

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 1. IME ZDRAVILA

Neoprenessa 5 mg tablete  
Neoprenessa 10 mg tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Neoprenessa 5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 5 mg argininijevega perindoprilata, kar ustreza 3,395 mg perindopрила.

### Neoprenessa 10 mg tablete

Ena tableta vsebuje 10 mg argininijevega perindoprilata, kar ustreza 6,790 mg perindopрила.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

### Neoprenessa 5 mg tablete

Bele ali skoraj bele tablete v obliki kapsule, z razdelilno zarezo na obeh straneh. Na eni strani tablete je oznaka V1, in sicer V je na eni strani zareze, 1 pa na drugi. Velikost tablet: približno 8 mm x 5 mm. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

### Neoprenessa 10 mg tablete

Bele ali skoraj bele, okrogle, bikonveksne tablete z oznako V2 na eni strani tablete. Premer: približno 8 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Neoprenessa 5 mg tablete

##### Hipertenzija:

Zdravljenje hipertenzije pri odraslih.

##### Srčno popuščanje:

Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja pri odraslih.

##### Stabilna koronarna arterijska bolezen:

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

#### Neoprenessa 10 mg tablete

##### Hipertenzija:

Zdravljenje hipertenzije pri odraslih.

##### Stabilna koronarna arterijska bolezen:

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Odmerek je treba prilagoditi bolnikovemu profilu (glejte poglavje 4.4) in odzivu krvnega tlaka.

#### Hipertenzija:

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

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

Bolnikom z močno aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron (zlasti z renovaskularno hipertenzijo, izgubo 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 povečamo na 10 mg enkrat na dan.

Ob uvedbi zdravljenja s perindoprilom se lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Verjetnejša je pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diuretiki. Priporočljiva je previdnost, saj imajo lahko ti bolniki hipovolemijo in/ali izgubo soli.

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

Bolnikom s hipertenzijo, pri katerih diuretika ne moremo ukiniti, zdravljenje s perindoprilom uvedemo z odmerkom 2,5 mg. Spremljati moramo delovanje ledvic in vrednost kalija v serumu. Nadaljnje odmerjanje perindoprila prilagajamo glede na odziv krvnega tlaka. Če je potrebno, nadaljujemo zdravljenje z diuretikom.

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

#### Simptomatsko srčno popuščanje:

Perindopril je priporočljivo uvajati pod strogim zdravniškim nadzorom in v priporočenem začetnem odmerku 2,5 mg zjutraj, in sicer običajno ob diuretiku, ki ne varčuje s kalijem, in/ali digoksinu in/ali zaviralcu receptorjev beta. Ta odmerek lahko po dveh tednih povečamo 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 bolnikih z velikim tveganjem (bolniki z okvaro delovanja ledvic in nagnjenostjo k motnjam ravnovesja elektrolitov; bolnikov, ki sočasno jemljejo diuretike, in/ali vazodilatatorje) mora uvedba zdravljenja potekati pod strogim zdravniškim nadzorom (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z velikim tveganjem za simptomatsko hipotenzijo (z izgubo soli s hiponatriemijo ali brez nje) ali s hipovolemijo in pri bolnikih, ki jemljejo velike odmerke diuretikov, je treba ta stanja, če je le mogoče, odpraviti pred začetkom zdravljenja s perindoprilom. Krvni tlak, ledvično delovanje in serumski kalij je treba skrbno spremljati že pred začetkom zdravljenja s perindoprilom in med njim (glejte poglavje 4.4).

#### Stabilna koronarna arterijska bolezen:

Perindopril uvedemo v odmerku po 5 mg enkrat na dan za dva tedna, kar nato povečamo na 10 mg enkrat na dan, odvisno od delovanja ledvic in če bolniki odmerek po 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 povečamo do 10 mg enkrat na dan, odvisno od delovanja ledvic (glejte

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

preglednico 1, Prilagajanje odmerka pri bolnikih z ledvično okvaro). Odmerek povečamo le, če bolniki dobro prenašajo prejšnji manjši odmerek.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Bolniki z ledvično okvaro*

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

#### **Preglednica 1.** Prilagajanje odmerka pri bolnikih z ledvično okvaro

<b>Kreatininski očistek (ml/min)</b>	<b>Priporočeni odmerek</b>
kreatininski očistek $\geq 60$	5 mg na dan
$30 < \text{kreatininski očistek} < 60$	2,5 mg na dan
$15 < \text{kreatininski očistek} < 30$	2,5 mg vsak drug dan
bolniki na hemodializi *, $\text{Cl}_{\text{Cr}} < 15$	2,5 mg na dan dialize

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

##### *Bolniki z okvaro jeter*

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

##### *Pediatrična populacija*

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

Uporaba zdravila pri otrocih in mladostnikih zato ni priporočljiva.

#### Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Perindopril je priporočljivo jemati enkrat na dan, zjutraj pred obrokom.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino, kateri koli drug zaviralec ACE ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Angioedem v anamnezi, povezan s predhodnim zdravljenjem z zaviralcem ACE (glejte poglavje 4.4).
- Dedni ali idiopatski angioedem.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Sočasna uporaba zdravila Neoprenessa 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).
- Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Zdravilo Neoprenessa se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
- Ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabito površino (glejte poglavje 4.5).
- Signifikantna obojestranska stenoza ledvične arterije ali stenoza ledvične arterije ene same delujoče ledvice (glejte poglavje 4.4).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Stabilna koronarna arterijska bolezen:

PI_Text025025_1	- Updated:	Page 4 of 19
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

#### Hipotenzija:

Zaviralci ACE lahko povzročijo padec krvnega tlaka. Simptomatska 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 simptomatskim srčnim popuščanjem s sočasnim ledvičnim popuščanjem ali brez njega. Najverjetnejša je pri bolnikih s hujšim srčnim popuščanjem, ki jemljejo velike odmerke diuretikov zanke, in pri bolnikih s hiponatriemijo ali okvaro ledvičnega delovanja. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za simptomatsko hipotenzijo moramo 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 možgansko kap.

Če se pojavi hipotenzija, bolnika položimo v ležeč položaj in mu, če je potrebno, damo 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 perindopril dodatno zniža sistemski krvni tlak.

Ta učinek je pričakovan in običajno ni razlog za prekinitev zdravljenja. Če hipotenzija postane simptomatska, je lahko potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja s perindoprilom.

#### Zožitev aorte in mitralne zaklopke ter hipertrofična kardiomiopatija:

Kot velja tudi za druge zaviralce ACE, moramo biti previdni pri predpisovanju perindoprila 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 (kreatininski očistek < 60 ml/min) moramo začetni odmerek perindoprila prilagajati glede na bolnikov kreatininski očistek (glejte poglavje 4.2) in šele nato odzivu na zdravljenje. Rutinsko spremljanje vrednosti kalija in kreatinina je del običajne medicinske prakse pri takih bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s simptomatskim 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 stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije ene same delujoče ledvice, 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. Zdravljenje takih bolnikov začnemo pod strogim zdravniškim nadzorom, z majhnimi odmerki in s previdno titracijo odmerka. Zdravljenje z diuretiki lahko k temu dodatno prispeva, zato ga je treba prekiniti in v prvih tednih zdravljenja s perindoprilom spremljati delovanje ledvic.

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 perindopril

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 perindopril.

#### Bolniki na hemodializi:

Poročali so o anafilaktoidnih reakcijah pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo z visokopretočnimi membranami in hkrati z zaviralci ACE. Pri teh bolnikih je treba premisliti o uporabi druge vrste dializne membrane ali drugega razreda antihipertenzivov.

#### Presaditev ledvic:

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

#### Ledvičnožilna hipertenzija:

Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije ene same delujoče ledvice, ki se zdravijo z zaviralci ACE, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo in ledvično insuficienco (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje z diuretiki lahko navedena stanja poslabša. Do izgube ledvičnega delovanja lahko pride že ob majhnih spremembah vrednosti kreatinina v serumu tudi pri bolnikih z le enostransko stenozo ledvične arterije.

#### Preobčutljivost/angioedem:

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, 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 moramo perindopril 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 zmanjšanju 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 prehodnih dihalnih poti. Bolnik mora ostati pod strogim zdravniškim nadzorom do popolnega in trajnega izginotja simptomov.

Pri bolnikih z angioedemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE, lahko obstaja 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 poročali o trebušnih bolečinah (z navzeo ali bruhanjem ali brez njiju). Nekateri predhodno niso imeli angioedema obraza in so imeli 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, moramo pri diferencialni diagnozi upoštevati angioedem črevesa.

Sočasna uporaba perindoprila s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku perindoprila. Če bolnik prekine zdravljenje s kombinacijo sakubitril/valsartan, se zdravljenje s perindoprilom ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo zaviralce ACE z zaviralci neprilizina (NEP) (npr. racekadotrilom), zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in gliptini (npr. linagliptinom, saksagliptinom, sitagliptinom, vildagliptinom), se lahko poveča tveganje za angioedem (npr. otekanje dihalnih poti ali jezika, z ali brez motenj dihanja) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in gliptinov (npr. linagliptina, saksagliptina, sitagliptina, vildagliptina) potrebna previdnost.

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

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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, je potrebna ukinitvev zaviralca ACE in ustrezna zdravniška obravnava (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 moramo biti pri predpisovanju perindoprila bolnikom s kolagensko žilno boleznijo, imunosupresivnim zdravljenjem, ali če jemljejo alopurinol ali prokainamid, ali imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti ob že obstoječi okvari delovanja ledvic. Pri nekaterih od njih so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če tem bolnikom predpišemo perindopril, je priporočljivo redno merjenje števila levkocitov; moramo jim tudi naročiti, naj poročajo o vsakem znaku okužbe (npr. vneto grlo, zvišana telesna temperatura).

#### 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 bolnikih črne rase kot pri bolnikih iz 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 njegovi diferencialni diagnozi je treba upoštevati tudi kašelj zaradi zaviralcev ACE.

#### Kirurški posegi/anestezija:

Pri bolnikih, ki prestajajo večji kirurški poseg ali so prejeli anestezijo s hipotenzivnimi zdravili, lahko perindopril zavira tvorjenje angiotenzina II, sekundarno po kompenzacijskem sproščanju renina. Zdravljenje moramo prekiniti en dan pred operacijo. Če se pojavi hipotenzija, ki jo najverjetneje povzroči opisani mehanizem, jo lahko odpravimo s povečevanjem volumna.

#### Hiperkaliemija:

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so opažali povečanje kalija v serumu. Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znan. 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. spironolaktone, 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,

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

kotrimoksazola, imenovanega tudi trimetoprim/sulfametoksazol) in zlasti antagonistov aldosterona ali antagonistov receptorjev angiotenzina.

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. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagoniste receptorjev angiotenzina uporabljati previdno ter spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic. Če menimo, da je tovrstno sočasno jemanje ustrezno, moramo 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 inzulin, moramo 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 varčujejo s kalijem, dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij:

Kombinacija perindopрила in zdravil, ki varčujejo s kalijem, 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 zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II ne smejo uporabljati sočasno.

#### Primarni aldosteronizem:

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se običajno ne bodo odzvali na antihipertenzivna zdravila, ki delujejo preko zaviranja sistema renin-angiotenzin. Uporaba tega zdravila zato pri teh bolnikih ni priporočljiva.

#### Nosečnost:

Zdravljenje 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).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Podatki kliničnih preizkušanj 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 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 povečujejo tveganje za angioedem***



1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Zdravljenje s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku perindoprila. Zdravljenje s perindoprilom ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Pri bolnikih, ki sočasno uporabljajo zaviralce ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in gliptini (npr. linagliptinom, saksagliptinom, sitagliptinom, vildagliptinom), se lahko poveča tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.4).

### ***Zdravila, ki povzročajo hiperkaliemijo***

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Neoprenessa, lahko pojavi hiperkaliemija. Nekatera zdravila ali terapevtski razredi lahko povečajo pojavnost hiperkaliemije: aliskiren, kalijeve soli, diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), heparini, imunosupresivna zdravila, kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Kombinacija teh zdravil poveča tveganje za hiperkaliemijo. Zato kombinacija zdravila Neoprenessa z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

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

#### Aliskiren:

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

#### Ekstrakorporealna zdravljenja:

Ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabitimi površinami, npr. dializa ali hemofiltracija z določenimi visokopretočnimi membranami (npr. poliakrilonitrilnimi membranami) in afereza lipoproteinov majhne gostote z dekstranovim sulfatom, zaradi večjega tveganja za hude anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.3). Če je takšno zdravljenje potrebno, je treba razmisliti o uporabi druge vrste dializne membrane ali drugega razreda antihipertenzivov.

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

#### Aliskiren:

Pri bolnikih, ki nimajo sladkorne bolezni ali ledvične okvare, se poveča tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter 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 antagonist 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 angioedem.

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 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, moramo 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. Spremljamo krvni tlak in prilagodimo 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 tlaka. 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 treba pred uvedbo zaviralca ACE diuretik ukiniti. Diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem, se kasneje lahko ponovno uvedejo. V nasprotnem primeru je treba zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku in odmerek postopoma povečevati.

*Pri kongestivnem srčnem popuščanju, zdravljenem z diuretikom*, je treba 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 treba 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 je treba preveriti, ali ima bolnik hiperkaliemijo in ledvično okvaro. Priporočeno je natančno spremljanje vrednosti kalija in kreatinina v serumu enkrat na teden v prvem mesecu zdravljenja in kasneje enkrat na mesec.

Nesteroidna protivnetna zdravila, vključno z acetilsalicilno kislino  $\geq 3$  g na dan:

Če bolniki jemljejo zaviralce ACE sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. acetilsalicilno kislino v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralci COX-2 in neselektivnimi nesteroidnimi

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

antirevmatiki), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasno jemanje zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil 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 moramo biti previdni, zlasti pri starejših bolnikih. Bolnikom moramo 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.

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 perindoprila med dojenjem niso na voljo, perindopril med dojenjem ni priporočljiv. Zaželeno so alternativna antihipertenzivna zdravljenja z bolj uveljavljenim varnostnim profilom, zlasti med dojenjem novorojenčka ali nedonošenčka.

Plodnost

Ni bilo vpliva na sposobnost razmnoževanja ali plodnost.

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Neoprenessa nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, 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 strojev.

#### 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, sprememba okusa, dispepsija, navzea, bruhanje, pruritus, izpuščaj, mišični krči in astenija.

##### b. Tabelarni 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).

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	eozinofilija	občasni*
	agranulocitoza ali pancitopenija	zelo redki
	zmanjšan hemoglobin in hematokrit	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
<b>Bolezni endokrinega sistema</b>	sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)	redki
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 and 4.5)	občasni*
	hiperkaliemija, reverzibilna ob ukinitvi (glejte poglavje 4.4)	občasni*
	hiponatriemija	občasni*
<b>Psihiatrične motnje</b>	motnje razpoloženja	občasni
	motnje spanja	občasni
	depresija	občasni
<b>Bolezni živčevja</b>	omotica	pogosti
	glavobol	pogosti
PI_Text025025_1	- Updated:	Page 12 of 19

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	parestezija	pogosti
	vertoglavica	pogosti
	zaspanost	občasni*
	sinkopa	občasni*
	zmedenost	zelo redki
<b>Očesne bolezni</b>	motnje vida	pogosti
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	tinitus	pogosti
<b>Srčne bolezni</b>	palpitacije	občasni*
	tahikardija	občasni*
	angina pectoris (glejte poglavje 4.4)	zelo redki
	aritmija	zelo redki
	miokardni infarkt, verjetno sekundarno zaradi čezmerne hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4)	zelo redki
<b>Žilne bolezni</b>	hipotenzija (in učinki v povezavi s hipotenzijo)	pogosti
	vaskulitis	občasni*
	zardevanje	redki
	možganska kap, verjetno sekundarno zaradi čezmerne hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4)	zelo redki
	Raynaudov fenomen	neznana pogostnost
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	kašelj	pogosti
	dispneja	pogosti
	bronhospazem	občasni
	eozinofilna pljučnica	zelo redki
	rinitis	zelo redki
<b>Bolezni prebavil</b>	bolečine v trebuhu	pogosti
	zaprtje	pogosti
	driska	pogosti
	sprememba okusa	pogosti
	dispepsija	pogosti
	navzea	pogosti
	bruhanje	pogosti
	suha usta	občasni
	pankreatitis	zelo redki
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	hepatitis - citolitični ali holestazni (glejte poglavje 4.4)	zelo redki
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	pruritus	pogosti
	izpuščaj	pogosti
	koprivnica (glejte poglavje 4.4)	občasni
	angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika ter glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.4)	občasni

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	preobčutljivostne reakcije na svetlobo	občasni*
	pemfigoid	občasni*
	hiperhidroza	občasni
	poslabšanje psoriaze	redki*
	multiformni eritem	zelo redki
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	mišični krči	pogosti
	artralgiya	občasni*
	mialgiya	občasni*
<b>Bolezni sečil</b>	ledvično popuščanje	občasni
	akutna ledvična odpoved	redki
	anurija/oligurija	redki
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	erektilna disfunkcija	občasni
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	astenija	pogosti
	bolečina v prsih	občasni*
	splošno slabo počutje	občasni*
	periferni edem	občasni*
	zvišana telesna temperatura	občasni*
<b>Preiskave</b>	povečanje vrednosti sečnine v krvi	občasni*
	povečanje vrednosti kreatinina v krvi	občasni*
	povečanje vrednosti bilirubina v krvi	redki
	povečanje vrednosti jetrnih encimov	redki
<b>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</b>	padec	občasni*

\* Pogostnost je za neželene učinke iz spontanih poročil izračunana na podlagi podatkov iz kliničnih preizkušanj.

#### *Klinična preizkušanja:*

Med randomiziranim obdobjem študije EUROPA so zbirali le poročila o hudih neželenih učinkih. Doživelo jih je malo bolnikov: 16 (0,3 %) od 6122 bolnikov, ki so jemali perindopril, in 12 (0,2 %) od 6107 bolnikov, ki so jemali placebo. Ob perindoprilu so opazili hipotenzijo pri 6 bolnikih, angioedem pri 3 in nenaden zastoj srca pri 1 bolniku. Ob perindoprilu je v primerjavi s placebom več bolnikov prekinilo zdravljenje zaradi kašlja, hipotenzije ali drugačnega neprenašanja: 6,0 % (n = 366) v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo 2,1 % (n = 129).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki o prevelikem odmerjanju pri ljudeh so omejeni. Simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev ACE so lahko hipotenzija, cirkulacijski šok, motnje elektrolitskega ravnovesja, ledvična odpoved, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, omotičnost, anksioznost in kašelj.

Po prevelikem odmerjanju je priporočeno intravensko infundiranje raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Če se pojavi hipotenzija, bolnika namestimo v položaj za šok. Če je na voljo, je treba razmisliti tudi o zdravljenju z infuzijo angiotenzina II in/ali z intravenskimi kateholamini. Perindopril se lahko iz sistemskega krvnega obtoka odstrani s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Bolnikom z rezistentno bradikardijo vstavimo srčni spodbujevalnik. Redno je treba spremljati bolnikove življenjske znake ter koncentracijo elektrolitov in kreatinina v serumu.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

#### Mehanizem delovanja

Perindopril je zaviralec encima, ki angiotenzin I pretvarja v angiotenzin II (angiotenzinske konvertaze – ACE). ACE ali kinaza pa je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v angiotenzin II, ki je vazokonstriktor, pa tudi razgradnjo vazodilatatorja bradikinin v neaktivni heptapeptid. Zaviranje ACE zmanjša raven angiotenzina II v plazmi, tako poveča plazemsko aktivnost renina (z zaviranjem negativnega povratnega učinka sproščanja renina) in zmanjša izločanje aldosterona. Ker ACE inaktivira bradikinin, njeno zaviranje vodi tudi do povečane aktivnosti kalikreinsko-kininskega sistema v krvnem obtoku in lokalno v tkivu (in s tem tudi do aktivacije prostaglandinskega sistema). Možno je, da ta mehanizem prispeva k antihipertenzivnemu učinku zaviralcev ACE in da je delno odgovoren za nekatere neželene učinke teh zdravil (npr. kašelj).

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

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### *Hipertenzija*

Perindopril je učinkovit pri bolnikih z vsemi stopnjami hipertenzije: blago, zmerno in hudo. Zmanjšata se tako sistolični kot diastolični krvni tlak, leže ali stoje. Perindopril zmanjša periferni žilni upor in tako zniža zvišani krvni tlak. Pri tem se poveča periferni krvni pretok brez povečanja srčne frekvence. Ledvični krvni pretok se praviloma poveča, stopnja glomerulne filtracije (GFR) pa običajno ostane nespremenjena.

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 dobro odzivajo na zdravilo, doseže normalizacijo krvnega tlaka v enem mesecu in jo lahko vzdržuje brez pojava tahifilaksije.

Po ukinitvi zdravila se ne pojavi fenomen preobrata.

Perindopril zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

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

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V kombinaciji s tiazidnim diuretikom se učinka obeh zdravil seštevata. Kombinacija zaviralca ACE in tiazidnega diuretika tudi zmanjša 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 preizkušanje, ki je trajalo 4 leta.

Naključno so razvrstili dvanajst tisoč dvesto osemnajst (12218) bolnikov, starejših od 18 let, ki so prejeli terc-butilaminijev perindoprilat v odmerku po 8 mg (kar ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata) (n = 6110) ali placebo (n = 6108).

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

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

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

Glavno merilo učinkovitosti je bil sestavljeni rezultat s srčno-žilno umrljivostjo, miokardnim infarktom brez smrtnega izida in/ali srčnim zastojem z uspešnim oživljanjem. Zdravljenje s

terc-butilaminijevim perindoprilatom v odmerku po 8 mg (kar ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata) enkrat na dan je pomembno absolutno zmanjšalo glavni sestavljeni rezultat za 1,9 % (zmanjšanje sorazmernega tveganja za 20 %, 95 % interval zaupanja [9,4–28,6], p < 0,001).

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

Pediatrična uporaba:

Varnost in učinkovitost perindopriila pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

V odprti, neprimerjalni klinični študiji, v katero je bilo vključenih 62 otrok z arterijsko hipertenzijo, starih od 2 do 15 let, s hitrostjo glomerulne filtracije > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, so bolniki prejeli perindopril 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 bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni.

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 perindopriila.

Podatki kliničnih preizkušanj dvojne blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preizkušanjih: ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).



1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo srčno-žilne ali možganskožilne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VANEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali srčno-žilnih 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 antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II ne smejo 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, srčno-žilno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Srčno-žilna 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 peroralni uporabi se perindopril absorbira hitro in doseže največjo koncentracijo v 1 uri.

Razpolovna doba perindoprila v plazmi je ena ura.

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

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 je 20 %; perindoprilat se večinoma veže na angiotenzinsko konvertazo, vezava pa je odvisna od koncentracije.

### Izločanje

Perindoprilat se iz telesa izloča s sečem, končna razpolovna doba nevezane frakcije je približno 17 ur, stanje dinamičnega ravnovesja pa 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 odmerek priporočljivo prilagoditi glede na stopnjo popuščanja (kreatininski očistek).

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

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

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V raziskavah kronične peroralne toksičnosti (pri podganah in opicah) so bile tarčni organ ledvice, kjer so opazili reverzibilne poškodbe.

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

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Raziskave reproduktivne toksičnosti zdravila (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 ploda, ki so privedli do njegovega odmrtja ali prirojenih napak pri glodavcih in kuncih: opažali so poškodbe ledvic in povečan obporodni ter poporodni pogin. Plodnost ni bila okvarjena niti pri samcih niti pri samicah podgan. V dolgoročnih raziskavah pri podganah in miših niso ugotavljali kancerogenosti.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

kalcijev klorid heksahidrat  
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**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): 10, 30, 60 ali 90 tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

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

H/22/02882/001-008

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Datum prve odobritve: 13.1.2022

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

17. 9. 2021