

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Perindopril erbumine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI |

1. IME ZDRAVILA

Perineva 8 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 120,8 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete so bele do skoraj bele barve, okrogle (premer 12 mm), rahlo izbočene, z razdelilno zarezo na eni strani in s prireznimi robovi. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija:

Zdravljenje hipertenzije.

Stabilna koronarna arterijska bolezen:

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje je treba prilagoditi posameznemu bolniku glede na njegovo stanje (glejte poglavje 4.4) in odziv na zdravljenje.

Hipertenzija

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

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

Pri bolnikih z močno aktiviranim reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskim sistemom (še posebej pri renovaskularni hipertenziji, pomanjkanju soli in/ali vode v telesu, srčnem popuščanju ali hudi hipertenziji) se lahko po začetnem odmerku pojavi čezmerno znižanje krvnega tlaka. Priporočeni začetni odmerek perindopriila za te bolnike je 2 mg, zdravljenje je treba začeti pod zdravniškim nadzorom.

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

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Perindopril erbumine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI |

Ob uvedbi zdravljenja s perindoprilom lahko nastopi simptomatska hipotenzija, to je verjetneje pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diuretiki.

Potrebna je previdnost, ker se pri teh bolnikih lahko pojavi pomanjkanje tekočine in/ali soli v telesu. Če je le mogoče, naj bolnik preneha jemati diuretik 2 do 3 dni pred uvedbo perindoprila (glejte poglavje 4.4).

Za hipertenzivne bolnike, ki pred začetkom zdravljenja s perindoprilom niso mogli nehati jemati diuretika, je začetni odmerek 2 mg enkrat na dan. Spremljati moramo ledvično delovanje in koncentracijo kalija v serumu. Nadaljnje odmerjanje perindoprila uravnavamo glede na višino krvnega tlaka. Če je potrebno, nadaljujemo zdravljenje z diuretikom.

Zdravljenje starejših bolnikov začnemo z 2-miligramskim odmerkom, ki ga po enem mesecu zdravljenja lahko postopoma povečamo na 4 mg in nato, če je potrebno, na 8 mg enkrat na dan. Odmerjanje perindoprila pri starejših bolnikih je treba prilagoditi njihovem ledvičnemu delovanju (glejte tabelo).

Stabilna koronarna arterijska bolezen

Zdravljenje s perindoprilom začnemo s 4-miligramskim odmerkom enkrat na dan, ki ga po dveh tednih zdravljenja lahko povečamo na 8 mg enkrat na dan. Povečanje odmerka je odvisno od ledvičnega delovanja in dobrega prenašanja 4-miligramskega odmerka.

Zdravljenje starejših bolnikov začnemo z 2-miligramskim odmerkom enkrat na dan, ki ga po enem tednu povečamo na 4 mg enkrat na dan, in nato na 8 mg enkrat na dan, odvisno od ledvične funkcije (glejte tabelo 1 "Prilaganje odmerka pri ledvični okvari"). Odmerek smemo povečati le ob dobrem prenašanju predhodnega nižjega odmerka.

Bolniki z ledvično okvaro

Bolnikom z ledvično okvaro je treba odmerek perindoprila prilagoditi glede na očistek kreatinina, kot je razvidno iz tabele 1:

Tabela 1: Prilaganje odmerka pri ledvični okvari.

| Očistek kreatinina (ml/min) | Priporočeni odmerek |
|---|---------------------|
| $Cl_{Cr} \geq 60$ | 4 mg/dan |
| $30 < Cl_{Cr} < 60$ | 2 mg/dan |
| $15 < Cl_{Cr} < 30$ | 2 mg vsak drug dan |
| Bolniki na hemodializi*, $Cl_{Cr} < 15$ | 2 mg na dan dialize |

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

Bolniki z okvarjenim jetrnim delovanjem

Bolnikom z okvarjenim jetrnim delovanjem ni treba prilagajati odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Učinkovitosti in varnosti zdravila Perineva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še niso ugotovili.

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Uporaba zdravila pri otrocih in mladostnikih zato ni priporočljiva.

Način uporabe

peroralna uporaba

Priporočljivo je jemanje perindoprila enkrat na dan, zjutraj, pred jedjo.

4.3 Kontraindikacije

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Perindopril erbumine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI |

- Preobčutljivost na učinkovino, katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali druge zaviralce angiotenzinske konvertaze;
- Angioedem po jemanju drugih zaviralcev angiotenzinske konvertaze v anamnezi (glejte poglavje 4.4);
- Prirojeni ali idiopatični angioedem;
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6);
- Sočasna uporaba zdravila Perineva in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1);
- Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Zdravila Perineva 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);
- Ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabito površino (glejte poglavje 4.5);
- Signifikantna obojestranska stenoza ledvične arterije ali stenoza ledvične arterije ene same delujoče ledvice (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Stabilna koronarna arterijska bolezen:

Če v prvem mesecu zdravljenja s perindoprilom pride do epizode nestabilne angine pectoris (hujše ali ne), je potrebno pred nadaljevanjem zdravljenja pazljivo oceniti razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja.

Hipotenzija:

Zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko povzročijo padec krvnega tlaka. Simptomatska hipotenzija se pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo pojavi redko. Bolj verjetna je pri bolnikih, ki so v stanju hipovolemije zaradi zdravljenja z diuretiki, omejitve soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja, ali ki imajo hudo reninsko odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem s pridruženno okvaro ledvičnega delovanja ali brez so opazili simptomatsko hipotenzijo. Pogosteje se pojavi pri bolnikih s hujšim srčnim popuščanjem, ki jemljejo velike odmerke diuretikov zanke, s hiponatremijo ali ledvično okvaro. Bolnike s povečanim tveganjem za simptomatsko hipotenzijo je treba nadzorovati na začetku zdravljenja, pa tudi pri spreminjanju odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Enako je treba nadzorovati tudi bolnike z ishemično srčno ali možgansko-žilno boleznijo. Preveliko znižanje krvnega tlaka pri teh bolnikih lahko povzroči srčni infarkt ali možgansko kap.

V primeru hipotenzije je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in mu po potrebi dati intravensko infuzijo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Prehodna hipotenzija ni kontraindikacija za nadaljnje odmerjanje, ki običajno poteka brez težav po uravnavi tlaka in povečanju volumna plazme.

Pri nekaterih bolnikih z zastojnim srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, se med zdravljenjem s perindoprilom lahko pojavi dodatno znižanje krvnega tlaka. Ta učinek je pričakovan in večinoma zaradi njega zdravljenja ni treba prekiniti. Če postane hipotenzija simptomatska, je treba zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje s perindoprilom.

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

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev 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, blokatorjev 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.

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Perindopril erbumine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI |

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

Zožitev aortne ali mitralne zaklopke, hipertrofična kardiomiopatija:

Tako kot vse zaviralce angiotenzinske konvertaze je treba tudi perindopril uporabljati posebej previdno pri bolnikih z zožitvijo mitralne zaklopke in z zaporo v iztoku iz levega prekata (zožitev aortne zaklopke ali hipertrofična kardiomiopatija).

Okvarjeno ledvično delovanje:

Bolnikom z okvarjenim ledvičnim delovanjem (očistek kreatinina < 60 ml/min) je treba začetni odmerek perindoprila prilagoditi očistku kreatinina (glejte poglavje 4.2) in šele nato odzivu na zdravljenje. Redno je treba spremljati koncentracije kreatinina in kalija v serumu (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem lahko hipotenzija na začetku zdravljenja povzroči dodatno okvaro ledvičnega delovanja. Poročali so o običajno reverzibilni akutni ledvični odpovedi pri teh bolnikih.

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije v solitarno ledvico, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, so po prekinitvi zdravljenja ugotavljali večinoma reverzibilno povečanje serumskih vrednosti sečnine in kreatinina. Povečanje serumskih vrednosti sečnine in kreatinina je pogostejše pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem. Pri bolnikih, ki imajo tudi renovaskularno hipertenzijo, se poveča tveganje za pojav hude hipotenzije in ledvične odpovedi. Zdravljenje takih bolnikov začnemo pod strogim zdravniškim nadzorom, z majhnimi odmerki in s previdno titracijo odmerka. Zdravljenje z diuretiki lahko dodatno poslabša zgoraj navedena stanja, zato ga je treba v prvih tednih zdravljenja s perindoprilom prekiniti in spremljati delovanje ledvic.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez očitne predhodne ledvične bolezni sta se večinoma malo in prehodno povečali serumski vrednosti sečnine in kreatinina, še posebej kadar so jemali perindopril hkrati z diuretikom. To se lahko pogosteje pojavi pri bolnikih s predhodno ledvično boleznijo. V tem primeru je treba zmanjšati odmerek perindoprila in/ali diuretika ali prekiniti zdravljenje z enim ali drugim oziroma z obema.

Bolniki na hemodializi:

Poročali so o anafilaktoidnih reakcijah pri bolnikih na dializi z visokoprepustnimi membranami, ki so sočasno jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze. Pri takih bolnikih je treba uporabiti drugačno dializno membrano ali antihipertenzivno zdravilo druge skupine.

Presaditev ledvic:

Pri zdravljenju bolnikov, ki so jim pred kratkim presadili ledvico, ni izkušenj z uporabo perindoprila.

Preobčutljivost/angioedem:

O angioedemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika ter glotisa in/ali grla so redko poročali pri bolnikih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, vključno s perindoprilom (glejte poglavje 4.8). To se lahko zgodi kadarkoli med zdravljenjem. Če se pojavi angioedem, zdravljenje takoj prekinemo in bolnikovo stanje nadzorujemo, 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 odpravljanju simptomov kot koristni izkazali antihistaminiki.

Angioedem grla je lahko smrten. Angioedem jezika, glotisa ali grla, ki lahko povzroči zaporo dihalnih poti, je treba takoj zdraviti. Zdravljenje lahko vključuje adrenalin in/ali vzdrževanje prehodnosti dihalnih poti. Bolnika nadzorujemo, dokler vsi simptomi dokončno ne izginejo.

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Perindopril erbumine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI |

Pri bolnikih z angioedemom, ki ni povezan z uporabo zaviralcev angiotenzinske konvertaze, v anamnezi, obstaja večje tveganje za pojav angioedema med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze (glejte poglavje 4.3).

O intestinalnem angioedemu so redko poročali pri bolnikih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze. Ti bolniki so imeli bolečine v trebuhu (s slabostjo in bruhanjem ali brez); v nekaterih primerih tudi ni bilo predhodnega obraznega angioedema in imeli so normalne ravni esteraze C-1. Angioedem so diagnosticirali s postopki kot sta abdominalna CT in ultrazvok ali med kirurškim posegom, simptomi pa so po prekinitvi zdravljenja izginili. Intestinalni angioedem je treba upoštevati v diferencialni diagnostiki pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce angiotenzinske konvertaze in poročajo o bolečinah v trebuhu.

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 perindopriila. 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, z zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko poveča tveganje za angioedem (npr. otekanje dihalnih poti ali jezika, z ali brez motenj dihanja) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL):

Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce angiotenzinske konvertaze se redko lahko med zdravljenjem z aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstranovim sulfatom pojavijo življenjsko nevarne anafilaktoidne reakcije. Izognemo se jim tako, da pred vsako aferezo začasno ukinitvijo zaviralec angiotenzinske konvertaze.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo:

Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce angiotenzinske konvertaze, se lahko med postopkom desenzibilizacije (npr. s strupom kožekrilcev) pojavijo anafilaktoidne reakcije. Z začasno ukinitvijo zaviralca angiotenzinske konvertaze pred vsako desenzibilizacijo se tem reakcijam lahko izognemo, vendar se ob ponovni nenamerni izpostavitvi ponovijo.

Okvarjeno jetrno delovanje:

Med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze se lahko pojavi sindrom, ki se začne s holestatsko zlatenico in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo in (včasih) smrt. Mehanizem tega sindroma ni dokončno pojasnjen. Če se med zdravljenjem z zaviralcem angiotenzinske konvertaze pojavi zlatenica ali izrazito povečana aktivnost jetrnih encimov, je treba zdravljenje takoj prekiniti in bolnika ustrezno obravnavati (glejte poglavje 4.8).

Nevtropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija:

Poročali so o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji, ki so se pojavile med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih zapletov nevtropenijo redko opazimo. Perindopril je treba izredno previdno dati bolnikom s kolagensko žilno boleznijo, med sočasnimi imunosupresivnim zdravljenjem, zdravljenjem z alopurinolom ali s prokainamidom ali pri kombinaciji teh otežujočih dejavnikov, zlasti če že imajo obstoječo okvaro ledvičnega delovanja. Pri nekaterih bolnikih so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če perindopril uporabljate pri teh bolnikih, se priporoča redno spremljanje števila levkocitov. Bolnike je treba poučiti, naj zdravniku sporočijo pojav kateregakoli znaka okužbe, npr. vneto žrelo ali povišano telesno temperaturo.

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Perindopril erbumine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI |

Etnične razlike:

Zaviralci angiotenzinske konvertaze pogosteje povzročajo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras. Tako kot vsi zaviralci angiotenzinske konvertaze je lahko perindopril v zmanjševanju krvnega tlaka pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras, morda zaradi večje prevalence stanj z majhno koncentracijo renina pri črnski populaciji s hipertenzijo.

Kašelj:

Med zdravljenjem z zaviralci angiotenzinske konvertaze se lahko pojavi kašelj, ki je značilno neproduktiven, trdovraten, in ki po prenehanju zdravljenja mine. Kašelj, ki ga sproži zaviralec angiotenzinske konvertaze je treba upoštevati v diferencialni diagnozi kašlja.

Kirurgija/anestezija:

Perindopril lahko med večjimi kirurškimi posegi ali anestezijo s sredstvom, ki povzroča hipotenzijo, zaradi kompenzacijskega sproščanja renina zavre tvorbo angiotenzina II. Zdravljenje je treba prekiniti en dan pred operacijo. Če se pojavi hipotenzija, ki je posledica opisanega mehanizma, jo pozdravimo tako, da povečamo količino tekočine v obtoku.

Serumski kalij:

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znan. Tveganje za hiperkaliemijo je prisotno pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem, s slabšanjem ledvičnega delovanja, pri starejših bolnikih (> 70 let), bolnikih z nenadzorovano sladkorno boleznijo, bolnikih s sopojavi, še posebej dehidracijo, akutno srčno dekompenzacijo in metabolično acidozo; ali pri tistih, ki sočasno uporabljajo diuretike, ki zadržujejo kalij, dodatke kalija ali nadomestke soli, ki vsebujejo kalij; ali pri sočasnem zdravljenju z zdravili, ki lahko povzročijo porast kalija v serumu (npr. heparin, trimetoprim ali kotrimoksazol, imenovan tudi trimetoprim/sulfametoksazol in zlasti antagonisti aldosterona ali antagonisti angiotenzinskih receptorjev).

Hiperkaliemija lahko povzroči resne, včasih usodne aritmije. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, antagoniste angiotenzinskih receptorjev in zgoraj omenjena zdravila uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (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 sočasnega zdravljenja z zaviralcem angiotenzinske konvertaze skrbno spremljati koncentracijo krvnega sladkorja (glejte poglavje 4.5).

Litij:

Sočasnega jemanja litija in perindoprila na splošno ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, kalijevi nadomestki ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij:

Sočasno jemanje perindoprila in diuretikov, ki zadržujejo kalij, kalijevih dodatkov ali nadomestkov soli, na splošno ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5).

Primarni aldosteronizem

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

Laktoza:

Tablete Perineva vsebujejo laktozo (v obliki laktoze monohidrata). Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Perindopril erbumine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI |

Nosečnost:

Zdravljenja z zaviralci angiotenzinske konvertaze 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. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6)

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatki kliničnih 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).

Zdravila, ki povzročajo hiperkaliemijo

Nekatera zdravila ali terapevtski razredi lahko povečajo pojavnost hiperkaliemije: aliskiren, kalijeve soli, diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidni antirevmatiki (NSAID), heparini, imunosupresivna zdravila kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim, kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol). Kombinacija teh zdravil poveča tveganje za hiperkaliemijo.

Sočasna uporaba, ki je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3)

Aliskiren:

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

Ekstrakorporealna zdravljenja:

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

Sakubitril/valsartan:

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

Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4)

Aliskiren:

Pri bolnikih, ki nimajo sladkorne bolezni ali ledvične okvare, obstaja tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter povečano srčno-žilno obolevnost in umrljivost.

Sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina:

Pri bolnikih z ugotovljeno aterosklerozo, srčnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo z okvaro tarčnih organov so v literaturi poročali, da je bilo sočasno zdravljenje z zaviralcem ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina povezano z večjo pogostnostjo hipotenzije, sinkope, hiperkaliemije in poslabšanja delovanja ledvic (vključno z akutno ledvično odpovedjo) v primerjavi z zdravljenjem s samo enim zaviralcem sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Dvojno zaviranje (npr. s kombinacijo zaviralca ACE in antagonista receptorjev angiotenzina II) mora biti omejeno samo na individualno

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Perindopril erbumine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI |

določene bolnike s pozornim spremljanjem delovanja ledvic, vrednosti kalija ter krvnega tlaka.

Estramustin:

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

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol):

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), lahko obstaja povečano tveganje za hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4).

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 (potencialno smrtna), še posebej v povezavi z ledvično okvaro (dodatni hiperkaliemični učinki). 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 perindoprila 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 perindoprila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu. Za uporabo spironolaktona pri srčnem popuščanju glejte spodaj.

Litij:

Med sočasnim jemanjem litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu ter toksičnosti. Jemanje perindoprila ob litiju ni priporočljivo, če je ta kombinacija vendarle potrebna, morate pozorno spremljati vrednost litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost

Antidiabetiki (inzulini, peroralni hipoglikemiki):

Epidemiološke študije nakazujejo, da sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (inzulini, peroralni hipoglikemiki) lahko povzroči povečan učinek na znižanje glukoze v krvi s tveganjem za hipoglikemijo. Ta pojav se pogosteje pojavi med prvimi tedni sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z ledvično okvaro.

Baklofen:

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

Diuretiki, ki ne zadržujejo kalija:

Pri bolnikih, ki jemljejo diuretike, zlasti pri tistih z zmanjšanim volumnom krvi, pomanjkanjem soli ali obojim, se ob uvedbi zaviralca angiotenzinske konvertaze lahko pojavi hipotenzija. Nevarnost pojava hipotenzije lahko zmanjšamo z ukinitvijo diuretika ter s povečanim vnosom tekočine ali soli pred začetkom zdravljenja z nizkim odmerkom in pri povečevanju odmerka zdravila.

Pri arterijski hipertenziji, kjer je predhodno zdravljenje z diuretikom lahko povzročilo hipovolemijo in/ali pomanjkanje soli, je potrebno pred uvedbo zaviralca ACE diuretik ukiniti. Diuretiki, ki ne zadržujejo kalija se kasneje lahko ponovno uvedejo. V nasprotnem primeru je potrebno zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku in odmerek postopoma povečevati.

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

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

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Perindopril erbumine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI |

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

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

Pri zdravljenju srčnega popuščanja razreda II – IV (NYHA) z iztisnim deležem < 40 % obstaja pri bolnikih, predhodno zdravljenimi z zaviralci ACE in diuretiki zanke, tveganje za potencialno smrtno hiperkaliemijo, še posebej v primeru neupoštevanja priporočil glede predpisovanja te kombinacije. Pred uvedbo kombinacije teh zdravil preverite, ali ima bolnik hiperkaliemijo in ledvično okvaro. Priporočeno je natančno spremljanje vrednosti kalija in kreatinina v serumu enkrat na teden v prvem mesecu zdravljenja in kasneje enkrat na mesec.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR), vključno z acetilsalicilno kislino > 3 g/dan:

Zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. z acetilsalicilno kislino v protivnetnih odmerkih, zaviralci COX-2 in neselektivnimi NSAR) lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralcev angiotenzinske konvertaze. Sočasno jemanje zaviralcev angiotenzinske konvertaze in NSAR lahko vodi v povečano tveganje za poslabšanje ledvičnega delovanja, vključno z akutno ledvično odpovedjo in v povečanje koncentracije kalija v serumu, predvsem pri bolnikih s slabšim predhodnim ledvičnim delovanjem. Pri sočasnem jemanju je potrebna previdnost, predvsem pri starejših bolnikih. Bolnikom je potrebno zagotoviti ustrezno dovajanje tekočine, razmisliti je treba tudi o nadzoru ledvičnega delovanja takoj po uvedbi sočasnega zdravljenja in kasneje v občasnih presledkih.

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem

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).

Sočasna uporaba, ki zahteva pozornost

Antihipertenzivi in vazodilatatorji:

Sočasno jemanje drugih antihipertenzivnih zdravil in perindoprila lahko poveča antihipertenzivni učinek perindoprila. Sočasno jemanje nitroglicerina, drugih nitratov ali drugih vazodilacijskih zdravil lahko dodatno zmanjša krvni tlak.

Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin)

Povečano tveganje za angioedem zaradi zmanjšane aktivnosti dipeptidil peptidaze IV (DPP-IV) zaradi gliptina pri bolnikih sočasno zdravljenimi z zaviralci ACE.

Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki:

Pri sočasnem jemanju zaviralcev angiotenzinske konvertaze in določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov se lahko pojavi dodatno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Simpatomimetiki:

Simpatomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivno delovanje zaviralcev angiotenzinske konvertaze.

Zlato:

Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci angiotenzinske konvertaze, vključno s perindoprilom in injekcijami zlata (natrijev aurotiomalat) so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (kot simptomi se pojavljajo rdečica obraza, slabost, bruhanje in hipotenzija).

Ciklosporin:

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

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Perindopril erbumine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI |

Heparin:

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Epidemiološki podatki niso pokazali povečanega tveganja teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem angiotenzinske konvertaze; vendar pa majhnega povečanja tveganja ne moremo izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem angiotenzinske konvertaze 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 angiotenzinske konvertaze od drugega trimesečja nosečnost dalje je priporočljiv ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce angiotenzinske konvertaze, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ker informacij o jemanju perindopрила v obdobju dojenja ni, uporaba perindopрила med dojenjem ni priporočljiva. Boljša izbira so alternativna zdravila z uveljavljenim boljšim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, še zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

Plodnost

Ni bilo vpliva na sposobnost razmnoževanja in plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Perineva nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, vendar se pri nekaterih bolnikih še posebej na začetku zdravljenja ali v povezavi z jemanjem drugega antihipertenziva lahko pojavijo posamezne reakcije, ki so povezane s pojavom hipotenzije. Posledica tega je zmanjšana sposobnost vožnje motornega vozila ali dela s stroji.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil perindopрила je skladen z varnostnim profilom zaviralcev ACE.

Najpogostejši neželeni učinki o katerih so poročali v kliničnih študijah s perindoprilom so: omotica, glavobol, parestezije, vrtoglavica, motnje vida, tinitus, hipotenzija, kašelj, dispneja, bolečina v trebuhu, zaprtost, driska, disgevizija, dispepsija, navzea, bruhanje, pruritus, izpuščaj, mišični krči in astenija.

b. Seznam neželenih učinkov

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Perindopril erbumine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI |

Neželeni učinki na posamezne organske sisteme so razvrščeni po pogostnosti (število bolnikov, pri katerih se pričakuje pojav neželenega učinka) v naslednje skupine:

- 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 ($< 1/10.000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Občasni*: eozinofilija

Zelo redki: zmanjšane vrednosti hemoglobina in hematokrita, trombocitopenija, levkopenija/nevtropenija, agranulocitoza ali pancitopenija, hemolitična anemija pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem G-6PDH (glukoza-6-fosfat dehidrogenaza) (glejte poglavje 4.4)

Presnovne in prehranske motnje:

Občasni*: hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5), hiperkaliemija, reverzibilna ob ukinitvi (glejte poglavje 4.4), hiponatriemija

Psihiatrične motnje:

Občasni: motnje razpoloženja, motnje spanja.

Bolezni živčevja:

Pogosti: glavobol, omotica, vrtoglavica, parestezija

Občasni*: zaspanost, sinkopa

Zelo redki: zmedenost

Očesne bolezni:

Pogosti: motnje vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Pogosti: tinitus

Srčne bolezni:

Občasni*: palpitacije, tahikardija

Zelo redki: aritmija, angina pectoris (glejte poglavje 4.4) in miokardni infarkt, verjetno kot posledica prekomerne hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4)

Žilne bolezni:

Pogosti: hipotenzija in učinki v povezavi s hipotenzijo

Občasni*: vaskulitis

Zelo redki: možganska kap, verjetno kot posledica prekomerne hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4)

Neznana pogostnost: Raynaudov fenomen

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Pogosti: kašelj, dispneja

Občasni: bronhospazem

Zelo redki: eozinofilna pljučnica, rinitis

Bolezni prebavil:

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Perindopril erbumine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI |

Pogosti: navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, sprememba okusa, dispepsija, driska, zaprtje

Občasni: suha usta

Zelo redki: pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

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

Bolezni kože in podkožja:

Pogosti: izpuščaj, pruritus

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

Občasni*: preobčutljivostna reakcija na svetlobo, pemfigoid

Redki: poslabšanje psoriaze

Zelo redki: multififormni eritem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Pogosti: mišični krči

Občasni*: artralgiya, mialgiya

Bolezni sečil:

Občasni: okvarjeno ledvično delovanje

Zelo redki: akutna ledvična odpoved

Motnje reprodukcije in dojk:

Občasni: erektilna disfunkcija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosti: astenija

Občasni*: bolečina v prsih, splošno slabo počutje, periferni edem, zvišana telesna temperatura

Preiskave:

Občasni*: povečanje vrednosti sečnine v krvi, povečanje vrednosti kreatinina v krvi

Redki: povečanje vrednosti bilirubina v krvi, povečanje vrednosti jetrnih encimov

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih:

Občasni*: padeč

* Pogostnost je za neželene učinke iz spontanah poročil izračunana na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj

Pri drugih zaviralcih ACE so poročali o primerih sindroma neprimerne izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH – Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion). SIADH se lahko šteje kot zelo redek a možen zaplet povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE vključno s perindoprilom.

Klinična preizkušanja:

Med randomiziranim obdobjem študije EUROPA so zbirali le podatke o resnih neželenih učinkih. Resne neželene učinke je imelo le malo bolnikov: 16 (0,3 %) od 6122 bolnikov, ki so jemali perindopril in 12 (0,2 %) od 6107 bolnikov, ki so jemali placebo. Pri 6 bolnikih, zdravljenih s perindoprilom so poročali o hipotenziji, pri 3 o angioedemu, ter o nenadnem zastoju srca pri enem bolniku. Zaradi kašlja, hipotenzije ali drugih oblik neprenašanja, je zdravljenje prekinilo več bolnikov zdravljenih s perindoprilom kot tistih, zdravljenih s placebom: 6,0 % (n = 366) proti 2,1 % (n = 129).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

| | | |
|-----------------|----------------------------------|---------------|
| SmPCPIL146519_3 | 27.03.2020 – Updated: 27.05.2020 | Page 12 of 17 |
|-----------------|----------------------------------|---------------|

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Perindopril erbumine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI |

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

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

Zdravljenje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

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

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Perindopril erbumine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI |

Farmakodinamični učinki

Hipertenzija

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

Največji antihipertenzivni učinek doseže v 4 do 6 urah po enkratnem odmerku perindoprila, učinek zdravila traja vsaj 24 ur, najmanjši učinek znaša približno 87 % do 100 % največjega učinka.

Znižanje krvnega tlaka nastopi hitro. Pri bolnikih, ki se dobro odzivajo na zdravilo, doseže normalizacijo krvnega tlaka v enem mesecu in jo lahko vzdrži brez tahifilaksije.

Prenehanje zdravljenja ne povzroči povratnega učinka.

Perindopril zmanjša hipertrofijo levega prekata.

Dokazali so, da perindopril pri človeku deluje kot vazodilatator. Izboljša prožnost velikih arterij in pri manjših arterijah zmanjša razmerje medija/svetlina.

V kombinaciji s tiazidnim diuretikom se učinka obeh zdravil seštevata. Kombinacija zaviralca angiotenzinske konvertaze in tiazidnega diuretika tudi zmanjša tveganje za pojav hipokaliemije kot posledico zdravljenja z diuretiki.

Klinična učinkovitost in varnost

Bolniki s stabilno koronarno arterijsko boleznijo

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

Dvanajst tisoč dvesto osemnajst (12.218) bolnikov v starosti nad 18 let so po naključnostnem izboru razvrstili v skupino, ki je prejela 8 mg perindoprila (n = 6110) ali v placebo skupino (n = 6108). Bolniki, vključeni v preizkušanje so imeli dokazano koronarno arterijsko bolezen brez dokazanih kliničnih znakov srčnega popuščanja. Skupno je imelo 90 % bolnikov predhodni miokardni infarkt in/ali predhodno koronarno revaskularizacijo. Večina bolnikov je preizkušano zdravilo dobivala poleg običajne terapije s protitrombocitnimi sredstvi, hipolipemiki in blokatorji beta. Poglavitni kriterij učinkovitosti so bili sestavljeni primeri srčno-žilne umrljivosti, neusodnega miokardnega infarkta in/ali zastoja srca z uspešnim oživljanjem. Zdravljenje z 8 mg perindoprila enkrat na dan je imelo za posledico absolutno zmanjšanje pojavnosti primarnega opazovanega dogodka za 1,9 % (relativno zmanjšanje tveganja 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 pri primarnem opazovanem dogodku opazili absolutno zmanjšanje za 2,2 %, kar ustreza 22,4-% zmanjšanju relativnega tveganja (RRR) (95 % CI [12,0; 31,6] – 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 prejeli perindopril v povprečnem odmerku 0,07 mg/kg. Odmerek je bil individualno prilagojen glede na profil bolnika in odziv krvnega tlaka do največjega dovoljenega odmerka 0,135 mg/kg/dan.

59 bolnikov je zaključilo obdobje 3-mesečnega zdravljenja, 36 bolnikov pa je zaključilo podaljšano obdobje študije, tj. bolnike so spremljali najmanj 24 mesecev (povprečen čas študije: 44 mesecev). Sistolični in diastolični krvni tlak je ostal stabilen od vključitve v raziskavo do zadnje ocene pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, in se je znižal pri 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.

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Perindopril erbumine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI |

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

Študiji 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 blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev 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 blokatorjem 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.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in biotransformacija

Po peroralni uporabi se perindopril absorbira hitro in doseže največjo koncentracijo v eni uri.

Razpolovna doba perindoprila v plazmi je ena ura.

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

Ker uživanje hrane zmanjša pretvorbo perindoprila v perindoprilat in tako tudi biološko uporabnost perindoprila, priporočamo peroralno dajanje zdravila enkrat na dan, zjutraj, pred jedjo.

Dokazali so linearno povezavo med odmerkom perindoprila in njegovo prisotnostjo v plazmi.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je pri nevezanem perindoprilatu približno 0,2 l/kg. Vezava perindoprilata na plazemske beljakovine znaša 20 %, veže se predvsem na angiotenzinsko konvertazo in je odvisna od koncentracije angiotenzinske konvertaze.

Izločanje

Perindoprilat se iz telesa izloča s sečem, končna razpolovna doba nevezane frakcije je približno 17 ur, ravnotežno stanje pa je doseženo v 4 dneh.

Starejši

Izločanje perindoprilata iz telesa je zmanjšano pri starejših in pri bolnikih s srčnim popuščanjem ali ledvično odpovedjo.

Ledvična okvara

Bolnikom z ledvično odpovedjo je priporočljivo odmerek prilagoditi glede na stopnjo bolezni (očistek kreatinina).

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

Okvarjeno jetrno delovanje

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Perindopril erbumine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI |

Farmakokinetika perindopрила se spremeni pri bolnikih s cirozo, njihov jetrni očistek osnovne molekule se zmanjša za polovico. Količina tvorjenega perindoprilata se ne zmanjša, zato odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah peroralne toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih na podganah in opicah so opazili reverzibilne poškodbe ledvic.

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

Študije vplivov na sposobnost razmnoževanja zdravila na podganah, kuncih, miših in opicah niso pokazale znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Študije so pokazale, da zdravila iz razreda zaviralcev angiotenzinske konvertaze povzročajo neželene učinke v pozni fazi fetalnega razvoja. Posledice pri glodalcih in kuncih so smrt plodu in prirojene nepravilnosti (poškodbe ledvic), kakor tudi povečana obporodna in poporodna umrljivost.

V dolgoročnih študijah na podganah in miših niso ugotavljali karcinogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

kalcijev klorid heksahidrat
laktoza monohidrat
krospovidon (vrsta A)
mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC folija, aluminijaska folija): 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90 in 100 tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| 1.3.1 | Perindopril erbumine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI |

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

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

H/10/01247/019-027

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. 3. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 7. 10. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. 3. 2020