

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Perindopril Teva 2 mg tablete  
Perindopril Teva 4 mg tablete  
Perindopril Teva 8 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 1,669 mg perindoprila.  
Ena tableta vsebuje 4 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 3,338 mg perindoprila.  
Ena tableta vsebuje 8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 6,676 mg perindoprila.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 27,50 mg laktoze.  
Ena tableta vsebuje 55,00 mg laktoze.  
Ena tableta vsebuje 110,00 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele, okrogle, bikonveksne tablete, brez obloge, z vtisnjeno oznako »P2« na eni strani in ravno ploskvijo na drugi strani.

Bele tablete, kapsulaste oblike, brez obloge, bikonveksne, z vtisnjeno oznako »P4« na eni strani in ravno ploskvijo na drugi strani.

Bele, okrogle, bikonveksne tablete, brez obloge, z vtisnjeno oznako »P8« na eni strani in ravno ploskvijo na drugi strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

##### Hipertenzija

Zdravljenje hipertenzije.

##### Srčno popuščanje

Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja.

##### Stabilna bolezen koronarnih arterij

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

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Odmerek je potrebno individualno prilagoditi glede na bolnikove značilnosti (glejte poglavje 4.4) in glede na odziv krvnega tlaka.

#### *Hipertenzija*

Zdravilo Perindopril Teva se lahko uporablja kot monoterapija ali v kombinaciji z drugimi skupinami zdravil za zniževanje krvnega tlaka (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Priporočeni začetni odmerek je 4 mg enkrat na dan, ki naj ga bolnik vzame zjutraj.

Bolniki z zelo aktivnim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron (še posebej z renovaskularno hipertenzijo, pomanjkanjem soli in/ali volumna tekočine, dekompenzacijo srca ali hudo hipertenzijo) lahko po začetnem odmerku doživijo prekomeren padec krvnega tlaka. Zato je pri teh bolnikih priporočeno uporabiti začetni odmerek 2 mg, začetek zdravljenja pa mora potekati pod zdravniškim nadzorom.

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

Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Perindopril Teva se lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Le ta se pogosteje pojavi pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diuretiki. Ker imajo ti bolniki lahko pomanjkanje volumna tekočine in/ali soli, je potrebna previdnost.

Če je mogoče, je potrebno zdravljenje z diuretikom prekiniti 2 do 3 dni pred pričetkom zdravljenja z zdravilom Perindopril Teva (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom, pri katerih ne moremo prekiniti zdravljenja z diuretikom, je potrebno zdravljenje z zdravilom Perindopril Teva pričeti z odmerkom 2 mg. Potrebno je spremljati delovanje ledvic in vrednosti kalija v serumu. Naslednje odmerke zdravila Perindopril Teva je potrebno prilagoditi glede na odziv krvnega tlaka. Če je potrebno, lahko ponovno uvedemo zdravljenje z diuretikom.

Pri starejših bolnikih je potrebno zdravljenje pričeti z odmerkom 2 mg, ki ga lahko po enem mesecu postopoma povečamo na 4 mg, ter nato na 8 mg, če je to potrebno, odvisno od delovanja ledvic (glejte tabelo spodaj).

#### *Simptomatsko srčno popuščanje*

Priporočamo, da zdravljenje z zdravilom Perindopril Teva, ki je običajno povezano z zdravljenjem z diuretiki, ki ne zadržujejo kalija in/ali digoksinom in/ali zaviralci beta adrenergičnih receptorjev, pričnete pod skrbnim zdravniškim nadzorom s priporočenim začetnim odmerkom 2 mg, ki naj ga bolnik vzame zjutraj. Ta odmerek lahko povečujete v korakih po 2 mg v razmakih, ki naj ne bodo krajši od dveh tednov, do končnega odmerka 4 mg enkrat na dan, če ga bolnik dobro prenaša. Prilagajanje odmerka naj temelji na kliničnem odzivu posameznega bolnika.

Pri hudem srčnem popuščanju ter pri bolnikih, pri katerih smatrate, da je tveganje visoko (bolniki z motnjami delovanja ledvic ter nagnjenostjo k elektrolitskim motnjam, bolniki, ki se hkrati zdravijo z diuretiki in/ali vazodilatatorji), je potrebno zdravljenje pričeti pod skrbnim nadzorom (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki imajo visoko tveganje za pojav simptomatske hipotenzije, npr. bolniki s pomanjkanjem soli, s hiponatriemijo ali brez nje, bolniki s hipovolemijo ali bolniki, ki prejemajo močno diuretično terapijo, je potrebno ta stanja popraviti, če je le mogoče, še preden pričnemo z zdravljenjem z zdravilom Perindopril Teva. Tako pred pričetkom zdravljenja z zdravilom Perindopril Teva, kot tudi med samim zdravljenjem, je potrebno skrbno spremljati krvni tlak, ledvično delovanje in kalij v serumu (glejte poglavje 4.4).

#### *Stabilna bolezen koronarnih arterij*

Zdravljenje z zdravilom Perindopril Teva je potrebno pričeti z odmerkom 4 mg enkrat na dan, ki ga dajemo dva tedna. Nato je potrebno odmerek povečati na 8 mg enkrat na dan, odvisno od ledvičnega delovanja in pod pogojem, da bolnik dobro prenaša odmerek 4 mg.

Starejši bolniki naj prejema 2 mg enkrat na dan, en teden. Naslednji teden pa 4 mg enkrat na dan, preden jim odmerek povečate do 8 mg enkrat na dan, odvisno od ledvičnega delovanja (glejte tabelo 1 »Prilaganje odmerka pri motnjah ledvičnega delovanja«). Odmerek lahko povečate samo, če bolnik dobro prenaša predhodni nižji odmerek.

#### *Bolniki z okvaro ledvic*

Odmerjanje pri bolnikih z motnjami ledvičnega delovanja mora temeljiti na očistku kreatinina, kot prikazuje tabela 1 spodaj:

Tabela 1: Prilaganje odmerka pri motnjah ledvičnega delovanja.

Očistek kreatinina (ml/min)	Priporočeni odmerek
$Cl_{CR} \geq 60$	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 dialize

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

#### *Bolniki z okvaro jeter*

Pri bolnikih z motnjami jetrnega delovanja ni potrebno prilagajati odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

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

Uporaba pri otrocih in mladostnikih zato ni priporočljiva.

#### Način uporabe

za peroralno uporabo

Priporočeno je, da bolnik vzame zdravilo Perindopril Teva enkrat na dan, in sicer zjutraj pred obrokom. Tablete mora pogoltniti cele s kozarcem vode.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino, kateri koli zaviralec angiotenzinske konvertaze ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- Angioedem, ki je povezan s predhodnim zdravljenjem z zaviralcem angiotenzinske konvertaze v anamnezi (glejte poglavje 4.4);
- Dedni ali idiopatski angioedem;
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6);
- Sočasna uporaba zdravila Perindopril Teva 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 4.5 in 5.1).

- Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitritil/valsartan. Perindoprila se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitritil/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).
- 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).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Stabilna bolezen koronarnih arterij

Če se v prvem mesecu zdravljenja s perindoprilom pojavi epizoda nestabilne angine pectoris (ne glede na to ali je resna ali ne), je potrebno pred nadaljevanjem zdravljenja skrbno oceniti tveganje in koristi zdravljenja.

##### Hipotenzija

Zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko povzročijo padec krvnega tlaka. Simptomatska hipotenzija se redko pojavi pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov, pogosteje pa se pojavi pri bolnikih, ki imajo zmanjšan volumen tekočine v telesu, npr. zaradi zdravljenja z diuretiki, diete z omejenim vnosom soli, dialize, driske ali bruhanja, ali pri bolnikih, ki imajo hudo od renina odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Opažali so simptomatsko hipotenzijo pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem, s sočasnim ledvičnim popuščanjem ali brez njega. Le ta se najverjetneje pojavi pri bolnikih s hujšimi stopnjami srčnega popuščanja, kar se kaže z jemanjem visokih odmerkov diuretikov zanke, hiponatriemijo ali oslavljenim ledvičnim delovanjem. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za simptomatsko hipotenzijo je potrebno skrbno nadzorovati začetek zdravljenja in prilagajanje odmerkov (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Podobna previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z ishemično srčno ali cerebrovaskularno boleznijo, pri katerih bi lahko prekomeren padec krvnega tlaka povzročil miokardni infarkt ali možgansko-žilni dogodek.

Če se pojavi hipotenzija, je potrebno bolnika položiti na hrbet in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Prehoden hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za jemanje nadaljnjih odmerkov, ki jih lahko običajno brez težav predpišete po tem, ko se krvni tlak poveča po povečanju volumna tekočine.

Pri nekaterih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, se lahko ob zdravljenju z zdravilom Perindopril Teva pojavi dodatno znižanje sistemskega krvnega tlaka. Ta učinek je pričakovan in običajno ni razlog za prekinitve zdravljenja. Če postane hipotenzija simptomatska, bo morda potrebno zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje z zdravilom Perindopril Teva.

##### Stenoza aortne in mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija

Kot ostale zaviralce angiotenzinske konvertaze, je tudi zdravilo Perindopril Teva potrebno dajati previdno bolnikom s stenozo mitralne zaklopke in obstrukcijo odtoka krvi iz levega prekata, kot je aortna stenoza ali hipertrofična kardiomiopatija.

##### Oslabljeno delovanje ledvic

V primeru oslavljenega delovanja ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min) je potrebno prilagoditi začetni odmerek perindoprila glede na bolnikov očistek kreatinina (glejte poglavje 4.2) in nato odvisno od bolnikovega odziva na zdravljenje. Redno spremljanje vrednosti kalija in kreatinina je pri teh bolnikih del običajne zdravniške prakse (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem lahko hipotenzija, ki se pojavi po začetku zdravljenja z zaviralci angiotenzinske konvertaze, vodi v dodatno poslabšanje ledvičnega delovanja. V takšnih primerih so poročali o akutni ledvični odpovedi, ki je bila običajno reverzibilna.

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo ledvične arterije pri bolnikih z eno samo ledvico, ki so se zdravili z zaviralci angiotenzinske konvertaze, so opazili

povečanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu. Vrednosti so se po prenehanju zdravljenja večinoma normalizirale. Takšno povečanje vrednosti se še posebej rado pojavi pri bolnikih z oslabiljenim ledvičnim delovanjem. Če je ob enem prisotna tudi renovaskularna hipertenzija, je povečano tveganje za pojav hude hipotenzije in oslabiljenega ledvičnega delovanja. Pri teh bolnikih je potrebno zdravljenje začeti pod skrbnim zdravniškim nadzorom, z nizkimi odmerki in previdnim prilagajanjem odmerka. Ker lahko zdravljenje z diuretiki prispeva k zgoraj navedenemu, je treba v prvih tednih zdravljenja z zdravilom Perindopril Teva, uporabo diuretikov prekiniti in nadzirati ledvično delovanje.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez očitne, že prej prisotne, ledvične žilne bolezni se je pojavilo povečanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki je bilo običajno blago in prehodno in se je pojavilo zlasti kadar so bolniki zdravilo Perindopril Teva dobivali sočasno z diuretikom. To se pogosteje pojavi pri bolnikih z že prej prisotnimi motnjami ledvičnega delovanja. Lahko je potrebno zmanjšati odmerek in/ali prekiniti zdravljenje z diuretikom in/ali zdravilom Perindopril Teva.

#### Bolniki na hemodializi

Pri bolnikih, ki so bili dializirani z uporabo visokopretočnih membran in sočasno zdravljeni z zaviralcem angiotenzinske konvertaze, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri teh bolnikih, je potrebno razmisliti o uporabi druge vrste dializnih membran ali druge skupine antihipertenzivnih zdravil.

#### Bolniki s presajeno ledvico

Pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvic ni izkušenj z jemanjem zdravila Perindopril Teva.

#### 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

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci angiotenzinske konvertaze, vključno z zdravilom Perindopril Teva, so redko poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.8). To se lahko pojavi kadar koli med zdravljenjem. V takšnih primerih je potrebno takoj prekiniti zdravljenje z zdravilom Perindopril Teva in pričeti z ustreznim spremljanjem bolnika, ki ga je potrebno nadaljevati, dokler simptomi popolnoma ne izzvenijo. V primerih, ko je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, so težave običajno izzvenele brez zdravljenja, čeprav so bili antihistaminiki koristni za lajšanje simptomov.

Angioedem s sočasnim edemom grla je lahko usoden. Kadar zajame jezik, glotis ali grlo, s čimer lahko povzroči zaporo dihalnih poti, je potrebno takojšnje urgentno zdravljenje. To lahko vključuje dajanje adrenalina in/ali vzdrževanje odprtih dihalnih poti. Bolnik mora biti pod skrbnim zdravniškim nadzorom, dokler simptomi popolnoma in trajno ne izzvenijo.

Bolniki z angioedemom v anamnezi, ki ni povezan z zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze, imajo med jemanjem zaviralca angiotenzinske konvertaze lahko povečano tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, so redko poročali o intestinalnem angioedemu. Ti bolniki so imeli bolečine v trebuhu (s slabostjo ali bruhanjem ali brez njiju). V nekaterih primerih ni bilo predhodnega obraznega angioedema in imeli so normalne ravni esteraze C-1. Angioedem so diagnosticirali s postopki kot sta abdominalna CT ali ultrazvok ali med kirurškim posegom, simptomi pa so po prekinitvi zdravljenja z zaviralci angiotenzinske konvertaze izginili. Intestinalni angioedem je treba upoštevati v diferencialni diagnostiki pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce angiotenzinske konvertaze in poročajo o bolečinah v trebuhu.

Sočasna uporaba perindoprila s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.3). Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku perindoprila. Če bolnik prekine zdravljenje s kombinacijo sakubitril/valsartan, se zdravljenja s perindoprilom ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z zaviralci neprilizina (NEP) (npr. racekadotrilom), zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in gliptini (npr. linagliptinom, saksagliptinom, sitagliptinom, vildagliptinom) lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in gliptinov (npr. linagliptina, saksagliptina, sitagliptina, vildagliptina) potrebna previdnost.

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

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstran sulfatom, so se redko pojavile življenjsko nevarne anafilaktoidne reakcije. Tem reakcijam so se izognili z začasno odtegnitvijo zaviralcev angiotenzinske konvertaze pred vsako aferezo.

#### Anafilaktične reakcije med desenzibilizacijo

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze med desenzibilizacijskim zdravljenjem (npr. s strupom kožekrilcev), so se pojavile anafilaktoidne reakcije. Pri istih bolnikih so se tem reakcijam izognili, če so zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze začasno prekinili, vendar so se po nenamernem ponovnem izpostavljanju reakcije ponovno pojavile.

#### Jetrna odpoved

Zaviralci angiotenzinske konvertaze so bili redko povezani s sindromom, ki se prične s holestatsko zlatenico in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo ter (včasih) smrt. Mehanizem tega sindroma ni jasen. Bolniki, ki jemljejo zaviralce angiotenzinske konvertaze in pri katerih se pojavi zlatenica ali izrazito povečanje vrednosti jetrnih encimov, morajo prenehati jemati zaviralce angiotenzinske konvertaze. Poleg tega potrebujejo ustrezno medicinsko spremljanje (glejte poglavje 4.8).

#### Nevtropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, anemija

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih oteževalnih dejavnikov se nevtropenija pojavlja redko. Perindopril je potrebno uporabljati skrajno previdno pri bolnikih s kolagensko žilno boleznijo, imunosupresivnim zdravljenjem, bolnikih, ki so zdravljeni z alopurinolom ali prokainamidom, ali ki imajo kombinacijo omenjenih oteževalnih dejavnikov, še posebej če je pri njih že od prej prisotno oslABLJENO delovanje ledvic. Pri nekaterih od teh bolnikov so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno antibiotično zdravljenje. Če ti bolniki prejemajo perindopril, svetujemo redno spremljanje števila belih krvnih celic, bolnikom pa je potrebno naročiti, naj poročajo o kakršnem koli znaku okužbe (npr. vneto žrelo ali povišana telesna temperatura).

#### Rasa

Zaviralci encima angiotenzinske konvertaze pogosteje povzročajo angioedem pri temnopoltih, kot pri netemnopoltih bolnikih.

Kot ostali zaviralci angiotenzinske konvertaze, je tudi perindopril lahko manj učinkovit pri zniževanju krvnega tlaka pri temnopoltih kot pri netemnopoltih bolnikih, kar je morda posledica večje prevalence stanj z nizkimi koncentracijami renina v populaciji temnopoltih s hipertenzijo.

#### Kašelj

Pri jemanju zaviralcev angiotenzinske konvertaze so poročali o kašlju. Značilen je neproduktiven, trdovraten kašelj, ki izzveni po prekinitvi zdravljenja. Pri postavljanju diferencialne diagnoze kašlja je zato potrebno upoštevati tudi kašelj, ki ga povzročajo zaviralci angiotenzinske konvertaze.

### Operativni posegi/anestezija

Pri bolnikih, ki prestajajo večjo operacijo ali pa med anestezijo z anestetiki, ki povzročajo hipotenzijo, lahko zdravilo Perindopril Teva zavre nastajanje angiotenzina II zaradi kompenzatornega sproščanja renina. Zato je potrebno zdravljenje prekiniti en dan pred operativnim posegom. Če se pojavi hipotenzija in če menite, da je nastala zaradi opisanega mehanizma, jo lahko popravite s povečanjem volumna tekočine.

### Hiperkaliemija

Pri bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci angiotenzinske konvertaze, vključno s perindoprilom, so opažali povečanje koncentracije kalija v serumu. Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Dejavniki tveganja za nastanek hiperkaliemije vključujejo ledvično popuščanje, poslabšanje delovanja ledvic, starost (> 70 let), sladkorno bolezen, vmesne dogodke – zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, presnovno acidozo, sočasno jemanje diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolaktona, eplerenona, triamterena ali amilorida), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, in sočasno jemanje drugih zdravil, povezanih s povečanjem kalija v serumu (npr. heparina, kotrimoksazola, imenovanega tudi trimetoprim/sulfametoksazol) in zlasti antagonistov aldosterona ali antagonistov receptorjev angiotenzina. Jemanje dodatkov kalija, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, 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, včasih smrtne aritmije. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagoniste receptorjev angiotenzina uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic.

Če menite, da je sočasno jemanje zgoraj naštetih zdravil primerno, morate biti pri predpisovanju previdni in pogosto merit kalij v serumu (glejte poglavje 4.5).

### Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetičnimi zdravili ali z inzulinom, je prvi mesec zdravljenja z zaviralci angiotenzinske konvertaze potrebno skrbno spremljati urejenost glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5).

### Litij

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

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

Kombinacija perindopрила in zdravil, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, na splošno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

### 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

Zdravljenja z ACE zaviralci 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).

### 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:

##### *Laktoza*

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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

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 pogostostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega 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).

### **Zdravila, ki povzročajo hiperkaliemijo**

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Perindopril Teva, lahko pojavi hiperkaliemija. Nekatera zdravila ali terapevtski razredi lahko povečajo pojavnost hiperkaliemije: aliskiren, kalijeve soli, diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidni antirevmatiki (NSAID), heparini, imunosupresivna zdravila kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Kombinacija teh zdravil poveča tveganje za hiperkaliemijo. Zato kombinacija zdravila Perindopril Teva z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

### **Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem**

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem. Kombinacija sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka perindopрила. Zdravljenje s perindoprilom se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in gliptini (npr. linagliptinom, saksagliptinom, sitagliptinom in vildagliptinom) lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

### **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 obolenost in umrljivost.

#### Ekstrakorporealna zdravljenja

Ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabitimi površinami, 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.

### **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 (npr. triamteren, amilorid ...), kalij (soli)

Hiperkaliemija (potencialno smrtna), zlasti v povezavi z okvaro ledvic (dodatni hiperkaliemični učinki).

Kombinacija perindoprila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je sočasna uporaba kljub temu indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu. Za uporabo spironolaktona pri srčnem popuščanju glejte spodaj.

Litij

Med sočasnim jemanjem litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracij litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. Sočasno jemanje perindoprila in litija ni priporočljivo, če pa je ta kombinacija potrebna, moramo skrbno spremljati vrednost 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 (inzulini, peroralni hipoglikemiki) 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

Pri bolnikih, ki jemljejo diuretike, zlasti pri tistih s hipovolemijo, pomanjkanjem soli ali obojim, se ob uvedbi zaviralca angiotenzinske konvertaze lahko pojavi preveliko znižanje krvnega pritiska. Možnost pojava hipotenzije lahko zmanjšamo z ukinitvijo diuretika ter s povečanim vnosom tekočine ali soli pred začetkom zdravljenja z nizkim odmerkom ter nato postopoma večjimi odmerki perindoprila.

*Pri arterijski hipertenziji*, kjer je predhodno zdravljenje z diuretikom lahko povzročilo hipovolemijo in/ali pomanjkanje soli, je potrebno pred uvedbo zaviralca ACE diuretik ukiniti. V tem primeru se lahko diuretike, ki ne varčujejo s kalijem kasneje ponovno uvede ali pa se mora 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, ali ima bolnik hiperkaliemijo in ledvično okvaro. Priporočeno je natančno spremljanje vrednosti kalija in kreatinina v serumu enkrat na teden v prvem mesecu zdravljenja in kasneje enkrat na mesec.

#### Nesteroidni antirevmatiki (NSAID), vključno z acetilsalicilno kislino $\geq 3$ g/dan

Zdravljenje z nesteroidnimi antirevmatiki (npr. z acetilsalicilno kislino v protivnetnih odmerkih, zaviralci COX-2 in neselektivnimi NSAID) lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralcev angiotenzinske konvertaze. Sočasno jemanje zaviralcev angiotenzinske konvertaze in NSAID lahko vodi v povečano tveganje za poslabšanje ledvičnega delovanja, vključno z akutno ledvično odpovedjo in v povečanje koncentracije kalija v serumu, predvsem pri bolnikih s slabšim predhodnim ledvičnim delovanjem. Pri sočasnem jemanju je potrebna previdnost, predvsem pri starejših bolnikih. Bolnikom je potrebno zagotoviti ustrezno dovajanje tekočine, razmisliti je treba tudi o nadzoru ledvičnega delovanja takoj po uvedbi sočasnega zdravljenja in kasneje v občasnih presledkih.

### **Sočasna uporaba, ki zahteva pozornost**

#### Antihipertenzivi in vazodilatatorji

Sočasno jemanje teh zdravil lahko poveča hipotenzivni učinek perindopрила. Sočasno jemanje skupaj z nitroglicerinom in drugimi nitrati ali z ostalimi vazodilatatorji lahko še dodatno zniža krvni tlak.

#### Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki

Sočasna uporaba nekaterih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov skupaj z zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko povzroči dodatno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

#### Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivne učinke zaviralcev angiotenzinske konvertaze.

#### Zlato

Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci angiotenzinske konvertaze, vključno s perindoprilom, in injekcijami zlata (natrijev aurotiomat) so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo rdečico obraza, slabost, bruhanje in hipotenzijo).

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

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 poglavje 4.3 in 4.4).

#### *Nosečnost*

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 poglavje 4.3 in 4.4).

#### *Dojenje*

Ker podatkov o uporabi perindopрила med dojenjem ni, se perindopril ne priporoča. Priporoča se alternativno zdravljenje z boljšim varnostnim profilom, še zlasti ob dojenju nedonošenčka ali novorojenčka. Ni znano, ali se perindopril izloča v materino mleko. Zato ne priporočamo jemanja zdravila Perindopril Teva pri ženskah, ki dojijo.

#### *Plodnost*

Ni bilo vpliva na sposobnost razmnoževanja in plodnost.

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

Zdravilo Perindopril Teva neposredno ne vpliva na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev, vendar se lahko pri nekaterih bolnikih zlasti na 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 za vožnjo motornega vozila ali delo s stroji.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### 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: omedlevica, glavobol, parestezije, vrtoglavica, motnje vida, tinitus, hipotenzija, kašelj, dispneja, bolečina v trebuhu, zaprtost, driska, disgevizija, dispepsija, navzea, bruhanje, pruritus, izpuščaji, mišični krči in astenija.
- Tabela seznam neželenih učinkov

V kliničnih študijah in/ali pri uporabi zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so s perindoprilom opažali naslednje neželene učinke, ki so razvrščeni po naslednjih pogostnostih:

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)

<b>MedDRA Razred organskega sistema</b>	<b>Neželeni učinek</b>	<b>Pogostnost</b>
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	eozinofilija	občasni*
	agranulocitoza ali pancitopenija	zelo redki
	znižanje hemoglobina in hematokrita	zelo redki
	levkopenija/nevtropenija	zelo redki
	hemolitična anemija pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (glejte poglavje 4.4)	zelo redki
	trombocitopenija	zelo redki
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>	sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)	redki
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	občasni*
	hiperkaliemija, reverzibilna ob ukinitvi (glejte poglavje 4.4)	občasni*
	hiponatriemija	občasni*
<b>Psihiatrične motnje</b>	motnje razpoloženja	občasni
	motnje spanja	občasni
	depresija	občasni

<b>Bolezni živčevja</b>	omotica	pogosti
	glavobol	pogosti
	parestezije	pogosti
	vrtočlavica	pogosti
	zaspanost	občasni*
	sinkopa	občasni*
	zmedenost	zelo redki
<b>Očesne bolezni</b>	motnje vida	pogosti
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	tinitus	pogosti
<b>Srčne bolezni</b>	palpitacije	občasni*
	tahikardija	občasni*
	angina pectoris (glejte poglavje 4.4)	zelo redki
	aritmija	zelo redki
	miokardni infarkt, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4)	zelo redki
<b>Žilne bolezni</b>	hipotenzija (in z njo povezani učinki)	pogosti
	vaskulitis	občasni*
	zardevanje	redki
	možganska kap, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4)	zelo redki
	Raynaudov fenomen	neznana
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	kašelj	pogosti
	dispneja	pogosti
	bronhospazem	občasni
	eozinofilna pljučnica	zelo redki
	rinitis	zelo redki
<b>Bolezni prebavil</b>	bolečine v trebuhu	pogosti
	zaprtost	pogosti
	driska	pogosti
	disgevizija	pogosti
	dispepsija	pogosti
	navzea	pogosti
	bruhanje	pogosti
	suha usta	občasni
	pankreatitis	zelo redki
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	hepatitis - citolitični ali holestatični (glejte poglavje 4.4)	zelo redki
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	pruritus	pogosti
	izpuščaj	pogosti
	urtikarija (glejte poglavje 4.4)	občasni
	angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika ter glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.4).	občasni
	preobčutljivostna reakcija na svetlobo	občasni*
	pemfigoid	občasni*
	hiperhidroza	občasni
	poslabšanje psoriaze	redki*
	multiformni eritem	zelo redki
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	mišični krči	pogosti
	artralgijska	občasni*
	mialgijska	občasni*
<b>Bolezni ledvic in sečil</b>	ledvično popuščanje	občasni

	anurija/oligurija	redki
	akutna ledvična odpoved	redki
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	erektilna disfunkcija	občasni
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacij</b>	astenija	pogosti
	bolečina v prsih	občasni*
	splošno slabo počutje	občasni*
	periferni edem	občasni*
	zvišana telesna temperatura	občasni*
<b>Laboratorijske preiskave</b>	povečanje vrednosti sečnine v krvi	občasni*
	povečanje vrednosti kreatinina v krvi	občasni*
	povečanje vrednosti bilirubina v krvi	redki
	povečanje vrednosti jetrnih encimov	redki
<b>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</b>	padci	občasni*

\* Pogostnost je za neželene učinke iz spontanah poročil izračunana na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj

#### Klinične raziskave

Med izvajanjem študije EUROPA so v obdobju naključnega razporejanja zbrali samo resne neželene dogodke. Malo bolnikov je doživelo resne neželene dogodke: 16 (0,3 %) od 6.122 bolnikov, ki so dobivali perindopril in 12 (0,2 %) od 6.107 bolnikov, ki so dobivali placebo. Pri bolnikih, ki so dobivali perindopril, so pri 6 bolnikih opazili hipotenzijo, pri 3 bolnikih angioedem in pri enem bolniku nenadni srčni zastoj. Več bolnikov je prenehalo jemati perindopril (6,0 % (n=366)) kot placebo (2,1 % (n=129)), zaradi kašlja, hipotenzije ali ker so kako drugače slabo prenašali zdravilo.

#### **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**

Na voljo so le omejeni podatki glede prevelikega odmerjanja perindoprila pri ljudeh. Simptomi, ki so povezani s prevelikim odmerjanjem zaviralcev angiotenzinske konvertaze lahko vključujejo hipotenzijo, cirkulatorni šok, motnje elektrolitov, ledvično odpoved, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotico, anksioznost in kašelj.

Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja perindoprila je intravenska infuzija raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Če se pojavi hipotenzija, je potrebno bolnika namestiti v položaj za šok. Razmisliti je potrebno tudi o zdravljenju z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenskimi kateholamini, če imamo omenjeni zdravili na razpolago. Perindopril lahko odstranimo iz systemskega krvnega obtoka s hemodializo (glejte poglavje 4.4). V primeru bradikardije, ki se ne odziva na zdravljenje, je indicirano zdravljenje s srčnim spodbujevalnikom. Neprestano je potrebno spremljati življenjske znake ter koncentracijo 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 inhibitor encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II (encim angiotenzinska konvertaza, ACE). Konvertaza ali kinaza je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktorni angiotenzin II, poleg tega pa povzroča tudi razgradnjo vazodilatatornega bradikininina v neaktivni heptapeptid. Zaviranje angiotenzinske konvertaze povzroči zmanjšanje koncentracije angiotenzina II v plazmi, kar vodi v povečano aktivnost renina v plazmi (s pomočjo inhibicije negativne povratne zveze sproščanja renina) in zmanjšano izločanje aldosterona. Angiotenzinska konvertaza inaktivira bradikinin. Zato zaviranje angiotenzinske konvertaze povzroči tudi povečano aktivnost kalikrein-kininskega sistema v krvnem obtoku in lokalno (na ta način pa tudi aktivacijo prostaglandinskega sistema). Možno je, da ta mehanizem prispeva k antihipertenzivnemu delovanju zaviralcev angiotenzinske konvertaze in da je delno odgovoren za nekatere njihove neželene učinke (npr. kašelj).

Perindopril deluje preko svojega aktivnega metabolita, perindoprilata. Ostali metaboliti ne kažejo učinkov zaviranja aktivnosti angiotenzinske konvertaze *in vitro*.

### Klinična učinkovitost in varnost

#### *Hipertenzija*

Perindopril je učinkovit pri vseh stopnjah hipertenzije: blagi, zmerni in hudi; opazili so znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka, tako v ležečem, kot tudi v stoječem položaju. Perindopril zmanjšuje periferni žilni upor in na ta način znižuje krvni tlak. Posledično se poveča pretok krvi na periferiji, kar pa ne vpliva na hitrost srčnega utripa.

Praviloma se poveča pretok krvi skozi ledvica, medtem ko hitrost glomerulne filtracije (GFR – glomerular filtration rate) običajno ostane nespremenjena.

Antihipertenzivni učinek je največji od 4 do 6 ur po enkratnem odmerku in traja najmanj 24 ur: v tem času doseže učinek približno 87 - 100 % maksimalnega učinka.

Znižanje krvnega tlaka nastopi hitro. Pri bolnikih, ki se odzivajo na zdravljenje, se krvni tlak normalizira v enem mesecu, učinek pa vztraja brez pojava tahifilaksije.

Prekinitev zdravljenja ne vodi do povratnega (rebound) odziva.

Perindopril zmanjša hipertrofijo levega prekata.

Dokazali so, da ima perindopril pri človeku vazodilatatorne učinke. Izboljšuje elastičnost velikih arterij, pri malih arterijah pa zmanjšuje razmerje med medijo in svetlino.

Dodatno zdravljenje s tiazidnim diuretikom povzroča sinergistično seštevanje učinkov. Kombinacija zaviralca angiotenzinske konvertaze in tiazidnega diuretika pa tudi zmanjšuje tveganje za hipokaliemijo, ki jo običajno povzroči zdravljenje z diuretiki.

#### *Podatki kliničnih preskušanj dvojne blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

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

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov 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.

### *Srčno popuščanje*

Zdravilo Perindopril Teva zmanjšuje srčno delo z zmanjšanjem predobremenitve (preload) in sistoličnega bremena (afterload) srca.

Študije, ki so jih izvedli pri bolnikih s srčnim popuščanjem, so pokazale:

- zmanjšan polnitveni tlak v levem in desnem prekatu,
- zmanjšan skupni periferni žilni upor,
- povečan minutni volumen srca in izboljššan srčni indeks.

V primerjalnih študijah pri bolnikih z blagim do zmernim srčnim popuščanjem prvo dajanje zdravila Perindopril Teva v odmerku 2 mg ni bilo povezano s kakršnim koli pomembnim znižanjem krvnega tlaka, v primerjavi s placebom.

### *Bolniki s stabilno boleznijo koronarnih arterij*

Študija EUROPA je bila multicentrična, mednarodna, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična študija, ki je trajala 4 leta.

Dvanajst tisoč dvesto osemnajst (12.218) bolnikov, starejših od 18 let, so naključno razporedili v dve skupini, ki sta prejeli perindopril, v odmerku 8 mg (n=6110) ali placebo (n=6108).

Poskusne osebe so imele znake bolezni koronarnih arterij brez kliničnih znakov srčnega popuščanja. 90 % bolnikov je v preteklosti doživel miokardni infarkt in/ali revaskularizacijo koronarnih arterij. Večina bolnikov je dobila zdravila, ki so jih preučevali v študiji, poleg običajnega zdravljenja, ki vključuje zaviralce agregacije trombocitov, zdravila za zniževanje maščob v krvi in zaviralce beta receptorjev.

Kot glavno merilo učinkovitosti so upoštevali umrljivost zaradi srčno-žilnih vzrokov, neusodni miokardni infarkt in/ali srčni zastoj z uspešno reanimacijo. Zdravljenje s perindoprilom v odmerku 8 mg enkrat na dan je povzročilo pomembno absolutno znižanje primarnega izida za 1,9 % (relativno zmanjšanje tveganja za 20 %, 95 % IZ [9,4; 28,6] – p < 0,001).

Pri bolnikih z miokardnim infarktom in/ali revaskularizacijo koronarnih arterij v anamnezi so v primerjavi s placebom opazili absolutno zmanjšanje primarnega izida za 2,2 %, kar ustreza relativnemu zmanjšanju tveganja za 22,4 % (95 % IZ [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 m<sup>2</sup>, 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 hitro absorbira in v 1 uri doseže maksimalno koncentracijo. 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, tvori perindopril še pet metabolitov, ki so vsi neaktivni. Perindoprilat doseže maksimalno koncentracijo v plazmi v 3 do 4 urah.

Ker uživanje hrane zmanjša pretvorbo v perindoprilat, zaradi česar se zmanjša tudi biološka uporabnost, je potrebno zdravilo Perindopril Teva jemati peroralno v enkratnem dnevnem odmerku, in sicer zjutraj pred obrokom. Dokazali so linearno razmerje med odmerkom perindoprila in izpostavljenostjo v plazmi.

### Porazdelitev

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

### Izločanje

Perindoprilat se izloča z urinom, končna razpolovna doba nevezane frakcije pa znaša približno 17 ur, ravnovesno stanje pa je doseženo v 4 dneh.

### Posebne populacije

Izločanje perindoprilata je zmanjšano pri starejših bolnikih in tudi pri bolnikih s srčnim popuščanjem ali ledvično odpovedjo. Pri oslABLJENEM ledvičnem delovanju je zaželeno prilagajanje odmerka glede na stopnjo prizadetosti (očistek kreatinina).

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

Kinetika perindoprila je spremenjena pri bolnikih s cirozo: jetrni očistek osnovne molekule se zmanjša za polovico. Vendar pa se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, zato prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V študijah kronične peroralne toksičnosti (pri podganah in opicah), so bila tarčni organ ledvica, na katerih so se pojavile reverzibilne okvare.

V študijah *in vitro* ali *in vivo* niso opazili mutagenosti.

Študije toksičnega vpliva na razmnoževanje (pri podganah, miših, kuncih in opicah) niso pokazale nobenih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar pa se je pri skupini zaviralcev angiotenzinske konvertaze pokazalo, da povzročijo neželene učinke na pozni razvoj plodu, ki so povzročili plodovo smrt ali prirojene okvare pri glodavcih in kuncih: opazili so ledvične lezije in povečano umrljivost ob rojstvu in po njem. Plodnost ni bila okvarjena niti pri samcih niti pri samicah. V dolgoročnih študijah pri podganah in miših niso opazili kancerogenosti.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

mikrokristalna celuloza (E460)  
laktoza  
koloidni brezvodni silicijev dioksid  
magnezijev stearat (E572)  
koruzni škrob

### **6.2 Inkompatibilnosti**



Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

PVC/VMCH prekrita aluminijasta folija:

36 mesecev

Po prvem odprtju zaščitne folije:

30 dni

Aluminij-aluminij pretisni omot:

24 mesecev

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

PVC/VMCH prekrita aluminijasta folija:

Pretisni omot shranjujte v zaščitni foliji v škatli za zagotovitev zaščite pred vlago.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Uporabite v 30 dneh po odprtju.

Aluminij-aluminij pretisni omot:

Pretisni omot shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred vlago.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo Perindopril Teva tablete je pakirano v prozorni, brezbarvni PVC/VMCH embalaži, ki je prekrita z aluminijasto folijo.

Pretisni omot je nato zapakiran v aluminijaste zaščitne vrečke, ki vsebujejo vsebnik s silikagelom (sušilno sredstvo). Zaprte vrečke so pakirane v škatle.

Zdravilo Perindopril Teva tablete je pakirano tudi v aluminij-aluminij pretisni omot.

Zdravilo Perindopril Teva tablete je na voljo v pakiranjih po 14, 15, 30, 60, 90 in 120 tablet v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev.

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

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nizozemska

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

H/08/01243/001-018

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

Datum prve odobritve: 24. 11. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 12. 03. 2012

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

7. 6. 2022