

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Voxin 8 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 6,676 mg perindopriila.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele, okrogle, bikonveksne tablete z vtisnjenim napisom »8« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija:

Zdravljenje hipertenzije.

Stabilna koronarna arterijska bolezen:

Zmanjšanje tveganja srčnih dogodkov pri bolnikih z miokardnim infarktom in/ali revaskularizacijo v anamnezi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočljivo je, da se terc-butilaminijev perindoprilat jemlje enkrat na dan, zjutraj pred jedjo, z zadostno količino tekočine (npr. z vodo).

Odmerjanje je treba prilagoditi posameznemu bolniku glede na njegovo stanje (glejte poglavje 4.4) in glede na to, kako se na zdravljenje odziva krvni tlak.

Hipertenzija

Terc-butilaminijev perindoprilat se lahko uporablja samostojno ali v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

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

Pri bolnikih z močno aktiviranim reninsko-angiotenzin-aldosteronskim sistemom (še posebno pri renovaskularni hipertenziji, pomanjkanju soli in/ali vode v telesu, srčnem popuščanju ali hudi hipertenziji) lahko po začetnem odmerku pride do čezmernega

znižanja krvnega tlaka. Priporočen začetni odmerek pri teh bolnikih je 2 mg, zdravljenje pa je treba začeti pod zdravniškim nadzorom.

Po enem mesecu zdravljenja je mogoče odmerek povečati na 8 mg enkrat na dan. Na začetku zdravljenja s terc-butilaminijevim perindoprilatom lahko pride do simptomatske hipotenzije; to je verjetneje pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diuretiki. Zato je potrebna previdnost, ker gre lahko pri teh bolnikih za primanjkljaj vode in/ali soli v telesu. Če je mogoče, je zato z jemanjem diuretika treba prenehati 2 do 3 dni pred začetkom zdravljenja s terc-butilaminijevim perindoprilatom (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom, ki z jemanjem diuretika ne morejo prenehati, je treba zdravljenje s terc-butilaminijevim perindoprilatom začeti z 2 mg odmerkom. Treba je spremljati delovanje ledvic in serumski kalij. Nadaljnje odmerjanje terc-butilaminijevega perindoprilata je treba prilagajati glede na to, kako se odziva krvni tlak. Če je potrebno, se lahko ponovno začne zdravljenje z diuretikom.

Pri starejših bolnikih je treba zdravljenje začeti z 2 mg odmerkom, ki ga je mogoče po enem mesecu postopoma povečati na 4 mg, nato pa, če je potrebno, na 8 mg, odvisno od delovanja ledvic (glejte preglednico v nadaljevanju).

Stabilna koronarna arterijska bolezen

Zdravljenje s terc-butilaminijevim perindoprilatom je treba začeti z odmerkom 4 mg enkrat na dan v obdobju dveh tednov, nato se odmerek poveča na 8 mg enkrat na dan, odvisno od delovanja ledvic in ob pogoju, da bolnik 4 mg odmerek dobro prenaša.

Starejši bolniki naj jemljejo 2 mg enkrat na dan v obdobju enega tedna, nato naslednji teden 4 mg enkrat na dan, preden se odmerek poveča na 8 mg enkrat na dan, odvisno od delovanja ledvic (glejte Preglednico 1: Prilagajanje odmerkov pri ledvični okvari). Odmerek se lahko poveča le v primeru, da bolnik prejšnji, manjši odmerek dobro prenaša.

Ledvična okvara

Odmerjanje pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic mora temeljiti na očistku kreatinina, kot je navedeno v Preglednici 1 spodaj:

Preglednica 1: Prilagajanje odmerkov pri ledvični okvari

| <i>očistek kreatinina(ml/min)</i> | <i>priporočeni odmerek</i> |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| $Cl_{CR} \geq 60$ | 4 mg na dan |
| $30 < Cl_{CR} < 60$ | 2 mg na dan |
| $15 < Cl_{CR} < 30$ | 2 mg vsak drugi dan |
| bolniki na hemodializi* | |
| $Cl_{CR} < 15$ | 2 mg na dan, ko poteka dializa |

* Dializni očistek perindoprilata znaša 70 ml/min. Bolniki na hemodializi morajo odmerek vzeti po dializi.

Jetрна okvara

Pri bolnikih z jetrno okvaro prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost terc-butilaminijevega perindoprilata pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče podati. Uporaba zdravila pri otrocih in mladostnikih zato ni priporočljiva.

Način uporabe

peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, kateri koli drug zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE zaviralec) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Angioedem po jemanju drugih zaviralcev angiotenzinske konvertaze v anamnezi (glejte poglavje 4.4).
- Prirojen ali idiopatski angioedem.
- Sočasna uporaba terc-butilaminijevega perindoprilata in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro (hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabito površino (glejte poglavje 4.5).
- Signifikantna obojestranska stenoza ledvične arterije ali stenoza ledvične arterije ene same delujoče ledvice (glejte poglavje 4.4).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Terc-butilaminijevega perindoprilata se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Stabilna koronarna arterijska bolezen

Če se v prvem mesecu zdravljenja s perindoprilom pojavi epizoda nestabilne angine pectoris (huda ali ne), je treba pred nadaljevanjem zdravljenja skrbno presoditi koristi zdravljenja v primerjavi s tveganji.

Hipotenzija

Zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko povzročijo znižanje krvnega tlaka. Simptomatska hipotenzija se pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo pojavi redko. Bolj verjetna je pri bolnikih, pri katerih je prišlo do hipovolemije npr. zaradi zdravljenja z diuretiki, omejitve soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja, ali pri bolnikih s hudo, od renina odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem, ki imajo obenem še ledvično insuficienco oziroma le-te nimajo, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Najverjetneje se bo pojavila pri bolnikih s hujšimi stopnjami srčnega popuščanja, kar se odraža v uporabi velikih odmerkov diuretikov Henlejeve zanke, v hiponatriemiji ali v okvari delovanja ledvic. Bolnike, pri katerih je tveganje za pojav simptomatske hipotenzije povečano, je treba skrbno nadzorovati na začetku zdravljenja in ob spreminjanju odmerka

(glejte poglavji 4.2 in 4.8). Podobno velja za bolnike z ishemično srčno ali cerebrovaskularno boleznijo, pri katerih bi zaradi prevelikega znižanja krvnega tlaka lahko prišlo do srčnega infarkta ali cerebrovaskularnega dogodka.

V primeru pojava hipotenzije je treba bolnika položiti v ležeč položaj in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine (raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %)). Prehodna hipotenzija ni kontraindikacija za dajanje nadaljnjih odmerkov, ki jih je običajno mogoče brez težav dajati po tem, ko se je zaradi povečanja volumna krvni tlak povečal.

Pri nekaterih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, lahko med zdravljenjem s terc-butilaminijevim perindoprilatom pride do dodatnega znižanja sistemskega krvnega tlaka. Ta učinek je pričakovan in ponavadi zaradi njega zdravljenja ni treba prekiniti. Če postane hipotenzija simptomatska, je lahko potrebno zmanjšati odmerek ali pa prenehati z dajanjem terc-butilaminijevega perindoprilata.

Zožitev aortne in mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot vse zaviralce ACE je treba tudi terc-butilaminijev perindoprilat uporabljati previdno pri bolnikih z zožitvijo mitralne zaklopke in z zaporo v iztoku iz levega prekata, kot sta zožitev aortne zaklopke in hipertrofična kardiomiopatija.

Okvara ledvic

V primerih okvare ledvic (očistek kreatinina manjši od 60 ml/min) je treba začetni odmerek perindopriila prilagoditi glede na očistek kreatinina (glejte poglavje 4.2), pozneje pa ob upoštevanju bolnikovega odziva na zdravljenje. Pri teh bolnikih je redno spremljanje vrednosti kalija in kreatinina del normalnih zdravniških postopkov (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem lahko hipotenzija na začetku zdravljenja z zaviralci ACE še dodatno zmanjša delovanje ledvic. V takšnih primerih so poročali o akutni odpovedi ledvic, ki je bila običajno reverzibilna.

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali z zožitvijo ledvične arterije pri bolnikih z eno samo ledvico, ki so jemali zaviralce ACE, so ugotavljali povišanje vrednosti sečnine v krvi in vrednosti kreatinina v serumu, ki je bilo po prenehanju zdravljenja običajno reverzibilno. To je še posebej verjetno pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic. Če je prisotna tudi renovaskularna hipertenzija, se poveča tveganje za pojav hude hipotenzije in ledvične insuficience. Zdravljenje takih bolnikov je treba začeti pod skrbnim zdravniškim nadzorom, z majhnimi odmerki in s previdno titracijo odmerka. Ker lahko zdravljenje z diuretiki dodatno prispeva k zmanjšanemu delovanju ledvic, je treba zdravljenje z njimi prenehati, v prvih tednih zdravljenja s terc-butilaminijevim perindoprilatom pa spremljati delovanje ledvic. Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez očitnega predhodnega obolenja žil v ledvicah, še posebno pri bolnikih, ki so jemali terc-butilaminijev perindoprilat hkrati z diuretikom, je prišlo do povečanja vrednosti sečnine v krvi in vrednosti serumskega kreatinina, ki je bilo običajno blago in prehodno. To se lahko pogosteje pojavi pri bolnikih s predhodno ledvično okvaro. V tem primeru je lahko potrebno zmanjšati odmerek diuretika in/ali terc-butilaminijevega perindoprilata oziroma prenehati z dajanjem diuretika in/ali terc-butilaminijevega perindoprilata.

Bolniki na hemodializi

Poročali so o anafilaktoidnih reakcijah pri bolnikih, pri katerih se je izvajala dializa z uporabo visokoprepustnih membran, hkrati pa so jemali zaviralec ACE. Pri takih bolnikih bi bilo treba premisliti o uporabi dializne membrane drugačne vrste ali o antihipertenzivnem zdravilu iz kakšne druge skupine.

Presaditev ledvic

Nobeni izkušenj ni, kar zadeva dajanje terc-butilaminijevega perindoprilata bolnikom, pri katerih je bila pred kratkim opravljena presaditev ledvice.

Ledvičnožilna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije ene same delujoče ledvice, ki se zdravijo z zaviralci ACE, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo in ledvično insuficienco (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje z diuretiki lahko navedena stanja poslabša. Do izgube ledvičnega delovanja lahko pride že ob majhnih spremembah vrednosti kreatinina v serumu tudi pri bolnikih z le enostransko stenozo ledvične arterije.

Preobčutljivost/angioedem

O angioedemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali grla so redko poročali pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s terc-butilaminijevim perindoprilatom (glejte poglavje 4.8). Do tega lahko pride kadar koli med zdravljenjem. V takih primerih je treba zdravljenje s terc-butilaminijevim perindoprilatom takoj prekiniti in začeti z ustreznim nadzorom bolnikovega stanja, ki ga je treba nadaljevati, dokler ne izginejo vsi simptomi. V primerih, ko je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, se je stanje običajno popravilo brez zdravljenja, čeprav so se pri odpravljanju simptomov kot koristni izkazali antihistaminiki.

Angioedem, povezan z edemom grla, je lahko smrten. Kadar so vpleteni jezik, glotis ali grlo, kar bi lahko povzročilo zaporo dihalnih poti, je treba takoj začeti z nujnim zdravljenjem. To lahko vključuje dajanje adrenalina in/ali vzdrževanje prehodnosti dihalnih poti. Bolnika je treba skrbno nadzorovati, dokler ne pride do popolne in trajne odprave simptomov.

Bolniki z angioedemom v anamnezi, ki ni povezan z uporabo zaviralcev ACE, so lahko izpostavljeni večjemu tveganju za pojav angioedema med zdravljenjem z zaviralci ACE (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku terc-butilaminijevega perindoprilata. Zdravljenje s terc-butilaminijevim perindoprilatom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo zaviralce ACE z drugimi zaviralci neprilizina (NEP) (npr. racekadotril), zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom, se lahko poveča tveganje za angioedem (npr. otekanje dihalnih poti ali jezika, z ali brez motenj dihanja) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe zaviralcev neprilizina (NEP) (npr. racekadotrila), zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, so redko poročali o črevesnem angioedemu. Ta se je izražal z bolečino v trebuhu (z navzeo in bruhanjem ali brez njiju); v nekaterih primerih brez predhodnega obraznega angioedema, ravni C-1 esteraze pa so bile normalne. Angioedem so ugotovili z diagnostičnimi preiskavami, vključno z abdominalnim CT slikanjem, ultrazvokom ali med kirurškim posegom, simptomi pa so po prenehanju jemanja zaviralca ACE izginili. Črevesni angioedem je treba vključiti v diferencialno diagnozo bolnikov, ki se zdravijo z zaviralci ACE in imajo bolečine v trebuhu.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (aferezo LDL)

Redko je pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE med aferezo lipoproteinov majhne gostote (aferezo LDL) z dekstranovim sulfatom, prišlo do življenjsko nevarnih anafilaktoidnih reakcij. Tem reakcijam so se izognili tako, da so pred vsako aferezo začasno prenehali dajati zaviralec ACE.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem (npr. za strup kožekrilcev), je prišlo do anafilaktoidnih reakcij. Pri istih bolnikih se je bilo mogoče tem reakcijam izogniti, če so pred vsako desenzibilizacijo začasno prenehali dajati zaviralec ACE, vendar pa so se te reakcije pri ponovnem nenamernem izpostavljanju ponovno pojavile.

Odpoved jeter

Redko so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se začne s holestatsko zlatenico in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo in (včasih) smrt. Mehanizem nastanka tega sindroma ni pojasnjen. Bolniki, ki jemljejo zaviralce ACE in pri katerih se pojavi zlatenica ali izrazito povečane vrednosti jetrnih encimov, morajo prenehati z jemanjem zaviralca ACE in biti deležni ustrezne medicinske obravnave (glejte poglavje 4.8).

Nevtropenija/ agranulocitoza/ trombocitopenija/ anemija

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji/ agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, pri katerih ni nobenih drugih dejavnikov za zaplete, se nevtropenija redko pojavi. Perindopril je treba izredno previdno uporabljati pri bolnikih s kolagensko žilno boleznijo, med sočasnim imunosupresivnim zdravljenjem, med zdravljenjem z alopurinolom ali s prokainamidom ali pri kombinaciji teh dejavnikov, ki povzročajo zaplete, še zlasti če bolniki že imajo obstoječe zmanjšano delovanje ledvic. Pri nekaterih izmed teh bolnikov so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaterih primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če se perindopril uporablja pri takih bolnikih, je priporočljivo redno spremljati število belih krvničk, bolnike pa je treba podučiti, naj zdravniku sporočijo pojav kakršnega koli znaka okužbe (npr. vneto žrelo, povišana telesna temperatura).

Rasa

Zaviralci ACE pogosteje povzročajo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras. Tako kot velja za vse zaviralce ACE, je lahko perindopril pri zniževanju krvnega tlaka pri ljudeh črne rase manj učinkovit kot pri ljudeh drugih ras, morebiti zaradi večje pogostnosti stanj z majhno koncentracijo renina pri črni populaciji s hipertenzijo.

Kašelj

Poročali so o kašlju med zdravljenjem z zaviralci ACE. Značilno je, da gre za neproduktiven, trdovraten kašelj, ki po prenehanju zdravljenja mine. Kašelj, ki ga povzročijo zaviralci ACE, je treba upoštevati kot del diferencialne diagnoze kašlja.

Kirurgija/anestezija

Pri bolnikih, pri katerih se opravi večji kirurški poseg, in pri bolnikih med anestezijo s sredstvi, ki povzročajo hipotenzijo, lahko terc-butilaminijev perindoprilat zavre tvorbo angiotenzina II zaradi kompenzacijskega sproščanja renina. Zdravljenje je treba začasno prekiniti en dan pred kirurškim posegom. Če pride do hipotenzije, za katero se domneva, da je posledica opisanega mehanizma, jo je mogoče popraviti s povečanjem volumna.

Hiperkaliemija

Med zdravljenjem z zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, so pri nekaterih bolnikih opazili povečanje koncentracije kalija v serumu. Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Hiperkaliemija se lahko pojavi pri bolnikih z ledvično okvaro, starimi več kot 70 let, s sladkorno boleznijo, vmesnimi dogodki – zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, presnovno acidozo, hipoaldosteronizmom in/ali pri bolnikih, ki sočasno jemljejo dodatke kalija (vključno z nadomestki soli), diuretike, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid), ali druga zdravila, povezana s povečanjem kalija v serumu (npr. heparin, trimetoprim ali kotrimoksazol, imenovan tudi trimetoprim/sulfametoksazol in zlasti antagoniste aldosterona ali antagoniste angiotenzinskih receptorjev). Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije, včasih s smrtnim izidom. Če obstaja domneva, da je sočasno jemanje naštetih sredstev potrebno, jih je treba uporabljati previdno in redno spremljanje koncentracije kalija v serumu ter ledvično funkcijo (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali insulinom, je treba v prvih nekaj mesecih zdravljenja z zaviralci angiotenzinske konvertaze posebej skrbno spremljati koncentracijo krvnega sladkorja (glejte poglavje 4.5).

Litij

Sočasno jemanje litija in perindopрила na splošno ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov 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 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 angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Primarni aldosteronizem

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se običajno ne bodo odzvali na antihipertenzivna zdravila, ki delujejo preko zaviranja sistema renin-angiotenzin. Uporaba tega zdravila zato pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Nosečnost

V času nosečnosti ne smete uvesti zdravljenja z zaviralci ACE. Razen če je nujno potrebno nepretrgano zdravljenje z zaviralci ACE, je treba pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, opraviti prehod na kakšno drugo obliko zdravljenja hipertenzije, za katero je bila potrjena varnost uporabe v času nosečnosti. Če je pri bolnici ugotovljena nosečnost, je treba zdravljenje z zaviralcem ACE nemudoma prekiniti, in če je potrebno, uvesti kakšno drugo zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) z uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena

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

Zdravila, ki povzročajo hiperkaliemijo

Nekatera zdravila ali terapevtski razredi lahko povečajo pojavnost hiperkaliemije: aliskiren, kalijeve soli, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, zaviralci ACE, antagonist receptorjev angiotenzina II, nesteroidni antirevmatiki (NSAID), heparini, imunosupresivna zdravila, kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim. Kombinacija teh zdravil poveča tveganje za hiperkaliemijo.

Sočasna uporaba, ki je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3)

Aliskiren

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro obstaja tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter povečano srčno-žilno obolevnost in umrljivost.

Ekstrakorporealna zdravljenja

Ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabitimi površinami, kot npr. dializa ali hemofiltracija z določenimi visokopretočnimi membranami (npr. poliakrilonitrilnimi membranami) in afereza lipoproteinov majhne gostote z dekstranovim sulfatom, zaradi večjega tveganja za hude anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.3). Če je takšno zdravljenje potrebno, je treba razmisliti o uporabi drugačne vrste dializne membrane ali drugi skupini antihipertenzivov.

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4)

Aliskiren

Pri bolnikih, ki nimajo sladkorne bolezni ali ledvične okvare, obstaja tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter povečano srčno-žilno obolevnost in umrljivost.

Sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina

Pri bolnikih z ugotovljeno aterosklerozo, srčnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo z okvaro tarčnih organov so v literaturi poročali, da je bilo sočasno zdravljenje z zaviralcem ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina povezano z večjo pogostnostjo hipotenzije, sinkope, hiperkaliemije in poslabšanja delovanja ledvic (vključno z akutno ledvično odpovedjo) v primerjavi z zdravljenjem s samo enim zaviralcem sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Dvojno zaviranje (npr. s kombinacijo zaviralca ACE in antagonista receptorjev angiotenzina II) mora biti omejeno samo na individualno določene bolnike s pozornim spremljanjem delovanja ledvic, vrednosti kalija ter krvnega tlaka.

Estramustin

Tveganje za povečanje neželenih učinkov kot je angionevrotični edem (angioedem).

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo s perindoprilom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo znatno povečanje koncentracije kalija v serumu (potencialno smrtno, še posebej v povezavi z ledvično okvaro; aditivni hiperkalemični učinki). Pri sočasni uporabi perindoprila z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato kombinacija perindoprila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je sočasna uporaba vseeno indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati vrednosti kalija v serumu.

Za informacije glede uporabe spironolaktona pri srčnem popuščanju glejte spodaj.

Litij

Poročali so o prehodnem povečanju koncentracije litija v serumu in o toksičnosti med sočasnim dajanjem litija skupaj z zaviralci ACE. Uporaba perindoprila skupaj z litijem ni priporočljiva, vendar če je ta kombinacija nujno potrebna, je treba skrbno spremljati koncentracijo litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost

Antidiabetiki (inzulini, peroralni hipoglikemiki)

Epidemiološke študije nakazujejo, da sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (inzulinov, peroralnih hipoglikemikov) lahko povzroči povečan učinek na znižanje glukoze v krvi s tveganjem za hipoglikemijo. Ta pojav se pogosteje pojavi med prvimi tedni sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z ledvično okvaro.

Baklofen

Povečan antihipertenzivni učinek. Spremljajte krvni tlak in prilagodite odmerke antihipertenzivov, če je potrebno.

Diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem

Po uvedbi zdravljenja z zaviralci ACE se lahko pri bolnikih, ki jemljejo diuretike, še posebej pri tistih s hipovolemijo ali pomanjkanjem soli, pojavi preveliko znižanje krvnega tlaka. Možnost pojava hipotenzivnega učinka se lahko zmanjša z ukinitvijo diuretika, povečanjem vnosa tekočin ali soli pred uvedbo zdravljenja z majhnimi ter nato postopoma večjimi odmerki perindopрила.

Pri arterijski hipertenziji, kjer je predhodno zdravljenje z diuretikom lahko povzročilo hipovolemijo in/ali pomanjkanje soli, je potrebno pred uvedbo zaviralca ACE diuretik ukiniti. Diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem se kasneje lahko ponovno uvedejo. V nasprotnem primeru je potrebno zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku in odmerek postopoma povečevati.

Pri kongestivnem srčnem popuščanju zdravljenem z diuretikom je potrebno zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku, če je mogoče po zmanjšanju odmerka sočasno uporabljenega diuretika, ki ne varčuje s kalijem. V vseh primerih je potrebno spremljati delovanje ledvic (vrednosti kreatinina) v prvih nekaj tednih zdravljenja z zaviralcem ACE.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (eplerenon, spironolakton)

Z eplerenonom in spironolaktonom v odmerkih med 12,5 mg in 50 mg na dan in z majhnimi odmerki zaviralcev ACE: Pri zdravljenju srčnega popuščanja razreda II – IV (NYHA) z iztisnim deležem < 40 % obstaja pri bolnikih, predhodno zdravljenimi z zaviralci ACE in diuretiki zanke, tveganje za hiperkaliemijo, potencialno smrtno, še posebej v primeru neupoštevanja priporočil glede predpisovanja te kombinacije. Pred uvedbo kombinacije teh zdravil preverite, da bolnik nima hiperkaliemije in ledvične okvare. Priporočeno je natančno spremljanje vrednosti kalija in kreatinina v serumu enkrat na teden v prvem mesecu zdravljenja in kasneje enkrat na mesec.

Ciklosporin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Heparin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR) vključno z acetilsalicilno kislino \geq 3 g/dan

Če bolniki jemljejo zaviralce ACE sočasno z nesteroidnimi antirevmatiki (npr. acetilsalicilno kislino v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralci COX-2 in neselektivnimi nesteroidnimi antirevmatiki), se lahko antihipertenzivni učinek

zmanjša. Sočasno jemanje zaviralcev ACE in nesteroidnih antirevmatikov lahko povzroči povečanje tveganja za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, in povečanje kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic. Pri sočasnem predpisovanju morate biti previdni, zlasti pri starejših bolnikih. Bolniki morajo biti zadostno hidrirani in razmisliti je potrebno o spremljanju delovanja ledvic, na začetku sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

Zdravila, ki povečajo tveganje za angioedem

Znano je, da zaviralci ACE (npr. perindopril) lahko povzročijo angioedem. Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) in gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin), ki zmanjšajo aktivnost dipeptidil peptidaze IV (DPP-IV), lahko vodi v povečano tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba, ki zahteva pozornost

Antihipertenzivne učinkovine in vazodilatatorji

Sočasna uporaba teh učinkovin lahko okrepi hipotenzivne učinke perindopрила. Sočasna uporaba nitroglicerina in drugih nitratov ali drugih vazodilatatorjev lahko še dodatno zniža krvni tlak.

Triciklični antidepresivi, antipsihotiki, anestetiki

Sočasna uporaba določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zaviralci ACE ima lahko za posledico dodatno 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 poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi so zajemali zardevanje, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Epidemiološki izsledki glede tveganja za teratogene učinke po izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso dokončni, vendar ni mogoče izključiti majhnega povečanja tveganja. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba opraviti prehod na kakšen drug antihipertenziv s potrjeno varnostjo uporabe v času nosečnosti, razen če menite, da je nadaljevanje zdravljenja z zaviralci ACE nujno. Pri ugotovitvi nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralcem ACE nemudoma prekiniti in pri bolnici, če je potrebno, uvesti kakšno drugo terapijo.

Znano je, da lahko izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti povzroči fetotoksičnost pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zastoj zakostenevanja lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi poglavje 5.3). Če je bil plod izpostavljen zaviralcu ACE od drugega trimesečja nosečnosti, je priporočljiva ultrazvočna kontrola delovanja ledvic in razvoja lobanje. Dojenčke, katerih matere so jemale zaviralce ACE, je treba natančno opazovati, da bi lahko ugotovili morebiten pojav hipotenzije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

O uporabi terc-butilaminijevega perindoprilata med nosečnostjo ni informacij, zato njegova uporaba pri ženskah, ki dojijo, ni priporočljiva. Priporoča se uporaba drugega zdravila s potrjeno varnostjo uporabe v času dojenja, predvsem med dojenjem novorojenčka ali nedonošenčka.

Plodnost

Ni bilo vpliva na sposobnost razmnoževanja in plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Perindopril nima direktnega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, 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 strojev.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil perindopрила je skladen z varnostnim profilom zaviralcev ACE. Najpogostejši neželeni učinki o katerih so poročali v kliničnih študijah s perindoprilom so: omotica, glavobol, parestezije, vrtoglavica, motnje vida, tinitus, hipotenzija, kašelj, dispneja, bolečina v trebuhu, zaprtost, driska, disgevizija, dispepsija, navzea, bruhanje, pruritus, izpuščaji, mišični krči in astenija.

b. Tabelarični seznam neželenih učinkov

V kliničnih študijah in/ali pri uporabi zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so pri uporabi perindopрила opazili naslednje neželene učinke in jih razvrstili po navedenih kategorijah pogostnosti:

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

| | Pogosti | Občasni | Redki | Zelo redki | Neznana pogostnost |
|---|---------|---------------|-------|---|--------------------|
| <u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u> | | eozinofilija* | | znižanje ravni hemoglobina in hematokrita, trombocitopenija, levkopenija/ nevtropenija, | |

| | | | | | |
|--|---|---|---|---|-------------------|
| | | | | agranulocitoza ali pancitopenija. Pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze so poročali o primerih hemolitične anemije (glejte poglavje 4.4). | |
| <u>Bolezni endokrinega sistema</u> | | | sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH) | | |
| <u>Presnovne bolezni in motnje prehranjevanja</u> | | hipoglikemija* (glejte poglavji 4.4 in 4.5), hiperkaliemija, reverzibilna ob ukinitvi* (glejte poglavje 4.4), hiponatriemija* | | | |
| <u>Psihiatrične motnje</u> | | motnje razpoloženja in spanja, depresija | | | |
| <u>Bolezni živčevja</u> | glavobol, omotica, vrtoglavica, parestezije | zaspanost*, sinkopa* | | zmedenost | |
| <u>Očesne bolezni</u> | motnje vida | | | | |
| <u>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</u> | tinitus | | | | |
| <u>Srčne bolezni</u> | | palpitacije*, tahikardija* | | aritmija, angina pectoris, miokardni infarkt, morebiti zaradi prekomerne hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4) | |
| <u>Žilne bolezni</u> | hipotenzija in s hipotenzijo | vaskulitis* | zardevanje | možganska kap, morebiti zaradi | Raynaudov fenomen |

| | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|
| | povezani učinki | | | prekomerne hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4) | |
| <u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u> | kašelj, dispneja | bronhospazem | | eozinofilna pljučnica, rinitis | |
| <u>Bolezni prebavil</u> | navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, sprememba okusa, dispepsija, driska, zaprtje | suha usta | | pankreatitis | |
| <u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u> | | | | hepatitis, bodisi citolitični ali holestazni (glejte poglavje 4.4) | |
| <u>Bolezni kože in podkožja</u> | izpuščaj, pruritus (srbenje) | angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali grla, koprivnica (glejte poglavje 4.4), hiperhidroza, preobčutljiva reakcija na svetlobo*, pemfigoid* | poslabšanje psoriaze* | multiformni eritem | |
| <u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u> | mišični krči | artralgija*, mialgija* | | | |
| <u>Bolezni sečil</u> | | ledvična insuficienca | anurija/oligurija, akutna ledvična odpoved | | |
| <u>Motnje reprodukcije in dojk</u> | | erektilna disfunkcija | | | |
| <u>Splošne težave</u> | astenija | bolečina v prsnem košu*, splošno | | | |

| | | | | | |
|---|--|---|--|--|--|
| | | slabo počutje*, periferni edem*, pireksija* | | | |
| <u>Laboratorijske preiskave</u> | | povečanje vrednosti sečnine v krvi*, povečanje vrednosti kreatinina v krvi* | povečanje vrednosti bilirubina v krvi, povečanje vrednosti jetrnih encimov | | |
| <u>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</u> | | padec* | | | |

* Pogostnost je za neželene učinke iz spontanih poročil izračunana na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj.

Klinična preizkušanja

Med randomiziranim obdobjem študije EUropa so zbirali samo resne neželene učinke. Pri nekaj bolnikih so se pojavili resni neželeni učinki: pri 16 bolnikih (0,3 %) izmed 6.122 bolnikov, ki so prejeli perindopril, in pri 12 bolnikih (0,2 %) izmed 6.107 bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli perindopril, so hipotenzijo opazili pri 6 bolnikih, angioedem pri 3 bolnikih in nenaden zastoj srca pri 1 bolniku. Več bolnikov je zaradi kašlja, hipotenzije ali drugih stvari, povezanih s slabim prenašanjem zdravljenja, iz raziskave izstopilo pri skupini, ki je prejela perindopril, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo: 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

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Kar zadeva preveliko odmerjanje pri človeku, je na razpolago le malo podatkov.

Simptomi, povezani s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE, lahko vključujejo hipotenzijo, cirkulacijski šok, motnje v ravnotežju elektrolitov, odpoved delovanja ledvic, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotico, tesnobo in kašelj.

Kot *zdravljenje* pri prevelikem odmerjanju je priporočeno intravensko infundiranje fiziološke raztopine (raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %)). Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v položaj za šok. Če je na razpolago, lahko pride v poštev tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali kateholaminov. Perindopril je mogoče iz sistemskega krvnega obtoka odstraniti s hemodializo (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Bolniki na hemodializi). Pri bradikardiji, ki se ne odziva na zdravljenje, je indicirana vstavitev srčnega spodbujevalnika. Neprekinjeno je treba spremljati bolnikove življenjske 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

Mehanizem delovanja

Perindopril je zaviralec encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II (encim angiotenzinske konvertaze (ACE)). Encim konvertaza ali kinaza pa je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v angiotenzin II, ki je vazokonstriktor, pa tudi razgradnjo vazodilatatorja bradikinin v neaktivni heptapeptid. Posledica zaviranja angiotenzinske konvertaze je zmanjšanje ravni angiotenzina II v plazmi, kar vodi v povečanje plazemske aktivnosti renina (z zaviranjem negativnega povratnega učinka sproščanja renina) in zmanjšano izločanje aldosterona. Ker angiotenzinska konvertaza inaktivira bradikinin, zaviranje angiotenzinske konvertaze vodi tudi do povečane aktivnosti kalikreinsko-kininskega sistema v krvnem obtoku in lokalno v tkivu (in s tem tudi do aktivacije prostaglandinskega sistema). Možno je, da ta mehanizem prispeva k antihipertenzivnemu učinku zaviralcev ACE in je delno odgovoren za nekatere neželene učinke teh zdravil (npr. kašelj).

Perindopril deluje preko svojega aktivnega presnovka, perindoprilata. Drugi presnovki perindopрила ne zavirajo aktivnosti angiotenzinske konvertaze *in vitro*.

Klinična učinkovitost in varnost

Hipertenzija

Perindopril je učinkovit pri vseh stopnjah hipertenzije: blagi, zmerni in hudi. Opaziti je mogoče zmanjšanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka tako v ležečem kot stoječem položaju.

Perindopril zmanjša periferni žilni upor, kar povzroči znižanje krvnega tlaka. Kot posledica tega pride do povečanja perifernega krvnega pretoka brez vpliva na srčni utrip.

Pretok krvi skozi ledvice se praviloma poveča, stopnja glomerularne filtracije (GFR) pa običajno ostane nespremenjena.

Antihipertenzivni učinek je največji v 4 do 6 urah po dajanju enkratnega odmerka perindopрила, traja pa najmanj 24 ur. Najšibkejši učinek znaša približno 87 do 100 % največjega učinka.

Do znižanja krvnega tlaka pride hitro. Pri bolnikih, ki se odzivajo na zdravljenje, se normalizacijo krvnega tlaka doseže v enem mesecu, in se ohranja, ne da bi prišlo do tahifilaksije.

Po prenehanju zdravljenja ne nastopi povratni učinek.

Perindopril zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Dokazali so, da perindopril pri človeku deluje kot vazodilatator. Izboljša prožnost velikih arterij in zmanjšuje razmerje medija : lumen pri majhnih arterijah.

V kombinaciji s tiazidnim diuretikom prihaja do sinergističnega delovanja, saj se učinka obeh zdravil seštevata. Prav tako kombinacija zaviralca angiotenzinske konvertaze in tiazida tudi zmanjšuje tveganje za pojav hipokaliemije, do katere prihaja zaradi zdravljenja z diuretiki.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom 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 opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov 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 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 neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Bolniki s stabilno koronarno arterijsko boleznijo

Pri študiji z imenom EUROPA je šlo za multicentrično, mednarodno, randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano klinično preizkušanje, ki je trajalo štiri leta. Dvanajst tisoč dvesto osemnajst (12.218) bolnikov, starih več kot 18 let, je bilo po naključnem razporedu razdeljenih na skupino, v kateri so bolniki prejeli perindopril v odmerku 8 mg (n = 6.110), in na skupino, v kateri so bolniki prejeli placebo (n = 6.108).

V preizkušanju sodelujoči bolniki so imeli znake koronarne srčne bolezni brez kliničnih znakov srčnega popuščanja. V celoti je 90 % bolnikov pred tem imelo miokardni infarkt in/ali koronarno revaskularizacijo. Večina bolnikov je preiskovano zdravilo prejemale poleg drugih običajnih zdravil, vključno z zaviralci agregacije trombocitov, hipolipemiki in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta.

Najpomembnejše merilo, kar zadeva učinek, je bila skupna smrtnost zaradi bolezni srca in ožilja, miokardni infarkt, ki za posledico ni imel smrti, in/ali zastoj srca, pri katerem je bilo oživiljanje uspešno. Pri zdravljenju s perindoprilom v odmerku 8 mg enkrat na dan je prišlo do značilnega absolutnega zmanjšanja primarnega opazovanega dogodka za 1,9 % (zmanjšanje relativnega tveganja za 20 %, 95 % CI [9,4; 28,6] – $p < 0,001$).

Pri bolnikih z miokardnim infarktom in/ali revaskularizacijo v anamnezi so v primerjavi s placebom ugotovili absolutno zmanjšanje opazovanega dogodka v velikosti 2,2 %, kar ustreza RRR 22,4 % (95 % CI [12,0; 31,6] – $p < 0,001$).

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 ml/min/1,73 m², 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 peroralni uporabi se perindopril resorbira hitro in doseže največjo koncentracijo v 1 uri. Biološka uporabnost zdravila je 65 % do 70 %.

Približno 20 % skupne količine perindoprila, ki se absorbira, se pretvori v perindoprilat, aktivni presnovek. Poleg aktivnega perindoprilata iz perindoprila nastane še pet neaktivnih presnovkov perindoprila. Razpolovni čas perindoprila v plazmi znaša 1 uro. Perindoprilat doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3 do 4 urah.

Uživanje hrane zmanjša pretvorbo perindoprila v perindoprilat in s tem tudi biološko uporabnost perindoprila, zato je treba terc-butilaminijev perindoprilat jemati peroralno enkrat na dan, in sicer zjutraj pred jedjo.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve pri nevezanem perindoprilatu znaša približno 0,2 l/kg. Vezava na beljakovine je majhna (vezava perindoprilata na angiotenzinsko konvertazo je manjša od 30 %), vendar je odvisna od koncentracije.

Izločanje

Perindoprilat se iz telesa izloča s sečem, razpolovna doba nevezane frakcije znaša približno 3 do 5 ur. Disociacija perindoprilata, vezanega na angiotenzinsko konvertazo, ima za posledico dejanski razpolovni čas izločanja 25 ur, zaradi česar je stanje dinamičnega ravnotežja doseženo v 4 dneh.

Po ponavljajočem se jemanju se perindopril v telesu ne kopiči.

Posebne skupine bolnikov

Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših bolnikih in tudi pri bolnikih s srčnim popuščanjem ali ledvično odpovedjo.

Pri bolnikih z ledvično odpovedjo je zaželeno prilagajanje odmerkov glede na stopnjo obolenja (očistek kreatinina).

Dializni očistek perindoprilata je enak 70 ml/min.

Farmakokinetika perindoprilata se spremeni pri bolnikih s cirozo: jetrni očistek izhodiščne molekule se zmanjša za polovico. Vendar pa se količina tvorjenega perindoprilata ne zmanjša, zato odmerka ni potrebno prilagajati (glejte tudi poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti po dolgotrajnem peroralnem dajanju (podgane in opice) so bile ciljni organ ledvice, poškodbe pa so bile reverzibilne.

V *in vivo* in *in vitro* študijah niso ugotovili mutagenih učinkov zdravila.

Študije reproduktivne toksičnosti zdravila (podgane, miši, kunci in opice) niso pokazale nobenih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar pa se je pokazalo, da zaviralci angiotenzinske konvertaze kot skupina zdravil pri glodavcih in kuncih povzročajo neželene učinke pri poznem razvoju zarodka, kar povzroči smrt ploda in prirojene okvare: opazili so poškodbe ledvic in povečano umrljivost ob in po porodu. Plodnost ni bila okvarjena niti pri samcih niti pri samicah.

V dolgoročnih študijah pri podganah in miših karcinogenosti niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
silicizirana mikrokristalna celuloza
kalijev polakrilinat
silicijev dioksid
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat
hidroksipropilbetadeks (vsebuje ciklodekstrin)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so pakirane v aluminij/aluminijeve pretisne omote, ki so vstavljeni v kartonsko škatlo.

Velikosti pakiranja: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 112, 120, 500 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

H/08/02176/031-045

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18.03.2008

Datum zadnjega podaljšanja: 12.06.2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.12.2021