

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Bioprexanil 2,5 mg orodisperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 1,698 mg perindopрила, kar ustreza 2,5 mg argininijevega perindoprilata.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 31,365 mg laktoze monohidrata, 0,1 mg aspartama.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilna tableta
bela, okrogla tableta

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija

Zdravljenje hipertenzije.

Srčno popuščanje

Zdravljenje simptomatičnega srčnega popuščanja.

Stabilna koronarna arterijska bolezen

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek individualno prilagodite bolnikovemu profilu (glejte poglavje 4.4) in odzivu krvnega tlaka.

Hipertenzija:

Zdravilo Bioprexanil lahko uporabljate v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi razredi antihipertenzivnih zdraviljenj (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Priporočeni začetni odmerek je 5 mg enkrat na dan, zjutraj.

Bolnikom z močno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sistemom (zlasti z renovaskularno hipertenzijo, pomanjkanjem soli in/ali hipovolemijo, dekompenzacijo srca ali hudo hipertenzijo) se lahko preveč zniža krvni tlak po prvem odmerku. Pri takšnih bolnikih je priporočen začetni odmerek 2,5 mg, uvedba zdravljenja pa mora potekati pod zdravniškim nadzorom.

Po enem mesecu zdravljenja lahko odmerek povečate na 10 mg enkrat na dan.

Ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Bioprexanil se lahko pojavi simptomatična hipotenzija. Verjetnejša je pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diuretiki. Priporočljiva je previdnost, saj imajo lahko tovrstni bolniki hipovolemijo in/ali pomanjkanje soli.

Če je mogoče, diuretik ukinite 2 do 3 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Bioprexanil (glejte poglavje 4.4).

Bolnikom s hipertenzijo, pri katerih diuretika ne morete ukiniti, zdravljenje z zdravilom Bioprexanil uvedite z odmerkom 2,5 mg. Spremljati morate delovanje ledvic in vrednost kalija v serumu. Nadaljnje odmerjanje zdravila Bioprexanil prilagajajte glede na odziv krvnega tlaka. Če je potrebno, ponovno uvedite zdravljenje z diuretiki.

Starejšim bolnikom uvedite zdravljenje z odmerkom 2,5 mg, ki ga lahko postopoma povečujete na 5 mg po enem mesecu in nato na 10 mg, če je potrebno, odvisno od delovanja ledvic (glejte spodnjo preglednico).

Simptomatično srčno popuščanje:

Zdravilo Bioprexanil je priporočljivo uvajati pod strogim zdravniškim nadzorom in v priporočenem začetnem odmerku 2,5 mg zjutraj, in sicer običajno ob diuretikumu, ki ne zadržuje kalija, in/ali digoksinu in/ali antagonistu receptorjev beta. Ta odmerek lahko po dveh tednih povečate na 5 mg enkrat na dan, če bolnik to prenaša. Prilagajanje odmerka mora temeljiti na kliničnem odzivu posameznega bolnika.

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem in pri drugih zelo rizičnih bolnikih (bolnikih z okvaro delovanja ledvic in nagnjenostjo k motnjam ravnovesja elektrolitov; bolnikih, ki sočasno jemljejo diuretike in/ali vazodilatatorje) mora uvedba zdravljenja potekati pod strogim zdravniškim nadzorom (glejte poglavje 4.4).

Bolnikom, ki jih spremlja veliko tveganje za simptomatično hipotenzijo, kot so tisti s pomanjkanjem soli s hiponatriemijo ali brez nje, bolniki s hipovolemijo ali tisti, ki prejemajo intenzivno zdravljenje z diuretiki, morate tovrstna stanja odpraviti pred uvedbo zdravila Bioprexanil, če je mogoče. Pozorno morate spremljati krvni tlak, delovanje ledvic in vrednost kalija v serumu že pred zdravljenjem z zdravilom Bioprexanil in med njim (glejte poglavje 4.4).

Stabilna koronarna arterijska bolezen:

Zdravilo Bioprexanil uvedite v odmerku 5 mg enkrat na dan dva tedna, nato odmerek povečajte na 10 mg enkrat na dan, odvisno od delovanja ledvic in če bolniki odmerek 5 mg dobro prenašajo.

Starejši bolniki naj jemljejo odmerek 2,5 mg enkrat na dan en teden, nato 5 mg enkrat na dan naslednji teden, potem pa odmerek povečajte do 10 mg enkrat na dan, odvisno od delovanja ledvic (glejte preglednico 1, Prilagajanje odmerka pri ledvični okvari). Odmerek povečajte le, če bolniki dobro prenašajo prejšnji manjši odmerek.

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara:

Odmerjanje pri bolnikih z ledvično okvaro mora temeljiti na očistku kreatinina, kot prikazuje preglednica 1.

Preglednica 1. Prilagajanje odmerka pri ledvični okvari

Očistek kreatinina (ml/min)	Priporočeni odmerek
očistek kreatinina \geq 60	5 mg na dan
$30 <$ očistek kreatinina $<$ 60	2,5 mg na dan
$15 <$ očistek kreatinina $<$ 30	2,5 mg vsak drug dan
bolniki na hemodializi*	
očistek kreatinina $<$ 15	2,5 mg na dan dialize

* Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

Bolniki na hemodializi naj odmerek jemljejo po dializi.

Okvara jeter:

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

Pediatrična populacija:

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

Uporaba zdravila pri otrocih in mladostnikih zato ni priporočljiva.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo Bioprexanil je priporočljivo jemati enkrat na dan zjutraj pred obrokom.

Tableto je treba položiti na jezik, da razpade, in jo pogoltniti s slino.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali kateri koli drug zaviralec ACE.
- Angioedem v anamnezi, povezan s predhodnim zdravljenjem z zaviralcem ACE.
- Dedni ali idiopatični angioedem.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Sočasna uporaba zdravila Bioprexanil in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Stabilna koronarna arterijska bolezen:

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

Hipotenzija:

Zaviralci ACE lahko povzročijo padec krvnega tlaka. Simptomatična hipotenzija je redka pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov, verjetnejša pa pri tistih s hipovolemijo, na primer zaradi zdravljenja z diuretiki, omejitve soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja, ali pri tistih s hudo reninsko odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Opažali so jo pri bolnikih s simptomatičnim srčnim popuščanjem s sočasnim ledvičnim popuščanjem ali brez njega. Najverjetnejša je pri tistih bolnikih, ki imajo hujše stopnje srčnega popuščanja, kar se odraža z jemanjem velikih odmerkov diuretikov zanke, s hiponatriemijo ali s funkcijsko ledvično okvaro. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za simptomatično hipotenzijo morate uvedbo zdravljenja in prilagajanje odmerka pazljivo nadzorovati (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Podobni pomisleki veljajo tudi za bolnike z ishemično boleznijo srca ali možganskožilnimi boleznimi, pri katerih bi lahko preveliko znižanje krvnega tlaka povzročilo miokardni infarkt ali možganskožilni insult.

Če se pojavi hipotenzija, bolnika položite v ležek položaj in mu, če je potrebno, dajte intravensko infuzijo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Prehoden hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljnje odmerjanje, ki običajno poteka brez težav, potem ko se krvni tlak poveča po povečanju volumna.

Pri nekaterih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, lahko zdravilo Bioprexanil dodatno zniža sistemski krvni tlak. Ta učinek je pričakovan in običajno ni razlog za prekinitev zdravljenja. Če hipotenzija postane simptomatična, bo morda potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja z zdravilom Bioprexanil.

Bolniki z zožitvijo aorte in mitralne zaklopke ter hipertrofično kardiomiopatijo:

Kot velja tudi za druge zaviralce ACE, morate biti previdni pri predpisovanju zdravila Bioprexanil bolnikom z zožitvijo mitralne zaklopke in zaporo v iztočnem delu levega prekata, na primer z zožitvijo

aorte ali hipertrofično kardiomiopatijo.

Ledvična okvara:

Pri bolnikih z ledvično okvaro (očistek kreatinina < 60 ml/min) morate začetni odmerek perindoprila prilagajati glede na bolnikov očistek kreatinina (glejte poglavje 4.2) in nato kot funkcijo bolnikovega odziva na zdravljenje. Rutinsko spremljanje vrednosti kalija in kreatinina je del običajne medicinske prakse pri tovrstnih bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s simptomatičnim srčnim popuščanjem lahko hipotenzija po uvedbi zdravljenja z zaviralci ACE še dodatno poslabša delovanje ledvic. V takšnih primerih so poročali o akutni ledvični odpovedi, ki je bila običajno reverzibilna.

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije v solitarno ledvico, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so opazili povečanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki je običajno izginilo po prekinitvi zdravljenja. Ta učinek je zlasti verjeten pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem. Če imajo bolniki tudi renovaskularno hipertenzijo, obstaja povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično popuščanje. Tovrstnim bolnikom je treba zdravljenje uvajati pod strogim zdravniškim nadzorom z majhnimi odmerki in s pazljivim titriranjem odmerka. Ker lahko zdravljenje z diuretiki navedena stanja poslabša, jih morate ukiniti in spremljati delovanje ledvic v prvih tednih zdravljenja z zdravilom Bioprexanil.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez očitne že obstoječe ledvične žilne bolezni so se povečale vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, običajno blago in prehodno, zlasti ko so zdravilo Bioprexanil jemali sočasno z diuretikom. To se običajno pojavi pri bolnikih, ki že imajo ledvično okvaro. Včasih je treba zmanjšati odmerek in/ali ukiniti diuretik in/ali zdravilo Bioprexanil.

Bolniki na hemodializi:

Pri bolnikih na dializi z visokopretočnimi membranami, ki so sočasno jemali zaviralec ACE, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri takih bolnikih premislite o uporabi druge vrste dializnih membran ali drugega razreda antihipertenzivov.

Bolniki s presaditvijo ledvic:

Pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvic ni izkušenj z uporabo zdravila Bioprexanil.

Preobčutljivost in angioedem:

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno z zdravilom Bioprexanil, so redko poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika ter glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.8). Pojavi se lahko kadarkoli med zdravljenjem. V teh primerih morate zdravilo Bioprexanil takoj ukiniti in bolnika ustrezno spremljati do popolnega izginotja simptomov. Pri bolnikih, pri katerih je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, so težave večinoma minile brez zdravljenja, čeprav so antihistaminiki pomagali 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, ki 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 angiodemom 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 so jemali zaviralce ACE, so redko opažali angioedem črevesa. Bolniki so tožili o trebušnih bolečinah (z navzeo ali bruhanjem ali brez njiju). Nekateri predhodno niso imeli angioedema obraza in imeli so normalne vrednosti esteraze C1. Angioedem so odkrivali s preiskavami, ki so vključevale računalniško tomografijo trebuha ali ultrazvočni pregled oziroma med kirurškim posegom. Simptomi so izginili po ukinitvi zaviralca ACE. Če bolniki, ki jemljejo zaviralce ACE, tožijo o trebušnih bolečinah, morate pri diferencialni diagnozi upoštevati angioedem črevesa.

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 majhne gostote (LDL):

Bolniki, ki so jemali zaviralce ACE med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstransulfatom, so v redkih primerih doživeli smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Tovrstnim reakcijam so se izognili z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE pred vsako aferezo.

Anafilaktične reakcije med desenzibilizacijo:

Bolniki, ki so jemali zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem (na primer s strupom kožekrilcev), so imeli anafilaktoidne reakcije. Pri njih so tovrstne reakcije preprečili z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE, vendar so se pri nehoteni ponovni izpostavljenosti spet pojavile.

Jetrna odpoved:

V redkih primerih so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se je začel s holestatično zlatenico in napredoval v fulminantno jetrno nekrozo ter (včasih) smrt. Mehanizma tega sindroma ne poznamo. Če se pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE, pojavi zlatenica ali izrazito povečanje vrednosti jetrnih encimov, jim morate 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 le redko. Izjemno previdni morate biti pri predpisovanju perindopрила bolnikom s kolagensko žilno boleznijo, imunosupresivnim zdravljenjem, bolnikom, ki jemljejo alopurinol ali prokainamid, ali imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti ob že obstoječem poslabšanju delovanja ledvic. Pri nekaterih od njih so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če tovrstnim bolnikom predpisujete perindopril, je priporočljivo redno merjenje števila levkocitov; morate jim tudi naročiti, naj poročajo o vsakem znaku okužbe (npr. vneto grlo, povišana telesna temperatura).

Etnična pripadnost:

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

Kašelj:

Ob jemanju zaviralcev ACE so poročali o kašlju. Zanj je značilno, da je neproduktiven, trdovraten in izgine po prekinitvi zdravljenja. Pri diferencialni diagnostiki kašlja upoštevajte tudi kašelj zaradi zaviralcev ACE.

Kirurški posegi/anestezija:

Pri bolnikih, ki prestajajo večji kirurški poseg ali so prejeli anestezijo z zdravili, ki delujejo hipotenzivno, lahko zdravilo Bioprexanil zavira tvorjenje angiotenzina II, sekundarno po kompenzacijskem sproščanju renina. Zdravljenje morate prekiniti en dan pred operacijo. Če se pojavi hipotenzija, ki jo najverjetneje povzroči opisani mehanizem, jo lahko odpravite s povečevanjem volumna.

Hiperkaliemija:

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so opažali povečanje kalija v serumu. Dejavniki tveganja za nastanek hiperkaliemije vključujejo ledvično popuščanje, poslabšanje delovanja ledvic, starost (> 70 let), sladkorno bolezen, vmesne dogodke – zlasti

dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, presnovno acidozo in 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 kalija v serumu (npr. heparina). Jemanje dodatkov kalija, diuretikov, ki zadržujejo kalij, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic privede do signifikantnega povečanja kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije, včasih s smrtnim izidom. Če menite, da je sočasno jemanje zgoraj omenjenih zdravil ustrezno, morate biti pri predpisovanju previdni in pogosto meriti kalij v serumu (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s sladkorno boleznijo:

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki jemljejo peroralne antidiabetike ali insulin, morate pazljivo spremljati urejenost glukoze v krvi v prvem mesecu zdravljenja z zaviralci ACE (glejte poglavje 4.5).

Litij:

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

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

Kombinacija perindopрила 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, 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.

Nosečnost:

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).

Pomožne snovi:

Zaradi prisotnosti laktoze, bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ne smejo jemati tega zdravila. Zdravilo vsebuje vir fenilalanina, zato lahko škoduje ljudem s fenilketonurijo.

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 zadržujejo kalij, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidni antirevmatiki (NSAID), heparini, imunosupresivna zdravila kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim. Kombinacija teh zdravil poveča tveganje za hiperkaliemijo.

Sočasna uporaba, ki je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3):

Aliskiren:

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

Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4):

Aliskiren:

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

Sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina:

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

Estramustin:

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

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 zadržujejo kalij (npr. triamteren, amilorid...), kalijeve soli:

Hiperkaliemija (potencialno smrtna), še posebej v povezavi z ledvično okvaro (dodatni hiperkaliemični učinki).

Kombinacija perindoprila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je sočasna uporaba vseeno indicirana, je potrebna previdnost in pogosto spremljanje kalija v serumu. Za uporabo spironolaktona pri srčnem popuščanju glejte spodaj.

Litij:

Med sočasnim jemanjem litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu ter toksičnosti. Jemanje perindoprila ob litiju ni priporočljivo, če pa je ta kombinacija vendarle potrebna, morate pozorno spremljati vrednost litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost:

Antidiabetiki (inzulini, peroralni hipoglikemiki):

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

Baklofen:

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

Diuretiki, ki ne 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 perindoprila.

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

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (eplerenon, spironolakton):

Z eplerenonom in spironolaktonom v odmerkih med 12,5 mg in 50 mg na dan in z majhnimi odmerki zaviralcev ACE:

Pri zdravljenju srčnega popuščanja razreda II – IV (NYHA) z iztisnim deležem < 40 % obstaja pri bolnikih, predhodno zdravljenih 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.

Nesteroidni antirevmatiki, vključno z acetilsalicilno kislino ≥ 3 g na dan:

Če bolniki jemljejo zaviralce ACE sočasno z nesteroidnimi antirevmatiki (npr. acetilsalicilno kislino v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralci COX-2 in neselektivnimi nesteroidnimi antirevmatiki), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasno jemanje zaviralcev ACE in nesteroidnih antirevmatikov lahko poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, in povečanje kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic. Pri sočasni uporabi morate biti previdni, zlasti pri starejših bolnikih. Bolniki morajo biti zadostno hidrirani, razmisliti bi morali o spremljanju delovanja ledvic na začetku sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

Sočasna uporaba, ki zahteva pozornost:

Antihipertenzivi in vazodilatatorji:

Sočasno jemanje teh zdravil lahko poveča hipotenzivni učinek perindoprila. Sočasno jemanje z nitroglicerinom in drugimi nitrati ali drugimi vazodilatatorji 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 zdravljenih z zaviralci ACE.

Triciklični antidepresivi, antipsihotiki, anestetiki:

Sočasna uporaba določenih anestetikov, 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, 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).

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 prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

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

Dojenje

Ker informacije glede uporabe zdravila Bioprexanil med dojenjem niso na voljo, zdravilo Bioprexanil med dojenjem ni priporočljivo. Zaželeno so alternativna antihipertenzivna zdravljenja z boljše uveljavljenim varnostnim profilom, zlasti med dojenjem novorojenčka ali nedonošenčka.

Plodnost

Ni bilo vpliva na sposobnost razmnoževanja ali plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Bioprexanil nima direktnega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, vendar se lahko pri nekaterih bolnikih zlasti ob začetku zdravljenja ali v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili pojavijo individualne reakcije, ki so povezane z nizkim krvnim tlakom. Posledica tega je lahko zmanjšana sposobnost vožnje ali upravljanja 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 trebuhu, zaprtost, driska, disgevizija, dispepsija, navzea, bruhanje, pruritus, izpuščaji, mišični krči in astenija.

b. Tabelarični seznam neželenih učinkov

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

Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA Razred organskega sistema	Neželjeni učinki	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	eozinofilija	Občasni*
	agranulocitoza ali pancitopenija	Zelo redki
	znižanje hemoglobina in hematokrita	Zelo redki
	levkopenija/nevtropenija	Zelo redki
	hemolitična anemija pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (glejte poglavje 4.4)	Zelo redki
	trombocitopenija	Zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	Občasni*
	hiperkaliemija, reverzibilna ob ukinitvi (glejte poglavje 4.4)	Občasni*
	hiponatriemija	Občasni*
Psihiatrične motnje	motnje razpoloženja	Občasni
	motnje spanja	Občasni
Bolezni živčevja	omotica	Pogosti
	glavobol	Pogosti
	parestezije	Pogosti
	vrtočlavičica	Pogosti
	zaspanost	Občasni*
	sinkopa	Občasni*
	zmedenost	Zelo redki
Očesne bolezni	motnje vida	Pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	Pogosti
Srčne bolezni	palpitacije	Občasni*
	tahikardija	Občasni*
	angina pectoris (glejte poglavje 4.4)	Zelo redki
	aritmija	Zelo redki
	miokardni infarkt, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4).	Zelo redki
Žilne bolezni	hipotenzija (in z njo povezani učinki)	Pogosti
	vaskulitis	Občasni*
	možganska kap, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4).	Zelo redki

MedDRA Razred organskega sistema	Neželeni učinki	Pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	Pogosti
	dispneja	Pogosti
	bronhospazem	Občasni
	eozinofilna pljučnica	Zelo redki
	rinitis	Zelo redki
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	Pogosti
	zaprtost	Pogosti
	driska	Pogosti
	disgevizija	Pogosti
	dispepsija	Pogosti
	navzea	Pogosti
	bruhanje	Pogosti
	suha usta	Občasni
	pankreatitis	Zelo redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis ali citolitični ali holestatični (glejte poglavje 4.4)	Zelo redki
Bolezni kože in podkožja	pruritus	Pogosti
	izpuščaj	Pogosti
	urtikarija (glejte poglavje 4.4)	Občasni
	angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika ter glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.4).	Občasni
	preobčutljivostna reakcija na svetlobo	Občasni*
	pemfigoid	Občasni*
	hiperhidroza	Občasni
	poslabšanje psoriaze	Redki*
	multiformni eritem	Zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči	Pogosti
	artralgija	Občasni*
	mialgija	Občasni*
Bolezni ledvic in sečil	ledvično popuščanje	Občasni
	akutna ledvična odpoved	Zelo redki
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	Občasni

MedDRA Razred organskega sistema	Neželeni učinki	Pogostnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	Pogosti
	bolečina v prsih	Občasni*
	splošno slabo počutje	Občasni*
	periferni edem	Občasni*
	zvišana telesna temperatura	Občasni*
Laboratorijske preiskave	povečanje vrednosti sečnine v krvi	Občasni*
	povečanje vrednosti kreatinina v krvi	Občasni*
	povečanje vrednosti bilirubina v krvi	Redki
	povečanje vrednosti jetrnih encimov	Redki
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	padec	Občasni*

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

Klinična preskušanja

Med randomiziranim obdobjem študije EUROPA so zbirali le poročila o hudih neželenih učinkih. Nekaj bolnikov je doživelo resne neželene učinke: 16 (0,3 %) od 6122 bolnikov, ki so jemali perindopril, in 12 (0,2 %) od 6107 bolnikov, ki so jemali placebo. V skupini zdravljeni s perindoprilom so opazili hipotenzijo pri 6 bolnikih, angioedem pri 3 in nenaden zastoj srca pri 1 bolniku. V skupini zdravljeni s perindoprilom je več bolnikov prekinilo zdravljenje zaradi kašlja, hipotenzije ali drugačnega neprenašanja: 6,0 % (n = 366) proti 2,1 % (n = 129), v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo.

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

O prevelikem odmerjanju zdravila pri ljudeh so na voljo le omejeni podatki. Simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev ACE lahko vključujejo hipotenzijo, cirkulacijski šok, motnje elektrolitov, ledvično odpoved, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotico, anksioznost in kašelj.

Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila je intravenska infuzija raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Če se pojavi hipotenzija, bolnika namestite v položaj za šok. Premislite tudi o zdravljenju z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenskimi kateholamini, če so na voljo. Perindopril lahko odstranite iz splošnega krvnega obtoka s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Srčni spodbujevalnik je indiciran pri bolnikih z bradikardijo, ki se ne odzivajo na zdravljenje. Ves čas morate spremljati vitalne znake in koncentracijo elektrolitov ter kreatinina v serumu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila; oznaka ATC: C09AA04

Mehanizem delovanja

Perindopril je zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE - Angiotensin Converting Enzyme), encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II. Angiotenzinska konvertaza ali kininaza II je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktor angiotenzin II, pa tudi razgradnjo vazodilatatorja bradikinin v neaktiven heptapeptid. Zaviranje angiotenzinske konvertaze povzroči zmanjšanje vrednosti angiotenzina II v plazmi, s čimer se poveča aktivnost renina v plazmi (z zaviranjem negativnega povratnega učinka sproščanja renina) in zmanjšuje 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 antihipertenzivnemu učinku zaviralcev ACE in da je delno odgovoren za nekatere njihove neželene učinke, na primer kašelj.

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

Klinična učinkovitost in varnost

Hipertenzija:

Perindopril deluje pri bolnikih z vsemi stopnjami hipertenzije: blago, zmerno in hudo. Znižata se tako sistolični kot diastolični krvni tlak, leže in stojе.

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

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

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

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

Po ukinitvi zdravila povratni učinek ne nastopi.

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 za pojav 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:

- zmanjšanje polnilnega tlaka levega in desnega prekata,

- zmanjšanje skupnega perifernega žilnega upora,
- povečanje minutnega volumna srca in izboljšanje srčnega indeksa.

V primerjalnih študijah prvi 2,5-mg odmerek argininijevega perindoprilata pri bolnikih z blagim do zmernim srčnim popuščanjem ni signifikantno znižal krvnega tlaka v primerjavi s placebom.

Bolniki s stabilno koronarno arterijsko boleznijo:

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

Naključno so razvrstili 12 218 bolnikov, starejših od 18 let, ki so jemali *terc*-butilaminijev perindoprilat v odmerku po 8 mg (kar ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata) (n = 6110) ali placebo (n = 6108).

Proučevani bolniki so imeli koronarno arterijsko bolezen brez opaženih kliničnih znakov srčnega popuščenja. Skupno je 90 % bolnikov imelo miokardni infarkt in/ali revaskularizacijo koronarnih arterij v anamnezi. Večina bolnikov je prejela zdravljenje v študiji poleg konvencionalnega zdravljenja, ki je vključevalo zaviralce agregacije trombocitov, zdravila za zniževanje lipidov in antagonist receptorjev beta.

Poglavitno merilo učinkovitosti je bil sestavljeni rezultat s srčnožilno umrljivostjo, miokardnim infarktom brez smrtnega izida in/ali srčnim zastojem z uspešnim oživljanjem. Zdravljenje s *terc*-butilaminijevim perindoprilatom v odmerku 8 mg (kar ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata) enkrat na dan je signifikantno absolutno zmanjšalo opazovani dogodek 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 %, kar ustreza 22,4-% zmanjšanju sorazmernega tveganja za opazovani dogodek (95-% interval zaupanja [12,0; 31,6] - $p < 0,001$) v primerjavi s placebom.

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost perindopрила 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 $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, so bolniki prejeli perindoprilat v povprečnem odmerku 0,07 mg/kg. Odmerek je bil individualno prilagojen glede na profil bolnika in odziv krvnega tlaka do največjega dovoljenega odmerka 0,135 mg/kg/dan.

59 bolnikov je zaključilo obdobje 3-mesečnega zdravljenja, 36 bolnikov pa je zaključilo podaljšano obdobje študije, tj. bolnike so spremljali najmanj 24 mesecev (povprečen čas študije: 44 mesecev). Sistolični in diastolični krvni tlak je ostal stabilen od vključitve v raziskavo do zadnje ocene pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, in se je znižal pri novoodkritih bolnikih.

Več kot 75 % otrok je imelo ob zadnji oceni sistolični in diastolični krvni tlak nižji od 95. percentila. Varnost je bila skladna z znanim varnostnim profilom perindopрила.

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 opazali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo.

Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagonist 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

Absorbcija

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

Perindopril je predzdravilo. Sedemindvajset odstotkov zaužitega odmerka perindoprila vstopa v krvni obtok v obliki aktivnega presnovka perindoprilata. Poleg aktivnega perindoprilata perindopril tvori še pet presnovkov, ki so vsi neaktivni. Perindoprilat doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3 do 4 urah.

Ker uživanje hrane zmanjšuje pretvorbo v perindoprilat in zato tudi biološko uporabnost, morajo bolniki argininijev perindoprilat jemati peroralno v enem odmerku na dan, zjutraj pred obrokom.

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 znaša 20 %, večinoma na angiotenzinsko konvertazo, a je odvisna od koncentracije.

Izločanje

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

Posebne populacije

Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših in bolnikih s srčnim ali ledvičnim popuščanjem. Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem je zaželeno prilagajanje odmerka glede na stopnjo popuščanja (očistek kreatinina).

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

Kinetika perindoprila je spremenjena pri bolnikih s cirozo: pri njih se jetrni očistek osnovne molekule 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 študijah o kronični peroralni toksičnosti pri podganah ter opicah so bile tarčni organ ledvice, kjer so opazili reverzibilne poškodbe.

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

Reprodukcijske toksikološke študije pri podganah, miših, kuncih in opicah niso pokazale nobenih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar so za razred zaviralcev ACE dokazali, da povzročajo neželene učinke na poznejši razvoj ploda, ki so privedli do njegovega odmrtja ali prirojenih napak pri glodavcih in kuncih: opazili so poškodbe ledvic in povečan obporodni ter

poporodni pogin. Plodnost ni bila okvarjena niti pri samcih niti pri samicah.

V dolgoročnih študijah pri podganah in miših niso opazali nikakršne kancerogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

magnezijev stearat (E470B)

brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)

zmes laktoze in škroba, pripravljena z razprševalnim sušenjem (laktoza monohidrat 85 %, koruzni škrob 15 %)

aspartam (E951)

kalijev acesulfamat (E950)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5, 10, 14, 20, 30 ali 50 tablet v polipropilenskem vsebniku za tablete, opremljenim z zmanjševalcem pretoka iz polietilena nizke gostote in zamaškom iz polietilena nizke gostote, ki vsebuje bel sušilni gel iz silicijevega dioksida.

Velikosti pakiranja: 1×5, 1×10, 1×14, 1×20, 1×30 ali 1×50 tablet
2×30 ali 2×50 tablet
3×30 tablet
4×30 tablet
10×50 tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Servier Pharma d.o.o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/05/00285/049-059

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 09.12.2005

Datum zadnjega podaljšanja: 21.12.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08.03.2017