

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Percarnil 4 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 4 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 3,338 mg perindopрила. Pomožna snov z znanim učinkom: 70 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele do skoraj bele, konveksne tablete v obliki kapsule, z vtisnjeno oznako 'PI | 4' na eni in '>' na drugi strani tablete.

Tableta se lahko deli na dve enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija:

Zdravljenje hipertenzije.

Srčno popuščanje:

Simptomatsko zdravljenje srčnega popuščanja.

Stabilna koronarna srčna bolezen:

Zmanjšanje tveganja za pojav srčnih dogodkov pri bolnikih z miokardnim infarktom in/ali revaskularizacijo v anamnezi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek je treba prilagoditi posameznemu bolniku glede na njegove značilnosti (glejte poglavje 4.4) in glede na odziv krvnega tlaka.

Hipertenzija:

Zdravilo Percarnil se lahko uporablja za samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z drugimi skupinami antihipertenzivnih zdravil (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

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

Pri bolnikih z močno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sistemom (še posebno pri renovaskularni hipertenziji, primanjkljaju soli in/ali tekočine v telesu, srčnem popuščanju ali hudi hipertenziji) lahko po začetnem odmerku pride do čezmernega zmanjšanja krvnega tlaka. Pri takih bolnikih je priporočeni začetni odmerek 2 mg, zdravljenje pa je treba začeti pod zdravnikovim nadzorom.

Po enem mesecu zdravljenja je mogoče odmerek povečati na 8 mg enkrat na dan.

Na začetku zdravljenja z zdravilom Percarnil lahko pride do simptomatske hipotenzije; verjetnost, da bo do tega prišlo, je večja pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diuretiki. Zaradi tega je potrebna previdnost, saj gre pri teh bolnikih lahko za primanjkljaj tekočine in/ali soli v telesu. Če je mogoče, je treba z jemanjem diuretika prenehati od 2 do 3 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Percarnil (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom, pri katerih zdravljenja z diuretikom ni mogoče prekiniti, je treba zdravljenje z zdravilom Percarnil začeti z 2 mg odmerkom. Treba je spremljati delovanje ledvic in koncentracijo kalija v serumu. Nadaljnje odmerjanje zdravila Percarnil je treba prilagajati glede na to, kako se odziva krvni tlak. Če je potrebno, se lahko ponovno začne zdravljenje z diuretikom.

Pri starejših bolnikih je treba zdravljenje začeti z 2 mg odmerkom, ki ga je mogoče po enem mesecu postopoma povečati na 4 mg, nato pa, če je potrebno, na 8 mg, odvisno od delovanja ledvic (glejte spodnjo razpredelnico).

Simptomatsko srčno popuščanje:

Priporočljivo je, da se zdravilo Percarnil, ki se ponavadi uporablja skupaj z diuretikom, ki ne varčuje s kalijem v telesu in/ali digoksinom in/ali zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta, začne dajati pod skrbnim zdravnikovim nadzorom v priporočenem začetnem odmerku 2 mg, ki se ga vzame zjutraj. Po dveh tednih je ta odmerek mogoče povečati na 4 mg enkrat na dan, če bolniki to prenašajo. Prilagajanje odmerkov mora temeljiti na kliničnem odzivu posameznega bolnika.

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem in pri drugih bolnikih, pri katerih naj bi bilo tveganje veliko (bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic in nagnjenostjo k motnjam v ravnovesju elektrolitov, bolniki, ki sočasno prejemajo diuretike in/ali vazodilatatorje), je treba zdravljenje začeti pod skrbnim nadzorom (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, pri katerih je tveganje za pojav simptomatske hipotenzije veliko, na primer pri bolnikih s primanjkljajem soli s hiponatriemijo ali brez nje, pri bolnikih s hipovolemijo, ali pri bolnikih, ki so jemali velike odmerke diuretikov, je treba ta stanja popraviti, če je možno, še pred začetkom zdravljenja z zdravilom Percarnil. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Percarnil in med zdravljenjem z njim je treba skrbno spremljati krvni tlak, delovanje ledvic in količino kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Stabilna koronarna srčna bolezen:

Zdravljenje z zdravilom Percarnil je treba začeti z odmerkom 4 mg enkrat na dan, dva tedna. Nato se odmerek poveča na 8 mg enkrat na dan, odvisno od delovanja ledvic in ob pogoju, da bolnik 4 mg odmerek dobro prenaša.

Starejši bolniki naj en teden prejemajo odmerek 2 mg enkrat na dan, nato en teden 4 mg enkrat na dan, preden se, odvisno od delovanja ledvic, odmerek poveča na 8 mg enkrat na dan (glejte Razpredelnico 1 "Prilagajanje odmerkov pri zmanjšanjem delovanju ledvic"). Odmerek se lahko poveča le, če bolnik prejšnji, manjši odmerek, dobro prenaša.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic

Odmerjanje zdravila pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic mora temeljiti na očistku kreatinina, kot je navedeno spodaj, v Razpredelnici 1:

Razpredelnica 1: Prilagajanje odmerkov pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Očistek kreatinina (ml/min)	Priporočeni odmerek
$Cl_{Cr} \geq 60$	4 mg na dan
$30 < Cl_{Cr} \leq 60$	2 mg na dan
$15 < Cl_{Cr} \leq 30$	2 mg vsak drugi dan

Bolniki na hemodializi*, $Cl_{Cr} \leq 15$	2 mg na dan, ko poteka dializa
--	--------------------------------

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

Bolniki z zmanjšanim delovanju jeter

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Priporočljivo je, da se zdravilo Percarnil jemlje enkrat na dan, zjutraj pred obrokom.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino, na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na kateri koli drug zaviralec angiotenzinske konvertaze (zaviralec ACE);
- angioedem v anamnezi, povezan s predhodnim zdravljenjem z zaviralcem ACE;
- prirojen ali idiopatski angioedem;
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6);
- Sočasna uporaba zdravila Percarnil z zdravili, 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 srčna bolezen:

Če se v prvem mesecu zdravljenja s perindoprilom pojavi epizoda nestabilne angine pectoris (huda ali ne), je treba pred nadaljevanjem zdravljenja skrbno oceniti koristi zdravljenja v primerjavi s tveganji.

Hipotenzija:

Zaviralci ACE lahko povzročijo padec krvnega tlaka. Simptomatska hipotenzija se redko pojavi pri hipertenzivnih bolnikih brez zapletov. Bolj verjetna je pri bolnikih, pri katerih je prišlo do hipovolemije, npr. zaradi zdravljenja z diuretiki, diete z omejenim vnosom soli, dialize, driske ali bruhanja, ali pri bolnikih s hudo, od renina odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem, s pridružno ledvično insuficienco ali brez nje, so opažali simptomatsko hipotenzijo. Verjetnost, da bo do tega prišlo, je večja pri bolnikih s hujšimi stopnjami srčnega popuščanja, kar se odraža v uporabi velikih odmerkov diuretikov Henlejeve zanke, v hiponatriemiji, ali v zmanjšanem delovanju ledvic. Bolnike, pri katerih je tveganje za pojav simptomatske hipotenzije povečano, je treba skrbno nadzorovati na začetku zdravljenja in ob spreminjanju odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Podobno velja za bolnike z ishemično srčno boleznijo ali s cerebrovaskularnimi boleznimi, pri katerih bi zaradi prevelikega zmanjšanja krvnega tlaka lahko prišlo do miokardnega infarkta ali cerebrovaskularnega dogodka.

V primeru pojava hipotenzije je treba bolnika namestiti v ležeč položaj in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%). Prehodna hipotenzija ni kontraindikacija za dajanje nadaljnjih odmerkov, ki jih je običajno mogoče dati brez težav po tem, ko se je zaradi povečanja volumna povečal krvni tlak.

Pri nekaterih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, lahko perindopril dodatno sistemsko zniža krvni tlak. Ta učinek je pričakovan in običajno zaradi tega zdravljenja ni treba prekiniti. Če postane hipotenzija simptomatska, bo morda potrebno zmanjšati odmerek ali pa prenehati z dajanjem perindopriila.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkalemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov 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 angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Zožitev aortne in mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija:

Tako kot pri ostalih zaviralcih ACE, je treba tudi perindopril uporabljati previdno pri bolnikih z zožitvijo mitralne zaklopke in z zaporo v iztoku iz levega prekata kot je zožitev aorte ali hipertrofična kardiomiopatija.

Zmanjšano delovanje ledvic:

V primerih zmanjšane delovanja ledvic (očistek kreatinina manjši od 60 ml/min) je treba začetni odmerek perindopriila prilagoditi glede na bolnikov očistek kreatinina (glejte poglavje 4.2), pozneje pa glede na bolnikov odziv na zdravljenje. Pri teh bolnikih je redno spremljanje koncentracije kalija in kreatinina del običajnih postopkov zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem lahko hipotenzija po začetku zdravljenja z zaviralci ACE še dodatno zmanjša delovanje ledvic. V taki situaciji so poročali o akutni odpovedi delovanja ledvic, ki je bila običajno reverzibilna.

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo ledvične arterije pri bolnikih z eno samo ledvico, ki so jemali zaviralce ACE, so ugotavljali povečanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki je bilo po prenehanju zdravljenja običajno reverzibilno. To je še posebej verjetno pri bolnikih z ledvično insuficienco. Če je prisotna tudi renovaskularna hipertenzija, se poveča tveganje za pojav hude hipotenzije in ledvične insuficience. Zdravljenje takih bolnikov je treba začeti pod skrbnim zdravnikovim nadzorom, z majhnimi odmerki in s previdnim postopnim povečevanjem odmerka. Ker zdravljenje z diuretiki lahko dodatno prispeva k zgoraj navedenemu, je treba zdravljenje z njimi prenehati ter v prvih tednih zdravljenja s perindoprilom spremljati delovanje ledvic.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez očitne predhodno obstoječe ledvične žilne bolezni, še posebno pri tistih, ki so jemali perindopril sočasno z diuretikom, je prišlo do povečanja koncentracije sečnine v krvi in kreatinina serumu. Povečanje je bilo običajno blago in prehodno. Ta pojav je bolj verjeten pri bolnikih s predhodno obstoječim zmanjšanim delovanjem ledvic. V tem primeru bo morda potrebno zmanjšati odmerek in/ali prenehati z dajanjem diuretika in/ali perindopriila.

Bolniki na hemodializi:

Pri bolnikih, pri katerih se je izvajala dializa ob uporabi visokoprepustnih membran in so bili sočasno zdravljeni z zaviralcem ACE so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri takih bolnikih je treba premisliti o uporabi druge vrste dializnih membran ali antihipertenzivnega zdravila iz kakšne druge skupine.

Presaditev ledvic:

Nobenih izkušenj ni glede dajanja perindopriila bolnikom, pri katerih je bila nedavno opravljena presaditev ledvic.

Preobčutljivost/angioedem:

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zaviralcem ACE, vključno s perindoprilom, so v redkih primerih poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.8). Do tega lahko pride kadarkoli med zdravljenjem. V takih primerih je treba zdravljenje s perindoprilom takoj prekiniti 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 lajšanju simptomov.

Angioedem, povezan z edemom grla, je lahko smrten. Kadar so otečeni jezik, glotis ali grlo, kar bi lahko povzročilo zaporo dihalnih poti, je treba takoj začeti z nujnim zdravljenjem. To lahko vključuje dajanje

adrenalina in/ali vzdrževanje prehodnosti dihalnih poti. Bolnika je treba skrbno nadzorovati, dokler simptomi popolnoma ne izginejo.

Bolniki z angioedemom v anamnezi, ki ni bil povezan z uporabo zaviralcev ACE, so lahko izpostavljeni večjemu tveganju za pojav angioedema med zdravljenjem z zaviralcem ACE (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so redko opažali angioedem črevesja. Bolniki so tožili o trebušnih bolečinah (z navzeo ali bruhanjem ali brez njiju). V nekaterih primerih predhodno ni prišlo do angioedema obraza, vrednosti esteraze C1 so bile v predpisanih mejah. Angioedem so odkrivali s preiskavami, ki so vključevale računalniško tomografijo trebuha ali ultrazvočni pregled oziroma med kirurškim posegom. Simptomi so izginili po ukinitvi zdravljenja z zaviralci ACE. Če bolniki, ki jemljejo zaviralce ACE, tožijo o trebušnih bolečinah, morate pri diferencialni diagnozi upoštevati angioedem črevesja.

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

V redkih primerih je pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE med aferezo lipoproteinov majhne gostote (aferezo LDL) z dekstranovim sulfatom, prišlo do anafilaktoidnih reakcij, ki so ogrožale življenje. Tem reakcijam so se izognili tako, da so pred vsako aferezo začasno prenehali dajati zaviralec ACE.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo:

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem (npr. strup kožekrilcev), je prišlo do anafilaktoidnih reakcij. Pri istih bolnikih se je bilo mogoče tem reakcijam izogniti, če so pred vsako desenzibilizacijo začasno prenehali dajati zaviralec ACE, vendar so se pri nehoteni ponovni izpostavljenosti spet pojavile.

Odpoved delovanja jeter:

Zaviralci ACE so bili v redkih primerih povezani s sindromom, ki se začne s holestatsko zlatenico in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo in (včasih) smrt. Mehanizem nastanka tega sindroma ni pojasnjen. Bolniki, ki jemljejo zaviralce ACE in se pri njih pojavi zlatenica ali izrazito povečane vrednosti jetrnih encimov, morajo prenehati z jemanjem zaviralca ACE in biti deležni ustreznega zdravniškega spremljanja (glejte poglavje 4.8).

Nevtropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija:

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, pri katerih ni nobenih drugih dejavnikov, ki bi povzročali zaplete, se nevtropenija redko pojavi. Perindopril je treba izredno previdno uporabljati pri bolnikih s kolagensko žilno boleznijo, pri sočasnem zdravljenju z imunosupresivi, zdravljenju z alopurinolom ali s prokainamidom, ali kombinacijo teh dejavnikov, ki povzročajo zaplete, še zlasti, pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic v anamnezi. Pri nekaterih izmed teh bolnikov so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaterih primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če se perindopril uporablja pri takih bolnikih, je priporočljivo redno spremljati število belih krvničk, bolnikom pa je treba naročiti, da zdravniku sporočijo pojav kakršnegakoli znaka okužbe (npr. vneto žrelo, zvišana telesna temperatura).

Rasa:

Zaviralci ACE pogosteje povzročajo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras. Tako kot pri drugih zaviralcih ACE, je lahko perindopril pri zmanjševanju krvnega tlaka pri ljudeh črne rase manj učinkovit kot pri bolnikih drugih ras, morda zaradi večje pogostosti stanj z nižjo vrednostjo renina pri bolnikih črne rase s hipertenzijo.

Kašelj:

Med zdravljenjem z zaviralci ACE so poročali o kašlju. Značilno je, da gre za neproduktiven, trdovraten kašelj, ki po prenehanju zdravljenja mine. Kašelj, ki ga povzročijo zaviralci ACE, je treba upoštevati kot del diferencialne diagnoze kašlja.

Kirurški poseg/anestezija:

Pri bolnikih, pri katerih se opravi večji kirurški poseg, ali med anestezijo s sredstvi, ki povzročajo hipotenzijo, lahko perindopril sekundarno zavre nastajanje angiotenzina II, zaradi kompenzacijskega

sproščanja renina. Zdravljenje je treba prekiniti en dan pred kirurškim posegom. Če pride do hipotenzije in se zanjo domneva, da je posledica opisanega mehanizma, jo je mogoče popraviti s povečanjem volumna.

Hiperkaliemija:

Med zdravljenjem z zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, so pri nekaterih bolnikih opazili povečanje koncentracije 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, sočasno jemanje diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolaktona, eplerenona, triamterena ali amilorida), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, in sočasno jemanje drugih zdravil, povezanih s povečanjem kalija v serumu (npr. heparina). Jemanje dodatkov kalija, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic privede do signifikantnega povečanja kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije, včasih s smrtnim izidom. Če menite, da je tovrstno sočasno jemanje 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 se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali insulinom, je v prvih nekaj mesecih zdravljenja z zaviralci ACE treba posebej skrbno spremljati koncentracijo krvnega sladkorja (glejte poglavje 4.5).

Litij:

Sočasno jemanje litija in perindoprila na splošno ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5).

Zdravila, ki zadržujejo kalij, kalijeve nadomestki ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij:

Sočasno jemanje perindoprila in zdravil, ki ohranjajo kalij, kalijevih nadomestkov ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, na splošno ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost:

Zdravljenja z zaviralci ACE se med nosečnostjo ne sme začeti. Če nadaljevanje zdravljenja z zaviralci ACE ni nujno potrebno, je treba pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, preiti na zdravljenje z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, za katera je dokazano, da je njihova uporaba med nosečnostjo varna. Zdravljenje z zaviralci ACE je treba prekiniti takoj, ko je nosečnost ugotovljena, in če je primerno, začeti z drugačnim načinom zdravljenja (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Pomožne snovi:

Zdravilo Percarnil vsebuje laktozo. 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

Zdravila, ki povzročajo hiperkaliemijo:

Nekatera zdravila ali terapevtski razredi lahko povečajo pojavnost hiperkaliemije: kalijeve soli, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, 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 4.4):

Estramustin:

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

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (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 nujna, je potrebna previdnost in pogosto spremljanje kalija v serumu. Za uporabo spironolaktona pri srčnem popuščanju glejte spodaj.

Litij:

Poročali so o reverzibilnih povečanjih koncentracij litija v serumu in pojavu škodljivih učinkov med sočasnim dajanjem litija skupaj z zaviralci ACE. Uporaba perindopрила skupaj z litijem ni priporočljiva, če pa se uporaba te kombinacije izkaže za potrebno, je treba skrbno spremljati koncentracije litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Ostala antihipertenzivna zdravila:

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov 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).

Sočasna uporaba, ki zahteva pozornost:

Antidiabetiki (inzulini, peroralni hipoglikemiki):

Epidemiološke raziskave so nakazale, da sočasno dajanje zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (insulin, peroralna hipoglikemična sredstva) lahko še bolj zmanjša koncentracijo glukoze v krvi, s tveganjem za pojav hipoglikemije. Zdi se, da je verjetnost tega pojava večja v prvih tednih kombiniranega zdravljenja in pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Baklofen:

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

Diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem:

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 perindopрила.

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 varčujejo s kalijem se kasneje lahko ponovno uvedejo. V nasprotnem primeru je potrebno zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku in odmerke postopoma povečevati.

Pri kongestivnem srčnem popuščanju zdravljenem z diuretikom je potrebno zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku, če je mogoče po zmanjšanju odmerka sočasno uporabljenega diuretika, ki ne varčuje s kalijem.

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

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

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

Pri zdravljenju srčnega popuščanja razreda II – IV (NHYA) z iztisnim deležem < 40 % obstaja pri bolnikih, predhodno zdravljenimi z zaviralci ACE in diuretiki zanke, tveganje za potencialno smrtno hiperkaliemijo, še posebej v primeru neupoštevanja priporočil glede predpisovanja te kombinacije.

Pred uvedbo kombinacije teh zdravil preverite, ali ima bolnik hiperkaliemijo in ledvično okvaro. Priporočeno je natančno spremljanje vrednosti kalija in kreatinina v serumu enkrat na teden v prvem mesecu zdravljenja in kasneje enkrat na mesec.

Nesteroidni antirevmatiki (NSAID), vključno z acetilsalicilno kislino ≥ 3 g/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 povzroči povečanje tveganja za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, in povečanje kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic. Pri sočasnem predpisovanju morate biti previdni, zlasti pri starejših bolnikih. Bolnikom morate dajati zadosti

tekočine in razmisliti 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 preostalimi 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 zdravljenimi z zaviralci ACE.

Triciklični antidepresivi / antipsihotiki / anestetiki:

Sočasna uporaba določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov skupaj z zaviralci ACE ima lahko za posledico dodatno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Simpatikomimetiki:

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivne učinke 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 v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki dokazi glede tveganja za pojav teratogenosti po izpostavljanju zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso prepričljivi; kljub temu pa majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. Če je nadaljevanje zdravljenja z zaviralci ACE nujno potrebno, je treba pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, preiti na zdravljenje z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, za katera je znano, da je njihova uporaba med nosečnostjo varna. Ko je nosečnost ugotovljena, je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti, in, če je primerno, začeti z drugačnim načinom zdravljenja.

Znano je, da izpostavljenost zdravljenju z zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju pri ljudeh povzroča škodljive učinke na plodu (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zakasnitve pri zakostenevanju lobanje) in pri novorojenem otroku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija). (Glejte poglavje 5.3). Če je do izpostavljanja zaviralcu ACE prišlo od drugega trimesečja nosečnosti naprej, je priporočljivo opraviti ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Pri otrocih mater, ki so jemale zaviralce ACE, je treba skrbno preverjati morebiten pojav hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje:

Ker ni na voljo podatkov o uporabi zdravila Percarnil med dojenjem, se uporaba zdravila Percarnil odsvetuje in se priporoča alternativno zdravljenje z antihipertenzivom, ki ima uveljavljen varnostni profil za uporabo med dojenjem, še posebej, ko gre za dojenje novorojenčka ali nedonošenčka.

Plodnost

Ni bilo vpliva na sposobnost razmnoževanja ali plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Percarnil 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 posamezne 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, izpuščaj, mišični krči in astenija.

b. Tabelarni seznam neželenih učinkov

V kliničnih študijah in/ali pri uporabi perindopрила po prihodu zdravila na trg so opazili naslednje neželene učinke, ki so jih razvrstili po pogostnosti:

Zelo pogosto ($\geq 1/10$); pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redko ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme	Neželeni 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
	parastezije	Pogosti
	vrtoglavica	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
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
	zaprto	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
	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	erektalna disfunkcija	Občasni
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 spontanah poročil izračunana na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj

Klinična preizkušanja:

Med randomiziranim obdobjem raziskave EUROPA so zbirali samo resne neželene učinke. Pri majhnem številu bolnikov so se pojavili resni neželeni učinki: pri 16 bolnikih (0,3 %) izmed 6122 bolnikov, ki so jemali perindopril, in pri 12 bolnikih (0,2 %) izmed 6107 bolnikov, ki so jemali placebo. Pri bolnikih, ki so jemali perindopril, so hipotenzijo opazili pri šestih bolnikih, angioedem pri treh bolnikih in nenaden zastoj srca pri enem bolniku. V skupini, ki je jemala perindopril, je zaradi kašlja, hipotenzije ali drugih stvari, povezanih s slabim prenašanjem zdravljenja, iz raziskave izstopilo več bolnikov kot v skupini, ki je jemala placebo; 6,0 % (n=366) v primerjavi z 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

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh, so na razpolago le omejeni podatki. Simptomi, povezani s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE, lahko vključujejo hipotenzijo, cirkulacijski šok, motnje v ravnovesju elektrolitov, odpoved delovanja ledvic, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotico, anksioznost in kašelj.

Priporočeno zdravljenje pri prevelikem odmerjanju je intravenska infuzija raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Če pride do hipotenzije, je treba bolnika namestiti v bočni položaj. Možna je tudi uvedba zdravljenja z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenskimi kateholamini, če so le ti na voljo. Perindopril se iz krvnega obtoka lahko odstrani 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 encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II (angiotenzinska konvertaza - ACE). Angiotenzinska konvertaza ali kinaza je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v angiotenzin II, ki je vazokonstriktor, pa tudi razgradnjo vazodilatatorja bradikinin v neaktiven heptapeptid. Posledica zavrtja ACE je zmanjšanje ravni angiotenzina II v plazmi, kar vodi v povečanje plazemske aktivnosti renina (z zaviranjem negativnega povratnega učinka sproščanja renina) in zmanjšano izločanje aldosterona. Ker ACE inaktivira bradikinin, ima njeno zaviranje za posledico tudi povečano aktivnost kalikrein-kininskih sistemov v krvnem obtoku in lokalno v tkivu (in s tem tudi aktivacijo prostaglandinskega sistema). Možno je, da ta mehanizem prispeva k antihipertenzivnemu učinku zaviralcev ACE in da je delno odgovoren za nekatere neželene učinke teh zdravil (npr. kašelj).

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

Klinična učinkovitost in varnost

Hipertenzija:

Perindopril je učinkovit pri vseh stopnjah hipertenzije: blagi, zmerni, hudi; opaziti je mogoče zmanjšanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka tako v ležečem kot stoječem položaju.

Perindopril zmanjša periferni žilni upor, kar ima za posledico zmanjšanje krvnega tlaka. Kot posledica tega pride do povečanja perifernega krvnega pretoka brez vpliva na frekvenco srčnega utripa.

Pretok krvi skozi ledvice se praviloma poveča, hitrost glomerularne filtracije (GFR) pa običajno ostane nespremenjena.

Antihipertenzivni učinek je največji v 4 do 6 urah po dajanju enkratnega odmerka perindopрила in traja najmanj 24 ur; spodnja raven izraženosti učinkov se giblje v območju od približno 87 do 100 % največjega učinka.

Do znižanja krvnega tlaka pride hitro. Pri bolnikih, ki se odzivajo na zdravljenje, se normalne vrednosti krvnega tlaka dosežejo v enem mesecu in se ohranjajo, ne da bi prišlo do tahifilaksije.

Po prenehanju zdravljenja ne pride do ponovnega povečanja krvnega tlaka.

Perindopril zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Dokazali so, da perindopril pri človeku deluje kot vazodilatator. Izboljša prožnost velikih arterij in zmanjšuje razmerje medija/lumen pri majhnih arterijah.

V kombinaciji s tiazidnim diuretikom pride do sinergističnega delovanja, pri čemer se učinka obeh zdravil seštevata. Kombinacija zaviralca angiotenzinske konvertaze in tiazida zmanjšuje tudi tveganje za pojav hipokaliemije, do katere prihaja zaradi zdravljenja z diuretiki.

Srčno popuščanje:

Perindopril zmanjšuje delo srca na ta način, da zmanjšuje predobremenitev (preload) in poobremenitev (afterload).

Raziskave pri bolnikih s srčnim popuščanjem so pokazale:

- zmanjšanje polnilnih tlakov desnega in levega prekata,
- zmanjšanje skupnega perifernega žilnega upora,
- povečanje minutnega volumna srca in izboljšanje srčnega indeksa.

V primerjalnih raziskavah prvi 2-miligramski odmerek perindopрила, pri bolnikih z blagim do zmernim srčnim popuščanjem, ni privedel do statistično pomembnega zmanjšanja krvnega tlaka v primerjavi s placebom.

Bolniki s stabilno koronarno srčno boleznijo:

Raziskava EUROPA je bila multicentrična, mednarodna, naključna, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična raziskava, ki je trajala štiri leta.

Dvanajst tisoč dvestoosemnajst (12218) bolnikov, starih več kot 18 let, je bilo naključno razporejenih v skupino, v kateri so bolniki jemali perindopril v odmerku 8 mg (n=6110), in v skupino, v kateri so bolniki jemali placebo (n=6108).

V preizkušanju sodelujoči bolniki so imeli znake koronarne srčne bolezni brez kliničnih znakov srčnega popuščanja. V celoti je 90 % bolnikov pred tem imelo miokardni infarkt in/ali koronarno revaskularizacijo. Večina bolnikov je preiskovano zdravilo prejelo poleg drugih običajnih zdravil, vključno z zaviralci agregacije krvnih ploščic, hipolipemiki in zaviralci adrenergičnih receptorjev beta.

Najpomembnejše merilo učinkovitosti je bilo sestavljeno iz smrtnosti zaradi bolezni srca in ožilja, miokardnega infarkta, ki ni bil smrten, in/ali zastoja srca, pri katerem je bilo oživljanje uspešno. Pri zdravljenju s perindoprilom v odmerku 8 mg enkrat na dan je prišlo do pomembnega absolutnega zmanjšanja primarnega opazovanega dogodka za 1,9 % (zmanjšanje relativnega tveganja za 20 %, pri 95-odstotnem intervalu zaupanja [9,4; 28,6] – $p < 0,001$).

Pri bolnikih z miokardnim infarktom in/ali revaskularizacijo v anamnezi so v primerjavi s placebom ugotovili absolutno zmanjšanje primarnega opazovanega dogodka za 2,2 %, kar ustreza zmanjšanju relativnega tveganja za 22,4 % (pri 95-odstotnem intervalu zaupanja [12,0; 31,6] – $p < 0,001$).

Kardiovaskularna preventiva

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 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.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost perindoprila pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let nista bili dokazani. V odprti, neprimerjalni klinični študiji je 62 otrok, starih od 2 do 15 let z arterijsko hipertenzijo n s hitrostjo glomerularne filtracije > 30 ml/min/1,73 m², prejelo perindopril v povprečnem odmerku 0,07 mg/kg. Odmerek je bil individualno prilagojen bolnikovemu profilu in odzivu krvnega tlaka do največjega odmerka 0,135 mg/kg/dan. 59 bolnikov je zaključilo obdobje 3-mesečnega zdravljenja, 36 bolnikov pa je zaključilo podaljšano obdobje študije, te bolnike so spremljali vsaj 24 mesecev (povprečno trajanje študije: 44 mesecev). Sistolični in diastolični krvni tlak sta ostala stabilna od vključitve v raziskavo do zadnje ocene pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, in sta se znižala pri novoodkritih bolnikih. Več kot 75 % otrok je imelo ob zadnji oceni sistolični in diastolični krvni tlak nižji od 95 % vrednosti izmerjene od zadnjem pregledu. Varnost je bila skladna z znanim varnostnim profilom perindoprila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi 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 terc-butilaminijev 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 nevezanega perindoprila je 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 pri bolnikih s srčnim popuščanjem ali ledvično odpovedjo.

Pri bolnikih z ledvično insuficienco je zaželeno prilagajanje odmerkov in sicer glede na stopnjo popuščanja (očistek kreatinina).

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V raziskavah toksičnosti po dolgotrajnem peroralnem dajanju (podganam in opicam), so bile ciljni organ ledvice, poškodbe pa so bile reverzibilne.

V *in vivo* ali *in vitro* raziskavah niso ugotovili nobenih mutagenih učinkov zdravila.

Raziskave toksikoloških vplivov na razmnoževanje (pri podganah, kuncih, miših in opicah) niso pokazale nobenih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar pa se je pokazalo, da zaviralci angiotenzinske konvertaze kot skupina zdravil povzročajo neželene učinke pri razvoju zarodka v poznem obdobju in privedejo do njegovega odmrtnja ali prirojenih napak pri glodavcih in kuncih: opazali so poškodbe ledvic in povečan obporodni ter poporodni pogin.

V dalj časa trajajočih raziskavah pri podganah in miših karcinogenosti niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
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.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminij/Aluminij pretisni omot
Velikosti pakiranja: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 112, 120 in 500 tablet.

Aluminij/Aluminij pretisni omot, pakiran v vrečico iz folije s sušilnim sredstvom
Velikosti pakiranja: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 112, 120 in 500 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom ter za odlaganje zdravila

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

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

H/09/01241/001-030

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 10.09.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29.07.2015