

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

COVEREX 4 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Terc-butilaminijev perindoprilat.

Ena tableta vsebuje 3,338 mg perindoprila, kar ustreza 4 mg terc-butilaminijevega perindoprilata.

Pomožna snov: laktoza monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Bela, paličasta tableta z zarezo na obeh robovih. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija

Zdravljenje hipertenzije.

Srčno popuščanje

Zdravljenje simptomatičnega srčnega popuščanja.

Stabilna koronarna arterijska bolezen

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

COVEREX je priporočljivo jemati enkrat na dan, zjutraj pred obrokom.

Odmerek individualno prilagodite bolnikovemu profilu (glejte poglavje 4.4) in odzivu krvnega tlaka.

Hipertenzija

COVEREX lahko predpisujete v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi razredi antihipertenzivnih zdravilj.

Priporočeni začetni odmerek je 4 mg enkrat na dan, in sicer zjutraj.

Bolnikom z močno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sistemom (zlasti z renovaskularno hipertenzijo, izgubo soli ali hipovolemijo ali obema, dekompenzacijo srca ali hudo hipertenzijo) se lahko preveč zniža krvni tlak po prvem odmerku. Zanje sta priporočena začetni odmerek 2 mg in uvedba zdravljenja pod zdravniškim nadzorom.

Po enem mesecu zdravljenja lahko odmerek povečate na 8 mg enkrat na dan.

Ob uvedbi zdravljenja z zdravilom COVEREX se lahko pojavi simptomatična hipotenzija. Verjetnejša je pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diuretiki. Priporočljiva je previdnost, saj imajo

lahko tovrstni bolniki hipovolemijo, izgubo soli ali oboje.

Če je mogoče, diuretik ukinite 2 do 3 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom COVEREX (glejte poglavje 4.4).

Bolnikom s hipertenzijo, pri katerih diuretika ne morete ukiniti, zdravljenje z zdravilom COVEREX uvedite z odmerkom 2 mg. Spremljati morate delovanje ledvic in vrednost kalija v serumu. Nadaljnje odmerjanje zdravila COVEREX prilagajajte glede na odziv krvnega tlaka. Če je potrebno, lahko ponovno uvedete zdravljenje z diuretiki.

Starejšim bolnikom uvedite zdravljenje z odmerkom 2 mg, ki ga lahko postopoma povečujete na 4 mg po enem mesecu in nato na 8 mg, če je potrebno, odvisno od delovanja ledvic (glejte spodnjo preglednico).

Simptomatično srčno popuščanje

COVEREX je priporočljivo uvajati pod strogim zdravniškim nadzorom in v priporočenem začetnem odmerku 2 mg zjutraj, in sicer običajno ob diuretik, ki ne zadržuje kalija, digoksinu, zaviralcu receptorjev beta ali vseh. Ta odmerek lahko po dveh tednih povečate, na 4 mg enkrat na dan, če bolnik to prenaša. Prilagajanje odmerka mora temeljiti na kliničnem odzivu posameznega bolnika.

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem in pri drugih zelo rizičnih skupinah (bolniki z ledvično okvaro in nagnjenostjo k motnjam ravnovesja elektrolitov; bolnikom, ki se sočasno zdravijo z diuretikom, vazodilatatorjem ali obema) mora uvedba zdravljenja potekati pod skrbnim nadzorom (glejte poglavje 4.4).

Bolnikom z velikim tveganjem za simptomatično hipotenzijo, kot so tisti z izgubo soli s hiponatriemijo ali brez nje, hipovolemijo ali ki prejemajo intenzivno diuretično terapijo, morate tovrstna stanja odpraviti pred zdravljenjem z zdravilom COVEREX, če je mogoče. Pozorno morate spremljati krvni tlak, delovanje ledvic in vrednost kalija v serumu že pred zdravljenjem z zdravilom COVEREX in med njim (glejte poglavje 4.4).

Stabilna koronarna arterijska bolezen

COVEREX uvedite v odmerku 4 mg enkrat na dan za dva tedna, kar nato povečate na 8 mg enkrat na dan, odvisno od delovanja ledvic in če bolniki odmerek po 4 mg dobro prenašajo.

Starejši bolniki naj prvi teden jemljejo odmerek 2 mg enkrat na dan, naslednji teden 4 mg enkrat na dan, potem pa odmerek povečajte do 8 mg enkrat na dan, odvisno od delovanja ledvic (glejte preglednico 1, Prilagajanje odmerka pri bolnikih z ledvično okvaro). Odmerek povečajte le, če bolniki dobro prenašajo prejšnji manjši odmerek.

Prilagajanje odmerka pri ledvični okvari

Odmerjanje pri bolnikih z ledvično okvaro mora temeljiti na očistku kreatinina, kot prikazuje preglednica 1.

Preglednica 1. Prilagajanje odmerka pri ledvični okvari

Očistek kreatinina (ml/min)	Priporočeni odmerek
očistek kreatinina ≥ 60	4 mg na dan
$30 < \text{očistek kreatinina} < 60$	2 mg na dan
$15 < \text{očistek kreatinina} < 30$ bolniki na hemodializi*	2 mg vsak drug dan
očistek kreatinina < 15	2 mg na dan dialize

* Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min. Bolniki na hemodializi naj odmerek jemljejo po dializi.

Prilagajanje odmerka pri jetrni okvari

Bolnikom z jetrno okvaro ni treba prilagajati odmerka (glejte poglavji 4.4 ter 5.2).

Otroci in mladostniki (mlajši od 18 let)

Učinkovitosti in varnosti uporabe zdravila pri otrocih in mladostnikih niso ugotavljali. Uporaba pri otrocih in mladostnikih zato ni priporočljivo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za perindopril, katero od pomožnih snovi ali katerikoli drug zaviralec ACE.
- Angioedem v anamnezi, povezan s predhodnim zdravljenjem z zaviralcem ACE.
- Dedni ali idiopatični angioedem.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Stabilna koronarna arterijska bolezen

Če bolnik v prvem mesecu zdravljenja s perindoprilom doživi epizodo nestabilne angine pektoris (hujšo ali ne), morate pred nadaljevanjem zdravljenja pazljivo oceniti razmerje med koristjo in tveganjem.

Hipotenzija

Zaviralci ACE lahko povzročijo padec krvnega tlaka. Simptomatična 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, driske ali bruhanja, ali pri vseh s hudo reninsko odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 ter 4.8). Opažali so jo pri bolnikih s simptomatičnim srčnim popuščanjem s sočasnim ledvični okvari ali brez njega. Najverjetnejša je pri bolnikih, ki imajo hujše stopnje srčnega popuščanja, ki se odražajo v jemanju velikih odmerkov diuretikov zanke, ali pri onih s hiponatriemijo ali s funkcijskim ledvičnega popuščanja. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za simptomatično hipotenzijo morate uvedbo zdravljenja in prilagajanje odmerka pazljivo nadzorovati (glejte poglavji 4.2 ter 4.8). Podobni pomisleki veljajo za bolnike z ishemično boleznijo srca ali možganskožilnimi boleznimi, pri katerih bi lahko preveliko znižanje krvnega tlaka povzročilo miokardni infarkt ali možganskožilni insult.

Če se pojavi hipotenzija, bolnika poplezite in mu, če je potrebno, dajte intravensko infuzijo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Prehoden hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljnje odmerjanje, ki običajno poteka brez težav, potem ko se krvni tlak zviša po povečanju volumna.

Pri nekaterih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, lahko COVEREX dodatno zniža sistemski krvni tlak. Ta učinek je pričakovan in običajno ni razlog za prekinitev zdravljenja. Če hipotenzija postane simptomatična, je lahko potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja z zdravilom COVEREX.

Zožitev aorte in mitralne zaklopke ter hipertrofična kardiomiopatija

Kot velja tudi za druge zaviralce ACE, morate biti previdni pri predpisovanju zdravila COVEREX bolnikom z zožitvijo mitralne zaklopke in zaporo v iztočnem delu levega prekata, na primer z zožitvijo aorte ali hipertrofično kardiomiopatijo.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro (očistek kreatinina < 60 ml/min) morate začetni odmerek perindoprila prilagajati glede na bolnikov očistek kreatinina (glejte poglavje 4.2) in nato kot funkcijo bolnikovega odziva na zdravljenje. Rutinsko spremljanje vrednosti kalija in kreatinina je del običajne medicinske prakse pri tovrstnih bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s simptomatičnim srčnim popuščanjem lahko hipotenzija po uvedbi zdravljenja z zaviralci ACE še dodatno poslabša delovanje ledvic. V takšnih primerih so poročali o akutnem ledvičnem popuščanju, običajno reverzibilnem.

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije v eni sami ledvici, ki so jemali zaviralce ACE, so opazili povečanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki je običajno izginilo po prekinitvi zdravljenja. Ta učinek je zlasti verjeten pri bolnikih z ledvično okvaro. Če imajo bolniki tudi renovaskularno hipertenzijo, je pri njih povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično okvaro. Tovrstnim bolnikom je treba zdravljenje uvajati pod strogim zdravniškim nadzorom z majhnimi odmerki in s pazljivim titriranjem odmerka. Ker lahko zdravljenje z diuretiki prispeva k navedenemu, jih morate ukiniti in spremljati delovanje ledvic v prvih tednih zdravljenja z zdravilom COVEREX.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez očitne že obstoječe ledvične žilne bolezni so se povečale vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, običajno blago in prehodno, zlasti ko so COVEREX jemali sočasno z diuretikom. Ta vpliv je verjetnejši pri bolnikih, ki že imajo ledvično okvaro. Včasih je treba zmanjšati odmerek ali ukiniti diuretik ali COVEREX ali oba.

Bolniki na hemodializi

Pri bolnikih na dializi z visokopretočnimi membranami, ki so sočasno jemali zaviralec ACE, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri tovrstnih bolnikih premislite o uporabi druge vrste dializne membrane ali drugega razreda antihipertenzivov.

Presaditev ledvic

Pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvic ni izkušenj s predpisovanjem zdravila COVEREX.

Preobčutljivost ali angioedem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, vključno z zdravilom COVEREX, so redko poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika ter glotisa ali grla ali obeh (glejte poglavje 4.8). Pojavi se lahko kadarkoli med zdravljenjem. V teh primerih morate zdravilo COVEREX takoj ukiniti in uvesti ustrezno spremljanje bolnika, kar nadaljujete do popolnega izginotja simptomov. V primerih, ko je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, so težave običajno minile brez zdravljenja, čeprav so bili za lajšanje simptomov koristni antihistaminiki.

Angioedem lahko ob sočasnem edemu grla povzroči smrten izid. Kadar zajame jezik, glotis ali grlo in zato grozi zapora dihalnih poti, je potrebno takojšnje urgentno zdravljenje, ki lahko obsega dajanje adrenalina, ohranjanje odprtih dihalnih poti ali oboje. Bolnik mora ostati pod strogim zdravniškim nadzorom do popolnega in trajnega izginotja simptomov.

Bolniki z angiodemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE, imajo lahko povečano tveganje za angioedem ob jemanju zaviralca ACE (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so redko opažali angioedem črevesa. Bolniki so tožili o trebušnih bolečinah (s slabostjo in bruhanjem ali brez njiju), nekateri predhodno niso imeli angioedema obraza; imeli so normalne vrednosti esteraze C1. Angioedem so odkrivali s preiskavami, ki so vključevale računalniško tomografijo trebuha ali ultrazvočni pregled oziroma med kirurškim posegom. Simptomi so izginili po ukinitvi zaviralca ACE. Če bolniki, ki jemljejo zaviralce ACE, tožijo o trebušnih bolečinah, morate pri diferencialni diagnozi upoštevati angioedem črevesa.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL)

Bolniki, ki so jemali zaviralce ACE med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstran sulfatom, so v redkih primerih doživeli smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Tovrstnim reakcijam so se izognili z začasno odtegnitvijo zdravljenja z zaviralcem ACE pred vsako aferezo.

Anafilaktične reakcije med desenzibilizacijo

Bolniki, ki so jemali zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem (na primer s strupom kožokrilcev), so imeli anafilaktoidne reakcije. Pri njih so tovrstne reakcije preprečili z začasno

odtegnitvijo zaviralcev ACE, vendar so se pri nehoteni ponovni izpostavljenosti spet pojavile.

Jetрно popuščanje

V redkih primerih so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se je začel s holestatično zlatenico in je napredoval v fulminantno jetrno nekrozo ter (včasih) smrt. Mehanizma tega sindroma ne poznamo. Če se pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE, pojavi zlatenica ali izrazito povečanje vrednosti jetrnih encimov, jim morate ukiniti zaviralec ACE in jih ustrezno zdravniško spremljati (glejte poglavje 4.8).

Nevtropenija, agranulocitoza, trombocitopenija ali anemija

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji ali agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih oteževalnih dejavnikov se nevtropenija pojavlja le redko. Izjemno previdni morate biti pri predpisovanju perindopriila bolnikom s kolagensko žilno boleznijo, imunosupresivnim zdravljenjem, zdravljenjem z alopurinolom ali prokainamidom, ali če imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti ob že obstoječem poslabšanju delovanja ledvic. Pri nekaterih od njih so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če tovrstnim bolnikom predpisujete perindopril, svetujemo periodično spremljanje števila levkocitov; morate jim tudi naročiti, naj poročajo o vsakem znaku okužbe (npr. boleče grlo, zvišana telesna temperatura).

Rasa

Zaviralci ACE pogosteje povzročajo angioedem pri črncih kot pri bolnikih iz drugih etničnih skupin. Kot velja za preostale zaviralce ACE, lahko perindopril manj učinkovito znižuje krvni tlak pri črncih kot pri bolnikih iz drugih etničnih skupin, verjetno zaradi večje razširjenosti stanj z majhno vrednostjo renina pri črnih bolnikih s hipertenzijo.

Kašelj

Ob jemanju zaviralcev ACE so poročali o kašlju. Zanj je značilno, da je neproduktiven, trdovraten in izgine po ukinitvi zdravljenja. Pri njegovi diferencialni diagnozi upoštevajte tudi kašelj zaradi zaviralcev ACE.

Kirurški posegi oz. anestezija

Pri bolnikih, ki prestajajo večji kirurški poseg ali so prejeli anestezijo s hipotenzivnimi zdravili, lahko COVEREX zavira tvorjenje angiotenzina II, sekundarno po kompenzacijskem sproščanju renina. Zdravljenje morate prekiniti en dan pred operacijo. Če se pojavi hipotenzija in menite, da jo povzroča opisani mehanizem, jo lahko odpravite s povečevanjem volumna.

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so opažali povečanje kalija v serumu. Dejavniki tveganja za hiperkaliemijo zajemajo ledvično popuščanje, poslabšanje delovanja ledvic, starost (> 70 let), sladkorno bolezen, vmesne dogodke – zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, presnovno acidozo, sočasno jemanje diuretikov, ki zadržujejo kalij (npr. spironolaktone, eplenerona, triamterena ali amilorida), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, in sočasno jemanje drugih zdravil, povezanih s povečanjem kalija v serumu (npr. heparina). Jemanje dodatkov kalija, diuretikov, ki zadržujejo kalij, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic privede do signifikantnega povečanja kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije, včasih s smrtnim izidom. Če menite, da je tovrstno sočasno jemanje ustrezno, morate biti pri predpisovanju previdni in pogosto meriti kalij v serumu (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali insulinom, morate pazljivo spremljati koncentracijo glukoze v krvi v prvem mesecu zdravljenja z zaviralcem ACE (glejte poglavje 4.5).

Litij

Kombinacija litija in perindoprila na splošno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Kombinacija perindoprila in diuretikov, ki zadržujejo kalij, dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, na splošno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost in dojenje

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti 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 zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Uporaba perindoprila med dojenjem ni priporočljiva.

Pomožne snovi

Zaradi prisotnosti laktoze bolniki z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, malabsorpcija glukoze ali laponsko pomanjkanje laktaze, tega zdravila ne smejo jemati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki

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

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, kalijeve dodatki ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Čeprav vrednost kalija v serumu običajno ostaja znotraj normalnega razpona, se lahko pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo s perindoprilom, pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki zadržujejo kalij (na primer spironolakton, triamteren ali amilorid), kalijeve dodatki ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko vodijo do signifikantnega povečanja vrednosti kalija v serumu. Kombiniranje perindoprila z naštetimi zdravili torej ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4). Če je sočasno jemanje indicirano zaradi dokazane hipokaliemije, jih morate predpisovati previdno in pogosto meriti vrednost kalija v serumu.

Litij

Med sočasnim jemanjem litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu ter toksičnosti. Sočasno jemanje tiazidnih diuretikov lahko poveča tveganje za toksičnost litija in dodatno okrepi že sicer povečano tveganje za toksičnost litija ob zaviralcih ACE. Jemanje perindoprila ob litiju ni priporočljivo, če pa je ta kombinacija vendarle potrebna, morate pozorno spremljati vrednost litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila, vključno z aspirinom ≥ 3 g na dan

Če bolniki jemljejo zaviralce ACE sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. acetilsalicilno kislino v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralci COX-2 in neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasno jemanje zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko povzroči povečanje tveganja za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutnega ledvičnega popuščanja, in povečanje kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic. Pri sočasnem predpisovanju morate biti previdni, zlasti pri starejših bolnikih. Bolnikom morate dajati zadosti tekočine in razmisliti o spremljanju delovanja ledvic, na začetku sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

Antihipertenzivi in vazodilatatorji

Sočasno jemanje teh zdravil lahko poveča hipotenzivne učinke perindoprila. Sočasno jemanje z nitroglicerinom in drugimi nitrati ali drugimi vazodilatatorji lahko dodatno zniža krvni tlak.

Antidiabetiki

Epidemiološke študije so pokazale, da lahko sočasno jemanje zaviralcev ACE in antidiabetikov (insulinov, peroralnih antidiabetikov) okrepi učinek zniževanja glukoze v krvi, s tveganjem za hipoglikemijo. Takšen pojav se je zdel verjetnejši v prvih tednih sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z ledvično okvaro.

Acetilsalicilna kislina, trombolitiki, zaviralci receptorjev beta, nitrati

Perindopril lahko predpisujete sočasno z acetilsalicilno kislino (kadar jo uporabljate kot trombolitik), trombolitiki, zaviralci receptorjev beta, nitrati ali vsemi.

Triciklični antidepresivi, antipsihotiki ali anestetiki

Sočasna uporaba določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zaviralci ACE lahko povzroči nadaljnje znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivne učinke zaviralcev ACE.

Zlato

pri bolnikih, ki so jih sočasno zdravili z zlatom v injekcijah (natrijevim avrotiomalatom) in zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, so redko opazili nitritoidne reakcije (simptomi so zajemali zardevanje obraza, slabost, bruhanje in hipotenzijo).

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno 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 zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje. Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se perindopril pri ljudeh izloča v materino mleko, zato uporaba zdravila COVEREX pri doječih materah ni priporočljiva.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

COVEREX nima direktnega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, vendar se lahko pri nekaterih bolnikih zlasti ob začetku zdravljenja ali v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili pojavijo individualne reakcije, ki so povezane z nizkim krvnim tlakom.

Posledica tega je lahko zmanjšana sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem s perindoprilom so opažali naslednje neželene učinke in jih razvrstili po navedenih stopnjah pogostnosti.

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redko so poročali o zmanjšanju hemoglobina in hematokrita, trombocitopeniji, levkopeniji ali nevtropeniji ter primerih agranulocitoze ali pancitopenije. Pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze so zelo redko poročali o primerih hemolitične anemije (glejte poglavje 4.4).

Presnovne in prehranske motnje

Neznana pogostnost: hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

Psihiatrične motnje

Občasni: motnje razpoloženja ali spanja

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, omotica, vrtoglavost, parestezije

Zelo redki: zmedenost

Očesne bolezni

Pogosti: motnje vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Pogosti: tinitus

Srčne bolezni

Zelo redki: aritmije, angina pectoris in miokardni infarkt, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4).

Žilne bolezni

Pogosti: hipotenzija in z njo povezani učinki.

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

Neznana pogostnost: vaskulitis.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: kašelj, dispneja

Občasni: bronhospazem

Zelo redki: eozinofilna pljučnica, rinitis

Bolezni prebavil

Pogosti: slabost, bruhanje, trebušne bolečine, disgevizija, dispepsija, driska, zaprtje

Občasni: suha usta

Zelo redki: pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

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

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: izpuščaji, srbenje

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

Zelo redki: multiformni eritem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mišični krči

Bolezni sečil

Občasni: ledvično popuščanje

Zelo redki: akutno ledvično popuščanje

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: impotenca

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenija

Občasni: potenje

Preiskave

Lahko pride do povečanja vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v plazmi ter hiperkalemije, ki so reverzibilni po prekinitvi zdravljenja, zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro, hudim srčnim popuščanjem in renovaskularno hipertenzijo. Redko so poročali o povečanju vrednosti jetrnih encimov in bilirubina v serumu.

Klinična preskušanja

Med randomiziranim obdobjem študije EUROPA so zbirali le poročila o hudih 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. Ob perindoprilu so opazili hipotenzijo pri 6 bolnikih, angioedem pri 3 in nenaden zastoj srca pri 1. Ob perindoprilu je v primerjavi s placebom več bolnikov prekinilo zdravljenje zaradi kašlja, hipotenzije ali neprenašanja iz drugih vzrokov: 6,0 % (n = 366) proti 2,1 % (n = 129).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh so na voljo le omejeni podatki. Simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev ACE lahko vključujejo hipotenzijo, cirkulacijski šok, motnje elektrolitov, ledvično popuščanje, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitanje, bradikardijo, omotico, tesnobo in kašelj.

Priporočeno zdravljenje po prevelikem odmerjanju je intravenska infuzija natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Če se pojavi hipotenzija, bolnika namestite v položaj za šok. Premislite lahko tudi o zdravljenju z infuzijo angiotenzina II, intravenskimi kateholamini ali obojim, če je na voljo. Perindopril lahko odstranite iz splošnega krvnega obtoka s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje s srčnim spodbujevalnikom je indicirano pri bolnikih z bradikardijo, ki se ne odziva na zdravljenje. Ves čas morate spremljati vitalne znake in koncentracijo elektrolitov ter kreatinina v serumu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Perindopril je zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE), encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II. Angiotenzinska konvertaza ali kininaza II je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo

angiotenzina I v vazokonstriktor angiotenzin II, pa tudi razgradnjo vazodilatatorja bradikinin v neaktiven heptapeptid. Zaviranje angiotenzinske konvertaze povzroči zmanjšanje vrednosti angiotenzina II v plazmi, kar vodi do povečane dejavnosti renina v plazmi (z zaviranjem negativnega povratnega učinka sproščanja renina) in zmanjšane izločanja aldosterona. Ker angiotenzinska konvertaza inaktivira bradikinin, njeno zaviranje privede tudi do povečane dejavnosti 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 angiotenzinske konvertaze in da je delno odgovoren za nekatere njihove neželene učinke, na primer kašelj.

Perindopril deluje prek svojega aktivnega presnovka, perindoprilata. Drugi presnovki perindopрила niso pokazali nikakršnega zaviranja dejavnosti angiotenzinske konvertaze *in vitro*.

Hipertenzija

Perindopril deluje pri vseh stopnjah hipertenzije: blagi, zmerni in hudi. Znižata se tako sistolični kot 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 (GFR) običajno ostaja nespremenjena.

Antihipertenzivni učinek je največji od 4 do 6 ur po enkratnem odmerku in traja najmanj 24 ur: najmanjši učinek znaša približno 87 do 100 % največjega učinka.

Znižanje krvnega tlaka nastopi hitro. Bolniki, ki se odzivajo na zdravilo, dosežejo normalizacijo v enem mesecu in jo ohranjajo brez pojava tahifilaksije.

Po ukinitvi zdravila ne nastopi povratni učinek.

Perindopril zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Dokazali so, da perindopril pri človeku deluje vazodilacijsko. 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 tiazida tudi zmanjšuje tveganje za hipokaliemijo kot posledico zdravljenja z diuretiki.

Srčno popuščanje

COVEREX zmanjšuje delo srca tako, da zmanjšuje predobremenitev in poobremenitev.

Študije pri bolnikih s srčnim popuščanjem so pokazale:

- zmanjšanje polnilnega tlaka levega in desnega prekata,
- zmanjšanje skupnega perifernega žilnega upora,
- povečanje minutnega volumna srca in izboljšanje srčnega indeksa.

V primerjalnih študijah dajanje prvega 2-mg odmerka zdravila COVEREX pri bolnikih z blagim do zmernim srčnim popuščanjem ni bilo povezano s kakršnimkoli significantnim 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 dvanajst tisoč dvesto osemnajst (12218) bolnikov, starejših od 18 let, ki so prejeli terc-butilaminijev perindoprilat v odmerku po 8 mg (n=6110) ali placebo (n=6108).

Proučevani bolniki so imeli koronarno arterijsko bolezen brez opaženih kliničnih znakov srčnega popuščanja. Skupno je 90 % bolnikov imelo miokardni infarkt ali revaskularizacijo koronarnih arterij ali oboje v anamnezi. Večina bolnikov je prejela zdravilo v študiji poleg konvencionalnega zdravljenja, ki je vključevalo zaviralce agregacije trombocitov, zdravila za zniževanje lipidov in zaviralce beta receptorjev.

Poglavitno merilo učinkovitosti je bil sestavljeni rezultat s srčnožilno umrljivostjo in miokardnim infarktom brez smrtnega izida ali srčnim zastojem z uspešnim oživljanjem ali obema. Zdravljenje s terc-butilaminijevim perindoprilatom v odmerku 8 mg enkrat na dan je signifikantno absolutno zmanjšalo poglavitni sestavljeni rezultat za 1,9 % (zmanjšanje sorazmernega tveganja za 20 %, 95-% interval zaupanja [9,4 do 28,6]; $p < 0,001$).

Pri bolnikih z miokardnim infarktom ali revaskularizacijo ali obema v anamnezi so opazili absolutno zmanjšanje za 2,2 %, ki ustreza 22,4-% zmanjšanju relativnega tveganja za poglavitni izid (95-% interval zaupanja [12,0 do 31,6]; $p < 0,001$) v primerjavi s placebom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralnem jemanju se perindopril absorbira hitro in doseže največjo koncentracijo v 1 uri. Razpolovna doba perindoprila v plazmi znaša 1 uro.

Perindopril je predzdravilo. Sedemindvajset odstotkov zaužitega odmerka perindoprila vstopa 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 argininijev perindoprilat jemati peroralno v enem odmerku na dan, zjutraj pred obrokom.

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

Volumen porazdelitve je pri nevezanem perindoprilatu približno 0,2 l/kg. Vezava perindoprilata na beljakovine v plazmi znaša 20 %, večinoma na angiotenzinsko konvertazo, a je odvisna od koncentracije.

Perindoprilat se iz telesa izloča z urinom, končna razpolovna doba nevezane frakcije znaša približno 17 ur in ravnovesno stanje dosežemo v 4 dneh.

Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših in bolnikih s srčnim ali ledvičnim popuščanjem. Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem je zaželeno prilagajanje odmerka glede na stopnjo popuščenja (očistek kreatinina).

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

Kinetika perindoprila je spremenjena pri bolnikih s cirozo: pri njih se jetrni očistek osnovne molekule zmanjša za polovico. Ker se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, odmerka ni treba prilagajati (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 ugotovili reverzibilne poškodbe.

V študijah *in vivo* ter *in vitro* niso opazili nikakršne mutagenosti.

Reprodukcijske toksikološke študije pri podganah, miših, kuncih in opicah niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti, vendar so za razred zaviralcev ACE raziskave pokazale, da povzročajo neželene učinke na poznejši razvoj plodu, ki so privedli do njegovega odmrtja ali prirojenih napak pri glodalcih in kuncih: opažali so poškodbe ledvic in povečan obporodni ter poporodni pogin.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebni previdnostni ukrepi za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 30, 60 in 90 tabletami v toplotno zavarjenih pretisnih omotih (polivinilklorid/aluminij) in odmerne enote.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Egis Pharmaceuticals Limited, 127 Shirland Road, London, W9 2EP, Velika Britanija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-350/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 18.04.2006

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 04.03.2009

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

04.03.2009