

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Perindopril Pfizer 4 mg tablete

Perindopril Pfizer 8 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Perindopril Pfizer 4 mg tablete:

Ena tableta vsebuje 4 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 3,338 mg perindoprila.

Pomožne snovi: 59,330 mg laktoze/tableto

Perindopril Pfizer 8 mg tablete:

Ena tableta vsebuje 8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 6,676 mg perindoprila.

Pomožne snovi: 118,660 mg laktoze/tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

Perindopril Pfizer 4 mg tablete:

Belo do skoraj belo obarvane neobložene tablete v obliki kapsule, z oznako »D« na eni strani ter »5« in »8« na vsaki strani razdelilne zareze na drugi strani. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

Perindopril Pfizer 8 mg tablete:

Belo do skoraj belo obarvane neobložene tablete v obliki kapsule, z oznako »D« na eni strani ter »5« in »9« na vsaki strani razdelilne zareze na drugi strani. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija

Zdravljenje hipertenzije

Srčno popuščanje [samo za Perindopril Pfizer 4 mg]

Zdravljenje simptomatičnega srčnega popuščanja

Stabilna koronarna arterijska bolezen

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

peroralna uporaba

Odmerjanje

Zdravilo Perindopril Pfizer je priporočljivo jemati enkrat na dan zjutraj pred obrokom z ustrezno količino tekočine (npr. vode).

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

Hipertenzija

Zdravilo Perindopril Pfizer lahko uporabljate v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi skupinami zdravil za antihipertenzivno zdravljenje.

Priporočeni začetni odmerek je po 4 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 krvni tlak po prvem odmerku preveč zniža. Zanje sta priporočena začetni odmerek 2 mg in uvedba zdravljenja pod zdravniškim nadzorom.

Po enem mesecu zdravljenja lahko odmerek povečate na 8 mg enkrat na dan. Ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Perindopril Pfizer se lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Verjetnejša je pri bolnikih, ki sočasno jemljejo diuretike. Priporočljiva je previdnost, saj imajo lahko tovrstni bolniki hipovolemijo in/ali pomanjkanje soli.

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

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

Starejšim bolnikom uvedite zdravljenje z odmerkom 2 mg, ki ga lahko postopoma povečujete na 4 mg po enem mesecu in nato na 8 mg, če je potrebno, odvisno od delovanja ledvic (glejte spodnjo preglednico).

Simptomatično srčno popuščanje [samo za Perindopril Pfizer 4 mg]

Perindopril je priporočljivo uvajati pod strogim zdravniškim nadzorom in v priporočenem začetnem odmerku 2 mg zjutraj, in sicer običajno ob diuretikumu, ki ne zadržuje kalija, digoksinu in/ali antagonistu receptorjev beta. Ta odmerek lahko po dveh tednih povečate na 4 mg enkrat na dan, če bolnik to prenaša. Prilagajanje odmerka mora temeljiti na kliničnem odzivu posameznega bolnika.

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem in pri drugih zelo rizičnih skupinah (ledvično popuščanje in nagnjenost k motnjam ravnovesja elektrolitov, sočasno jemanje diuretikov in/ali vazodilatatorjev) mora uvedba zdravljenja potekati pod strogim zdravniškim nadzorom (glejte poglavje 4.4).

Bolnikom, ki jih spremlja veliko tveganje za simptomatično hipotenzijo, npr. bolnikom z izgubo soli s hiponatremijo ali brez nje, bolnikom s hipovolemijo ali tistim, ki intenzivno jemljejo diuretike, morate tovrstna stanja odpraviti pred uvedbo perindoprila, če je mogoče. Pozorno morate spremljati krvni tlak, delovanje ledvic in raven kalija v serumu že pred zdravljenjem s perindoprilom in med njim (glejte poglavje 4.4).

Stabilna koronarna arterijska bolezen

Bolnikom uvedite perindopril v odmerku 4 mg enkrat na dan za dva tedna, nato odmerek povečajte na 8 mg enkrat na dan, odvisno od delovanja ledvic in če bolniki odmerek 4 mg dobro prenašajo. Starejši bolniki naj jemljejo odmerek 2 mg enkrat na dan en teden, nato 4 mg enkrat na dan naslednji teden, potem pa odmerek povečajte do 8 mg enkrat na dan, odvisno od delovanja ledvic (glejte preglednico 1

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem). Odmerek povečajte le, če bolnik prejšnji nižji odmerek dobro prenaša.

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic

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

Preglednica 1. Prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic

Očistek kreatinina (Cl_{CR})	Priporočeni odmerek
$Cl_{CR} \geq 60$ ml/min (1 ml/s)	4 mg na dan
30 ml/min (0,5 ml/s) < Cl_{CR} < 60 ml/min (1 ml/s)	2 mg na dan
15 ml/min (0,25 ml/s) < Cl_{CR} < 30 ml/min (0,5 ml/s)	2 mg vsak drug dan
bolniki na hemodializi*, $Cl_{CR} < 15$ ml/min (0,25 ml/s) 2 mg na dan dialize	
* Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min (1,17 ml/s). Bolniki na hemodializi naj odmerek vzamejo po dializi.	

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvaro jeter

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

Otroci in mladostniki (mlajši od 18 let)

Učinkovitosti in varnosti uporabe zdravila pri otrocih in mladostnikih niso ugotavljali. Uporaba zdravila pri njih torej ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za perindopril, katero od pomožnih snovi ali katerikoli drug zaviralec ACE.
- Angioedem v anamnezi, povezan s predhodnim zdravljenjem z zaviralci ACE.
- Dedni ali idiopatični angioedem.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Stabilna koronarna arterijska bolezen

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

Hipotenzija

Zaviralci ACE lahko povzročijo padec krvnega tlaka. 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 bolnikih s hudo od renina odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Opažali so jo pri bolnikih s simptomatičnim srčnim popuščanjem s sočasno ledvično insuficienco ali brez nje. Verjetnejša je pri bolnikih, ki imajo hujše stopnje srčnega popuščanja, ki se odražajo v jemanju velikih odmerkov diuretikov zanke, ali pri tistih s hiponatriemijo ali s funkcijsko okvaro ledvic. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za simptomatično hipotenzijo morate uvedbo zdravljenja in prilagajanje odmerka pazljivo nadzorovati (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Podobni pomisleki veljajo za bolnike z ishemično boleznijo srca ali možganskožilnimi boleznimi, pri katerih bi lahko preveliko znižanje krvnega tlaka povzročilo miokardni infarkt ali možganskožilni insult.

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

Pri nekaterih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, lahko zdravilo Perindopril Pfizer dodatno zniža sistemski krvni tlak. Učinek je pričakovan in običajno ni razlog za prekinitve zdravljenja. Če hipotenzija postane simptomatska, je lahko potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitve zdravljenja z zdravilom Perindopril Pfizer.

Bolniki z zožitvijo aorte in mitralne zaklopke ter hipertrofično kardiomiopatijo

Kot velja tudi za druge zaviralce ACE, morate biti previdni pri predpisovanju zdravila Perindopril Pfizer bolnikom z zožitvijo mitralne zaklopke in zaporo v iztočnem delu levega prekata, na primer z zožitvijo aorte ali hipertrofično kardiomiopatijo.

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min (1 ml/s)) morate začetni odmerek perindoprila prilagajati glede na bolnikov očistek kreatinina (glejte poglavje 4.2) in nato kot funkcijo bolnikovega odziva na zdravljenje. Rutinsko spremljanje ravni kalija in kreatinina je del običajne medicinske prakse pri tovrstnih bolnikih (glejte poglavje 4.8).

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

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije v solitarno ledvico, ki so jemali zaviralce 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 okvaro ledvic. Če imajo bolniki tudi renovaskularno hipertenzijo, jih spremlja povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično popuščanje. Tovrstnim bolnikom je treba zdravljenje uvajati pod strogim zdravniškim nadzorom z majhnimi odmerki in s pazljivim titriranjem odmerka. Ker lahko zdravljenje z diuretiki navedena stanja poslabša, jih morate ukiniti in 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 jemali sočasno z diuretikom. Ta vpliv je verjetnejši pri bolnikih, ki že imajo okvaro ledvic. Včasih je treba zmanjšati odmerek ali ukiniti diuretik in/ali perindopril.

Bolniki na hemodializi

Pri bolnikih, ki so prestajali dializo z visokopretočnimi membranami in sočasno jemali zaviralce ACE, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri tovrstnih bolnikih premislite o uporabi druge vrste dializnih membran ali antihipertenzivu iz druge skupine.

Bolniki s presaditvijo ledvic

Pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvic ni izkušenj z uporabo perindoprila.

Preobčutljivost in 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 morate perindopril takoj ukiniti in bolnika ustrezno spremljati, kar nadaljujete do popolnega izginotja simptomov. Pri bolnikih, pri katerih je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, so težave večinoma minile brez zdravljenja, čeprav so jim pri lajšanju simptomov pomagali antihistaminiki.

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 obsega dajanje adrenalina in/ali ohranjanje odprtih dihalnih poti. Bolnik mora ostati pod strogim zdravniškim nadzorom do popolnega in trajnega izginotja simptomov.

Bolnike z angiodemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE, lahko spremlja povečano tveganje za angioedem ob jemanju zaviralca ACE (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so redko opažali angioedem črevesa. Bolniki so tožili o trebušnih bolečinah (s slabostjo in 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, morate pri diferencialni diagnozi upoštevati angioedem črevesa.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL)

Bolniki, ki so jemali zaviralce ACE med aferezo lipoproteinov majhne gostote 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 nenamerni ponovni izpostavljenosti spet pojavile.

Jetrna odpoved

V redkih primerih so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se je začel s holestatično zlatenico in napredoval v fulminantno jetrno nekrozo ter (včasih) smrt. Mehanizma tega sindroma ne poznamo. Če se pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE, pojavi zlatenica ali izrazito povečanje vrednosti jetrnih encimov, jim morate ukiniti zaviralec ACE in jih ustrezno zdravniško spremljati (glejte poglavje 4.8).

Nevtropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, anemija

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji, agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih oteževalnih dejavnikov se nevtropenija pojavlja le redko. Izjemno previdni morate biti pri predpisovanju perindopriila bolnikom s kolagensko žilno boleznijo, imunosupresivnim zdravljenjem, ali če jemljejo alopurinol ali prokainamid, ali imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti ob že obstoječem poslabšanju delovanja ledvic. Pri nekaterih od njih so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če tovrstnim bolnikom predpisujete perindopril, je priporočljivo redno merjenje števila levkocitov; morate jim tudi naročiti, naj poročajo o vsakem znaku okužbe (npr. vneto grlo, 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 bolnikom črne rase kot bolnikom 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 upoštevajte 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, kot posledica kompenzacijskega sproščanja renina. Zdravljenje morate prekiniti en dan pred operacijo. Če se pojavi hipotenzija, ki jo najverjetneje povzroči opisani mehanizem, jo lahko odpravite s povečevanjem volumna.

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so opažali povečanje kalija v serumu. Dejavniki tveganja za hiperkaliemijo zajemajo ledvično insuficienco, poslabšanje delovanja ledvic, starost (> 70 let), sladkorno bolezen, vmesne dogodke – zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, presnovno acidozo, sočasno jemanje diuretikov, ki zadržujejo kalij (npr. spironolaktona, eplerenona, triamterena ali amilorida), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, in sočasno jemanje drugih zdravil, povezanih s povečanjem kalija v serumu (npr. heparina). Jemanje dodatkov kalija, diuretikov, ki zadržujejo kalij, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic privede do signifikantnega povečanja kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije, včasih s smrtnim izidom. Če menite, da je tovrstno sočasno jemanje ustrezno, morate biti pri predpisovanju previdni in pogosto meriti kalij v serumu (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s sladkorno boleznijo

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

Litij

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

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Kombinacija perindoprila in diuretikov, ki zadržujejo kalij, dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, na splošno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Laktoza

Zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki

Bolnikom, ki jemljejo diuretike, ali imajo hipovolemijo in/ali pomanjkanje soli, se lahko krvni tlak po uvedbi zaviralca ACE preveč zniža. Možnost hipotenzivnih učinkov lahko zmanjšate z ukinitvijo diuretika ali s povečanjem volumna ali vnosa soli še pred uvedbo zdravljenja z majhnimi in postopoma naraščajočimi odmerki perindoprila.

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, kalijeve dodatki ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Čeprav raven kalija v serumu običajno ostaja znotraj normalnega razpona, se lahko pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo perindopril, pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki zadržujejo kalij (na primer spironolaktone, triamteren ali amilorid), kalijeve dodatki ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko signifikantno zvišajo raven kalija v serumu. Kombinacija perindoprila z naštetimi zdravili torej ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je sočasno jemanje indicirano zaradi dokazane hipokaliemije, jih morate uporabljati previdno in pogosto meriti raven kalija v serumu.

Litij

Med sočasnim jemanjem litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu ter toksičnosti. Sočasno jemanje tiazidnih diuretikov lahko poveča tveganje za toksičnost litija in dodatno okrepi že sicer povečano tveganje za toksičnost litija ob zaviralcih ACE.

Jemanje perindoprila ob litiju ni priporočljivo, če je ta kombinacija vendarle potrebna, morate pozorno spremljati vrednost litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

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

Če bolniki jemljejo zaviralce ACE sočasno z nesteroidnimi antirevmatiki (npr. acetilsalicilno kislino v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralci COX-2 in neselektivni nesteroidnimi antirevmatiki), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasno jemanje zaviralcev ACE in nesteroidnih antirevmatikov lahko povzroči povečanje tveganja za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne odpovedi ledvic, in povišanje ravni kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic. Pri sočasnem predpisovanju morate biti previdni, zlasti pri starejših bolnikih. Bolnikom morate dajati zadosti tekočine in razmisliti o spremljanju delovanja ledvic, na začetku sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

Antihipertenzivi in vazodilatatorji

Sočasno jemanje teh zdravil lahko poveča hipotenzivni učinek perindoprila. Sočasno jemanje z nitroglicerinom in preostalimi nitrati ali vazodilatatorji lahko dodatno zniža krvni tlak.

Antidiabetiki

Epidemiološke študije so pokazale, da lahko sočasno jemanje zaviralcev ACE in antidiabetikov (insulinov, peroralnih hipoglikemikov) poveča zniževanje glukoze v krvi, s tveganjem za hipoglikemijo. Takšen pojav je verjetnejši v prvih tednih njihovega sočasnega jemanja in pri bolnikih z okvaro ledvic.

Acetilsalicilna kislina, trombolitiki, antagonisti receptorjev beta, nitrati

Perindopril lahko uporabljate sočasno z acetilsalicilno kislino (kot trombolitikom), trombolitiki, antagonisti receptorjev beta in/ali nitrati.

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 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 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 informacij glede uporabe perindopрила med dojenjem ni na voljo, njegova uporaba med dojenjem ni priporočljiva. Zaželena so alternativna antihipertenzivna zdravljenja z boljše uveljavljenim varnostnim profilom, zlasti med dojenjem novorojenčka ali nedonošenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Perindopril Pfizer nima neposrednega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, vendar se lahko pri nekaterih bolnikih zlasti ob začetku zdravljenja ali v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili pojavijo individualne reakcije, ki so povezane z nizkim krvnim tlakom.

Posledica tega je lahko zmanjšana sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji.

4.8 Neželene učinki

Med zdravljenjem s perindoprilom so opazili naslednje neželene učinke in jih razvrstili po navedenih stopnjah pogostnosti.

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

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redko so opazili znižanje ravni hemoglobina in hematokrita, trombocitopenijo, levkopenijo ali nevtropenijo ter primere agranulocitoze ali pancitopenije. Pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G-6PDH) so zelo redko poročali o hemolitični anemiji (glejte poglavje 4.4).

Presnovne in prehranske motnje

Neznana pogostnost: hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

Psihiatrične motnje

Občasni: motnje razpoloženja ali spanja

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, omotica, vrtoglavica, parestezije

Zelo redki: zmedenost

Očesne bolezni

Pogosti: motnje vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Pogosti: tinitus

Srčne bolezni:

Zelo redki: aritmije, angina pectoris in miokardni infarkt, verjetno kot posledica prekomerne hipotenzije pri bolnikih iz zelo rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4)

Žilne bolezni

Pogosti: hipotenzija in z njo povezani učinki

Zelo redki: možganska kap, verjetno kot posledica prekomerne hipotenzije pri bolnikih iz zelo rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4)

Neznana pogostnost: vaskulitis

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogosti: kašelj, dispneja

Občasni: bronhospazem

Zelo redki: eozinofilna pljučnica, rinitis

Bolezni prebavil

Pogosti: slabost, bruhanje, trebušne bolečine, disgevizija, dispepsija, diareja, zaprtje.

Občasni: suha usta

Zelo redki: pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

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

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: izpuščaji, srbenje

Občasni: angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika ter glotisa in/ali grla, koprivnica (glejte poglavje 4.4)

Zelo redki: multififormni eritem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mišični krči

Bolezni ledvic in sečil

Občasni: ledvična insuficienca

Zelo redki: akutna odpoved ledvic

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: impotenca

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: astenija

Občasni: potenje

Preiskave

Lahko pride do povišanja ravni sečnine v krvi in kreatinina v plazmi ter hiperkaliemije, ki je reverzibilna po prekinitvi zdravljenja, zlasti pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem, hudim srčnim popuščanjem in renovaskularno hipertenzijo. Redko so poročali o povišanju ravni jetrnih encimov in bilirubina v serumu.

Klinična preskušanja

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 drugih neželenih učinkov: 6,0 % (n = 366) proti 2,1 % (n = 129).

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOST

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila
Oznaka ATC: C09AA04

Perindopril je zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE), encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II. Angiotenzinska konvertaza ali kinaza je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktor angiotenzin II, pa tudi razgradnjo vazodilatatorja bradikininina v neaktiven heptapeptid. Zaviranje angiotenzinske konvertaze povzroči znižanje ravni angiotenzina II v plazmi, s čimer poveča aktivnost renina v plazmi (z zaviranjem negativnega povratnega učinka sproščanja renina) in zmanjšuje izločanje aldosterona. Ker angiotenzinska konvertaza inaktivira bradikinin, njeno zaviranje privede tudi do povečane aktivnosti kalikreinsko-kininskega sistema v krvnem obtoku in lokalno (in s tem tudi do aktivacije prostaglandinskega sistema). Možno je, da ta mehanizem prispeva k antihipertenzivnemu učinku zaviralcev ACE in da je delno odgovoren za nekatere njihove neželene učinke, na primer kašelj.

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

Hipertenzija

Perindopril učinkuje na vse stopnje hipertenzije: blago, zmerno in hudo. Znižata se tako sistolični kot diastolični krvni tlak, leže in stojе.

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

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

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

Znižanje krvnega tlaka nastopi hitro. Bolniki, ki se odzivajo, dosežejo normalizacijo v enem mesecu in jo ohranjajo brez pojavnosti tahifilaksije.

Po ukinitvi zdravila ne nastopijo povratni učinki.
Perindopril zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Dokazali so, da perindopril pri človeku deluje vazodilatacijsko. Izboljšuje prožnost velikih arterij in zmanjšuje razmerje med medijo in svetlino v malih arterijah.

Pri dodatnem zdravljenju s tiazidnim diuretikom se učinka zdravil sinergistično seštevata. Kombinacija zaviralca ACE in tiazidnega diuretika tudi zmanjšuje tveganje hipokaliemije kot posledice zdravljenja z diuretiki.

Srčno popuščanje [samo za Perindopril Pfizer 4 mg]

Zdravilo Perindopril Pfizer 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 mg odmerek perindoprila pri bolnikih z blagim do zmernim srčnim popuščanjem ni signifikantno znižal krvnega tlaka v primerjavi s placebom.

Bolniki s stabilno koronarno arterijsko boleznijo

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

Naključno so razvrstili dvanajst tisoč dvesto osemnajst (12218) bolnikov, starejših od 18 let, ki so prejeli perindopril v odmerku po 8 mg (n = 6110) ali placebo (n = 6108).

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

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

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

Poglavitno merilo učinkovitosti je bila sestavljeni rezultat s srčnožilno umrljivostjo, miokardnim infarktom brez smrtnega izida in/ali srčnim zastojem z uspešnim oživljanjem. Zdravljenje s perindoprilom v odmerku 8 mg enkrat na dan je signifikantno absolutno zmanjšalo primarni opazovani dogodek za 1,9 % (zmanjšanje relativnega tveganja za 20 %, 95 % interval zaupanja [9,4 do 28,6], $p < 0,001$). Pri bolnikih z miokardnim infarktom in/ali revaskularizacijo v anamnezi so opazili absolutno zmanjšanje za 2,2 %, kar ustreza 22,4 % zmanjšanju relativnega tveganja za primarni opazovani dogodek (95 % interval zaupanja [12,0 do 31,6], $p < 0,001$) v primerjavi s placebom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralnem jemanju se perindopril absorbira hitro in doseže največjo 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 perindopрила in izpostavljenostjo v plazmi.

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

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

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

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

Kinetika perindopрила je spremenjena pri bolnikih s cirozo: pri njih se jetrni očistek osnovne molekule zmanjša za polovico. Ker se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah peroralne toksičnosti ponavljajočih odmerkov pri podganah ter opicah so bile tarčni organ ledvice, kjer so opazili reverzibilne poškodbe.

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

Študije toksičnih učinkov na sposobnost razmnoževanja pri podganah, miših, kuncih in opicah niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar so za razred zaviralcev ACE dokazali, da povzročajo neželene učinke na poznejši razvoj plodu, kar privede do njegovega odmrtja ali prirojenih napak pri glodavcih in kuncih: opažali so poškodbe ledvic in povečana obporodni ter poporodni pogin.

V dolgotrajnih študijah pri podganah in miših niso opažali nikakršne kancerogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodna laktoza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti
Po prvem odprtju aluminjske vrečke s pretisnimi omoti: 60 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete Perindopril Pfizer 4 mg in Perindopril Pfizer 8 mg so pakirane v pretisnem omotu iz PVC, PVDC in aluminija.

Pretisni omoti so pakirani v vrečko iz troslojne aluminijske folije, skupaj z eno vrečko silikagela (sušilno sredstvo). Zaprta vrečka je pakirana v kartonski škatli.

Velikosti pakiranj: 10 [samo za Perindopril Pfizer 4 mg], 28, 30, 56, 60, 84, 90, 112 in 120 tablet
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg

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

5363-I-94/11 (4 mg)

5363-I-95/11 (8 mg)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

12.1.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27.10.2011