

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Percarnil 2 mg tablete

Percarnil 4 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Percarnil 2 mg:

Ena tableta vsebuje 2 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 1,669 mg perindopрила.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 31,39 mg laktoze monohidrata.

Percarnil 4 mg:

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 62,78 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

2 mg:

Bele, okrogle, bikonveksne tablete, gladke na obeh straneh.

4 mg:

Bele, podolgovate tablete, ki imajo na obeh straneh prelomno zarezo, z vtisnjeno oznako "PP" na eni in "4" na drugi strani..

Tableto je mogoče razdeliti na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija:

Zdravljenje hipertenzije

Srčno popuščanje:

Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja

Stabilna koronarna arterijska bolezen:

Zmanjšanje tveganja za srčne dogodke pri bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta in/ali revaskularizacijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

Zdravilo Percarnil je priporočljivo jemati enkrat na dan zjutraj, pred obrokom.

Odmerek mora biti prilagojen posameznemu bolniku glede na njegove značilnosti (glejte poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi) in odziv krvnega tlaka.

Odmerjanje

Hipertenzija

Zdravilo Percarnil je mogoče uporabljati v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi skupinami antihipertenzivov.

Priporočeni začetni odmerek je 4 mg enkrat na dan zjutraj.

Bolnikom z zelo aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron (zlasti v primeru renovaskularne hipertenzije, pomanjkanja soli in/ali tekočine, srčnega popuščanja ali hude hipertenzije) se lahko krvni tlak po prvem odmerku prekomerno zniža. Pri takšnih bolnikih je priporočljivo uporabiti začetni odmerek 2 mg, uvedba zdravljenja pa mora potekati pod zdravniškim nadzorom. Po enem mesecu zdravljenja lahko odmerek povečate na 8 mg enkrat na dan.

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

Če je mogoče, se uporaba diuretika prekine 2 ali 3 dni pred začetkom zdravljenja s perindoprilom (glejte poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Pri hipertenzivnih bolnikih, pri katerih uporabe diuretika ni mogoče prekiniti, je treba zdravljenje začeti z 2 mg perindoprila. Kontrolirati je potrebno delovanje ledvic in vrednosti kalija v serumu. Nadaljnje odmerjanje perindoprila je potrebno prilagoditi odzivu krvnega tlaka. Če je potrebno, se lahko znova uvede diuretik.

Pri starejših bolnikih je treba zdravljenje začeti z odmerkom 2 mg. Odmerek se lahko po enem mesecu poveča na 4 mg in potem, če je potrebno, na 8 mg, odvisno od delovanja ledvic (glejte spodnjo tabelo).

Simptomatsko srčno popuščanje

Perindopril, praviloma v kombinaciji z diuretikom, ki ne zadržuje kalija in/ali digoksinom in/ali zaviralcem beta, je priporočljivo uvesti pod natančnim zdravniškim nadzorom in s priporočenim začetnim odmerkom 2 mg zjutraj. Ta odmerek je mogoče povečevati po 2 tednih, do 4 mg enkrat na dan, če bolnik to prenaša. Prilagoditev odmerka mora temeljiti na kliničnem odzivu posameznega bolnika.

V primeru hudega srčnega popuščanja in pri drugih bolnikih, ki so zelo ogroženi, je treba zdravljenje začeti pod natančnim nadzorom (glejte poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi); med takšne zelo ogrožene bolnike spadajo bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic in nagnjenostjo k motnjam elektrolitskega ravnovesja in bolniki, ki sočasno dobivajo diuretike in/ali vazodilatatorje.

Pri bolnikih z velikim tveganjem za simptomatsko hipotenzijo npr. bolnikih s pomanjkanjem soli, s hiponatriemijo ali brez nje, bolnikih s hipovolemijo ali bolnikih, intenzivno zdravljenih z diuretiki, je treba stanje po možnosti urediti pred začetkom zdravljenja s perindoprilom. Natančno je treba kontrolirati krvni tlak, delovanje ledvic in vrednost kalija v serumu, tako pred začetkom zdravljenja s perindoprilom kot med zdravljenjem (glejte poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Stabilna koronarna arterijska bolezen

Perindopril je treba uvesti v odmerku 4 mg enkrat na dan za 2 tedna, nato odmerek povečati na 8 mg enkrat na dan, odvisno od delovanja ledvic in pod pogojem, da bolnik odmerek 4 mg dobro prenaša.

Starejši bolniki morajo prvi teden dobiti 2 mg enkrat na dan, nato naslednji teden 4 mg enkrat na dan. Šele potem se lahko odmerek poveča na 8 mg enkrat na dan, odvisno od delovanja ledvic (glejte Tabelo 1, Prilagoditev odmerka pri okvari ledvic). Odmerek se lahko poveča le, če bolnik prejšnji, nižji odmerek dobro prenaša.

Prilagoditev odmerka pri okvari ledvic:

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic je treba določiti glede na očistek kreatinina, kot prikazuje tabela 1:

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 perindoprila je 70 ml/min. Bolniki na hemodializi morajo odmerek vzeti po dializi.

Prilagoditev odmerka pri okvari jeter:

Bolnikom z okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavji 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, in 5.2, Farmakokinetične lastnosti).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Percarnil pri otrocih in mladostnikih nista ugotovljeni. Zato uporaba pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za perindopril, katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1 ali kateri koli zaviralec ACE.
- Anamneza angioedema med predhodno uporabo kakšnega zaviralca ACE.
- Prirojeni ali idiopatični angioedem.
- Drugo ali tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.4 in 4.6).
- Sočasna uporaba perindoprila in aliskirenov je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa II ali okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dvojno zavrtje renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

Pri občutljivih posameznikih so poročali o hipotenziji, sinkopi, kapi, hiperkaliemiji in spremembah ledvične funkcije (vključno z akutno okvaro ledvic), zlasti pri kombiniranju zdravil, ki vplivajo na RAAS sistem (glejte poglavje 5.1). Dvojno zavrtje renin-angiotenzin-aldosteron sistema pri kombinaciji aliskirenov in zaviralcev ACE ali antagonistov receptorjev angiotenzina II zato ni priporočljivo.

Uporaba aliskirenov v kombinaciji z antagonisti receptorjev angiotenzina II ali zaviralcev ACE je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa II ali okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavje 4.3).

Sredstva ki zavirajo mTOR ali DPP-IV:

Bolniki, ki sočasno prejemajo zdravljenja z zaviralci mTOR (temsirolimus) ali zaviralci DPP-IV (vildagliptin) so izpostavljeni večjemu tveganju za pojav angioedema. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci ACE, je ob uvedbi zdravljenja z zaviralci mTOR ali DPP-IV potrebna previdnost.

Stabilna koronarna bolezen

Če se prvi mesec uporabe perindoprila pojavi nestabilna angina pectoris (izrazita ali ne), je treba pred nadaljevanjem zdravljenja znova natančno oceniti koristi in tveganja.

Hipotenzija

Zaviralci ACE lahko povzročijo padec krvnega tlaka. Pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo je simptomatska hipotenzija redka. Verjetnejša je pri bolnikih, ki jim primanjkuje tekočine, npr. zaradi zdravljenja z diuretikom, omejevanja soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja, ali imajo hudo od renina odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5, Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij, in 4.8, Neželeni učinki). Simptomatsko hipotenzijo so opazili pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem, s spremljajočo insuficienco ledvic ali brez nje. Najverjetnejša je pri bolnikih s hujšim srčnim popuščanjem, ki se kaže z uporabo velikih odmerkov diuretikov zanke, hiponatriemijo ali funkcijsko okvaro ledvic. Pri bolnikih, ki jih bolj ogroža simptomatska hipotenzija, je treba začetek zdravljenja in prilagoditve odmerka natančno nadzirati (glejte poglavji 4.2, Odmerjanje in način uporabe, in 4.8, Neželeni učinki). Podobno velja za bolnike z ishemično boleznijo srca ali možganskožilno boleznijo, pri katerih lahko čezmeren padec krvnega tlaka povzroči miokardni infarkt ali možganskožilni inzulat.

Če se pojavi hipotenzija, položimo bolnika v ležeč položaj; če je potrebno, mora dobiti intravensko infuzijo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%). Prehoden hipotenziven odziv ni kontraindikacija za nadaljnje odmerjanje, ki običajno poteka brez težav, potem, ko se krvni tlak po povečanju volumna zviša.

Nekaterim bolnikom s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, lahko med zdravljenjem s perindoprilom pride do dodatnega znižanja krvnega tlaka. Ta učinek je pričakovan in po navadi ni razlog za prekinitve zdravljenja. Če postane hipotenzija simptomatska, bo morda potrebno zmanjšati odmerek perindopрила ali zdravljenje prekiniti.

Stenoza aortne ali mitralne zaklopke, hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot druge zaviralce ACE je treba tudi perindopril previdno uporabljati pri bolnikih s stenozo mitralne zaklopke in z zaporo v iztoku iz levega prekata, kot sta zožitev aortnega ostija ali hipertrofična kardiomiopatija.

Okvara ledvic

V primeru okvare ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min) je treba začetno odmerjanje prilagoditi glede na očistek kreatinina (glejte poglavje 4.2, Odmerjanje in način uporabe) in potem glede na bolnikov odziv na zdravljenje. Redne kontrole kalija in kreatinina so del normalne zdravstvene oskrbe teh bolnikov (glejte poglavje 4.8, Neželeni učinki).

Pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem lahko hipotenzija po začetku zdravljenja z zaviralci ACE dodatno poslabša delovanje ledvic. V takšnih okoliščinah je opisana akutna odpoved ledvic, ki je bila običajno reverzibilna.

Pri nekaterih bolnikih z bilateralno stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije solitarne ledvice, ki so dobivali zaviralce ACE, so ugotovili zvečanje sečnine v krvi in kreatinina v serumu; po prekinitvi zdravljenja je bilo to po navadi reverzibilno. To je posebno verjetno pri bolnikih z insuficienco ledvic. Če je prisotna tudi renovaskularna hipertenzija, obstaja večje tveganje za hudo hipotenzijo in insuficienco ledvic. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje začeti pod natančnim zdravniškim nadzorom, z majhnimi odmerki in natančnim titriranjem odmerka. Ker lahko zdravljenje z diuretiki pripomore k opisanemu, je treba v prvih tednih zdravljenja s perindoprilom uporabo diuretikov prekiniti in nadzirati delovanje ledvic.

Nekaterim hipertenzivnim bolnikom brez očitne ledvične žilne bolezni sta se zvečala sečnina v krvi in kreatinin v serumu.

Zvečanje je bilo po navadi blago in prehodno, zlasti če je bil perindopril uporabljen sočasno z diuretikom.

To je verjetneje pri bolnikih z obstoječo okvaro ledvic. Potrebno utegne biti zmanjšanje odmerka in/ali prekinitve uporabe diuretika in/ali perindopрила.

Bolniki na hemodializi

Pri bolnikih, dializiranih z visokopretočnimi membranami in sočasno zdravljenih z zaviralcem ACE, so opisane anafilaktoidne reakcije. Pri teh bolnikih je treba uporabiti drugačno vrsto dializne membrane ali drugo skupino antihipertenzivov.

Presaditev ledvice

Z uporabo perindopрила ni izkušen pri bolnikih, ki so jim pred kratkim presadili ledvico.

Preobčutljivost/angioedem

Redko so med uporabo zaviralcev ACE, vključno s perindoprilom, poročali o angioedemu obraza, udov, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.8, Neželeni učinki). Pojavi se lahko kadarkoli med zdravljenjem. V takšnih primerih morate uporabo perindopрила takoj prekiniti ter vpeljati ustrezen nadzor, ki mora trajati, dokler simptomi povsem ne izginejo. Kadar je bila oteklina omejena na obraz in ustnice, se je stanje praviloma popravilo brez zdravljenja, čeprav so se za ublažitev simptomov izkazali koristni antihistaminiki.

Angioedem, povezan z edemom grla, je lahko usoden. Če je prizadet jezik, glotis ali grlo, obstaja verjetnost zapore dihal in bolnik mora nemudoma dobiti nujno terapijo. Ta lahko obsega adrenalin in/ali vzdrževanje prehodnosti dihal. Bolnik potrebuje natančen zdravniški nadzor, dokler simptomi povsem in dokončno ne izginejo.

Bolnike z anamnezo angioedema, nepovezanega z uporabo zaviralcev ACE, med zdravljenjem z zaviralcem ACE morda bolj ogroža angioedem (glejte poglavje 4.3, Kontraindikacije).

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 angioedema obraza, imeli so normalne vrednosti esteraze C1.

Angioedem so odkrivali s preiskavami, ki so vključevale računalniško tomografijo trebuha ali ultrazvočni pregled, in 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.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL)

Bolniki, ki so dobivali zaviralce ACE med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstranovim sulfatom, so v redkih primerih doživeli smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Te reakcije so preprečili z začasno odtegnitvijo zaviralca ACE pred vsako aferezo.

Anafilaktične reakcije med desenzibilizacijo

Bolnikom, ki so dobivali zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem (npr. na strup kožekrilcev), so se pojavile anafilaktoidne reakcije. Pri istih bolnikih so te reakcije preprečili, če zaviralcev ACE začasno niso uporabili, a pri ponovnem nenamernem izpostavljanju zdravlilu so se znova pojavile.

Odpoved jeter

Zaviralci ACE so bili redko povezani s sindromom, ki se začne s holestatično zlatenico in napreduje v fulminantno nekrozo jeter in (včasih) smrt. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Bolniki, ki dobivajo zaviralce ACE in pri katerih se pojavi zlatenica ali izrazito povečane vrednosti jetrnih encimov, morajo prenehati z jemanjem zaviralca ACE in potrebujejo ustrezno zdravstveno spremljanje (glejte poglavje 4.8, Neželeni učinki).

Nevtropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji oz. agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Nevtropenija se le redko pojavi pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, ki nimajo drugih oteževalnih dejavnikov. Perindopril je treba zelo previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo kolagensko žilno bolezen, dobivajo imunosupresive, alopurinol ali prokainamid, ali imajo kombinacijo teh zapletajočih dejavnikov, zlasti če že imajo okvarjeno delovanje ledvic. Nekaterim takšnim bolnikom so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzvale na intenzivno antibiotično zdravljenje. Če perindopril uporabljate pri takšnih bolnikih, morate redno kontrolirati število levkocitov v krvi, bolnikom pa naročiti, naj vas obvestijo o vsakem znaku okužbe (npr. vneto grlo, povišana telesna temperatura).

Rasa

Zaviralci ACE pogosteje povzročijo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras. Tako kot drugi zaviralci ACE lahko tudi perindopril manj učinkovito zniža krvni tlak pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras, verjetno zaradi večje prevalence pogostosti stanj z majhno koncentracijo renina pri črni populaciji s hipertenzijo.

Kašelj

Poročali so o kašlju med uporabo zaviralcev ACE. Značilnosti tega kašlja so, da je neproduktiven, trdovraten in po prekinitvi zdravljenja izgine. V diferencialni diagnostiki kašlja je treba upoštevati kašelj zaradi zaviralca ACE.

Operacije/anestezija

Pri bolnikih, pri katerih se opravi večji operativni poseg in med anestezijo z zdravili, ki povzročijo hipotenzijo, lahko perindopril zavre nastajanje angiotenzina II zaradi sekundarnega kompenzacijskega sproščanja renina. Zdravljenje je treba prekiniti en dan pred operativnim posegom. Hipotenzijo, ki se pojavi zaradi tega mehanizma, je mogoče odpraviti s povečanjem volumna.

Hiperkaliemija

Med zdravljenjem z zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, se pri nekaterih bolnikih lahko poveča koncentracija kalija v krvi. 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 zadržujejo kalij (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).

Jemanje dodatkov kalija, diuretikov, ki zadržujejo kalij, 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. Če menite, da je sočasno jemanje naštetih zdravil potrebno, priporočamo redno spremljanje koncentracije kalija v serumu (glejte poglavje 4.5, Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

Sladkorni bolniki

Sladkornim bolnikom, ki dobivajo peroralne antidiabetike ali insulin, je treba v prvih mesecih zdravljenja z zaviralcem ACE natančno nadzirati urejenost glukoze v krvi (Glejte poglavje 4.5, Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij, Antidiabetična zdravila).

Litij

Sočasno jemanje litija in perindopрила na splošno ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5, Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

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

Sočasno jemanje perindopрила in diuretikov, ki zadržujejo kalij, dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, praviloma ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5, Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

Nosečnost:

Zaviralcev ACE se med nosečnostjo ne sme uporabljati. Če nadaljnje zdravljenje z zaviralcem ACE ni povsem nujno, morajo bolnice, ki načrtujejo nosečnost, zamenjati zaviralec ACE z drugim antihipertenzivnim zdravilom za katerega je ugotovljena varna uporaba med nosečnostjo. Zdravljenje z zaviralci ACE morate prekiniti takoj po ugotovitvi nosečnosti in uvesti drugo zdravljenje, če je primerno (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Laktoza:

Zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dvojno zavrtje renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

Pri občutljivih posameznikih so poročali o hipotenziji, sinkopi, kapi, hiperkaliemiji in spremembah ledvične funkcije (vključno z akutno okvaro ledvic), zlasti pri kombiniranju zdravil, ki vplivajo na RAAS sistem (glejte poglavje 5.1).

Kombinacija perindopрила in aliskirenov je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa II ali okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sredstva, ki zavirajo mTOR ali DPP-IV:

Bolniki, ki sočasno prejemajo zdravljenja z zaviralci mTOR (temsirolimus) ali zaviralci DPP-IV (vildagliptin) so izpostavljeni večjemu tveganju za pojav angioedema. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci ACE, je ob uvedbi zdravljenja z zaviralci mTOR ali DPP-IV potrebna previdnost.

Diuretiki

Bolnikom, ki dobivajo diuretike, zlasti tistim s pomanjkanjem tekočine in/ali soli, se lahko krvni tlak po začetku zdravljenja z zaviralcem ACE čezmerno zniža. Možnost hipotenzivnega učinka je mogoče zmanjšati s prenehanjem uporabe diuretika, večjim uživanjem tekočine ali vnosom soli še pred uvedbo zdravljenja z majhnimi in progresivnimi odmerki perindopila.

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

Čeprav kalij v serumu po navadi ostane v normalnih mejah, se nekaterim bolnikom med zdravljenjem s perindoprilom lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki zadržujejo kalij (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko močno zvišajo kalij v serumu. Zato kombinacija perindopila in omenjenih zdravil ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je indicirana sočasna uporaba zaradi dokazane hipokaliemije, jih je treba uporabljati previdno in pogosto kontrolirati vrednosti kalija v serumu.

Litij

Med hkratno uporabo litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem zvišanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko poveča tveganje za toksične učinke litija in dodatno okrepi tako zvečano tveganje za toksične učinke litija ob zaviralcih ACE. Uporaba perindopila z litijem ni priporočljiva. Če je ta kombinacija vendarle potrebna, je treba pozorno spremljati vrednost litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR), vključno z acetilsalicilno kislino ≥ 3 g/dan

Če so zaviralci ACE uporabljeni sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (tj. acetilsalicilno kislino v protivnetnih shemah odmerjanja, selektivnimi zaviralci COX-2 ali neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasna uporaba zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) in poveča koncentracijo kalija v serumu, zlasti pri bolnikih, ki jim ledvice že sicer delujejo slabo. Takšno kombinacijo je treba uporabljati previdno, še posebno pri starejših bolnikih. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani. Po začetku sočasnega zdravljenja in občasno med zdravljenjem jim je treba kontrolirati delovanje ledvic.

Antihipertenzivi in vazodilatatorji

Sočasna uporaba teh zdravil lahko poveča hipotenzivne učinke perindopila. Sočasna uporaba z nitroglicerinom in drugimi nitrati ali drugimi vazodilatatorji lahko dodatno zniža krvni tlak.

Antidiabetična zdravila

Epidemiološke študije kažejo, da lahko sočasna uporaba zaviralcev ACE in zdravil proti sladkorni bolezni (insulina, peroralnih antidiabetikov) poveča učinek teh zdravil na znižanje glukoze v krvi in s tem tveganje za hipoglikemijo. To je bilo verjetneje v prvih tednih kombiniranega zdravljenja in pri bolnikih z okvaro ledvic.

Acetilsalicilna kislina, trombolitiki, zaviralci beta, nitrati

Perindopril se lahko uporablja sočasno z acetilsalicilno kislino (če je uporabljena kot trombolitik), trombolitiki, zaviralci beta in/ali nitrati.

Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki

Sočasna uporaba določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zaviralci ACE lahko dodatno zniža krvni tlak (glejte poglavje 4.4).

Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivne učinke zaviralcev ACE.

Zlato:

Redko so med sočasnim zdravljenjem z injekcijami zlata (natrijev avrotiomalat) in zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, opazili nitritoidne reakcije (med simptomi so zardevanje obraza, navzea, bruhanje in hipotenzija).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zaviralcev ACE v 1. trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4), v 2. in 3. trimesečju nosečnosti pa je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološke ugotovitve o tveganju za teratogene učinke po izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso dokončne, toda majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. Če nadaljnje zdravljenje z zaviralcem ACE ni povsem nujno, morajo bolnice, ki načrtujejo nosečnost, zamenjati zaviralec ACE z drugim antihipertenzivnim zdravilom, za katerega je ugotovljena varna uporaba med nosečnostjo. Če se izkaže, da je bolnica zanosila, je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, uvesti drugo zdravljenje. Znano je, da zaviralci ACE v drugem in tretjem trimesečju pri človeku delujejo toksično na plod (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela osifikacija lobanje) in novorojenčka (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija). (Glejte tudi poglavje 5.3) Če od drugega trimesečja nosečnosti naprej pride do izpostavljenosti zaviralcu ACE, je priporočljivo z ultrazvokom preveriti delovanje ledvic in lobanje. Dojenčke, katerih matere so jemale zaviralce ACE, je treba natančno nadzirati glede hipotenzije (glejte tudi poglavje 4.3 in 4.4).

Dojenje

Informacij o uporabi zdravila Percarnil med obdobjem dojenja ni, zato ga med tem obdobjem ni priporočljivo uporabljati. Prednost imajo druga zdravila, ki imajo dokazan boljši varnostni profil; to še posebej velja pri dojenju novorojenčkov ali nedonošenčkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

Posledica tega je lahko poslabšanje sposobnosti vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželene učinki

Med zdravljenjem s perindoprilom so opazili naslednje neželene učinke. Razvrščeni so po naslednjih skupinah 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 ($< 1/10.000$), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Zelo redko so bili opisani znižanje hemoglobina in hematokrita, trombocitopenija, levkopenija/nevtropenija in primeri agranulocitoze ali pancitopenije. Pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem G-6PDH so bili opisani zelo redki primeri hemolitične anemije (glejte poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Presnovne in prehranske motnje:

Neznana pogostnost: hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Psihiatrične motnje:

Občasni: motnje razpoloženja ali spanja

Bolezni živčevja:

Pogosti: glavobol, omotica, vrtoglavica, parestezije

Zelo redki: zmedenost

Očesne bolezni:

Pogosti: motnje vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Pogosti: tinitus

Srčne bolezni:

Zelo redke: aritmija, angina pectoris in miokardni infarkt, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri visokorizičnih bolnikih (glejte poglavje 4.4).

Žilne bolezni:

Pogosti: hipotenzija in z njo povezani učinki

Zelo redki: možganska kap, lahko sekundarno zaradi čezmerne hipotenzije pri zelo ogroženih bolnikih (glejte poglavje 4.4).

Neznana pogostnost: vaskulitis

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Pogosti: kašelj, dispneja

Občasni: bronhospazem

Zelo redki: eozinofilna pljučnica, rinitis

Bolezni prebavil:

Pogosti: navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, dizgevizija, dispepsija, driska, zaprtje

Občasni: suha usta

Zelo redki: pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Zelo redki: citolitični ali holestatični hepatitis (glejte poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi)

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: izpuščaji, srbenje

Občasni: angioedem obraza, udov, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali grla, urtikarija (glejte poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Zelo redki: multififormni eritem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Pogosti: mišični krči

Bolezni sečil:

Občasni: insuficienca ledvic

Zelo redki: akutna odpoved ledvic

Motnje reprodukcije in dojk:

Občasni: impotenca

Splošne težave:

Pogosti: astenija

Občasni: znojenje

Preiskave:

Pojavijo se lahko povečane vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v plazmi, hiperkaliemija, reverzibilna po prenehanju zdravljenja, zlasti v primeru insuficience ledvic, hudo srčno popuščanje in renovaskularna hipertenzija. Redko so poročali o zvišanju jetrnih encimov in bilirubina v serumu.

Klinična preskušanja

V randomiziranem obdobju študije EUROPA so beležili samo resne neželene učinke. Resni neželeni učinki so se pojavili pri maloštevilnih bolnikih: pri 16 (0,3 %) od 6122 bolnikov, ki so dobivali perindopril, in pri 12 (0,2 %) od 6107 bolnikov, ki so dobivali placebo. Pri bolnikih, ki so dobivali perindopril, so zabeležili hipotenzijo pri 6 bolnikih, angioedem pri 3 bolnikih in nenaden zastoj

srca pri 1 bolniku. Zaradi kašlja, hipotenzije ali drugih vrst intolerance je izstopilo iz raziskave več bolnikov, ki so dobivali perindopril – 6,0 % (n = 366), kot tistih, ki so dobivali 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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana Faks: + 386 (0)1 434 76 46 e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o prevelikem odmerjanju pri človeku je malo. Med simptomi, povezanimi s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE, so lahko hipotenzija, cirkulacijski šok, elektrolitske motnje, odpoved ledvic, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, omotica, anksioznost in kašelj.

Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja je intravensko infundiranje raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%). Če se pojavi hipotenzija, je bolnika treba položiti v položaj za šok. V poštev pride tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenska uporaba kateholaminov, če je na voljo. Hemodializa lahko odstrani perindopril iz obtoka (Glejte poglavje 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, Bolniki na hemodializi). V primeru bradikardije, odporne proti zdravljenju, je indiciran srčni spodbujevalnik. Nprekinjeno je treba kontrolirati vitalne znake ter koncentracijo elektrolitov in kreatinina v serumu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila, perindopril

Oznaka ATC: C09AA04

Mehanizem delovanja

Perindopril je zaviralec encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II (angiotenzinska konvertaza, ACE). Ta konvertaza (ali kinaza) je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktor angiotenzin II in razgrajuje vazodilatator bradikinin v neaktivni heptapeptid.

Farmakodinamični učinki

Zavrtje ACE zmanjša koncentracijo angiotenzina II, s čimer poveča aktivnost renina v plazmi (z zavrtjem negativne povratne zanke sproščanja renina) in zmanjša izločanje aldosterona. Ker ACE inaktivira bradikinin, zavrtje ACE poveča aktivnost sistemov kalikrein-kinin v krvnem obtoku in lokalno (in tako tudi aktivacijo prostaglandinskega sistema). Morda je ta mehanizem vpleten v znižanje krvnega tlaka z zaviralci ACE in je delno odgovoren tudi za nekatere njihove neželene učinke (npr. kašelj).

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

Klinična učinkovitost in varnost

Hipertenzija

Perindopril je učinkovit pri vseh stopnjah hipertenzije: blagi, zmerni in hudi; zniža sistolični in diastolični krvni tlak, tako v ležečem kot v stoječem položaju.

Perindopril zmanjša upor perifernega žilja in tako zniža krvni tlak. Zato se periferni pretok krvi poveča, ne da bi se spremenila srčna frekvenca. Pretok krvi skozi ledvice se praviloma poveča, hitrost glomerularne filtracije pa se običajno ne spremeni. Antihipertenzivni učinek je največji od 4 do 6 ur po posamičnem odmerku in traja vsaj 24 ur: najmanjši učinek je približno 87 do 100 % največjega. Krvni tlak se zniža hitro. Pri bolnikih, ki se odzovejo, je normalizacija dosežena v mesecu dni in traja, ne da bi se pojavila tahifilaksija. Prenehanje zdravljenja ne povzroči ponovnega dviga krvnega tlaka. Perindopril zmanjša hipertrofijo levega prekata. Potrjeno je, da perindopril pri človeku deluje vazodilatacijsko. Izboljša elastičnost velikih arterij in zmanjša

razmerje med medijo in svetlino malih arterij. Dodatna uporaba tiazidnega diuretika povzroči sinergijo aditivne vrste. Kombinacija zaviralca ACE in tiazidnega diuretika zmanjša tudi tveganje za pojav hipokaliemije, ki jo povzroči zdravljenje z diuretikom.

Srčno popuščenje

Perindopril zmanjša delo srca, ker zmanjša predobremenitev ("preload") in sistolično breme ("afterload").

Študije pri bolnikih s srčnim popuščenjem so pokazale:

- zmanjšanje polnilnega tlaka v levem in desnem prekatu,
- zmanjšanje celotnega perifernega žilnega upora,
- povečanje minutnega volumna srca in izboljšanje srčnega indeksa.

V primerjalnih študijah prva uporaba 2 mg perindoprila pri bolnikih z blagim do zmernim srčnim popuščenjem ni pomembno znižala krvnega tlaka v primerjavi s placebom.

Bolniki s stabilno koronarno boleznijo

Študija EUROPA je bila multicentrično, mednarodno, randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano 4-letno preskušanje. Dvanajst tisoč dvesto osemnajst (12.218) bolnikov, starejših od 18 let, je bilo naključno razporejenih v skupino, ki je prejela 8 mg perindoprila (n = 6.110) ter v skupino, ki je prejela placebo (n = 6.108).

Populacija v preskušanju je imela znake koronarne bolezni, ne pa kliničnih znakov srčnega popuščenja. Skupaj 90 % bolnikov je v preteklosti imelo miokardni infarkt in/ali revaskularizacijo. Večina bolnikov je raziskovano zdravilo dobila poleg konvencionalnega zdravljenja, ki je vključevala zaviralce agregacije trombocitov, hipolipemike in zaviralce beta.

Glavno merilo učinkovitosti je bil sestavljeni dogodek srčno-žilne umrljivosti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida in/ali zastoja srca z uspešnim ožvjljenjem. Zdravljenje z 8 mg perindoprila enkrat na dan je povzročilo značilno absolutno zmanjšanje primarne končne točke za 1,9 %, kar ustreza zmanjšanju relativnega tveganja za 20 % (95 % interval zaupanja: 9,4, 28,6, p < 0,001). Pri bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta in/ali revaskularizacije so v primerjavi s placebom ugotovili absolutno zmanjšanje primarne končne točke za 2,2 %, kar ustreza relativnemu zmanjšanju tveganja za 22,4 % (95 % interval zaupanja: 12,0, 31,6, p < 0,001).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se perindopril hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v 1 uri. Biološka uporabnost je od 65 do 70 %. Okrog 20 % celotne količine absorbiranega perindoprila se spremeni v aktivni presnovek perindoprilat. Poleg aktivnega perindoprilata nastane iz perindoprila še pet presnovkov, od katerih nobeden ni aktiven. Plazemski razpolovni čas perindoprila je 1 ura. Največja koncentracija perindoprilata v plazmi je dosežena v 3 do 4 urah.

Porazdelitev

Zaužitje hrane zmanjša pretvorbo v perindoprilat in s tem biološko uporabnost. Zato je treba perindopril vzeti peroralno v enem dnevnem odmerku zjutraj pred obrokom.

Volumen porazdelitve nevezanega perindoprilata je približno 0,2 l/kg. Beljakovinska vezava je majhna (vezava perindoprilata na angiotenzinsko konvertazo je manj kot 30 %), vendar odvisna od koncentracije.

Izločanje

Perindoprilat se izloča z urinom in razpolovni čas nevezane frakcije je približno 3 do 5 ur. Disociacija perindoprilata, vezanega na angiotenzinsko konvertazo, povzroči "efektivni" razpolovni čas eliminacije 25 ur, tako da je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v 4 dneh. Po večkratni uporabi niso opazili kopičenja perindoprila. Izločanje perindoprilata je manjše pri starejših osebah in pri bolnikih s srčnim ali ledvičnim popuščenjem. Pri insuficienci ledvic je treba odmerjanje prilagoditi stopnji okvare (očistku kreatinina). Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

Linearnost/Nelinearnost

Kinetika perindopрила se spremeni pri bolnikih s cirozo: jetrni očistek matične molekule se prepolovi. Toda količina nastalega perindoprilata se ne zmanjša, zato prilagoditev odmerjanja ni potrebna (glejte tudi poglavji 4.2, Odmerjanje in način uporabe, in 4.4, Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah o kronični peroralni toksičnosti (podgane in opice) so bile tarčni organ ledvice; pojavile so se reverzibilne okvare.

V študijah *in vitro* in *in vivo* niso opazili mutagenih učinkov.

Študije toksičnih učinkov na sposobnost razmnoževanja (pri podganah, miših, kuncih in opicah) niso pokazale embriotoksičnih ali teratogenih učinkov. Vendar je za zaviralce angiotenzinske konvertaze kot skupino ugotovljeno, da povzročajo neželene učinke na pozni razvoj ploda in povzročijo smrt plodov in prirojene hibe pri glodalcih in kuncih: opažali so spremembe na ledvicah ter večjo peri- in postnatalno umrljivost. V dolgoročnih študijah pri podganah in miših niso opazili kancerogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni koloidni silicijev dioksid
mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2 mg in 4 mg:
Pretisni omoti: 14, 20, 28, 30, 56, 60 in 90 tablet.
Aluminijski/Aluminijski pretisni omoti.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Islandija

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

5363-I-1634/13 (2 mg – 30 tablet)

5363-I-1635/13 (4 mg – 30 tablet)

5363-I-502/14 (4 mg – 90 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 13.01.2009

Datum zadnjega podaljšanja: 05.11.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

09.09.2013