

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rindorex 4 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 4 mg *terc*-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 3,546 mg perindoprila v obliki natrijeve soli (nastaja *in situ*) oziroma 3,338 mg perindoprila.

Vsebuje tudi 60,559 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tablete

Bele do smetanasto bele, podolgovate tablete z razdelilno zarezo na obeh straneh. Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija:

Zdravljenje hipertenzije.

Srčno popuščanje:

Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja.

Stabilna koronarna bolezen:

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pot uporabe: peroralna uporaba

Priporočljivo je, da se perindopril jemlje enkrat na dan, zjutraj pred jedjo.

Odmerjanje je treba prilagoditi posameznemu bolniku glede na njegovo stanje (glejte poglavje 4.4) in glede na to, kako se na zdravljenje odziva krvni tlak.

Hipertenzija:

Perindopril se lahko uporablja samostojno ali v kombinaciji z drugimi skupinami antihipertenzivnih zdravil.

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

Pri bolnikih z močno aktiviranim reninsko-angiotenzin-aldosteronskim sistemom (zlasti pri renovaskularni hipertenziji, pomanjkanju soli in/ali vode v telesu, srčnem popuščanju ali hudi hipertenziji) lahko po začetnem odmerku pride do čezmernega znižanja krvnega tlaka. Priporočeni začetni odmerek pri teh bolnikih je 2 mg, zdravljenje pa je treba začeti pod zdravniškim nadzorom.

Po enem mesecu zdravljenja lahko odmerek povečate na 8 mg enkrat na dan.

Na začetku zdravljenja s perindoprilom lahko pride do simptomatske hipotenzije; to je bolj verjetno pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diuretiki. Zato je potrebna previdnost, ker gre lahko pri teh bolnikih za primanjkljaj vode in/ali soli v telesu.

Če je mogoče, je zato z jemanjem diuretika treba prenehati 2 do 3 dni pred začetkom zdravljenja s perindoprilom (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom, ki z jemanjem diuretika ne morejo prenehati, je treba zdravljenje s perindoprilom začeti z 2 mg odmerkom. Treba je spremljati delovanje ledvic in serumski kalij. Nadaljnje odmerjanje perindoprila je treba prilagajati glede na to, kako se odziva krvni tlak. Če je potrebno, se lahko ponovno uvede zdravljenje z diuretikom.

Pri starejših bolnikih je treba zdravljenje začeti z 2 mg odmerkom, ki ga lahko postopoma povečate na 4 mg po enem mesecu, nato pa, če je potrebno, na 8 mg, odvisno od delovanja ledvic (glejte preglednico v nadaljevanju).

Simptomatsko srčno popuščanje:

Priporočljivo je, da se perindopril (ki se ponavadi uporablja skupaj z diuretikom, ki ne zadržuje kalija v telesu in/ali digoksinom in/ali antagonistom adrenergičnih receptorjev beta) začne dajati pod skrbnim zdravnikovim nadzorom v priporočenem začetnem odmerku 2 mg, ki ga bolnik vzame zjutraj. Po najmanj dvotedenskem časovnem obdobju se sme ta odmerek povečati na 4 mg enkrat na dan, če bolnik to prenaša. 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 ter 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 s perindoprilom. Pred začetkom zdravljenja s perindoprilom in med zdravljenjem z njim je treba skrbno spremljati krvni tlak, delovanje ledvic in koncentracijo kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Stabilna koronarna bolezen :

Zdravljenje s perindoprilom je treba začeti z odmerkom 4 mg enkrat dnevno v obdobju dveh tednov, nato se odmerek poveča na 8 mg enkrat dnevno, odvisno od delovanja ledvic in ob pogoju, da bolnik 4 mg odmerek dobro prenaša.

Starejši bolniki naj en teden jemljejo 2 mg enkrat dnevno, nato naslednji teden 4 mg enkrat dnevno, preden odmerek povečate na 8 mg enkrat dnevno, odvisno od delovanja ledvic (glejte Preglednico 1 «Prilagajanje odmerkov pri zmanjšanem delovanju ledvic»).

Odmerek lahko povečate le v primeru, da bolnik prejšnji, manjši odmerek dobro prenaša.

Prilagajanje odmerkov pri zmanjšanem delovanju ledvic:

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

Preglednica 1: Prilagajanje odmerkov pri zmanjšanem delovanju ledvic

<i>Kreatininski očistek (ml/min)</i>	<i>Priporočeni odmerek</i>
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg na dan
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg na dan
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg vsak drugi dan
Bolniki na hemodializi*, $Cl_{CR} < 15$	2 mg na dan, ko je izvedena dializa

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

Prilagajanje odmerkov pri zmanjšanem delovanju jeter :

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

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (mlajših od 18 let):

Varnosti in učinkovitosti uporabe pri otrocih in mladostnikih niso raziskali. Zato uporaba pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za perindopril ali katerikoli pomožno snov ali za katerikoli drug zaviralec angiotenzinske konvertaze (zaviralec ACE),
- angioedem po jemanju drugih zaviralcev ACE v anamnezi,
- prirojen ali idiopatski angioedem,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Stabilna koronarna bolezen :

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

Hipotenzija:

Zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko povzročijo znižanje krvnega tlaka. Simptomatska hipotenzija se pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo pojavi redko. Bolj verjetna je pri bolnikih, pri katerih je prišlo do hipovolemije npr. zaradi zdravljenja z diuretiki, omejitve soli v prehrani, 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 pridruženo ledvično insuficienco ali brez nje, so opazili pojav simptomatske hipotenzije. Najverjetneje je, da se bo pojavila pri bolnikih s hujšimi stopnjami srčnega popuščanja, kar se odraža v uporabi velikih odmerkov diuretikov, ki delujejo na Henlejevo zanko, v hiponatriemiji ali v funkcionalni okvari delovanja ledvic. Pri bolnikih, pri katerih je tveganje za pojav simptomatske hipotenzije povečano, je treba skrbno nadzorovati uvajanje zdravljenja in spreminjanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Podobno velja za bolnike z ishemično srčno ali cerebrovaskularno boleznijo, pri katerih bi zaradi prevelikega znižanja krvnega tlaka lahko prišlo do srčnega infarkta ali cerebrovaskularnega dogodka.

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

Pri nekaterih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, lahko med zdravljenjem s perindoprilom pride do dodatnega znižanja sistemskega krvnega tlaka. Ta učinek je pričakovan in ponavadi zaradi njega zdravljenja ni treba prekiniti. Če postane hipotenzija simptomatska, bo morda potrebno zmanjšati odmerek ali ukiniti perindopril.

Zožitev aortne in mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija:

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

Zmanjšano delovanje ledvic:

V primerih zmanjšane delovanja ledvic (očistek kreatinina manjši od 60 ml/min) je treba začetni odmerek perindoprila prilagoditi glede na očistek kreatinina (glejte poglavje 4.2), pozneje pa ob upoštevanju bolnikovega odziva na zdravljenje. Pri teh bolnikih je redno spremljanje vrednosti kalija in kreatinina del normalnih zdravniških postopkov (glejte poglavje 4.8).

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

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali z zožitvijo ledvične arterije pri bolnikih z eno samo ledvico, ki so bili zdravljeni z zaviralci ACE, so opažali povečanje koncentracije sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki je bilo po prenehanju zdravljenja običajno reverzibilno. To je še posebej verjetno pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic. Če je prisotna tudi renovaskularna hipertenzija, je tveganje za pojav hude hipotenzije in ledvične insuficience večje. Zdravljenje takih bolnikov je treba začeti pod skrbnim zdravniškim nadzorom, z majhnimi odmerki in s previdno titracijo odmerka. Ker lahko zdravljenje z diuretiki dodatno prispeva k zgoraj opisanemu, je treba zdravljenje z njimi ukiniti, v prvih tednih zdravljenja s perindoprilom pa spremljati delovanje ledvic.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez očitnega predhodnega obolenja ledvičnih žil, še zlasti pri bolnikih, ki so jemali perindopril hkrati z diuretikom, je prišlo do povečanja koncentracije sečnine v krvi in kreatinina v serumu, kar je bilo običajno blago in prehodno. Bolj verjetno je, da bo do tega prišlo pri bolnikih s predhodno obstoječo ledvično boleznijo. V tem primeru bo morda potrebno zmanjšati odmerek in/ali prenehati z dajanjem diuretika in/ali perindoprila.

Bolniki na hemodializi:

Poročali so o anafilaktoidnih reakcijah pri bolnikih, pri katerih se je izvajala dializa z uporabo visokoprepustnih membran, hkrati pa so jemali zaviralec ACE. Pri takih bolnikih bi bilo treba premisliti o uporabi dializne membrane drugačne vrste ali o antihipertenzivnem zdravilu iz kakšne druge skupine.

Presaditev ledvic:

Glede dajanja perindoprila bolnikom, pri katerih je bila pred kratkim opravljena presaditev ledvice, ni nobenih izkušenj.

Preobčutljivost /angioedem:

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

prekiniti in začeti z ustreznim nadzorom bolnikovega stanja, ki ga je treba nadaljevati, dokler ne izginejo vsi simptomi. V primerih, ko je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, se je stanje običajno popravilo brez zdravljenja, čeprav so se pri lajšanju simptomov kot koristni izkazali antihistaminiki.

Angioedem, povezan z edemom grla, je lahko smrten. Kadar so vpleteni 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 ne pride do popolne in trajne odprave simptomov.

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

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, so redko poročali o intestinalnem angioedemu. Bolniki so imeli bolečine v trebuhu (z navzeo in bruhanjem ali brez); v nekaterih primerih ni prišlo do predhodnega angioedema obraza, ravni C-1 esteraze so bile normalne. Angioedem so diagnosticirali s postopki, ki so vključevali slikanje trebuha z računalniško tomografijo (CT) ali z ultrazvokom ali pri kirurškem posegu, simptomi pa so izginili po prekinitvi jemanja zaviralca ACE. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci ACE in imajo bolečine v trebuhu, je treba intestinalni angioedem vključiti v diferencialno diagnostiko.

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

Redko je pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, med aferezo lipoproteinov majhne gostote (aferezo LDL) z dekstranovim sulfatom prišlo do življenjsko nevarnih anafilaktoidnih reakcij. 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 pa so se te reakcije pri ponovnem nenamernem izpostavljanju ponovno pojavile.

Odpoved delovanja jeter:

Redko so bili zaviralci ACE 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 pri katerih se pojavi zlatenica ali izrazito povečane vrednosti jetrnih encimov, morajo prenehati z jemanjem zaviralca ACE in biti deležni ustrezne medicinske obravnave (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 za zaplete, se nevtropenija redko pojavi. Perindopril je treba izredno previdno uporabljati pri bolnikih s kolagensko žilno boleznijo, med sočasnim imunosupresivnim zdravljenjem, med zdravljenjem z alopurinolom ali s prokainamidom ali pri kombinaciji teh dejavnikov, ki povzročajo zaplete, še zlasti če bolniki že imajo obstoječe zmanjšano delovanje ledvic. 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, bolnike pa je treba podučiti, naj zdravniku sporočijo pojav kakršnegakoli znaka okužbe (*npr. boleče grlo, povišano telesno temperaturo*).

Rasa:

Zaviralci ACE pogosteje povzročajo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras.

Tako kot velja za vse zaviralce ACE, je lahko perindopril pri zniževanju krvnega tlaka pri ljudeh črne rase manj učinkovit kot pri ljudeh drugih ras, morebiti zaradi večje pogostnosti stanj z majhno koncentracijo renina pri črnski populaciji s hipertenzijo.

Kašelj:

Ob zdravljenju 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 diagnostike kašlja.

Kirurški poseg/anestezijska:

Pri bolnikih, pri katerih se opravi večji kirurški poseg, in pri bolnikih med anestezijo s sredstvi, ki povzročajo hipotenzijo, lahko perindopril zavre tvorbo angiotenzina II zaradi kompenzacijskega sproščanja renina. Zdravljenje je treba prekiniti en dan pred kirurškim posegom. Če pride do hipotenzije, za katero se 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. Faktorji tveganja za pojav hiperkaliemije vključujejo ledvično insuficienco, poslabšanje ledvične funkcije, starost (> 70 let), sladkorno bolezen, istočasne dogodke, zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, metabolno acidozo in sočasno uporabo diuretikov, ki zadržujejo kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid), dodatkov kalija ali nadomestkov za sol, ki vsebujejo kalij; bolj ogroženi so tudi bolniki, ki jemljejo druga zdravila, ki so povezana s povečano koncentracijo kalija v serumu (npr. heparin). Uporaba dodatkov kalija, diuretikov, ki zadržujejo kalij ali nadomestkov za sol, ki vsebujejo kalij, zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic lahko vodi v pomembno povečanje koncentracije kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne, včasih usodne aritmije. Če ocenite, da je sočasno jemanje naštetih sredstev potrebno, jih je treba uporabljati previdno in redno spremljati koncentracije kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s sladkorno boleznijo:

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali insulinom, je treba v prvem mesecu zdravljenja z zaviralci ACE skrbno spremljati koncentracijo krvnega sladkorja (glejte poglavje 4.5).

Litij:

Sočasno jemanje litija in perindoprila v splošnem ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5).

Diuretiki ki, zadržujejo kalij, dodatki kalija ali nadomestki za sol, ki vsebujejo kalij:

Sočasno jemanje perindoprila in diuretikov, ki zadržujejo kalij, dodatkov kalija ali nadomestkov za sol, ki vsebujejo kalij, v splošnem ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost:

V času nosečnosti se zdravljenja z zaviralci ACE ne sme uvesti. Razen v primeru, ko je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno, je treba pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, opraviti prehod na kakšno drugo obliko zdravljenja hipertenzije, za katero je bila potrjena varnost uporabe v času nosečnosti. Če je pri bolnici ugotovljena nosečnost, je treba zdravljenje z zaviralcem ACE nemudoma prekiniti in po potrebi uvesti drugo zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Pomožne snovi:

Zaradi vsebnosti laktoze 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

Diuretiki:

Pri bolnikih, ki jemljejo diuretike, še posebno pa pri bolnikih s hipovolemijo in/ali pomanjkanjem soli, lahko pride do prekomernega znižanja krvnega tlaka po začetku zdravljenja z zaviralcem ACE. Možnost pojava hipotenzivnih učinkov je mogoče zmanjšati s prenehanjem dajanja diuretika, s povečanjem volumna ali vnosa soli pred začetkom zdravljenja z majhnimi odmerki perindopрила, ki jih postopoma povečujemo.

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, dodatki kalija ali nadomestki za sol, ki vsebujejo kalij:

Čeprav serumski kalij večinoma ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo s perindoprilom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki zadržujejo kalij (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), dodatki kalija ali nadomestki za sol, ki vsebujejo kalij, lahko vodijo v znatno povečanje koncentracije kalija v serumu. Zato sočasno jemanje perindopрила in naštetih zdravil ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4). Kadar je sočasna uporaba zaradi izražene hipokaliemije potrebna, jih je treba uporabljati previdno in pogosto preverjati serumsko koncentracijo kalija.

Litij:

Med sočasnim dajanjem litija skupaj z zaviralci ACE so poročali o reverzibilnih povečanjih koncentracije litija v serumu in o toksičnosti. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko poveča tveganje za pojav toksičnosti litija in stopnjuje že povečano tveganje toksičnosti litija ob sočasni uporabi z zaviralci ACE. Uporaba perindopрила skupaj z litijem ni priporočljiva, če pa je ta kombinacija nujno potrebna, je treba skrbno spremljati koncentracijo litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

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

Ob sočasnem dajanju zaviralcev ACE z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. z acetilsalicilno kislino v protivnetnih odmernih shemah, z zaviralci COX-2 ali z neselektivnimi NSAID) se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasna uporaba zaviralcev ACE in NSAID lahko vodi v povečano tveganje za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno ledvično odpovedjo, in v povečanje koncentracije kalija v serumu, zlasti pri bolnikih z že oslabljenim delovanjem ledvic. Kombinacijo je treba uporabljati previdno, zlasti pri starejših bolnikih. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, razmisliti pa je treba tudi o nadzoru delovanja ledvic ob uvedbi sočasnega zdravljenja in nato v rednih časovnih presledkih.

Antihipertenzivna sredstva in vazodilatatorji:

Sočasna uporaba teh sredstev lahko okrepi hipotenzivne učinke perindopрила. Sočasna uporaba nitroglicerina in drugih nitratov ali drugih vazodilatatorjev lahko še dodatno zniža krvni tlak.

Antidiabetična zdravila:

Epidemiološke študije so nakazale, da sočasno dajanje zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (insulinov, peroralnih hipoglikemičnih zdravil) lahko še dodatno zniža koncentracijo glukoze v krvi, s tveganjem pojava hipoglikemije. Zdi se, da je verjetnost, da bo do tega pojava prišlo, večja v prvih tednih kombiniranega zdravljenja in pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Triciklični antidepresivi, antipsihotiki, anestetiki:

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

Simpatikomimetiki:

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivne učinke zaviralcev angiotenzinske konvertaze.

Acetilsalicilna kislina, trombolitiki, antagonisti receptorjev beta, nitrati:

Perindopril se lahko uporablja sočasno z acetilsalicilno kislino (kadar se uporablja kot

trombolitik), s trombolitiki, z antagonisti receptorjev beta in/ali nitrati.

Zlato:

Pri bolnikih, ki so se sočasno zdravili z zlatom v parenteralni obliki (natrijev aurotiomalat) in zaviralci ACE vključno spreindoprilom so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo zardevanje obraza, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost :

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki izsledki glede tveganja za teratogene učinke po izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso dokončni, vendar majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba opraviti prehod na drugo antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen če se oceni, da je nadaljevanje zdravljenja 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 lahko izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznena zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

Če je od drugega trimesečja nosečnosti dalje prišlo do izpostavitve zaviralcu ACE, se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Dojenčke, katerih matere so jemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati, da bi lahko ugotovili morebiten pojav hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje:

O uporabi zdravila Rindolex med nosečnostjo ni informacij, zato uporaba zdravila Rindolex pri ženskah, ki dojijo, ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem. To še posebej velja v času dojenja novorojenčkov ali nedonošenčkov.

4.7 Vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji

Zdravilo Rindolex nima neposrednega vpliva na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji, pri nekaterih bolnikih pa se zlasti na začetku zdravljenja ali v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili lahko pojavijo individualne reakcije, povezane z nizkim krvnim tlakom. Posledično je sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji lahko zmanjšana.

4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem s perindoprilom so opazili naslednje neželene učinke, ki so jih glede na pogostnost razvrstili takole:

zelo pogosti (> 1/10); pogosti (> 1/100, < 1/10); občasni (> 1/1.000, < 1/100); redki (> 1/10.000, < 1/1.000); zelo redki (< 1/10.000), ni znano (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

	pogosto	občasno	zelo redko	pogostnost neznana
<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>			znižanje ravni hemoglobina in hematokrita, trombocitopenija, levkopenija/nevtropenija, agranulocitoza ali pancitopenija. Pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze so poročali o primerih hemolitične anemije (glejte poglavje 4.4).	
<u>Presnovne in prehranske motnje</u>				hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
<u>Psihiatrične motnje:</u>		motnje razpoloženja in spanja		
<u>Bolezni živčevja</u>	glavobol, omotica, vrtoglavica, parestezije		zmedenost	
<u>Očesne bolezni</u>	motnje vida			
<u>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</u>	tinitus			
<u>Žilne bolezni</u>	hipotenzija in s hipotenzijo povezani učinki		možganska kap, verjetno zaradi prekomernega znižanja krvnega tlaka pri bolnikih z visokim tveganjem (glejte poglavje 4.4)	vaskulitis

<u>Srčne bolezni</u>			aritmija, angina pectoris in miokardni infarkt, verjetno zaradi prekomernega znižanja krvnega tlaka pri bolnikih z visokim tveganjem (glejte poglavje 4.4)	
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>	kašelj, dispneja	bronhospazem	eozinofilna pljučnica, rinitis	
<u>Bolezni prebavil</u>	navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, sprememba okusa, dispepsija, driska, zaprtje	suha usta	pankreatitis	
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>			hepatitis, bodisi citolitični ali holestatični (glejte poglavje 4.4).	
<u>Bolezni kože in podkožnega tkiva</u>	izpuščaji, srbenje	angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali grla, koprivnica (glejte poglavje 4.4).	multiformni eritem	
<u>Bolezni skeletni mišičnega sistema, vezivnega tkiva in kosti</u>	mišični krči			
<u>Bolezni sečil</u>		ledvična insuficienca	akutna ledvična odpoved	
<u>Motnje reproduktivnega sistema in dojk</u>		impotenca		

<u>Splošne motnje</u>	astenija	Znojenje		
-----------------------	----------	----------	--	--

Preiskave:

Lahko pride do povečanja koncentracije sečnine v krvi in kreatinina v plazmi ter hiperkaliemije še posebno pri bolnikih z ledvično insuficienco, hudim srčnim popuščanjem in renovaskularno hipertenzijo. Ti pojavi so po prenehanju zdravljenja reverzibilni.

O povečanju aktivnosti jetrnih encimov in povečanju ravni bilirubina v serumu so poročali redko.

Klinična preizkušanja:

Med randomiziranim obdobjem trajanja študije EUROPA so zbirali samo resne neželene učinke. Resni neželeni učinki so se pojavili pri majhnem številu bolnikov: pri 16 bolnikih (0,3 %) izmed 6122 bolnikov, ki so prejeli perindopril, in pri 12 bolnikih (0,2 %) izmed 6107 bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli perindopril, so hipotenzijo opazili pri šestih bolnikih, angioedem pri treh bolnikih in nenaden zastoj srca pri enem bolniku. Več bolnikov je zaradi kašlja, hipotenzije ali drugih težav, povezanih s slabim prenašanjem zdravljenja, iz raziskave izstopilo pri skupini, ki je prejela perindopril (6,0 % (n = 366)) v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (2,1 % (n = 129)).

4.9 Preveliko odmerjanje

Kar zadeva preveliko odmerjanje pri človeku je na razpolago le malo podatkov.

Simptomi, povezani s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE, lahko vključujejo hipotenzijo, cirkulacijski šok, motnje v ravnovesju elektrolitov, odpoved delovanja ledvic, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotico, tesnobo in kašelj.

Kot zdravljenje pri prevelikem odmerjanju je priporočeno intravensko infundiranje 0,9% (9 mg/ml) raztopine natrijevega korida. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v položaj za šok. Če je na razpolago, lahko pride v poštev tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenskimi kateholamini.

Perindopril je mogoče iz sistemskega krvnega obtoka odstraniti s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Pri bradikardiji, ki se ne odziva na zdravljenje, je indicirana vstavev srčnega spodbujevalnika. Neprekinjeno je treba spremljati bolnikove življenjske znake in koncentracijo elektrolitov ter kreatinina v serumu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci ACE, enokomponentna zdravila;
oznaka ATC: C09A A04

Perindopril je zaviralec encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II (encim angiotenzinska konvertaza (ACE)). Encim konvertaza ali kinaza je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v angiotenzin II, ki je vazokonstriktor, prav tako pa povzroča tudi razgradnjo vazodilatatorja bradikinin v neaktivni heptapeptid. Posledica zaviranja ACE je znižanje 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 deaktivira bradikinin, zaviranje ACE 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 je delno

odgovoren za nekatere neželene učinke teh zdravil (npr. kašelj).

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

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 povzroči znižanje krvnega tlaka. Posledično pride do povečanja perifernega krvnega pretoka brez vpliva na srčni utrip.

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

Antihipertenzivni učinek je največji v 4 do 6 urah po dajanju enkratnega odmerka perindoprila, traja pa najmanj 24 ur. Najmanjši učinek znaša približno 87 do 100 % največjega učinka.

Do znižanja krvnega tlaka pride hitro. Pri bolnikih, ki se odzivajo na zdravljenje, je normalizacija krvnega tlaka dosežena v enem mesecu in se ohranja, ne da bi prišlo do tahifilaksije.

Po prenehanju zdravljenja ne pride do povratnega učinka.

Perindopril zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

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

V kombinaciji s tiazidnim diuretikom prihaja do sinergističnega delovanja, saj se učinka obeh zdravil seštevata. Kombinacija zaviralca angiotenzinske konvertaze in tiazida tudi zmanjšuje 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 terc-butilaminijevega perindoprilata pri bolnikih z blagim do zmernim srčnim popuščanjem, ni privedel do statistično pomembnega znižanja krvnega tlaka v primerjavi s placebom.

Bolniki s stabilno koronarno boleznijo:

Pri študiji EUROPA je šlo za multicentrično, mednarodno, randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano klinično preizkušanje, ki je trajalo štiri leta.

Dvanajst tisoč dvesto osemnajst (12218) bolnikov, starih več kot 18 let, je bilo po naključnem razporedu razdeljenih na skupino, v kateri so bolniki prejeli perindopril v odmerku 8 mg (n = 6110), in na skupino, v kateri so bolniki prejeli placebo (n = 6108).

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

Najpomembnejše merilo učinkovitosti je bil rezultat, sestavljen iz smrtnosti zaradi bolezni srca in ožilja, miokardnega infarkta, ki za posledico ni imel smrti, in/ali zastoja srca, pri katerem je bilo

oživljanje uspešno. Pri zdravljenju s perindoprilom v odmerku 8 mg enkrat dnevno je prišlo do značilnega absolutnega zmanjšanja primarnega opazovanega dogodka za 1,9 % (zmanjšanje relativnega tveganja (RRR) za 20 %, 95 % CI [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 RRR 22,4 % (95 % CI [12,0; 31,6] – $p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralnem jemanju se perindopril absorbira hitro in doseže najvišjo koncentracijo v 1 uri. Razpolovni čas 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 perindopril jemati peroralno v enem odmerku na dan, zjutraj pred obrokom.

Dokazali so linearno razmerje med odmerkom perindoprila in izpostavljenostjo v plazmi.

Volumen porazdelitve je pri nevezanem perindoprilatu približno 0,2 l/kg. Vežava perindoprilata na beljakovine v plazmi znaša 20 %, večinoma na angiotenzinsko konvertazo, a je odvisna od koncentracije.

Perindoprilat se iz telesa izloča z urinom, končni razpolovni čas nevezane frakcije je približno 17 ur, stanje dinamičnega ravnovesja pa dosežemo v 4 dneh.

Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših in bolnikih s srčnim ali ledvičnim popuščanjem.

Pri bolnikih z ledvično insuficienco je zaželeno prilagajanje odmerka glede na stopnjo okvare (očistek kreatinina).

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

Farmakokinetika perindoprila je pri bolnikih z cirozo jeter 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 študijah toksičnosti po dolgotrajnem peroralnem dajanju (podgane in opice) so bile ciljni organ ledvice, poškodbe pa so bile reverzibilne.

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

Študije reproduktivne toksičnosti zdravila (podgane, miši, kunci in opice) niso pokazale nobenih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar pa se je pokazalo, da zaviralci angiotenzinske konvertaze kot skupina zdravil pri glodalcih in kuncih povzročajo neželene učinke na pozni razvoj ploda, kar povzroča smrt ploda in prirojene okvare: opazili so poškodbe ledvic in povečano umrljivost ob in po porodu.

V dolgoročnih študijah pri podganah in miših karcinogenosti niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodna laktoza
koruzni škrob
mikrokristalna celuloza
smukec
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 za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Aluminij/Aluminij pretisni omoti.

Velikosti pakiranja: 30, 60, 90 tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Galex d.d., Tišinska ulica 29g, 9000 Murska Sobota, Slovenija

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

4 mg: škatla s 30 tabletami (3 x 10 tablet v pretisnem omotu) 5363-I-247/14

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 20.09.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.02.2014