“Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs”), vključno z acetilsalicilno kislino $\geq 3$ g na dan

Ob sočasni uporabi zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil (npr. acetilsalicilne kisline v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralcev COX-2 in neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil) se antihipertenzivni učinek lahko zmanjša. Sočasna uporaba zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko vodi do povečanega tveganja za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne odpovedi ledvic, ter do povečanja koncentracije kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodnim oslABLjenim delovanjem ledvic. To kombinacijo je treba uporabljati previdno, zlasti pri starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani. Po začetku sočasnega zdravljenja in občasno med njim je treba spremljati delovanje ledvic.

#### Antihipertenzivi in vazodilatatorji

Sočasno jemanje teh zdravilnih učinkovin lahko poveča hipotenzivni učinek perindoprila. Sočasna uporaba z nitroglicerinom ali drugimi nitrati ali vazodilatatorji lahko dodatno zniža krvni tlak.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

#### Racekadotril

Znano je, da lahko zaviralci ACE (npr. perindopril) povzročijo angioedem. To tveganje je lahko povečano ob sočasnem jemanju racekadotrila (zdravila za zdravljenje akutne diareje).

#### Zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce mTOR, lahko obstaja povečano tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.4).

#### Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), lahko obstaja povečano tveganje za hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4).

#### Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni

Epidemiološke študije so pokazale, da lahko sočasno jemanje zaviralcev ACE in zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (insulinov, peroralnih hipoglikemikov) poveča zmanjševanje koncentracije glukoze v krvi, s tveganjem za hipoglikemijo. Videti je bilo, da je ta pojav verjetnejši v prvih tednih kombiniranega zdravljenja in pri bolnikih z okvaro ledvic.

#### Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki

Sočasna uporaba zaviralcev ACE ter nekaterih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov lahko dodatno zniža krvni tlak (glejte poglavje 4.4).

#### Simpatikomimetiki

Simpatomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.

#### Acetilsalicilna kislina, trombolitiki, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in nitrati

Perindopril se lahko sočasno uporablja z acetilsalicilno kislino (kadar se uporablja kot trombolitik), trombolitiki, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in/ali nitrati.

#### Zlato

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z injekcijami zlata (natrijev aurotiomalat) in zaviralci ACE, kot je perindopril, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo zardevanje obraza, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).  
Uporaba zaviralcev ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti, je treba nemudoma prekiniti zdravljenje z zaviralci ACE in po potrebi uvesti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznelo okostenjevanje lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

Če je bil plod izpostavljen zaviralcu ACE od drugega trimesečja dalje, se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so se zdravile z zaviralci ACE, je treba skrbno spremljati, ker obstaja možnost za pojav hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### Dojenje

Podatkov o uporabi zdravila Perivol med dojenjem ni na voljo, zato uporaba zdravila Perivol med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem. To še posebej velja v času dojenja novorojenčkov ali nedonošenčkov.

#### Plodnost

Veliki odmerki perindoprila lahko zmanjšajo plodnost podganjih samcev. Učinki perindoprila na plodnost pri ljudeh niso znani (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Perindopril nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, vendar pa se pri nekaterih bolnikih lahko pojavijo posamezne reakcije, povezane z nizkim krvnim tlakom, zlasti na začetku zdravljenja ali v kombinaciji z drugim antihipertenzivom.

Posledično se lahko zmanjša bolnikova sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

### **4.8 Neželene učinki**

Med zdravljenjem s perindoprilom so opazili neželene učinke, ki so v nadaljevanju razvrščeni v naslednje kategorije pogostosti:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

#### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redko so opazili zmanjšanje koncentracije hemoglobina in hematokrita, trombocitopenijo, levkopenijo ali nevtropenijo ter primere agranulocitoze ali pancitopenije. Pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem glukoza-6-fosfatne dehidrogenaze so zelo redko poročali o hemolitični anemiji (glejte poglavje 4.4).

#### Presnovne in prehranske motnje

Neznana: hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

#### Psihiatrične motnje

Občasni: motnje razpoloženja ali spanja

#### Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, omotičnost, vrtoglavica, parestezije

Zelo redki: zmedenost

#### Očesne bolezni

Pogosti: motnja vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Pogosti: tinitus

Srčne bolezni

Zelo redki: aritmija, angina pectoris in miokardni infarkt, morda sekundarno po čezmerni hipotenziji pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4)

Žilne bolezni

Pogosti: hipotenzija in z njo povezani učinki

Zelo redki: možganska kap, verjetno sekundarno po čezmerni hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4)

Neznana: vaskulitis

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: kašelj, dispneja

Občasni: bronhospazem

Zelo redki: eozinofilna pljučnica, rinitis

Bolezni prebavil

Pogosti: navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu, disgevizija, dispepsija, diareja, zaprtost

Občasni: suha usta

Zelo redki: pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki: hepatitis, citolitični ali holestatski (glejte poglavje 4.4)

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: izpuščaj, pruritus

Občasni: angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali grla, koprivnica (glejte poglavje 4.4)

Redki: poslabšanje psoriaze

Zelo redki: multiformni eritem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mišični krči

Bolezni sečil

Občasni: insuficienca ledvic

Zelo redki: akutna odpoved ledvic

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: impotenca

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenija

Občasni: znojenje

Preiskave

Lahko pride do povečanja vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v plazmi ter hiperkaliemije, ki je reverzibilna po prekinitvi zdravljenja, zlasti pri bolnikih z insuficienco ledvic, hudim popuščanjem srca in renovaskularno hipertenzijo. Redko so poročali o povečanju vrednosti jetrnih encimov in bilirubina v serumu.

Klinična preskušanja

Med randomiziranim obdobjem študije EUROPA so zbirali samo poročila o resnih neželenih učinkih. Doživelo jih je malo bolnikov: 16 (0,3 %) od 6122 bolnikov, ki so jemali perindopril in 12 (0,2 %) od

6107 bolnikov, ki so jemali placebo. V skupini s perindoprilom so opazili hipotenzijo pri 6 bolnikih, angioedem pri 3 in nenaden zastoj srca pri 1 bolniku. Med tistimi, ki so dobivali perindopril, je v primerjavi s placebom več bolnikov prekinilo zdravljenje zaradi kašlja, hipotenzije ali drugačnega neprenašanja: 6,0 % (n = 366) v primerjavi z 2,1 % (n = 129).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju zdravila pri ljudeh so na voljo samo omejeni podatki. Simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev ACE lahko vključujejo hipotenzijo, cirkulacijski šok, neravnovesje elektrolitov, odpoved ledvic, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotico, anksioznost in kašelj.

Priporočeno zdravljenje za preveliko odmerjanje zdravila je intravenska infuzija raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v položaj za šok. Premislite tudi o zdravljenju z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenskim dajanjem kateholaminov, če je na voljo. Perindopril se lahko odstrani iz splošnega krvnega obtoka s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z bradikardijo, ki se ne odziva na zdravljenje, je indicirana uporaba srčnega spodbujevalnika. Stalno je treba spremljati življenjske znake ter koncentracije elektrolitov in kreatinina v serumu.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C09AA04

Mehanizem delovanja

Perindopril je zaviralec angiotenzin-konvertaze, encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II. Angiotenzin-konvertaza ali kinaza je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktor angiotenzin II, pa tudi razgradnjo vazodilatatorja bradikinin v neaktiven heptapeptid. Zaviranje angiotenzin-konvertaze povzroči zmanjšanje vrednosti angiotenzina II v plazmi, s čimer poveča aktivnost renina v plazmi (z zaviranjem negativnega povratnega učinka sproščanja renina) in zmanjšuje izločanje aldosterona. Ker angiotenzin-konvertaza inaktivira bradikinin, njeno zaviranje privede tudi do povečane aktivnosti kalikreinsko-kininskega sistema v krvnem obtoku in lokalno (in s tem tudi do aktivacije prostaglandinskega sistema). Možno je, da ta mehanizem prispeva k antihipertenzivnemu učinku zaviralcev ACE in da je delno odgovoren za nekatere njihove neželene učinke, na primer kašelj.

Perindopril deluje prek svojega aktivnega presnovka, perindoprilata. Drugi presnovki perindopрила ne zavirajo aktivnosti angiotenzin-konvertaze *in vitro*.

Klinična učinkovitost in varnost

### Hipertenzija

Perindopril deluje pri bolnikih z vsemi stopnjami hipertenzije: blago, zmerno in hudo. Znižata se sistolični in diastolični krvni tlak, leže in stoje.

Perindopril zmanjšuje periferni žilni upor, čemur sledi znižanje krvnega tlaka. Posledično se poveča periferni krvni pretok, ne da bi to vplivalo na srčno frekvenco.

Ledvični krvni pretok se praviloma poveča, medtem ko stopnja glomerulne filtracije navadno ostaja nespremenjena.

Antihipertenzivni učinek je največji 4 do 6 ur po posameznem odmerku in traja najmanj 24 ur. Najmanjši učinek predstavlja približno 87 do 100 % največjega učinka.

Znižanje krvnega tlaka nastopi hitro. Pri bolnikih, ki se odzivajo, je normalizacija dosežena v enem mesecu in se ohranja brez pojava tahifilaksije.

Po ukinitvi zdravila ne nastopi povratni učinek.

Perindopril zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Dokazali so, da perindopril pri ljudeh deluje vazodilatacijsko. Izboljšuje prožnost velikih arterij in zmanjšuje razmerje med medijo in svetlino v malih arterijah.

Pri dodatnem zdravljenju s tiazidnim diuretikom se učinka zdravil sinergistično seštevata. Kombinacija zaviralca ACE in tiazidnega diuretika tudi zmanjšuje tveganje za pojav hipokaliemije kot posledice zdravljenja z diuretiki.

### Popuščanje srca

Perindopril z zmanjšanjem predobremenitve in poobremenitve zmanjša obremenitev srca.

Študije pri bolnikih s popuščanjem srca so pokazale:

- znižanje polnilnih tlakov levega in desnega prekata;
- zmanjšanje skupnega perifernega žilnega upora;
- povečanje minutnega volumna in izboljšanje srčnega indeksa.

V primerjalnih študijah prvi odmerek 2,5 mg argininijevega perindoprilata, ki so ga dobili bolniki z blagim do zmernim popuščanjem srca, ni bil povezan s pomembnim znižanjem krvnega tlaka v primerjavi s placebom.

### Bolniki s stabilno koronarno arterijsko boleznijo

Študija EUROPA je bila multicentrično, mednarodno, randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano klinično preskušanje, ki je trajalo 4 leta.

Naključno so razvrstili 12218 bolnikov, starejših od 18 let, ki so jemali terc-butilaminijev perindoprilat v odmerku 8 mg (kar ustreza 10 mg perindoprilijevega tosilata) (n = 6110) ali placebo (n = 6108).

Preučevani bolniki so imeli koronarno arterijsko bolezen brez opaženih kliničnih znakov popuščanja srca. Skupno je 90 % bolnikov imelo miokardni infarkt in/ali revaskularizacijo koronarnih arterij v anamnezi. Večina bolnikov je dobivala preučevano zdravilo poleg konvencionalnega zdravljenja, ki je

vključevalo zaviralce agregacije trombocitov, zdravila za zmanjševanje koncentracije lipidov in antagonist adrenergičnih receptorjev beta.

Glavno merilo učinkovitosti je bil sestavljeni rezultat s srčno-žilno umrljivostjo, miokardnim infarktom brez smrtnega izida in/ali srčnim zastojem z uspešnim oživljanjem. Zdravljenje s terc-butilaminijevim perindoprilatom v odmerku 8 mg (kar ustreza 10 mg perindoprilijevega tosilata) enkrat na dan je pomembno absolutno zmanjšalo primarni cilj študije za 1,9 % (zmanjšanje sorazmernega tveganja za 20 %, 95-odstotni interval zaupanja 9,4 do 28,6;  $p < 0,001$ ).

Pri bolnikih z miokardnim infarktom in/ali revaskularizacijo v anamnezi so opazili absolutno zmanjšanje za 2,2 %, kar ustreza 22,4-odstotnemu zmanjšanju sorazmernega tveganja za primarni cilj študije (95-odstotni interval zaupanja 12,0 do 31,6;  $p < 0,001$ ) v primerjavi s placebom.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagonist receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonist receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

### Pediatrična populacija

**Varnost in učinkovitost perindoprila pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.**

V odprti, neprimerjalni klinični študiji, kjer je bilo vključenih 62 otrok z arterijsko hipertenzijo, starih od 2 do 15 let, s hitrostjo glomerulne filtracije  $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , so bolniki prejeli perindopril v povprečnem odmerku 0,07 mg/kg. Odmerek je bil individualno prilagojen glede na profil bolnika in odziv krvnega tlaka do največjega dovoljenega odmerka 0,135 mg/kg/dan.

59 bolnikov je zaključilo obdobje 3-mesečnega zdravljenja, 36 bolnikov pa je zaključilo podaljšano obdobje študije, tj. bolnike so spremljali najmanj 24 mesecev (povprečen čas študije: 44 mesecev). Sistolični in diastolični krvni tlak je ostal stabilen od vključitve v raziskavo do zadnje ocene pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, in se je znižal pri novoodkritih bolnikih.

Več kot 75 % otrok je imelo ob zadnji oceni sistolični in diastolični krvni tlak nižji od 95. percentila. Varnost je bila skladna z znanim varnostnim profilom perindoprila.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Po peroralnem jemanju se perindopril absorbira hitro in doseže največjo koncentracijo v 1 uri. Razpolovni čas perindoprila v plazmi je 1 ura.

Perindopril je predzdravilo. Sedemindvajset odstotkov zaužitega odmerka perindoprila vstopi v krvni obtok v obliki aktivnega presnovka perindoprilata. Poleg aktivnega perindoprilata perindopril tvori še pet presnovkov, ki so vsi neaktivni. Perindoprilat doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3 do 4 urah.

Ker uživanje hrane zmanjšuje pretvorbo v perindoprilat in zato tudi biološko uporabnost, morajo bolniki jemati argininijev perindoprilat peroralno v enem odmerku na dan, zjutraj pred obrokom.

Dokazali so linearno razmerje med odmerkom perindoprila in izpostavljenostjo v plazmi.

#### Porazdelitev

Volumen porazdelitve je pri nevezanem perindoprilatu približno 0,2 l/kg. Vezava perindoprilata na beljakovine v plazmi je 20-odstotna, večinoma na angiotenzin-konvertazo, ampak je odvisna od koncentracije.

#### Izločanje

Perindoprilat se iz telesa izloča z urinom. Končni razpolovni čas nevezane frakcije je približno 17 ur, stanje dinamičnega ravnovesja pa je doseženo v 4 dneh.

Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših in bolnikih s popuščanjem srca ali z odpovedjo ledvic. Pri bolnikih z insuficienco ledvic je zaželeno prilagajanje odmerka glede na stopnjo okvare (očistek kreatinina).

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

Farmakokinetika perindoprila je pri bolnikih s cirozo jeter spremenjena: jetrni očistek izhodiščne molekule se zmanjša za polovico. Vendar pa se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, zato odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah o kronični peroralni toksičnosti pri podganah in opicah so bile tarčni organ ledvice, kjer so opazili reverzibilne poškodbe.

V študijah *in vivo* ter *in vitro* niso opažali mutagenosti.

Študije toksičnih učinkov na sposobnost razmnoževanja pri podganah, miših, kuncih in opicah niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar so za razred zaviralcev ACE dokazali, da povzročajo neželene učinke na poznejši razvoj plodu, ki so povzročili njegovo odmrtnje ali prirojene napake pri glodavcih in kuncih; opažali so poškodbe ledvic ter povečano obporodno in poporodno umrljivost.

V dolgoročnih študijah pri podganah in miših niso opažali nikakršne kancerogenosti.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### *Jedro tablete*

laktoza monohidrat

koruzni škrob

natrijev hidrogenkarbonat

predgelirani koruzni škrob  
povidon K30  
magnezijev stearat

*Filmska obloga*

delno hidroliziran polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350  
smukec

5-miligramske in 10-miligramske tablete vsebujejo tudi:

indigotin (E132)  
briljantno modro FCF (E133)  
rumeni železov oksid (E172)  
kinolinsko rumeno (E104)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

28 mesecev

Zdravilo porabite v 100 dneh po odprtju vsebnika.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

5 mg - Vsebniki iz belega neprosojnega polipropilena z zamaškom iz belega neprosojnega polietilena, vstavljenim sušilom in omejevalnikom pretoka, ki omogoča evidentiranje odprtja, ki vsebujejo po 10, 30, 60, 90, 90 (3 x 30), 100 ali 120 (2 x 60) filmsko obloženih tablet.

2,5 mg in 10 mg - Vsebniki iz belega neprosojnega polipropilena z zamaškom iz belega neprosojnega polietilena, vstavljenim sušilom in omejevalnikom pretoka, ki omogoča evidentiranje odprtja, ki vsebujejo po 30, 60, 90, 90 (3 x 30), 100 ali 120 (2 x 60) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih navodil za odstranjevanje.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite skladno z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET  
Z ZDRAVILOM**

H/13/01249/001-019

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET  
Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 01. 07. 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 13. 12. 2017

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

16. 02. 2018