

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Myden 2 mg tablete
Myden 4 mg tablete
Myden 8 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Myden 2 mg tablete
Ena tableta vsebuje 2 mg *terc*-butilaminijevega perindoprilata.
Myden 4 mg tablete
Ena tableta vsebuje 4 mg *terc*-butilaminijevega perindoprilata.
Myden 8 mg tablete
Ena tableta vsebuje 8 mg *terc*-butilaminijevega perindoprilata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Myden 2 mg tablete
Ena tableta vsebuje 29,665 mg brezvodne laktoze.
Myden 4 mg tablete
Ena tableta vsebuje 59,330 mg brezvodne laktoze.
Myden 8 mg tablete
Ena tableta vsebuje 118,660 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Myden 2 mg tablete so belo do skoraj belo obarvane, okrogle, bikonveksne tablete z vtisnjeno oznako »D« na eni strani in »57« na drugi strani.
Myden 4 mg tablete so belo do skoraj belo obarvane tablete v obliki kapsule z vtisnjeno oznako »D« na eni strani ter »5« in »8« z vmesno razdelilno zarezo med »5« in »8« na drugi strani.
Myden 8 mg tablete so belo do skoraj belo obarvane, okrogle, bikonveksne tablete z vtisnjeno oznako »D« na eni strani ter »5« in »9« z vmesno razdelilno zarezo med »5« in »9« na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija

Zdravljenje hipertenzije.

Srčno popuščanje

Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja.

Stabilna koronarna arterijska bolezen

Zmanjševanje tveganja za srčne dogodke pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli miokardni infarkt in/ali revaskularizacijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek je treba prilagoditi glede na bolnikov individualen profil (glejte poglavje 4.4) in odziv krvnega tlaka.

Hipertenzija

Perindopril se lahko uporablja v monoterapiji ali kombinaciji z drugimi razredi antihipertenzivnih zdraviljenj (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1). Priporočeni začetni odmerek je 4 mg, dan enkrat dnevno, in sicer zjutraj. Bolnikom z zelo aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sistemom (zlasti z ledvično-žilno hipertenzijo, izgubo soli in/ali hipovolemijo, dekompenzacijo srca ali hudo hipertenzijo) se lahko preveč zniža krvni tlak po začetnem odmerku. Za take bolnike je priporočljiv začetni odmerek 2 mg, uvedba zdravljenja pa mora potekati pod zdravniškim nadzorom.

Po enem mesecu zdravljenja se lahko odmerek poveča na 8 mg enkrat dnevno.

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

Če je mogoče, je treba diuretik ukiniti od 2 do 3 dni pred začetkom zdravljenja s perindoprilom (glejte poglavje 4.4).

Bolnikom s hipertenzijo, pri katerih diuretika ni mogoče ukiniti, je zdravljenje s perindoprilom treba uvesti z odmerkom 2 mg. Nadzorovati je treba delovanje ledvic in raven kalija v serumu. Nadaljnje odmerjanje perindoprila je treba prilagajati glede na odziv krvnega tlaka. Če je potrebno, se lahko ponovno uvede zdravljenje z diuretiki.

Pri starejših bolnikih je treba uvesti zdravljenje z odmerkom 2 mg, ki se ga lahko postopoma poveča na 4 mg po enem mesecu in nato na 8 mg, če je potrebno, odvisno od delovanja ledvic (glejte spodnjo preglednico).

Simptomatsko srčno popuščanje

Uporaba perindoprila skupaj z diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem in/ali digoksinom in/ali zaviralci adrenergičnih receptorjev beta je priporočljiva pod strogim zdravniškim nadzorom v priporočenem začetnem odmerku 2 mg, ki se ga vzame zjutraj. Po 2 tednih se lahko ta odmerek poveča na 4 mg enkrat dnevno, če se ga dobro prenaša. Prilagajanje odmerka mora temeljiti na kliničnem odzivu posameznega bolnika.

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem in pri drugih bolnikih z velikim tveganjem (bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic in nagnjenostjo k motnjam ravnovesja elektrolitov; bolniki, ki sočasno prejemajo diuretike in/ali se zdravijo z vazodilatatorji) mora uvedba zdravljenja potekati pod natančnim zdravniškim nadzorom (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki jih spremlja veliko tveganje za simptomatsko hipotenzijo (npr. pri bolnikih z izgubo soli s hiponatriemijo ali brez nje), bolnikih s hipovolemijo ali bolnikih, ki so intenzivno prejemali diuretike, je treba tovrstna stanja popraviti pred uvedbo zdravljenja s perindoprilom, če je mogoče. Pozorno je treba spremljati krvni tlak, delovanje ledvic in raven kalija v serumu že pred zdravljenjem s perindoprilom in prav tako med njim (glejte poglavje 4.4).

Stabilna koronarna arterijska bolezen

Perindopril je treba uvesti v odmerku 4 mg enkrat dnevno za obdobje dveh tednov, nato ga je treba povečati na 8 mg enkrat dnevno, pri čemer je treba upoštevati delovanje ledvic in pod pogojem, da bolnik odmerek 4 mg dobro prenaša.

Starejši bolniki morajo dobivati 2 mg enkrat dnevno v obdobju enega tedna, nato 4 mg enkrat dnevno naslednji teden, preden se odmerek poveča na 8 mg enkrat dnevno, pri čemer je treba upoštevati delovanje ledvic (glejte preglednico 1 »Prilagajanje odmerka pri okvari ledvic«).

Odmerek se poveča le, če bolnik prejšnji, nižji odmerek dobro prenaša.

Posebne populacije:

Bolniki z okvaro ledvic:

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic mora temeljiti na očistku kreatinina, kot je prikazano v spodnji preglednici 1:

Preglednica 1: Prilagajanje odmerka pri okvari ledvic

Očistek kreatinina (ml/min)	Priporočeni odmerek
Clcr ≥ 60	4 mg dnevno
30 < Clcr < 60	2 mg dnevno
15 < Clcr < 30	2 mg vsak drugi dan
bolniki na hemodializi*	
Clcr < 15	2 mg na dan dialize

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

Bolniki z okvaro jeter:

Bolnikom z okvaro jeter ni treba prilagajati odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija (mlajši od 18 let):

Varnost in učinkovitost zdravila perindopril pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let) še nista bili dokazani. Zato se uporaba pri otrocih in mladostnikih ne priporoča.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Perindopril je priporočljivo jemati enkrat dnevno zjutraj pred obrokom.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali kateri koli drug zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE - *Angiotensin Converting Enzyme*),
- angioedem v anamnezi, povezan s predhodnim zdravljenjem z zaviralci ACE,
- dedni ali idiopatski angioedem,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Sočasna uporaba zdravila Myden 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).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Stabilna koronarna arterijska bolezen

Če se v prvem mesecu zdravljenja s perindoprilom pojavi epizoda nestabilne angine pectoris (hujša ali ne), je treba pred nadaljevanjem zdravljenja pazljivo oceniti razmerje med koristjo in tveganjem.

Hipotenzija

Zaviralci ACE lahko povzročijo padec krvnega tlaka. Simptomatska hipotenzija je redko opažena pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov, verjetneje pa se pojavi pri tistih s hipovolemijo, na primer zaradi zdravljenja z diuretiki, omejitve soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja ali pri tistih s hudo, od renina odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Simptomatsko hipovolemijo so opazili pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem in z njim povezano insuficienco ledvic ali brez nje. Najverjetneje je, da se bo le-ta pojavila pri bolnikih, ki imajo hujše stopnje srčnega popuščanja, ki se odražajo v jemanju velikih odmerkov diuretikov Henleyeve zanke hiponatriemijo ali funkcijsko okvaro ledvic. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za simptomatsko hipotenzijo je treba uvedbo zdravljenja in prilagajanje odmerka pazljivo nadzorovati (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Podobna pazljivost je potrebna pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali možgansko-žilnimi boleznimi, pri katerih bi lahko preveliko znižanje krvnega tlaka povzročilo miokardni infarkt ali cerebrovaskularni insult.

Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeč položaj in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Prehoden hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljnje odmerke, ki se jih lahko običajno da brez težav, potem ko se krvni tlak poviša po povečanju volumna.

Pri nekaterih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, lahko perindopril dodatno zniža sistemski krvni tlak. Učinek je pričakovan in običajno ni razlog za ukinitvev zdravljenja. Če hipotenzija postane simptomatska, je lahko potrebno zmanjšanje odmerka perindoprila ali ukinitvev zdravljenja z njim.

Zožitev aortne in mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija

Enako kot pri drugih zaviralcih ACE je potrebna posebna previdnost pri dajanju perindoprila bolnikom z zožitvijo mitralne zaklopke in zaporo v iztočnem delu levega prekata, na primer z zožitvijo aorte, ali hipertrofično kardiomiopatijo.

Okvara ledvic

V primeru okvare ledvic (očistek kreatinina manjši kot 60 ml/min) je treba začetni odmerek perindoprila prilagajati glede na bolnikov očistek kreatinina (glejte poglavje 4.2) in nato kot funkcijo bolnikovega odziva na zdravljenje. Rutinsko spremljanje ravni kalija in kreatinina je del običajne medicinske prakse pri tovrstnih bolnikih (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem lahko hipotenzija, ki se pojavi po uvedbi zdravljenja z zaviralci ACE, še dodatno okvari delovanje ledvic. V takih primerih so poročali o akutni odpovedi ledvic, običajno reverzibilni.

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije v solitarni ledvici, ki so se zdravili z zaviralcem ACE, so opazili zvišanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki je običajno izginilo po ukinitvi zdravljenja. To je še posebej verjetno pri bolnikih z insuficienco ledvic. Če je prisotna tudi ledvično-žilna hipertenzija, je povečano tveganje za hudo hipotenzijo in insuficienco ledvic. Tem bolnikom je potrebno zdravljenje uvajati pod strogim zdravniškim nadzorom z majhnimi odmerki in s pazljivo titracijo odmerka. Ker lahko zdravljenje z diuretiki prispeva k poslabšanju navedenih stanj, jih je treba ukiniti in spremljati delovanje ledvic v prvih tednih zdravljenja s perindoprilom.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo, brez očitne predhodno obstoječe ledvično-žilne bolezni, so opazili zvišanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu. To zvišanje je bilo običajno blago in prehodno, zlasti ko je bil perindopril dan sočasno z diuretikom. To se verjetneje pojavi pri bolnikih s predhodno obstoječo okvaro ledvic. V tem primeru se lahko predlaga zmanjšanje odmerka in/ali ukinitvev diuretika in/ali perindoprila.

Bolniki na hemodializi

Pri bolnikih, pri katerih je hkrati potekala dializa z visokopretočnimi membranami in terapija z zaviralci ACE, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. V tem primeru je potrebno razmisliti o zamenjavi vrste dializnih membran ali uvedbi drugega razreda antihipertenzivnih učinkovin.

Presaditev ledvice

Z uporabo perindoprila pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj.

Preobčutljivost/angioedem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.8). To se lahko pojavi kadarkoli med zdravljenjem. V takih primerih je treba perindopril takoj ukiniti in uvesti ustrezno spremljanje bolnika, ki ga je treba nadaljevati do popolnega izginotja simptomov. V tistih primerih, kjer je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, so težave večinoma minile brez zdravljenja, čeprav so bili antihistaminiki uporabni pri zmanjševanju simptomov. Angioedem lahko ob sočasnem edemu grla povzroči smrten izid. Kadar zajame jezik, glotis ali grlo in grozi zapora dihalnih poti, je potrebno takojšnje urgentno zdravljenje. Le-to lahko obsega dajanje adrenalina in/ali ohranjanje odprtih dihalnih poti. Bolnik mora ostati pod strogim zdravniškim nadzorom do popolnega in trajnega izginotja simptomov.

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

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci ACE, so redko poročali o črevesnem angioedemu. Ti bolniki so imeli bolečine v trebuhu (z navzeo ali bruhanjem ali brez njiju); v nekaterih primerih predhodni angioedem obraza ni bil prisoten, raven esteraze C1 pa je bila normalna. Angioedem so diagnosticirali s postopki, ki vključujejo CT abdomna ali ultrazvok, ali pri kirurškem posegu, simptomi pa so izginili po prenehanju uporabe zaviralca ACE. Črevesni angioedem je treba vključiti v diferencialno diagnozo bolnikov, ki jemljejo zaviralce ACE in imajo bolečine v trebuhu.

Sočasna uporaba zaviralcev mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom), se lahko poveča tveganje za angioedem (npr. otekanje dihalnih poti ali jezika, z ali brez motenj dihanja) (glejte poglavje 4.5).

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov nizke gostote (LDL - *low-density lipoproteins*)

Pri bolnikih, ki so med aferezo lipoproteinov nizke gostote (LDL) z dekstran sulfatom prejeli zaviralce ACE, so redko nastopile smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Tem reakcijam so se izognili z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralcem ACE pred posamezno aferezo.

Anafilaksijske reakcije med desenzibilizacijo

Bolniki, ki so jemali zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem (na primer s strupom kožekrilcev), so imeli anafilaktoidne reakcije. Pri teh bolnikih so se tovrstnim reakcijam izognili z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE, vendar so se po nenamerni ponovni izpostavitvi ponovile.

Odpoved jeter

V redkih primerih so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se začne s holestatskim ikterusom in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo ter (včasih) smrt. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen v celoti. Če se pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE, pojavi ikterus ali izrazito zvišanje vrednosti jetrnih encimov, jim je treba ukiniti zaviralec ACE in jih ustrezno zdravniško spremljati (glejte poglavje 4.8).

Nevtropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih oteževalnih dejavnikov se nevtropenija pojavlja redko. Izjemna previdnost se zahteva pri predpisovanju perindoprila bolnikom s kolagensko žilno boleznijo, imunosupresivnim zdravljenjem, zdravljenjem z alopurinolom ali prokainamidom, ali s kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti ob predhodno obstoječi okvari delovanja ledvic. Pri nekaterih od teh bolnikov so se razvile resne okužbe, ki se v nekaterih primerih niso odzvale na

intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če se perindopril uporablja pri takih bolnikih, se priporoča redno spremljanje števila belih krvnih celic, bolnikom pa je treba svetovati, naj poročajo o vsakršnih znakih okužbe (npr. vnetju žrela, povišani telesni temperaturi).

Rasa

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

Kašelj

Ob jemanju zaviralcev ACE so poročali o kašlju. Za ta kašelj je značilno, da je neproduktiven, trdovraten in izgine po ukinitvi zdravljenja. Kašelj, ki nastane zaradi uporabe zaviralcev ACE, je treba obravnavati kot del diferencialne diagnoze kašlja.

Kirurški poseg/anestezija

Pri bolnikih, ki prestajajo večji kirurški poseg ali so prejeli anestetik, ki povzroča hipotenzivni učinek, lahko sočasna uporaba perindopriila zavira tvorjenje angiotenzina II, kar je posledica kompenzacijskega sproščanja renina. Zdravljenje s perindoprilom je treba ukiniti en dan pred kirurškim posegom. Če se pojavi hipotenzija, ki jo najverjetneje povzroči opisani mehanizem, jo je mogoče odpraviti s povečevanjem volumna.

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so opazili zvišanje vrednosti kalija v serumu.

Dejavniki tveganja za nastanek hiperkaliemije vključujejo bolnike z insuficienco ledvic, s poslabšanjem delovanja ledvic, starost (> 70 let), sladkorno bolezen, hipoaldosteronizem, sočasne dogodke, kakršni so zlasti dehidracija, akutna dekompenzacija srca, metabolična acidoza in sočasna uporaba diuretikov, ki varčujejo kalij, dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij; ali pa tiste bolnike, ki jemljejo druga zdravila, povezana z zvišanjem vrednosti kalija v serumu (npr. heparin, kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol). Uporaba dodatkov kalija, diuretikov, ki varčujejo kalij, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic povzroči pomembno zvišanje vrednosti kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije, včasih celo s smrtnim izidom. Če se sočasna uporaba zgoraj omenjenih zdravil zdi primerna, jih je treba uporabljati previdno in s pogostim spremljanjem ravni kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali inzulinom je potrebno pazljivo spremljanje vrednosti glukoze v krvi v prvem mesecu zdravljenja z zaviralci ACE (glejte poglavje 4.5).

Litij

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

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

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

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

Nosečnost

Zdravljenje z zaviralci ACE se ne sme uvesti med nosečnostjo. Bolnice, ki nameravajo zanositi, morajo zdravilo zamenjati z alternativnim zdravilom za zdravljenje hipertenzije, ki ima dokazan varnostni profil za uporabo med nosečnostjo, razen če je nadaljnje zdravljenje z zaviralcem ACE nujno. Ko je nosečnost potrjena, je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in po potrebi uvesti drugačno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Pomožne snovi

Zaradi prisotnosti laktoze, bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki povzročajo hiperkaliemijo

Nekatera zdravila ali terapevtske skupine lahko povečajo pojav hiperkaliemije: aliskiren, kalijeve soli, diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina-II, NSAR, heparini, imunosupresivna zdravila, kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim. Kombinacija teh zdravil poveča tveganje za hiperkaliemijo.

Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3):

Aliskiren:

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic se zveča tveganje za hiperkaliemijo, poslabša ledvična funkcija in zvečata obolevnost in smrtnost za boleznimi srca in ožilja.

Sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in antagonisti angiotenzinskih receptorjev:

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). Dvojna blokada (npr. s kombiniranjem zaviralca ACE in antagonista receptorjev angiotenzina II) naj bo omejena za posamezne primere ob sočasnem skrbnem nadzoru ledvične funkcije, ravni kalija in krvnega tlaka.

Estramustin:

Povečano je tveganje za pojav neželenih učinkov, na primer angionevrotskega edema (angioedema).

Racekadotril

Znano je, da lahko zaviralci ACE (npr. perindopril) povzročijo angioedem. To tveganje je lahko povečano ob sočasnem jemanju racekadotrila (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).

Diuretiki, ki varčujejo kalij (npr. triamteren, amilorid...), kalijeve soli:

Hiperkaliemija (lahko usodna), posebej v povezavi z ledvično okvaro (aditivni hiperkalemični učinki). Kombinacija perindoprila z zgoraj navedenimi zdravili ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če pa je sočasna uporaba vendarle indicirana, je treba kombinacijo zdravil uporabiti previdno in pogosto preverjati raven kalija v serumu. Za uporabo spironolaktona pri srčnem popuščanju glejte besedilo spodaj.

Litij:

Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem zvišanju ravni litija v serumu in toksičnosti. Sočasna uporaba perindoprila in litija ni priporočljiva, če pa je ta kombinacija vendarle potrebna, je treba pozorno spremljati raven litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost:

Antidiabetične učinkovine (inzulini, peroralne hipoglikemične učinkovine)

Epidemiološke študije so pokazale, da lahko sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (inzulinov, peroralnih hipoglikemičnih učinkovin) povzroči povečanje učinka zniževanja koncentracije glukoze v krvi s tveganjem za hipoglikemijo. Ta pojav se je izkazal za verjetnejšega v prvih tednih kombiniranega zdravljenja in pri bolnikih z okvaro ledvic.

Baklofen:

Sočasna uporaba baklofena poveča antihipertenzivni učinek. V tem primeru je potrebno spremljati meritve krvnega tlaka in, če je potrebno, prilagoditi odmerek antihipertenzivnega zdravila.

Diuretiki, ki ne varčujejo kalija:

Bolnikom, ki jemljejo diuretike, zlasti tistim, ki imajo hipovolemijo in/ali pomanjkanje soli, se lahko preveč zniža krvni tlak po uvedbi zdravljenja z zaviralcem ACE. Verjetnost hipotenzivnih učinkov je mogoče zmanjšati z ukinitvijo diuretika, s povečanjem volumna ali vnosa soli še pred začetkom zdravljenja z majhnimi in postopoma naraščajočimi odmerki perindoprila.

Pri arterijski hipertenziji, kjer je predhodno diuretično zdravljenje povzročilo pomanjkanje soli/volumna, je potrebno bodisi diuretik pred začetkom zdravljenja z zaviralcem ACE ukiniti, pri čemer lahko kasneje v zdravljenje ponovno uvedemo diuretik, ki ne varčuje kalija, bodisi uvesti zaviralec ACE v začetnem nizkem odmerku in odmerek postopno povečevati.

Pri kongestivnem srčnem popuščanju, zdravljenem z diuretiki, je treba zdravljenje z zaviralcem ACE začeti v zelo nizkem odmerku, po možnosti po znižanju odmerka ustreznega diuretika, ki ne varčuje kalija.

V vseh primerih je treba prvih nekaj tednov zdravljenja z zaviralcem ACE spremljati ledvično funkcijo (raven kreatinina).

Diuretiki, ki varčujejo kalij (eplerenon, spironolakton):

Z eplerenonom ali spironolaktonom v odmerkih med 12,5 mg do 50 mg dnevno in nizkimi odmerki zaviralcev ACE:

Pri zdravljenju srčnega popuščanja razreda II-IV (NYHA) z iztisnim deležem < 40 % in predhodnim zdravljenjem z zaviralci ACE in diuretiki Henleyeve zanke, obstaja tveganje hiperkaliemije, ki je lahko usodna, zlasti, če ne upoštevamo priporočil glede odmerjanja za to kombinacijo zdravil.

Pred začetkom kombiniranega zdravljenja preverite, da bolnik nima hiperkaliemije in ledvične okvare.

Priporoča se skrbno spremljanje ravni kalija in kreatinina v prvih mesecih zdravljenja, sprva enkrat tedensko in nato mesečno.

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

Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci ACE in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. acetilsalicilna kislina v protivnetnih režimih odmerjanja, zaviralci COX-2 in neselektivni NSAR) se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasna uporaba zaviralcev ACE in NSAR lahko vodi v povečano tveganje za poslabšanje ledvičnega delovanja, vključno z morebitno akutno odpovedjo ledvic, in zvišanje količine kalija v serumu, še posebej pri bolnikih s predhodno oslabljenim delovanjem ledvic. Kombinacijo je potrebno uporabljati previdno, še posebej pri starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, razmisliti pa je potrebno tudi o spremljanju delovanja ledvic na začetku sočasnega zdravljenja in v rednih razmikih med zdravljenjem.

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

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

Sočasna uporaba, ki zahteva pozornost:

Antihipertenzivne učinkovine in vazodilatatorji:

Sočasna uporaba teh učinkovin lahko poveča hipotenzivne učinke perindoprila. Sočasna uporaba z nitroglicerinom in preostalimi nitrati ali vazodilatatorji lahko dodatno zniža krvni tlak.

Gliptini ((linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin):

Zvečano je tveganje za angioedem zaradi zmanjšane aktivnosti dipeptidilpeptidaze IV (DPP-IV) zaradi gliptina pri bolnikih, ki so sočasno zdravljeni z zaviralcem ACE.

Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki:

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

Simpatikomimetiki:

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.

Zlato:

Pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili s pripravki zlata za injiciranje (natrijev aurotiomalat) in zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo zardevanje obraza, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

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 potrjena, 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 (manjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznena 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 delovanja ledvic in lobanje.. Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ker informacije glede uporabe perindopрила med dojenjem niso na voljo, perindopril ni priporočljiv, primernejša pa so druga nadomestna zdravljenja, ki imajo bolj uveljavljene varnostne profile za uporabo v obdobju dojenja, še zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

Plodnost

Vpliva na reproduktivno sposobnost ali plodnost niso zaznali.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Perindopril nima neposrednega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, toda pri nekaterih bolnikih se lahko pojavijo posamezne reakcije, povezane z nizkim krvnim tlakom, še zlasti na začetku zdravljenja ali pri kombinaciji z drugim antihipertenzivnim zdravilom. Posledično je lahko sposobnost vožnje in upravljanja s stroji okrnjena.

4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem s perindoprilom so opažali naslednje neželene učinke in jih razvrstili po navedenih stopnjah pogostosti: 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redki: znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita, trombocitopenija, levkopenija in nevtropenija, agranulocitoza ali pancitopenija, hemolitična anemija pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem glukoza-6-fosfatne dehidrogenaze (G-6PDH).

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5), hiperkaliemija, ki je reverzibilna po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.4), hiponatriemija.

Psihiatrične motnje

Občasni: motnje razpoloženja ali spanja.

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, omotica, vrtoglavica, parestezija.

Občasni: somnolenca, sinkopa.

Zelo redki: zmedenost.

Očesne bolezni

Pogosti: motnje vida.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Pogosti: tinitus.

Srčne bolezni

Občasni: palpitacije, tahikardija.

Zelo redki: aritmija, angina pectoris in miokardni infarkt, verjetno kot posledica prevelike hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4).

Žilne bolezni

Pogosti: hipotenzija in z njo povezani učinki.

Občasni: vaskulitis.

Zelo redki: kap, verjetno kot posledica prevelike hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4).

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: kašelj, dispneja.

Občasni: bronhospazem.

Zelo redki: eozinofilna pnevmonija, rinitis.

Bolezni prebavil

Pogosti: navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, disgevizija, dispepsija, driska, zaprtost.

Občasni: suha usta.

Zelo redki: pankreatitis.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

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

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: izpuščaj, pruritus.

Občasni: angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali grla, urtikarija (glejte poglavje 4.4), fotosenzitivnostne reakcije, pemfigoid.

Redki: Poslabšanje psoriaze

Zelo redki: multiformni eritem.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mišični krči.

Občasni: artralgiya, mialgiya.

Bolezni sečil

Občasni: insuficienca ledvic.

Zelo redki: akutna odpoved ledvic.

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: erektilne motnje.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenija.

Občasni: potenje, bolečina v prsih, periferni edem, pireksija.

Preiskave

Lahko pride do zvišanja vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v plazmi, hiperkaliemije, reverzibilne po prekinitvi zdravljenja, zlasti v prisotnosti insuficienca ledvic, hudega srčnega popuščanja in ledvično-žilne hipertenzije. O zvišanju vrednosti jetrnih encimov in bilirubina v serumu so poročali redko.

Klinična preskušanja

Med randomiziranim obdobjem študije EUROPA so zbirali le poročila o resnih neželenih dogodkih. Pri maloštevilnih bolnikih je prišlo do resnih neželenih dogodkov: pri 16 (0,3 %) od 6.122 bolnikov, ki so prejeli perindopril, in pri 12 (0,2 %) od 6.107 bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so se zdravili s perindoprilom, so opazili hipotenzijo pri 6 bolnikih, angioedem pri 3 bolnikih in nenaden zastoj srca pri 1 bolniku. Več bolnikov, ki so se zdravili s perindoprilom, je prekinilo zdravljenje zaradi kašlja, hipotenzije ali druge intolerance, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo: 6,0 % (n = 366) proti 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

Simptomi

Simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev ACE lahko vključujejo hipotenzijo, cirkulacijski šok, motnje ravnovesja elektrolitov, odpoved ledvic, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitanje, bradikardijo, omotico, tesnobo in kašelj.

Zdravljenje

Priporočeno zdravljenje za preveliko odmerjanje zdravila je intravensko infundiranje raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Če se pojavi hipotenzija, je potrebno bolnika namestiti v položaj za šok. V kolikor je na voljo, je priporočljivo tudi zdravljenje z infundiranjem angiotenzina II in/ali intravenskih kateholaminov. Perindopril se lahko odstrani iz splošnega krvnega obtoka s hemodializo. (Glejte poglavje 4.4.) Srčni spodbujevalnik je indiciran pri bolnikih z bradikardijo, ki se ne odzivajo na druga zdravljenja. Ves čas je potrebno spremljati vitalne znake ter koncentracije 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 zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE), encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II. Angiotenzinska konvertaza ali kinaza je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktor angiotenzin II, povzroči pa tudi razgradnjo vazodilatatorja bradikininina v neaktiven heptapeptid. Zaviranje angiotenzinske konvertaze povzroči znižanje vrednosti angiotenzina II v

plazmi, s čimer se poveča aktivnost renina v plazmi (z zaviranjem negativnega povratnega učinka sproščanja renina) in zmanjša izločanje aldosterona. Ker angiotenzinska konvertaza inaktivira bradikinin, njeno zaviranje privede tudi do povečane aktivnosti kalikreinsko-kininskega sistema v krvnem obtoku in lokalno (in s tem tudi do aktivacije prostaglandinskega sistema). Možno je, da ta mehanizem prispeva k učinku zaviralcev ACE – znižanju krvnega tlaka, in da je delno odgovoren za nekatere njihove neželene učinke (npr. kašelj).

Perindopril deluje prek svojega aktivnega presnovka, perindoprilata. Drugi presnovki ne kažejo zaviranja aktivnosti angiotenzinske konvertaze *in vitro*.

Farmakodinamični učinki

Hipertenzija

Perindopril učinkuje na vse stopnje hipertenzije: blago, zmerno in hudo. Znižata se tako sistolični kot diastolični krvni tlak, leže in stoje.

Perindopril znižuje periferni žilni upor, čemur sledi znižanje krvnega tlaka. Posledično se zviša periferni krvni pretok, ne da bi to vplivalo na srčno frekvenco.

Ledvični krvni pretok se praviloma poveča, medtem ko stopnja glomerulne filtracije (GFR) običajno ostaja nespremenjena.

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

Znižanje krvnega tlaka nastopi hitro. Pri bolnikih, ki se odzivajo, se normalizacija doseže v enem mesecu in se ohranja brez pojava tahifilaksije.

Ukinitev zdravljenja ne vodi do pojava povratnega odziva.

Perindopril zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Dokazali so, da perindopril pri človeku deluje vazodilatacijsko. Izboljšuje prožnost velikih arterij in zmanjšuje razmerje med medijo in svetlino v malih arterijah.

Pri dodatnem zdravljenju s tiazidnim diuretikom se učinka zdravil sinergistično seštevata. Kombinacija zaviralca ACE in tiazidnega diuretika tudi zmanjšuje tveganje hipokaliemije kot posledice zdravljenja z diuretiki.

Srčno popuščanje

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

Študije pri bolnikih s srčnim popuščanjem so pokazale:

- znižanje polnilnega tlaka levega in desnega prekata,
- znižanje celotnega perifernega žilnega upora,
- zvišanje minutnega volumna srca in izboljšanje srčnega indeksa.

V primerjalnih študijah prvo dajanje odmerka 2 mg perindopрила bolnikom z blagim do zmernim srčnim popuščanjem ni bilo povezano s pomembnim znižanjem krvnega tlaka v primerjavi s placebom.

Bolniki s stabilno koronarno arterijsko boleznijo

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

Naključno so razvrstili dvanajst tisoč dvesto osemnajst (12.218) bolnikov, starejših od 18 let, ki so prejeli perindopril v odmerku 8 mg (n = 6.110) ali placebo (n = 6.108).

Proučevana populacija je imela dokazano koronarno arterijsko bolezen brez opaženih kliničnih znakov srčnega popuščanja. Skupno 90 % bolnikov je imelo miokardni infarkt in/ali revaskularizacijo koronarnih arterij v anamnezi. Večina bolnikov je prejela preučevano zdravilo poleg konvencionalnega zdravljenja, ki je vključevalo zaviralce agregacije trombocitov, zdravila za zniževanje lipidov in zaviralce adrenergičnih receptorjev beta.

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.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

Porazdelitev

Ker uživanje hrane zmanjšuje pretvorbo perindoprila v perindoprilat in s tem tudi biološko uporabnost, morajo bolniki *terc*-butilaminijev perindoprilat jemati peroralno v enkratnem dnevnem odmerku, zjutraj pred obrokom.

Dokazano je bilo linearno razmerje med odmerkom perindoprila in njegovo plazemsko izpostavljenostjo. Volumen porazdelitve je pri nevezanem perindoprilatu približno 0,2 l/kg. Delež vezave perindoprilata na plazemske beljakovine je 20 %, primarno na encim angiotenzinske konvertaze, vendar je odvisen od koncentracije.

Biotransformacija

Perindopril je predzdravilo. 27 % zaužitega odmerka perindoprila pride v krvni obtok kot aktivni presnovek perindoprilat. Poleg aktivnega perindoprilata nastane še pet presnovkov perindoprila, ki so vsi neaktivni. Perindoprilat doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3 do 4 urah.

Izločanje

Perindoprilat se izloči v urin, končna razpolovna doba nevezane frakcije pa je približno 17 ur, pri čemer se dinamično ravnovesno stanje doseže v 4 dneh.

Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših, pa tudi pri bolnikih s srčnim popuščanjem ali odpovedjo ledvic.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z insuficienco ledvic je priporočljivo prilagajanje odmerka glede na stopnjo bolezni (očistek kreatinina).

Dializni očistek perindoprilata znaša 70 ml/min.

Jetrna okvara

Kinetika perindopрила je spremenjena pri bolnikih s cirozo: pri njih se jetrni očistek osnovne molekule zmanjša za polovico.

Vseeno pa se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, zato odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah o kronični peroralni toksičnosti pri podganah in opicah so bile ciljani organ ledvice z reverzibilnimi poškodbami.

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

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja pri podganah, miših, kuncih in opicah niso pokazale znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti.

Vendar so za razred zaviralcev ACE dokazali, da povzročajo neželene učinke na poznejši razvoj plodu, ki so privedli do njegovega odmrtja ali prirojenih napak pri glodavcih in kuncih: opazali so ledvične lezije ter povečan obporodni in poporodni pogin.

V dolgotrajnih študijah pri podganah in miših niso opazili kancerogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodna laktoza
hidrofobni brezvodni koloidni silicijev dioksid
mikrokristalna celuloza
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 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini, pretisne omote pa hranite v laminirani vrečki za zagotovitev zaščite pred vlago. Uporabite v 60 dneh po odprtju vrečke. Pakiranje vsebuje sušilno sredstvo, ki ga ne smete pogoltniti.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete zdravila Myden so pakirane v pretisnih omotih PVC/PVdC/aluminij, vsak pretisni omot pa vsebuje 10 tablet. Nadalje so trije pretisni omoti nameščeni v trojno laminirano vrečko z vrečico s silikagelom.

Kartonska škatla vsebuje vrečko s 30 tabletami (3 pretisni omoti) in navodilo za uporabo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana - Črnuče
Slovenija
Tel.: +386 (0)1 300 42 90
Faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/11/01068/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28.10.2011

Datum zadnjega podaljšanja: 10.3.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20.07.2017