

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Prenessa 8 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat.

Ena tableta vsebuje 137,33 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete so bele, okrogle, rahlo izbočene, z razdelilno zarezo na eni strani.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Prenessa je indicirano pri odraslih.

Hipertenzija

Zdravljenje hipertenzije,

Stabilna koronarna arterijska bolezen

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Hipertenzija

Perindopril lahko uporabimo v monoterapiji ali sočasno z drugimi antihipertenzivnimi zdravili (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

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

Pri bolnikih z močno aktiviranim reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskim sistemom (npr. pri renovaskularni hipertenziji, pomanjkanju vode in/ali soli v telesu, srčnem popuščanju ali hudi hipertenziji) se lahko na začetku zdravljenja pojavi čezmerno znižanje krvnega tlaka. Priporočeni začetni odmerek perindopрила za te bolnike je 2 mg, zdravljenje začnemo pod zdravniškim nadzorom. Po enem mesecu zdravljenja lahko odmerek povečamo na 8 mg enkrat na dan.

Ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Prenessa se lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Verjetnejša je pri bolnikih, ki sočasno jemljejo diuretik. Posebej moramo biti previdni, ker se pri teh bolnikih lahko pojavi pomanjkanje vode in/ali soli v telesu, zato je diuretik priporočljivo prenehati jemati 2 do 3 dni pred uvedbo perindopрила (glejte poglavje 4.4).

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Za bolnike, ki pred začetkom zdravljenja niso mogli prenehati jemati diuretika, je začetni odmerek 2 mg enkrat na dan. Spremljati moramo ledvično delovanje in koncentracijo kalija v serumu. Nadaljnje odmerjanje perindoprila uravnavamo glede na višino krvnega tlaka. Če je potrebno, nadaljujemo zdravljenje z diuretikom.

Zdravljenje starejših bolnikov začnemo z 2-miligramskim odmerkom, ki ga po enem mesecu zdravljenja lahko povečamo na 4 mg in, če je potrebno, na 8 mg enkrat na dan. Odmerjanje perindoprila pri starejših bolnikih je treba prilagoditi njihovem ledvičnemu delovanju (glejte preglednico 1).

Stabilna koronarna arterijska bolezen

Bolnikom s stabilno koronarno arterijsko boleznijo uvedite odmerek po 4 mg perindoprila enkrat na dan za dva tedna, nato ga povečajte na 8 mg enkrat na dan, odvisno od ledvičnega delovanja in če bolniki odmerek po 4 mg dobro prenašajo.

Starejši bolniki naj jemljejo odmerek po 2 mg enkrat na dan en teden, nato 4 mg enkrat na dan naslednji teden, potem pa ga povečajte do 8 mg enkrat na dan, odvisno od ledvičnega delovanja (glejte preglednico 1 Prilaganje odmerka pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem).

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z ledvično okvaro

Bolnikom z ledvično okvaro je treba odmerek perindoprila prilagoditi glede na stopnjo ledvične okvare. Spremljanje bolnikovega stanja v tem primeru običajno vključuje tudi redne meritve serumskega kalija in kreatinina.

Preglednica 1. Prilaganje odmerka pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem

Kreatininski očistek	Priporočeni odmerek
kreatininski očistek 60 ml/min (1 ml/s) ali več	4 mg na dan
kreatininski očistek med 30 ml/min (0,5 ml/s) in 60 ml/min (1 ml/s)	2 mg na dan
kreatininski očistek med 15 ml/min (0,25 ml/s) in 30 ml/min (0,5 ml/s)	2 mg vsak drug dan
bolniki na hemodializi (kreatininski očistek manj kot 15 ml/min (0,25 ml/s))	2 mg na dan dialize

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min (1,17 ml/s). Bolniki na hemodializi naj odmerek jemljejo po dializi.

Bolniki z okvaro jeter

Bolnikom z okvarjenim jetrnim delovanjem ni treba prilagajati odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Prenessa pri otrocih (od rojstva do 18. let) še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Uporaba zdravila pri otrocih in mladostnikih zato ni priporočljiva.

Način uporabe

Priporočamo jemanje zdravila enkrat na dan, zjutraj, pred jedjo.

Odmerjanje prilagodimo posameznemu bolniku glede na njegovo stanje (glejte poglavje 4.4) in odziv na zdravljenje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali za druge

SmPCPIL129472_4	02.04.2019 – Updated: 14.05.2019	Page 2 of 17
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

zaviralce angiotenzinske konvertaze.

Anamneza o angioedemu po jemanju drugih zaviralcev angiotenzinske konvertaze (glejte poglavje 4.4).

Prirojeni ali idiopatski angioedem.

Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Sočasna uporaba zdravila Prenessa in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Zdravila Prenessa 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).

Ekstrakororealna 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 koronarna arterijska bolezen

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

Hipotenzija

Zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) lahko povzročijo padec krvnega tlaka. Simptomatska hipotenzija se pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo pojavi redko. Bolj verjetna je pri bolnikih, ki so v stanju hipovolemije zaradi zdravljenja z diuretiki, omejitve soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja, ali pri vseh s hudo reninsko odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Simptomatska hipotenzija se lahko pojavi pri bolnikih s srčnim popuščanjem, ki je ali pa ni povezana z okvaro ledvičnega delovanja. Pogostejša je pri bolnikih s hujšim srčnim popuščanjem, ki jemljejo velike odmerke diuretikov zanke, in pri bolnikih s hiponatriemijo ali okvaro ledvičnega delovanja. Te bolnike je treba nadzorovati na začetku zdravljenja in, pri spreminjanju odmerka. Enako je treba nadzorovati tudi bolnike z ishemično srčno ali možganskožilno boleznijo. Preveliko znižanje krvnega tlaka lahko pri teh bolnikih povzroči srčni infarkt ali možgansko kap.

Pri pojavu hipotenzije je treba bolnika položiti v vodoravno lego z nizkim vzglavjem in mu z infuzijo 0,9-odstotne raztopine natrijevega klorida (9 mg/ml) po potrebi povečati plazemski volumen.

Prehodna hipotenzija ni kontraindikacija za zdravljenje s perindoprilom. Po uravnavi tlaka in plazemskega volumna bolniki navadno dobro prenašajo nadaljnje odmerke.

Pri nekaterih bolnikih s srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, se lahko krvni tlak med zdravljenjem s perindoprilom dodatno zniža. Ta učinek je pričakovan in zdravljenja zaradi njega ponavadi ni treba prekiniti. Če postane hipotenzija simptomatska, je treba zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje s perindoprilom.

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.

Zožitev aortne in mitralne zaklopke ter hipertrofična kardiomiopatija

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Tako kot vse zaviralce ACE je treba tudi perindopril uporabljati posebej previdno pri bolnikih z zožitvijo mitralne zaklopke in z zaporo v iztoku iz levega prekata (zožitev aortne zaklopke) ali hipertrofično kardiomiopatijo.

Okvarjeno ledvično delovanje

Pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem (kreatininski očistek manjši od 60 ml/min (1 ml/s)) je treba odmerke prilagoditi kreatininskemu očistku (glejte poglavje 4.2) in šele nato odzivu na zdravljenje. Redno je treba spremljati koncentracije kreatinina in kalija v serumu (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s srčnim popuščanjem hipotenzija na začetku zdravljenja lahko povzroči okvaro ledvičnega delovanja. Poročali so o običajno reverzibilni akutni ledvični odpovedi pri teh bolnikih. Pri nekaterih bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije ene same delujoče ledvice, ki so jemali zaviralce ACE, so (po prekinitvi zdravljenja) ugotavljali reverzibilno povečanje serumskih koncentracij sečnine in kreatinina.

Povečanje serumskih vrednosti sečnine in kreatinina je pogostejše pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem. Pri bolnikih z renovaskularno hipertenzijo se poveča tveganje za pojav hude hipotenzije in ledvične odpovedi. Zdravljenje takih bolnikov začnemo pod strogim zdravniškim nadzorom, z majhnimi odmerki in s previdno titracijo odmerka. Zdravljenje z diuretiki lahko k temu dodatno prispeva, zato ga je treba v prvih tednih zdravljenja prekiniti in spremljati ledvično delovanje. Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez očitne predhodne ledvične bolezni, ki so jemali perindopril hkrati z diuretikom, sta se malo in prehodno povečali serumski koncentraciji sečnine in kreatinina. To se lahko pogosteje pojavi pri bolnikih s predhodno ledvično boleznijo. V tem primeru je treba zmanjšati odmerek zaviralca ACE ali prekiniti zdravljenje z diuretikom ali storiti oboje.

Bolniki na hemodializi

Poročali so o anafilaktoidnih reakcijah pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo z visokoprepustnimi membranami in hkrati z zaviralci ACE. Če je potrebna hemodializa, je treba uporabiti drugačno dializno membrano ali drugi razred antihipertenzivov.

Presaditev ledvic

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

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 in angioedem

O angioedemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika ter glotisa in/ali grla so redko poročali pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom (glejte poglavje 4.8). To se lahko zgodi kadarkoli med zdravljenjem. Če se pojavi angioedem, zdravljenje takoj prekinemo in bolnikovo stanje nadzorujemo, dokler ne izginejo vsi simptomi. Angioedema obraza in ustnic po navadi ni treba zdraviti, bolnikove težave pa lahko ublažimo z antihistaminiki.

Angioedem grla je lahko smrten. Angioedem jezika, glotisa ali grla, ki lahko povzroči zaporo dihalnih poti, je treba takoj zdraviti z adrenalinom in zagotoviti prehodnost dihalnih poti. Bolnika nadzorujemo, dokler ne izginejo vsi simptomi.

Pri bolnikih z angionevrotskim edemom v anamnezi, ki ni povezan z jemanjem zaviralcev ACE, se poveča nevarnost, da se bo pojavil med zdravljenjem z zaviralci ACE (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so redko opažali angioedem črevesja. Bolniki so tožili o trebušnih bolečinah (s slabostjo in bruhanjem ali brez njiju), nekateri predhodno niso imeli

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

angioedema obraza, imeli so normalne vrednosti esteraze C1. Angioedem so odkrivali s preiskavami, ki so vključevale računalniško tomografijo trebuha ali ultrazvočni pregled, ali med kirurškim posegom. Po ukinitvi zaviralca ACE so simptomi izginili. Če bolniki, ki jemljejo zaviralce ACE, tožijo o trebušnih bolečinah, morate pri diferencialni diagnozi upoštevati angioedem črevesja.

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 perindopрила. Zdravljenja s perindoprilom 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 racekadotrilom, z 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 racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL aferezo)

Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE, se med zdravljenjem z aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstranovim sulfatom redko lahko pojavijo smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Izognemo se jim tako, da pred vsako aferezo začasno ukinemo zaviralec ACE.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo

Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE, se lahko med desenzibilizacijo proti osjemu ali čebeljemu strupu pojavijo smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Izognemo se jim tako, da pred vsako desenzibilizacijo začasno ukinemo zaviralec ACE. Pri nehoteni ponovni izpostavljenosti so se smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije spet pojavile.

Okvarjeno jetrno delovanje

Med zdravljenjem z zaviralci ACE se redko lahko pojavi sindrom, ki se začne s holestatsko zlatenico in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo in (včasih) smrt. Vzrok nastanka tega sindroma ni dokončno pojasnjen. Če se med zdravljenjem z zaviralcem ACE pojavi zlatenica ali izrazito povečana aktivnost jetrnih encimov, je treba zdravljenje takoj prekiniti in bolnika skrbno spremljati ter po potrebi tudi zdraviti (glejte poglavje 4.8).

Nevtropenija, agranulocitoza, trombocitopenija in anemija

Poročali so o nevtropeniji, agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji, ki so se pojavile med zdravljenjem z zaviralci ACE. Pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem in brez drugih zapletov nevtropenijo redko opazimo. Perindopril je treba zelo previdno dajati bolnikom s kolagensko žilno boleznijo (npr. sistemskim eritematoznim lupusom, sklerodermo), med sočasnim imunosupresivnim zdravljenjem, zdravljenjem z alopurinolom ali s prokainamidom ali kombinacijo teh dejavnikov, zlasti če imajo že obstoječo okvaro ledvičnega delovanja. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo resne okužbe, ki se včasih ne odzovejo na intenzivno antibiotično zdravljenje. Med zdravljenjem takih bolnikov s perindoprilom je treba občasno spremljati število levkocitov. Bolnike je treba poučiti, naj zdravniku sporočijo, če se pojavi kateregakoli znak okužbe (npr. vneto grlo, zvišana telesna temperatura).

Etnične razlike

Zaviralci ACE pogosteje povzročajo angioedem pri pripadnikih črne rase kot pri bolnikih iz drugih etničnih skupin.

Tako kot vsi zaviralci ACE je perindopril pri zniževanju krvnega tlaka pri pripadnikih črne rase manj učinkovit kot pri bolnikih iz drugih etničnih skupin; verjetno zaradi večje prevalence stanj z majhno koncentracijo renina pri črni populaciji s hipertenzijo.

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Kašelj

Med zdravljenjem z zaviralci ACE se lahko pojavi trdovraten, neproduktiven kašelj, ki po prenehanju zdravljenja mine. Upoštevati ga je treba v diferencialni diagnozi kašlja.

Kirurgija ali anestezija

Zaviralci ACE, torej tudi perindopril, lahko med večjimi kirurškimi posegi ali anestezijo s sredstvom, ki povzroča hipotenzijo, zaradi kompenzacijskega sproščanja renina zavrejo tvorbo angiotenzina II. Zdravljenje je treba začasno prekiniti en dan pred načrtovano operacijo. Če zaviralca ACE ni mogoče ukiniti, hipotenzijo, ki je posledica opisanega mehanizma, lahko pozdravimo tako, da povečamo količino tekočine v obtoku.

Hiperkaliemija

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Dejavniki tveganja za hiperkaliemijo zajemajo ledvično popuščanje, poslabšanje ledvičnega delovanja, starost (več kot 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 koncentracije kalija v serumu (npr. heparina, trimetoprima ali kotrimoksazola, imenovanega tudi trimetoprim/sulfametoksazol in zlasti antagonistov aldosterona ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev). Jemanje dodatkov kalija, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z motenim ledvičnim delovanjem privede do pomembnega povečanja koncentracije kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije, včasih s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagoniste angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali z inzulinom, je treba v prvem mesecu sočasnega zdravljenja z zaviralci ACE posebej skrbno spremljati koncentracijo krvnega sladkorja (glejte poglavje 4.5).

Litij

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

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijevi nadomestki ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Sočasno jemanje perindopрила in diuretikov, ki varčujejo s kalijem, kalijevih nadomestkov ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, na splošno ni priporočeno (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 in dojenje

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Laktoza

Zdravilo Prenessa vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

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 pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Zdravila, ki povzročajo hiperkaliemijo

Nekatera zdravila ali terapevtski razredi lahko povečajo pojavnost hiperkaliemije: aliskiren, kalijeve soli, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, zaviralci ACE, zaviralci receptorjev angiotenzina II, nesteroidni antirevmatiki (NSAID), heparini, imunosupresivna zdravila kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim, kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol). 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, 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.

Sakubitril/valsartan

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 zaviralci 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 zaviralci 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 zaviralca receptorjev angiotenzina II) mora biti omejeno samo na individualno določene bolnike s pozornim spremljanjem delovanja ledvic, vrednosti kalija ter krvnega tlaka.

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Estramustin

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

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

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

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. triamteren, amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s perindoprilom, lahko pojavi hiperkaliemija (potencialno smrtna), še posebej v povezavi z ledvično okvaro. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo znatno povečanje kalija v serumu. Pri sočasni uporabi perindopriila 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 perindopriila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

Litij

Poročali so o prehodnem povečanju koncentracije litija v serumu in njegovih toksičnih učinkih med sočasnim zdravljenjem z zaviralci ACE. Med sočasnim jemanjem zaviralcev ACE in tiazidnih diuretikov se lahko dodatno poveča koncentracija litija v serumu in nevarnost njegovih toksičnih učinkov. Sočasno jemanje perindopriila in litija ni priporočeno. Če se izkaže, da se zdravljenju s to kombinacijo ne moremo izogniti, je treba skrbno spremljati koncentracijo litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost

Antidiabetiki (inzulini, peroralni hipoglikemiki)

Epidemiološke raziskave so pokazale, da sočasno jemanje zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (inzulina ali peroralnih antidiabetikov) lahko povzroči povečan učinek na znižanje glukoze v krvi s tveganjem za hipoglikemijo. Verjetnost hipoglikemije je večja v prvih tednih sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem.

Baklofen

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

Diuretiki, ki ne zadržujejo kalija

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 pritiska. 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 perindopriila.

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 zadržujejo kalija 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 zadržuje kalija.

V vseh primerih je potrebno spremljati delovanje ledvic (vrednosti kreatinina) v prvih nekaj tednih zdravljenja z zaviralcem ACE.

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 (NHYA) z iztisnim deležem < 40 % obstaja pri bolnikih, predhodno zdravljenimi z zaviralci ACE in diuretiki zanke, tveganje za potencialno smrtno hiperkaliemijo, 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.

Nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s 3 g acetilsalicilne kisline ali več na dan

Zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. z acetilsalicilno kislino v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralci COX-2 in neselektivni nesteroidnimi antirevmatiki) lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE. Opazili so aditivni učinek nesteroidnih antirevmatikov in zaviralcev ACE na povečanje koncentracije kalija v serumu, kar lahko poslabša ledvično delovanje. Ta učinek je večinoma reverzibilen. Redko se lahko pojavi akutna ledvična odpoved, predvsem pri bolnikih z oslabiljenim ledvičnim delovanjem (npr. pri starejših ali dehidriranih bolnikih). Pri sočasnem predpisovanju morate biti previdni, zlasti pri starejših bolnikih. Bolnikom morate dajati zadosti tekočine in razmisliti o spremljanju ledvičnega delovanja, na začetku sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

Racekadotril

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

Zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci mTOR, se lahko poveča tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba, ki zahteva pozornost

Antihipertenzivi in vazodilatatorji

Sočasno jemanje perindopрила in drugega antihipertenzivnega zdravila lahko poveča antihipertenzivni učinek perindopрила. Sočasno jemanje nitroglicerina, drugih nitratov ali drugih vazodilatacijskih zdravil lahko dodatno zniža krvni tlak.

Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin)

Povečano tveganje za angioedem zaradi zmanjšane aktivnosti dipeptidil peptidaze IV (DPP-IV) zaradi gliptina pri bolnikih sočasno zdravljenimi z zaviralci ACE.

Triciklični antidepresivi, antipsihotiki, anestetiki

Pri sočasnem jemanju zaviralcev ACE in določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov se lahko pojavi dodatno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Simptomimetiki

Simptomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivno delovanje zaviralcev ACE.

Zlato

Pri bolnikih, zdravljenih z injekcijami zlata (natrijev aurotiomalat), ki so sočasno jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo rdečico obraza, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj preiniti 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 ledvično delovanje, oligohidramnij, zapoznelo zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvično odpoved, hipotenzijo, hiperkaliemijo) (glejte poglavje 5.3).

Pri izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in ledvičnega delovanja.

Otroke, katerih matere so jemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavje 4.3 in 4.4).

Dojenje

Informacij o jemanju zdravila Prenessa v obdobju dojenja ni dovolj, zato njegova uporaba ni priporočljiva. Boljša izbira so alternativna zdravila z uveljavljenim boljšim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, še zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

Plodnost

Ni bilo vpliva na sposobnost razmnoževanja in plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Prenessa 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

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

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

trebuhu, zaprtost, driska, disgevzija, dispepsija, navzea, bruhanje, pruritus, izpuščaj, mišični krči in astenija.

b. Tabelarični seznam neželenih učinkov

V kliničnih študijah in/ali pri uporabi zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so s perindoprilom

- opažali naslednje neželene učinke in jih razvrstili po navedenih kategorijah pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostost neželenih učinkov po posameznih organskih sistemih:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

- občasne: eozinofilija*
- zelo redke: zmanjšan hemoglobin in hematokrit, trombocitopenija, levkopenija in nevtropenija, agranulocitoza, pancitopenija, hemolitična anemija (pri posameznih bolnikih s prirojenim pomanjkanjem glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze, glejte poglavje 4.4)

Presnovne in prehranske motnje

- občasne: hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)*, hiperkaliemija, reverzibilna ob ukinitvi (glejte poglavje 4.4)*, hiponatriemija*

Psihiatrične motnje

- občasne: motnje razpoloženja ali spanja

Bolezni živčevja

- pogoste: glavobol, omotica, vrtoglavica, parestezija
- občasne: zaspanost*, sinkopa*
- zelo redke: zmedenost

Očesne bolezni

- pogoste: motnje vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

- pogoste: tinitus

Srčne bolezni

- občasne: palpitacije, tahikardija*
- zelo redke: motnje ritma, angina pectoris (glejte poglavje 4.4) in miokardni infarkt, verjetno sekundarno zaradi čezmerne hipotenzije pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4)

Žilne bolezni

- pogoste: hipotenzija in učinki v povezavi s hipotenzijo
- občasne: vaskulitis*
- zelo redke: možganska kap, verjetno sekundarno zaradi čezmerne hipotenzije pri ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4)
- neznana pogostnost: Raynaudov fenomen

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

- pogoste: kašelj, dispneja
- občasne: bronhospazem
- zelo redke: rinitis, eozinofilna pljučnica

Bolezni prebavil

- pogoste: slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, sprememba okusa, dispepsija, driska, zaprtje
- občasne: suha usta
- redke: pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

- zelo redke: hepatitis - citolitični ali holestazni (glejte poglavje 4.4)

Bolezni kože in podkožja

- pogoste: izpuščaji, srbenje
- občasne: angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika ter glotisa in/ali grla, koprivnica (glejte poglavje 4.4), preobčutljivostna reakcija na svetlobo*, pemfigoid*, hiperhidroza
- redki: poslabšanje psoriaze
- zelo redke: multiformni eritem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

- pogoste: mišični krči
- občasne: artralgijska*, mialgijska*

Bolezni sečil

- občasne: ledvično popuščanje
- zelo redke: akutna ledvična odpoved

Motnje reprodukcije in dojk

- občasne: impotenca

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

- pogoste: astenija
- občasne: bolečina v prsih*, splošno slabo počutje*, periferni edem*, zvišana telesna temperatura*

Laboratorijske preiskave

- občasne: povečanje vrednosti sečnine v krvi*, povečanje vrednosti kreatinina v krvi*
- redke: povečanje vrednosti bilirubina v krvi, povečanje vrednosti jetrnih encimov

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih

- občasne: padec*

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

Pri drugih zaviralcih ACE so poročali o primerih sindroma neprimerne izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH – Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion). SIADH se lahko šteje kot zelo redek a možen zaplet povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE vključno s perindoprilom.

Klinična preskušanja

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

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

6107 bolnikov, ki so jemali placebo. Ob perindoprilu so opazili hipotenzijo pri 6 bolnikih, angioedem pri 3 in nenaden zastoj srca pri 1 bolniku. Ob perindoprilu je v primerjavi s placebom več bolnikov prekinilo zdravljenje zaradi kašlja, hipotenzije ali drugačnega neprenašanja: 0,6 % (n = 366) v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo 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

Podatki o prevelikem odmerjanju pri ljudeh so omejeni.

Simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev ACE so lahko hipotenzija, cirkulacijski šok, motnje elektrolitskega ravnovesja, ledvična odpoved, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, omotičnost, anksioznost in kašelj.

Po prevelikem odmerjanju je priporočeno intravensko infundiranje fiziološke raztopine. Če se pojavi hipotenzija, bolnika namestimo v položaj za šok. Če je na voljo, je koristno tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali kateholaminov. Perindoprilat se lahko iz sistemskega krvnega obtoka odstrani s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Bolnikom z rezistentno bradikardijo vstavimo srčni spodbujevalnik. Redno je treba spremljati bolnikove življenjske znake ter koncentracijo elektrolitov in kreatinina v serumu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C09AA04.

Mehanizem delovanja

Perindopril je zaviralec ACE, encima, ki angiotenzin I pretvarja v angiotenzin II. ACE ali kininaza II pa je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v angiotenzin II, ki je vazokonstriktor, pa tudi razgradnjo vazodilatatorja bradikininina v neaktivni heptapeptid. Zaviranje ACE zmanjša raven angiotenzina II v plazmi, tako poveča plazemsko aktivnost renina (z zaviranjem negativnega povratnega učinka sproščanja renina) in zmanjša izločanje aldosterona. Ker ACE inaktivira bradikinin, njeno zaviranje 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 da je delno odgovoren za nekatere neželene učinke teh zdravil (npr. kašelj).

Perindopril deluje prek svojega aktivnega presnovka, perindoprilata. Drugi presnovki perindopriila ne zavirajo aktivnosti ACE *in vitro*.

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Hipertenzija

Perindopril je učinkovit pri bolnikih z vsemi stopnjami hipertenzije: blago, zmerno in hudo. Zmanjšata se tako sistolični kot diastolični krvni tlak, leže ali stojе.

Perindopril zmanjša periferni žilni upor in tako zniža zvišani krvni tlak. Pri tem se poveča periferni krvni pretok brez povečanja srčne frekvence.

Ledvični krvni pretok se praviloma poveča, stopnja glomerulne filtracije (GFR) pa običajno ostane nespremenjena.

Največji antihipertenzivni učinek doseže v 4 do 6 urah po enkratnem odmerku perindopriila, učinek zdravila traja vseh 24 ur, po 24 urah ima še vedno od 87 do 100% največjega učinka.

Znižanje krvnega tlaka nastopi hitro. Pri bolnikih, ki se dobro odzivajo na zdravilo, doseže normalizacijo krvnega tlaka v enem mesecu in jo lahko vzdržuje brez pojava tahifilaksije.

Po ukinitvi zdravila se ne pojavi fenomen preobrata.

Perindopril zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Dokazali so, da perindopril pri človeku deluje kot vazodilatator. Izboljša prožnost velikih arterij in zmanjšuje razmerje med medijo in svetlino v majhnih arterijah.

V kombinaciji s tiazidnim diuretikom se učinka obeh zdravil seštevata. Kombinacija zaviralca ACE in tiazidnega diuretika tudi zmanjša tveganje za pojav hipokalemije kot posledico zdravljenja z diuretiki.

Bolniki s stabilno koronarno arterijsko boleznijo

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

Naključno so razvrstili dvanajst tisoč dvesto osemnajst (12218) bolnikov, starejših od 18 let, ki so prejeli perindopril v odmerku po 8 mg (n = 6110) ali placebo (n = 6108).

Bolniki so imeli koronarno arterijsko bolezen brez opaženih kliničnih znakov srčnega popuščanja.

90 % bolnikov je imelo miokardni infarkt in/ali revaskularizacijo koronarnih arterij v anamnezi.

Večina bolnikov je prejela zdravilo poleg konvencionalnega zdravljenja, ki je vključevalo zaviralce agregacije trombocitov, zdravila za zniževanje lipidov in zaviralce receptorjev beta.

Glavno merilo učinkovitosti je bil sestavljeni rezultat s srčno-žilno umrljivostjo, miokardnim infarktom brez smrtnega izida in/ali srčnim zastojem z uspešnim oživljanjem. Zdravljenje s perindoprilom v odmerku po 8 mg enkrat na dan je pomembno absolutno zmanjšalo glavni sestavljeni rezultat za 1,9 % (zmanjšanje sorazmernega tveganja za 20 %, 95-% interval zaupanja [9,4-28,6], p<0,001).

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

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 opazili 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

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost perindoprila pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. V odprti, neprimerjalni klinični študiji, kjer je bilo vključenih 62 otrok z arterijsko hipertenzijo, starih od 2 do 15 let, s hitrostjo glomerulne filtracije > 30 ml/min/1,73 m², so bolniki prejeli perindopril 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 in biotransformacija

Po peroralni uporabi se perindopril absorbira hitro in doseže največjo koncentracijo v 1 uri.

Razpolovna doba perindoprila v plazmi je ena ura.

Perindopril je predzdravilo. 27 % zaužitega odmerka perindoprila vstopa v krvni obtok v obliki aktivnega presnovka perindoprilata. Poleg aktivnega perindoprilata nastane še pet neaktivnih presnovkov perindoprila. Perindoprilat doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3 do 4 urah.

Uživanje hrane zmanjša pretvorbo perindoprila v perindoprilat in tako tudi biološko uporabnost perindoprila, zato priporočamo jemanje zdravila enkrat na dan, zjutraj, pred jedjo.

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

Porazdelitev

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

Izločanje

Perindoprilat se iz telesa izloča s sečem, končna razpolovna doba nevezane frakcije je približno 17 ur, ravnotežno stanje pa je doseženo v 4 dneh.

Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših in bolnikih s srčnim ali ledvičnim popuščanjem. Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem je odmerek priporočljivo prilagoditi glede na stopnjo popuščenja (kreatininski očistek).

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min (1,17 ml/s).

Farmakokinetika perindoprila se spremeni pri bolnikih s cirozo, njihov jetrni očistek osnovne molekule se zmanjša za polovico. Ker se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V raziskavah kronične peroralne toksičnosti pri podganah in opicah so opazili reverzibilne poškodbe ledvic.

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

V raziskavah *in vivo* ter *in vitro* niso opazili mutagenih učinkov zdravila.

Raziskave reproduktivne toksičnosti zdravila pri podganah, kuncih, miših in opicah niso pokazale znakov neposredne embriotoksičnosti ali teratogenosti. Pokazale pa so, da zaviralci ACE pri glodalcih povzročajo neželene učinke v poznem fetalnem razvoju (okvare ledvičnega delovanja, pogostejša smrt plodu in povečana poporodna umrljivost).

V dolgoročnih raziskavah pri podganah in miših niso ugotavljali kancerogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza (E460)

natrijev hidrogenkarbonat

brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)

magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

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

Pretisni omot (aluminijaska folija, PVC/PE/PVDC folija): 30 tablet (1 pretisni omot po 30 tablet), v škatli.

Pretisni omot (aluminijaska folija, PVC/PE/PVDC folija): 30 tablet (2 pretisna omota po 15 tablet), v škatli.

Pretisni omot (aluminijaska folija, PVC/PE/PVDC folija): 30 tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (aluminijaska folija, PVC/PE/PVDC folija): 60 tablet (2 pretisna omota po 30 tablet), v škatli.

Pretisni omot (aluminijaska folija, PVC/PE/PVDC folija): 60 tablet (4 pretisni omoti po 15 tablet), v škatli.

Pretisni omot (aluminijaska folija, PVC/PE/PVDC folija): 60 tablet (6 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

Pretisni omot (aluminijaska folija, PVC/PE/PVDC folija): 90 tablet (3 pretisni omoti po 30 tablet), v škatli.

Pretisni omot (aluminijaska folija, PVC/PE/PVDC folija): 90 tablet (6 pretisnih omotov po 15 tablet), v škatli.

Pretisni omot (aluminijaska folija, PVC/PE/PVDC folija): 90 tablet (9 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

SmPCPIL129472_4	02.04.2019 – Updated: 14.05.2019	Page 16 of 17
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/05/01279/019-027

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. 8. 2005

Datum zadnjega podaljšanja: 12. 3. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 5. 2019