

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Perindopril Teva 2 mg tablete
 Perindopril Teva 4 mg tablete
 Perindopril Teva 8 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 1,669 mg perindoprila.
 Ena tableta vsebuje 4 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 3,338 mg perindoprila.
 Ena tableta vsebuje 8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 6,676 mg perindoprila.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 27,50 mg laktoze.
 Ena tableta vsebuje 55,00 mg laktoze.
 Ena tableta vsebuje 110,00 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele, okrogle, bikonveksne tablete, brez obloge, z vtisnjeno oznako »P2« na eni strani in ravno ploskvijo na drugi strani.

Bele tablete, kapsulaste oblike, brez obloge, bikonveksne, z vtisnjeno oznako »P4« na eni strani in ravno ploskvijo na drugi strani.

Bele, okrogle, bikonveksne tablete, brez obloge, z vtisnjeno oznako »P8« na eni strani in ravno ploskvijo na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija

Zdravljenje hipertenzije.

Srčno popuščanje

Zdravljenje simptomatskega srčnega popuščanja.

Stabilna bolezen koronarnih arterij

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek je potrebno individualno prilagoditi glede na bolnikove značilnosti (glejte poglavje 4.4) in glede na odziv krvnega tlaka.

Hipertenzija

Zdravilo Perindopril Teva se lahko uporablja kot monoterapija ali v kombinaciji z drugimi skupinami zdravil za zniževanje krvnega tlaka (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Priporočeni začetni odmerek je 4 mg enkrat na dan, ki naj ga bolnik vzame zjutraj.

Bolniki z zelo aktivnim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron (še posebej z renovaskularno hipertenzijo, pomanjkanjem soli in/ali volumna tekočine, dekompenzacijo srca ali hudo hipertenzijo) lahko po začetnem odmerku doživijo prekomeren padec krvnega tlaka. Zato je pri teh bolnikih priporočeno uporabiti začetni odmerek 2 mg, začetek zdravljenja pa mora potekati pod zdravniškim nadzorom.

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

Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Perindopril Teva se lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Le ta se pogosteje pojavi pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diuretiki. Ker imajo ti bolniki lahko pomanjkanje volumna tekočine in/ali soli, je potrebna previdnost.

Če je mogoče, je potrebno zdravljenje z diuretikom prekiniti 2 do 3 dni pred pričetkom zdravljenja z zdravilom Perindopril Teva (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s povišanim krvnim tlakom, pri katerih ne moremo prekiniti zdravljenja z diuretikom, je potrebno zdravljenje z zdravilom Perindopril Teva pričeti z odmerkom 2 mg. Potrebno je spremljati delovanje ledvic in vrednosti kalija v serumu. Naslednje odmerke zdravila Perindopril Teva je potrebno prilagoditi glede na odziv krvnega tlaka. Če je potrebno, lahko ponovno uvedemo zdravljenje z diuretikom.

Pri starejših bolnikih je potrebno zdravljenje pričeti z odmerkom 2 mg, ki ga lahko po enem mesecu postopoma povečamo na 4 mg, ter nato na 8 mg, če je to potrebno, odvisno od delovanja ledvic (glejte tabelo spodaj).

Simptomatsko srčno popuščanje

Priporočamo, da zdravljenje z zdravilom Perindopril Teva, ki je običajno povezano z zdravljenjem z diuretiki, ki ne zadržujejo kalija in/ali digoksinom in/ali zaviralci beta adrenergičnih receptorjev, pričnete pod skrbnim zdravniškim nadzorom s priporočenim začetnim odmerkom 2 mg, ki naj ga bolnik vzame zjutraj. Ta odmerek lahko povečujete v korakih po 2 mg v razmakih, ki naj ne bodo krajši od dveh tednov, do končnega odmerka 4 mg enkrat na dan, če ga bolnik dobro prenaša. Prilagajanje odmerka naj temelji na kliničnem odzivu posameznega bolnika.

Pri hudem srčnem popuščanju ter pri bolnikih, pri katerih smatrate, da je tveganje visoko (bolniki z motnjami delovanja ledvic ter nagnjenostjo k elektrolitskim motnjam, bolniki, ki se hkrati zdravijo z diuretiki in/ali vazodilatatorji), je potrebno zdravljenje pričeti pod skrbnim nadzorom (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki imajo visoko tveganje za pojav simptomatske hipotenzije, npr. bolniki s pomanjkanjem soli, s s hiponatriemijo ali brez nje, bolniki s hipovolemijo ali bolniki, ki prejemajo močno diuretično terapijo, je potrebno ta stanja popraviti, če je le mogoče, še preden pričnemo z zdravljenjem z zdravilom Perindopril Teva. Tako pred pričetkom zdravljenja z zdravilom Perindopril Teva, kot tudi med samim zdravljenjem, je potrebno skrbno spremljati krvni tlak, ledvično delovanje in kalij v serumu (glejte poglavje 4.4).

Stabilna bolezen koronarnih arterij

Zdravljenje z zdravilom Perindopril Teva je potrebno pričeti z odmerkom 4 mg enkrat na dan, ki ga dajemo dva tedna. Nato je potrebno odmerek povečati na 8 mg enkrat na dan, odvisno od ledvičnega delovanja in pod pogojem, da bolnik dobro prenaša odmerek 4 mg.

Starejši bolniki naj prejemajo 2 mg enkrat na dan, en teden. Naslednji teden pa 4 mg enkrat na dan, preden jim odmerek povečate do 8 mg enkrat na dan, odvisno od ledvičnega delovanja (glejte tabelo 1 »Prilaganje odmerka pri motnjah ledvičnega delovanja«). Odmerek lahko povečate samo, če bolnik dobro prenaša predhodni nižji odmerek.

Prilaganje odmerka pri motnjah ledvičnega delovanja

Odmerjanje pri bolnikih z motnjami ledvičnega delovanja mora temeljiti na očistku kreatinina, kot prikazuje tabela 1 spodaj:

Tabela 1: Prilaganje odmerka pri motnjah ledvičnega delovanja.

Očistek kreatinina (ml/min)	Priporočeni odmerek
$Cl_{CR} \geq 60$	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 dialize

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

Prilaganje odmerka pri motnjah jetrnega delovanja

Pri bolnikih z motnjami jetrnega delovanja ni potrebno prilagajati odmerka (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 priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

za peroralno uporabo

Priporočeno je, da bolnik vzame zdravilo Perindopril Teva enkrat na dan, in sicer zjutraj pred obrokom. Tablete mora pogoltniti cele s kozarcem vode.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, kateri koli zaviralec angiotenzinske konvertaze ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- Angioedem, ki je povezan s predhodnim zdravljenjem z zaviralcem angiotenzinske konvertaze v anamnezi;
- Dedni ali idiopatski angioedem;
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6);

- Sočasna uporaba zdravila Perindopril Teva 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. Perindoprila se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Stabilna bolezen koronarnih arterij

Če se v prvem mesecu zdravljenja s perindoprilom pojavi epizoda nestabilne angine pectoris (ne glede na to ali je resna ali ne), je potrebno pred nadaljevanjem zdravljenja skrbno oceniti tveganje in koristi zdravljenja.

Hipotenzija

Zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko povzročijo padec krvnega tlaka. Simptomatska hipotenzija se redko pojavi pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov, pogosteje pa se pojavi pri bolnikih, ki imajo zmanjšan volumen tekočine v telesu, npr. zaradi zdravljenja z diuretiki, diete z omejenim vnosom soli, dialize, driske ali bruhanja, ali pri bolnikih, ki imajo hudo od renina odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Opažali so simptomatsko hipotenzijo pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem, s sočasnim ledvičnim popuščanjem ali brez njega. Le ta se najverjetneje pojavi pri bolnikih s hujšimi stopnjami srčnega popuščanja, kar se kaže z jemanjem visokih odmerkov diuretikov zanke, hiponatriemijo ali oslavljenim ledvičnim delovanjem. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za simptomatsko hipotenzijo je potrebno skrbno nadzorovati začetek zdravljenja in prilagajanje odmerkov (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Podobna previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z ishemično srčno ali cerebrovaskularno boleznijo, pri katerih bi lahko prekomeren padec krvnega tlaka povzročil miokardni infarkt ali možgansko-žilni dogodek.

Če se pojavi hipotenzija, je potrebno bolnika položiti na hrbet in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Prehoden hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za jemanje nadaljnjih odmerkov, ki jih lahko običajno brez težav predpišete po tem, ko se krvni tlak poveča po povečanju volumna tekočine.

Pri nekaterih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, se lahko ob zdravljenju z zdravilom Perindopril Teva pojavi dodatno znižanje systemskega krvnega tlaka. Ta učinek je pričakovan in običajno ni razlog za prekinitev zdravljenja. Če postane hipotenzija simptomatska, bo morda potrebno zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje z zdravilom Perindopril Teva.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija

Kot ostale zaviralce angiotenzinske konvertaze, je tudi zdravilo Perindopril Teva potrebno dajati previdno bolnikom s stenozo mitralne zaklopke in obstrukcijo odtoka krvi iz levega prekata, kot je aortna stenoza ali hipertrofična kardiomiopatija.

Oslabljen delovanje ledvic

V primeru oslabljenega delovanja ledvic (očistek kreatinina $< 60 \text{ ml/min}$) je potrebno prilagoditi začetni odmerek perindoprila glede na bolnikov očistek kreatinina (glejte poglavje 4.2) in nato odvisno od bolnikovega odziva na zdravljenje. Redno spremljanje vrednosti kalija in kreatinina je pri teh bolnikih del običajne zdravniške prakse (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem lahko hipotenzija, ki se pojavi po začetku zdravljenja z zaviralci angiotenzinske konvertaze, vodi v dodatno poslabšanje ledvičnega delovanja. V takšnih primerih so poročali o akutni ledvični odpovedi, 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 se zdravili z zaviralci angiotenzinske konvertaze, so opazili povečanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu. Vrednosti so se po prenehanju zdravljenja večinoma normalizirale. Takšno povečanje vrednosti se še posebej rado pojavi pri bolnikih z oslabljenim ledvičnim delovanjem. Če je ob enem prisotna tudi renovaskularna hipertenzija, je povečano tveganje za pojav hude hipotenzije in oslabljenega ledvičnega delovanja. Pri teh bolnikih je potrebno zdravljenje začeti pod skrbnim zdravniškim nadzorom, z nizkimi odmerki in previdnim prilagajanjem odmerka. Ker lahko zdravljenje z diuretiki prispeva k zgoraj navedenemu, je treba v prvih tednih zdravljenja z zdravilom Perindopril Teva, uporabo diuretikov prekiniti in nadzirati ledvično delovanje.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez očitne, že prej prisotne, ledvične žilne bolezni se je pojavilo povečanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki je bilo običajno blago in prehodno in se je pojavilo zlasti kadar so bolniki zdravilo Perindopril Teva dobivali sočasno z diuretikom. To se pogosteje pojavi pri bolnikih z že prej prisotnimi motnjami ledvičnega delovanja. Lahko je potrebno zmanjšati odmerek in/ali prekiniti zdravljenje z diuretikom in/ali zdravilom Perindopril Teva.

Bolniki na hemodializi

Pri bolnikih, ki so bili dializirani z uporabo visokopretočnih membran in sočasno zdravljeni z zaviralcem angiotenzinske konvertaze, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri teh bolnikih, je potrebno razmisliti o uporabi druge vrste dializnih membran ali druge skupine antihipertenzivnih zdravil.

Bolniki s presajeno ledvico

Pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvic ni izkušenj z jemanjem zdravila Perindopril Teva.

Preobčutljivost/angioedem

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci angiotenzinske konvertaze, vključno z zdravilom Perindopril Teva, so redko poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.8). To se lahko pojavi kadar koli med zdravljenjem. V takšnih primerih je potrebno takoj prekiniti zdravljenje z zdravilom Perindopril Teva in pričeti z ustreznim spremljanjem bolnika, ki ga je potrebno nadaljevati, dokler simptomi popolnoma ne izzvenijo. V primerih, ko je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, so težave običajno izzvenele brez zdravljenja, čeprav so bili antihistaminiki koristni za lajšanje simptomov.

Angioedem s sočasnim edemom grla je lahko usoden. Kadar zajame jezik, glotis ali grlo, s čimer lahko povzroči zaporo dihalnih poti, je potrebno takojšnje urgentno zdravljenje. To lahko vključuje dajanje adrenalina in/ali vzdrževanje odprtih dihalnih poti. Bolnik mora biti pod skrbnim zdravniškim nadzorom, dokler simptomi popolnoma in trajno ne izzvenijo.

Zaviralci encima angiotenzinske konvertaze pogosteje povzročajo angioedem pri temnopoltih, kot pri netemnopoltih bolnikih.

Bolniki z angioedemom v anamnezi, ki ni povezan z zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze, imajo med jemanjem zaviralca angiotenzinske konvertaze lahko povečano tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku perindoprila. Zdravljenja s perindoprilom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL)

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstran sulfatom, so se redko pojavile življenjsko nevarne anafilaktoidne reakcije. Tem reakcijam so se izognili z začasno odtegnitvijo zaviralcev angiotenzinske konvertaze pred vsako aferezo.

Anafilaktične reakcije med desenzibilizacijo

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze med desenzibilizacijskim zdravljenjem (npr. s strupom kožekrilcev), so se pojavile anafilaktoidne reakcije. Pri istih bolnikih so se tem reakcijam izognili, če so zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze začasno prekinili, vendar so se po nenamernem ponovnem izpostavljanju reakcije ponovno pojavile.

Jetrna odpoved

Zaviralci angiotenzinske konvertaze so bili redko povezani s sindromom, ki se prične s holestatsko zlatenico in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo ter (včasih) smrt. Mehanizem tega sindroma ni jasn. Bolniki, ki jemljejo zaviralce angiotenzinske konvertaze in pri katerih se pojavi zlatenica ali izrazito povečanje vrednosti jetrnih encimov, morajo prenehati jemati zaviralce angiotenzinske konvertaze. Poleg tega potrebujejo ustrezno medicinsko spremljanje (glejte poglavje 4.8).

Nevtropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, anemija

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih oteževalnih dejavnikov se nevtropenija pojavlja redko. Perindopril je potrebno uporabljati skrajno previdno pri bolnikih s kolagensko žilno boleznijo, imunosupresivnim zdravljenjem, bolnikih, ki so zdravljeni z alopurinolom ali prokainamidom, ali ki imajo kombinacijo omenjenih oteževalnih dejavnikov, še posebej če je pri njih že od prej prisotno oslABLJENO delovanje ledvic. Pri nekaterih od teh bolnikov so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno antibiotično zdravljenje. Če ti bolniki prejemajo perindopril, svetujemo redno spremljanje števila belih krvnih celic, bolnikom pa je potrebno naročiti, naj poročajo o kakršnem koli znaku okužbe.

Rasa

Zaviralci encima angiotenzinske konvertaze pogosteje povzročajo angioedem pri temnopoltih, kot pri netemnopoltih bolnikih.

Kot ostali zaviralci angiotenzinske konvertaze, je tudi perindopril lahko manj učinkovit pri zniževanju krvnega tlaka pri temnopoltih kot pri netemnopoltih bolnikih, kar je morda posledica večje prevalence stanj z nizkimi koncentracijami renina v populaciji temnopoltih s hipertenzijo.

Kašelj

Pri jemanju zaviralcev angiotenzinske konvertaze so poročali o kašlju. Značilen je neproduktiven, trdovraten kašelj, ki izzveni po prekinitvi zdravljenja. Pri postavljanju diferencialne diagnoze kašlja je zato potrebno upoštevati tudi kašelj, ki ga povzročajo zaviralci angiotenzinske konvertaze.

Operativni posegi/anestezija

Pri bolnikih, ki prestajajo večjo operacijo ali pa med anestezijo z anestetiki, ki povzročajo hipotenzijo, lahko zdravilo Perindopril Teva zavre nastajanje angiotenzina II zaradi kompenzatornega sproščanja renina. Zato je potrebno zdravljenje prekiniti en dan pred operativnim posegom. Če se pojavi hipotenzija in če menite, da je nastala zaradi opisanega mehanizma, jo lahko popravite s povečanjem volumna tekočine.

Serumski kalij

Pri bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci angiotenzinske konvertaze, vključno s perindoprilom, so opazili povečanje koncentracije kalija v serumu. Bolniki, pri katerih obstaja tveganje za nastanek hiperkaliemije so med drugim bolniki z oslabiljenim delovanjem ledvic, neurejeno sladkorno boleznijo, hipoaldosteronizmom.

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in/ali pri bolnikih, ki jemljejo prehranska dopolnila s kalijem (vključno z nadomestki soli), diuretike, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid) ali bolnikih, ki jemljejo druga zdravila, ki povečajo kalij v serumu (npr. heparin, trimetoprim ali kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol), in zlasti antagonist aldosterona ali antagonist angiotenzinskih receptorjev, pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagonist angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5). Če menite, da je sočasno jemanje zgoraj naštetih zdravil primerno, priporočamo redne kontrole kalija v serumu.

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetičnimi zdravili ali z inzulinom, je prvi mesec zdravljenja z zaviralci angiotenzinske konvertaze potrebno skrbno spremljati urejenost glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5).

Litij

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

Nosečnost

Zdravljenja z ACE zaviralci 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).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Pomožne snovi:

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Diuretiki

Pri bolnikih, ki jemljejo diuretike, še posebej pri tistih, pri katerih je prisotno pomanjkanje volumna tekočine in/ali soli, se po začetku zdravljenja z zaviralcem angiotenzinske konvertaze lahko pojavi prekomerno znižanje krvnega tlaka. Možnost hipotenzivnih učinkov lahko zmanjšamo s prenehanjem jemanja diuretika ali povečanjem volumna tekočine ali vnosa soli pred pričetkom zdravljenja z nizkimi odmerki perindopрила, ki jih postopoma povečujemo.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s perindoprilom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo znatno povečanje kalija v serumu. Pri sočasni uporabi perindopрила z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato kombinacija perindopрила z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

Ciklosporin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Heparin

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Litij

Med sočasnim jemanjem litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracij litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. Sočasno jemanje tiazidnih diuretikov lahko poveča tveganje za toksične učinke litija in okrepi že tako povečano tveganje za toksične učinke litija ob jemanju zaviralcev angiotenzinske konvertaze. Sočasno jemanje perindopрила in litija ni priporočljivo, če pa je ta kombinacija potrebna, moramo skrbno spremljati vrednost litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidni antirevmatiki (NSAR), vključno z aspirinom ≥ 3 g/dan

Jemanje nesteroidnih antirevmatikov lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralcev angiotenzinske konvertaze. Poleg tega se učinki nesteroidnih antirevmatikov in zaviralcev angiotenzinske konvertaze na povečanje koncentracije kalija v serumu seštevajo, lahko pa povzročijo tudi poslabšanje ledvičnega delovanja. Ti učinki so običajno reverzibilni. Redko lahko pride do akutne ledvične odpovedi, še posebej pri bolnikih z oslABLJENIM ledvičnim delovanjem, kot so starejši ali dehidrirani bolniki.

Antihipertenzivi in vazodilatatorji

Sočasno jemanje teh zdravil lahko poveča hipotenzivni učinek perindopрила. Sočasno jemanje skupaj z nitroglicerinom in drugimi nitrati ali z ostalimi vazodilatatorji lahko še dodatno zniža krvni tlak. Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Antidiabetiki

Epidemiološke študije so pokazale, da lahko sočasno jemanje zaviralcev angiotenzinske konvertaze in antidiabetičnih zdravil (inzulinov, peroralnih hipoglikemičnih zdravil) poveča učinek zniževanja glukoze v krvi in s tem tveganjem za hipoglikemijo. Pokazalo se je, da je ta pojav verjetnejši v prvih tednih kombiniranega zdravljenja ter pri bolnikih z oslabljenim ledvičnim delovanjem.

Acetilsalicilna kislina, trombolitiki, zaviralci beta receptorjev, nitrati

Perindopril se lahko jemlje sočasno z acetilsalicilno kislino (kadar se uporablja kot trombolitik), trombolitiki, zaviralci beta receptorjev in/ali nitrati.

Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki

Sočasna uporaba nekaterih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov skupaj z zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko povzroči dodatno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivne učinke zaviralcev angiotenzinske konvertaze.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

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).

Nosečnost

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 prejele zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavje 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ker podatkov o uporabi perindopрила med dojenjem ni, se perindopril ne priporoča. Priporoča se alternativno zdravljenje z boljšim varnostnim profilom, še zlasti ob dojenju nedonošenčka ali novorojenčka. Ni znano, ali se perindopril izloča v materino mleko. Zato ne priporočamo jemanja zdravila Perindopril Teva pri ženskah, ki dojijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pri vožnji ali upravljanju s stroji je potrebno upoštevati, da se lahko občasno pojavita omotica in utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem s perindoprilom so opazili naslednje neželene učinke, ki so razvrščeni po naslednjih pogostnostih:

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); neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Preiskave:

Še posebej pri bolnikih z oslabljenim ledvičnim delovanjem, hudim srčnim popuščanjem in renovaskularno hipertenzijo se lahko pojavi povečanje koncentracije sečnine v krvi, kreatinina v plazmi ter hiperkaliemija, ki je reverzibilna po prekinitvi jemanja perindopрила. Redko so poročali o povečanju koncentracije jetrnih encimov in bilirubina v serumu.

Srčne bolezni:

Pogosti: hipotenzija in učinki, povezani s hipotenzijo

Zelo redki: aritmija, angina pectoris, miokardni infarkt in možganska kap, verjetno zaradi prekomerne hipotenzije pri bolnikih z visokim tveganjem (glejte poglavje 4.4)

Žilne bolezni:

Neznani: Raynaudov fenomen

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Zelo redko so poročali o znižanju hemoglobina in hematokrita, trombocitopeniji, levkopeniji/nevtropeniji ter primerih agranulocitoze ali pancitopenije. Pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem encima G-6PDH so poročali o zelo redkih primerih hemolitične anemije (glejte poglavje 4.4).

Bolezni živčevja:

Pogosti: glavobol, omotica, vrtoglavica, parestezije

Zelo redki: zmedenost

Očesne bolezni:

Pogosti: motnje vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Pogosti: tinitus

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

- Pogosti: kašelj, dispneja
 Občasni: bronhospazem
 Zelo redki: eozinofilna pljučnica, rinitis

Bolezni prebavil:

- Pogosti: slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, motnje okusa (disgevzija), dispepsija, driska, zaprtje
 Občasni: suha usta
 Zelo redki: pankreatitis

Bolezni sečil:

- Občasni: oslABLJENO ledvično delovanje
 Zelo redki: akutna ledvična odpoved

Bolezni kože in podkožja:

- Pogosti: izpuščaj, srbečica
 Občasni: angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali grla, urtikarija (glejte poglavje 4.4).
 Redki: poslabšanje psoriaze
 Zelo redki: multiformni eritem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

- Pogosti: mišični krči

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

- Pogosti: astenija
 Občasni: potenje

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

- Zelo redki: citolitični ali holestatični hepatitis (glejte poglavje 4.4)

Motnje reprodukcije in dojk:

- Občasni: impotenca

Psihiatrične motnje:

- Občasni: motnje razpoloženja ali spanja

Klinične raziskave

Med izvajanjem študije EUROPA so v obdobju naključnega razporejanja zbrali samo resne neželene dogodke. Malo bolnikov je doživelo resne neželene dogodke: 16 (0,3 %) od 6.122 bolnikov, ki so dobivali perindopril in 12 (0,2 %) od 6.107 bolnikov, ki so dobivali placebo. Pri bolnikih, ki so dobivali perindopril, so pri 6 bolnikih opazili hipotenzijo, pri 3 bolnikih angioedem in pri enem bolniku nenadni srčni zastoj. Več bolnikov je prenehalo jemati perindopril (6,0 % (n=366)) kot placebo (2,1 % (n=129)), zaradi kašlja, hipotenzije ali ker so kako drugače slabo prenašali zdravilo.

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 Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Na voljo so le omejeni podatki glede prevelikega odmerjanja perindoprila pri ljudeh. Simptomi, ki so povezani s prevelikim odmerjanjem zaviralcev angiotenzinske konvertaze lahko vključujejo hipotenzijo, cirkulatorni šok, motnje elektrolitov, ledvično odpoved, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotico, anksioznost in kašelj.

Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja perindoprila je intravenska infuzija fiziološke raztopine. Če se pojavi hipotenzija, je potrebno bolnika namestiti v položaj za šok. Razmisliti je potrebno tudi o zdravljenju z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenskimi kateholamini, če imamo omenjeni zdravili na razpolago. Perindopril lahko odstranimo iz sistemskega krvnega obtoka s hemodializo (glejte poglavje 4.4). V primeru bradikardije, ki se ne odziva na zdravljenje, je indicirano zdravljenje s srčnim spodbujevalnikom. Neprestano je potrebno spremljati 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 inhibitor encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II (encim angiotenzinska konvertaza, ACE). Konvertaza ali kinaza je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktorni angiotenzin II, poleg tega pa povzroča tudi razgradnjo vazodilatatornega bradikininina v neaktivni heptapeptid. Zaviranje angiotenzinske konvertaze povzroči zmanjšanje koncentracije angiotenzina II v plazmi, kar vodi v povečano aktivnost renina v plazmi (s pomočjo inhibicije negativne povratne zveze sproščanja renina) in zmanjšano izločanje aldosterona. Angiotenzinska konvertaza inaktivira bradikinin. Zato zaviranje angiotenzinske konvertaze povzroči tudi povečano aktivnost kalikrein-kininskega sistema v krvnem obtoku in lokalno (na ta način pa tudi aktivacijo prostaglandinskega sistema). Možno je, da ta mehanizem prispeva k antihipertenzivnemu delovanju

zaviralcev angiotenzinske konvertaze in da je delno odgovoren za nekatere njihove neželene učinke (npr. kašelj).

Perindopril deluje preko svojega aktivnega metabolita, perindoprilata. Ostali metaboliti ne kažejo učinkov zaviranja aktivnosti angiotenzinske konvertaze *in vitro*.

Klinična učinkovitost in varnost

Hipertenzija

Perindopril je učinkovit pri vseh stopnjah hipertenzije: blagi, zmerni in hudi; opazili so znižanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka, tako v ležečem, kot tudi v stoječem položaju. Perindopril zmanjšuje periferni žilni upor in na ta način znižuje krvni tlak. Posledično se poveča pretok krvi na periferiji, kar pa ne vpliva na hitrost srčnega utripa.

Praviloma se poveča pretok krvi skozi ledvica, medtem ko hitrost glomerulne filtracije (GFR – glomerular filtration rate) običajno ostane nespremenjena.

Antihipertenzivni učinek je največji od 4 do 6 ur po enkratnem odmerku in traja najmanj 24 ur: v tem času doseže učinek približno 87 - 100 % maksimalnega učinka.

Znižanje krvnega tlaka nastopi hitro. Pri bolnikih, ki se odzivajo na zdravljenje, se krvni tlak normalizira v enem mesecu, učinek pa vztraja brez pojava tahifilaksije.

Prekinitev zdravljenja ne vodi do povratnega (rebound) odziva.

Perindopril zmanjša hipertrofijo levega prekata.

Dokazali so, da ima perindopril pri človeku vazodilatatorne učinke. Izboljšuje elastičnost velikih arterij, pri malih arterijah pa zmanjšuje razmerje med medijo in svetlino.

Dodatno zdravljenje s tiazidnim diuretikom povzroča sinergistično seštevanje učinkov. Kombinacija zaviralca angiotenzinske konvertaze in tiazidnega diuretika pa tudi zmanjšuje tveganje za hipokaliemijo, ki jo običajno povzroči zdravljenje z diuretiki.

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

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo. Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne. Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Srčno popuščanje

Zdravilo Perindopril Teva zmanjšuje srčno delo z zmanjšanjem predobremenitve (preload) in sistoličnega bremena (afterload) srca.

Študije, ki so jih izvedli pri bolnikih s srčnim popuščanjem, so pokazale:

- zmanjšan polnitveni tlak v levem in desnem prekatu,
- zmanjšan skupni periferni žilni upor,
- povečan minutni volumen srca in izboljššan srčni indeks.

V primerjalnih študijah pri bolnikih z blagim do zmernim srčnim popuščanjem prvo dajanje zdravila Perindopril Teva v odmerku 2 mg ni bilo povezano s kakršnim koli pomembnim znižanjem krvnega tlaka, v primerjavi s placebom.

Bolniki s stabilno boleznijo koronarnih arterij

Študija EUROPA je bila multicentrična, mednarodna, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana klinična študija, ki je trajala 4 leta.

Dvanajst tisoč dvesto osemnajst (12.218) bolnikov, starejših od 18 let, so naključno razporedili v dve skupini, ki sta prejemale perindopril, v odmerku 8 mg (n=6110) ali placebo (n=6108).

Poskusne osebe so imele znake bolezni koronarnih arterij brez kliničnih znakov srčnega popuščanja. 90 % bolnikov je v preteklosti doživelo miokardni infarkt in/ali revaskularizacijo koronarnih arterij. Večina bolnikov je dobila zdravila, ki so jih preučevali v študiji, poleg običajnega zdravljenja, ki vključuje zaviralce agregacije trombocitov, zdravila za zniževanje maščob v krvi in zaviralce beta receptorjev.

Kot glavno merilo učinkovitosti so upoštevali umrljivost zaradi srčno-žilnih vzrokov, neusodni miokardni infarkt in/ali srčni zastoj z uspešno reanimacijo. Zdravljenje s perindoprilom v odmerku 8 mg enkrat na dan je povzročilo pomembno absolutno znižanje primarnega izida za 1,9 % (relativno zmanjšanje tveganja za 20 %, 95 % CI [9,4; 28,61 – p < 0,001).

Pri bolnikih z miokardnim infarktom in/ali revaskularizacijo koronarnih arterij v anamnezi so v primerjavi s placebom opazili absolutno zmanjšanje primarnega izida za 2,2 %, kar ustreza relativnemu zmanjšanju tveganja za 22,4 % (95 % CI [12,0; 31,61 – p < 0,001).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost perindoprila pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. V odprti, neprimerjalni klinični študiji, kjer je bilo vključenih 62 otrok z arterijsko hipertenzijo, starih od 2 do 15 let, s hitrostjo glomerulne filtracije > 30 ml/min/1,73 m², so bolniki prejemale 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 novoodkritih bolnikih.

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem jemanju se perindopril hitro absorbira in v 1 uri doseže maksimalno koncentracijo. Biološka uporabnost je 65 do 70 %.

Približno 20 % celotne količine absorbiranega perindoprila se pretvori v aktivni metabolit, perindoprilat. Poleg aktivnega perindoprilata, tvori perindopril še pet metabolitov, ki so vsi neaktivni.

Razpolovna doba perindoprila v plazmi znaša 1 uro. Perindoprilat doseže maksimalno koncentracijo v plazmi v 3 do 4 urah.

Ker uživanje hrane zmanjša pretvorbo v perindoprilat, zaradi česar se zmanjša tudi biološka uporabnost, je potrebno zdravilo Perindopril Teva jemati peroralno v enkratnem dnevnem odmerku, in sicer zjutraj pred obrokom.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve nevezanega perindoprilata znaša približno 0,2 l/kg. Vežava na beljakovine je šibka (vežava perindoprilata na encim angiotenzinsko konvertazo je manjša od 30 %), vendar je odvisna od koncentracije.

Izločanje

Perindoprilat se izloča z urinom, razpolovna doba nevezane frakcije pa znaša približno 3 do 5 ur. Posledica disociacije perindoprilata, vezanega na encim angiotenzinsko konvertazo je »učinkovita« razpolovna doba izločanja, ki znaša 25 ur, ravnovesno stanje pa je doseženo v 4 dneh.

Pri ponavljajočih odmerkih niso opazili kopičenja perindoprila.

Posebne skupine bolnikov

Izločanje perindoprilata je zmanjšano pri starejših bolnikih in tudi pri bolnikih s srčnim popuščanjem ali ledvično odpovedjo. Pri oslavljenem ledvičnem delovanju je zaželeno prilagajanje odmerka glede na stopnjo prizadetosti (očistek kreatinina).

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah kronične peroralne toksičnosti (pri podganah in opicah), so bila tarčni organ ledvica, na katerih so se pojavile reverzibilne okvare.

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

Študije toksičnega vpliva na razmnoževanje (pri podganah, miših, kuncih in opicah) niso pokazale nobenih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar pa se je pri skupini zaviralcev angiotenzinske konvertaze pokazalo, da povzročijo neželene učinke na pozni razvoj plodu, ki so povzročili plodovo smrt ali prirojene okvare pri glodavcih in kuncih: opazili so ledvične lezije in povečano umrljivost ob rojstvu in po njem.

V dolgoročnih študijah pri podganah in miših niso opazili kancerogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza (E460)
laktoza
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E572)
koruzni škrob

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

PVC/VMCH prekrita aluminijasta folija:

36 mesecev

Po prvem odprtju zaščitne folije:

30 dni

Aluminij-aluminij pretisni omot:

24 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

PVC/VMCH prekrita aluminijasta folija:

Pretisni omot shranjujte v zaščitni foliji v škatli za zagotovitev zaščite pred vlago.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Uporabite v 30 dneh po odprtju.

Aluminij-aluminij pretisni omot:

Pretisni omot shranjujte v škatli za zagotovitev zaščite pred vlago.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Perindopril Teva tablete je pakirano v prozorni, brezbarvni PVC/VMCH embalaži, ki je prekrita z aluminijasto folijo.

Pretisni omot je nato zapakiran v aluminijaste zaščitne vrečke, ki vsebujejo vsebnik s silikagelom (sušilno sredstvo). Zaprte vrečke so pakirane v škatle.

Zdravilo Perindopril Teva tablete je pakirano tudi v aluminij-aluminij pretisni omot.

Zdravilo Perindopril Teva tablete je na voljo v pakiranjih po 14, 15, 30, 60, 90 in 120 tablet v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nizozemska

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

H/08/01243/001-018

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

Datum prve odobritve: 24. 11. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 12. 03. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.07.2019