

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Voxin 8 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bele, okrogle, bikonveksne tablete z vtisnjenim napisom "8" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija:

Zdravljenje hipertenzije.

Stabilna koronarna arterijska bolezen:

Zmanjšanje tveganja srčnih dogodkov pri bolnikih z miokardnim infarktom in/ali revaskularizacijo v anamnezi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočljivo je, da se terc-butilaminijev perindoprilat jemlje enkrat na dan, zjutraj pred jedjo, z zadostno količino tekočine (npr. z vodo).

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

Hipertenzija

Terc-butilaminijev perindoprilat se lahko uporablja samostojno ali v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

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

Pri bolnikih z močno aktiviranim reninsko-angiotenzin-aldosteronskim sistemom (še posebno pri renovaskularni hipertenziji, pomanjkanju soli in/ali vode v telesu, srčnem popuščanju ali hudi hipertenziji) lahko po začetnem odmerku pride do čezmernega

znižanja krvnega tlaka. Priporočen začetni odmerek pri teh bolnikih je 2 mg, zdravljenje pa je treba začeti pod zdravniškim nadzorom.

Po enem mesecu zdravljenja je mogoče odmerek povečati na 8 mg enkrat na dan. Na začetku zdravljenja s terc-butilaminijevim perindoprilatom lahko pride do simptomatske hipotenzije; to je verjetneje pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diuretiki. Zato je potrebna previdnost, ker gre lahko pri teh bolnikih za primanjkljaj vode in/ali soli v telesu. Če je mogoče, je zato z jemanjem diuretika treba prenehati 2 do 3 dni pred začetkom zdravljenja s terc-butilaminijevim perindoprilatom (glejte poglavje 4.4).

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

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

Stabilna koronarna arterijska bolezen

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

Starejši bolniki naj jemljejo 2 mg enkrat na dan v obdobju enega tedna, nato naslednji teden 4 mg enkrat na dan, preden se odmerek poveča na 8 mg enkrat na dan, odvisno od delovanja ledvic (glejte Preglednico 1: Prilagajanje odmerkov pri ledvični okvari). Odmerek se lahko poveča le v primeru, da bolnik prejšnji, manjši odmerek dobro prenaša.

Ledvična okvara

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

Preglednica 1: Prilagajanje odmerkov pri ledvični okvari

<i>očistek kreatinina(ml/min)</i>	<i>priporočeni odmerek</i>
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg na dan
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg na dan
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg vsak drugi dan
bolniki na hemodializi*	
$Cl_{CR} < 15$	2 mg na dan, ko poteka dializa

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

Jetrna okvara

Pri bolnikih z jetrno okvaro prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Uporaba terc-butilaminijevega perindoprilata pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti.

Način uporabe

peroralna uporaba

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, kateri koli drug zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE zaviralec) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Angioedem po jemanju drugih zaviralcev angiotenzinske konvertaze v anamnezi.
- Prirojen ali idiopatski angioedem.
- Sočasna uporaba terc-butilaminijevega perindoprilata in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro (hitrost glomerulne filtracije $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Stabilna koronarna arterijska bolezen

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

Hipotenzija

Zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko povzročijo znižanje krvnega tlaka.

Simptomatska hipotenzija se pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo pojavi redko. Bolj verjetna je pri bolnikih, pri katerih je prišlo do hipovolemije npr. zaradi zdravljenja z diuretiki, omejitve soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja, ali pri bolnikih s hudo, od renina odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem, ki imajo obenem še ledvično insuficienco oziroma le-te nimajo, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Najverjetneje se bo pojavila pri bolnikih s hujšimi stopnjami srčnega popuščanja, kar se odraža v uporabi velikih odmerkov diuretikov Henlejeve zanke, v hiponatriemiji ali v okvari delovanja ledvic. Bolnike, pri katerih je tveganje za pojav simptomatske hipotenzije povečano, je treba skrbno nadzorovati na začetku zdravljenja in ob spreminjanju odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Podobno velja za bolnike z ishemično srčno ali cerebrovaskularno boleznijo, pri katerih bi zaradi prevelikega znižanja krvnega tlaka lahko prišlo do srčnega infarkta ali cerebrovaskularnega dogodka.

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

Pri nekaterih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, lahko med zdravljenjem s terc-butilaminijevim perindoprilatom pride

do dodatnega znižanja sistemskega krvnega tlaka. Ta učinek je pričakovan in ponavadi zaradi njega zdravljenja ni treba prekiniti. Če postane hipotenzija simptomatska, je lahko potrebno zmanjšati odmerek ali pa prenehati z dajanjem terc-butilaminijevega perindoprilata.

Zožitev aortne in mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija

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

Okvara ledvic

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

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

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali z zožitvijo ledvične arterije pri bolnikih z eno samo ledvico, ki so jemali zaviralce ACE, so ugotavljali povišanje vrednosti sečnine v krvi in vrednosti kreatinina v serumu, ki je bilo po prenehanju zdravljenja običajno reverzibilno. To je še posebej verjetno pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic. Če je prisotna tudi renovaskularna hipertenzija, se poveča tveganje za pojav hude hipotenzije in ledvične insuficience. Zdravljenje takih bolnikov je treba začeti pod skrbnim zdravniškim nadzorom, z majhnimi odmerki in s previdno titracijo odmerka. Ker lahko zdravljenje z diuretiki dodatno prispeva k zmanjšanemu delovanju ledvic, je treba zdravljenje z njimi prenehati, v prvih tednih zdravljenja s terc-butilaminijevim perindoprilatom pa spremljati delovanje ledvic. Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez očitnega predhodnega obolenja žil v ledvicah, še posebno pri bolnikih, ki so jemali terc-butilaminijev perindoprilat hkrati z diuretikom, je prišlo do povečanja vrednosti sečnine v krvi in vrednosti serumskega kreatinina, ki je bilo običajno blago in prehodno. To se lahko pogosteje pojavi pri bolnikih s predhodno ledvično okvaro. V tem primeru je lahko potrebno zmanjšati odmerek diuretika in/ali terc-butilaminijevega perindoprilata oziroma prenehati z dajanjem diuretika in/ali terc-butilaminijevega perindoprilata.

Bolniki na hemodializi

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

Presaditev ledvic

Nobenih izkušenj ni, kar zadeva dajanje terc-butilaminijevega perindoprilata bolnikom, pri katerih je bila pred kratkim opravljena presaditev ledvice.

Preobčutljivost/angioedem

O angioedemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali grla so redko poročali pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s terc-butilaminijevim perindoprilatom (glejte poglavje 4.8). Do tega lahko pride kadar koli med zdravljenjem. V takih primerih je treba zdravljenje s terc-butilaminijevim perindoprilatom takoj prekiniti in začeti z ustreznim nadzorom bolnikovega stanja, ki ga je treba nadaljevati, dokler ne izginejo vsi simptomi. V primerih, ko je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, se je stanje običajno popravilo brez zdravljenja, čeprav so se pri odpravljanju simptomov kot koristni izkazali antihistaminiki.

Angioedem, povezan z edemom grla, je lahko smrten. Kadar so vpleteni jezik, glotis ali grlo, kar bi lahko povzročilo zaporo dihalnih poti, je treba takoj začeti z nujnim zdravljenjem. To lahko vključuje dajanje adrenalina in/ali vzdrževanje prehodnosti dihalnih poti. Bolnika je treba skrbno nadzorovati, dokler ne pride do popolne in trajne odprave simptomov.

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

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, so redko poročali o črevesnem angioedemu. Ta se je izražal z bolečino v trebuhu (z navzeo in bruhanjem ali brez njiju); v nekaterih primerih brez predhodnega obraznega angioedema, ravni C-1 esteraze pa so bile normalne. Angioedem so ugotovili z diagnostičnimi preiskavami, vključno z abdominalnim CT slikanjem, ultrazvokom ali med kirurškim posegom, simptomi pa so po prenehanju jemanja zaviralca ACE izginili. Črevesni angioedem je treba vključiti v diferencialno diagnozo bolnikov, ki se zdravijo z zaviralci ACE in imajo bolečine v trebuhu.

Sočasna uporaba zaviralcev mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus), lahko obstaja povečano tveganje za angioedem (npr. otekanje zračnih poti ali jezika, z oteženim dihanjem ali brez) (glejte poglavje 4.5).

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (aferezo LDL)

Redko je pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE med aferezo lipoproteinov majhne gostote (aferezo LDL) z dekstranovim sulfatom, prišlo do življenjsko nevarnih anafilaktoidnih reakcij. Tem reakcijam so se izognili tako, da so pred vsako aferezo začasno prenehali dajati zaviralec ACE.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem (npr. za strup kožekrilcev), je prišlo do anafilaktoidnih reakcij. Pri istih bolnikih se je bilo mogoče tem reakcijam izogniti, če so pred vsako desenzibilizacijo začasno prenehali dajati zaviralec ACE, vendar pa so se te reakcije pri ponovnem nenamernem izpostavljanju ponovno pojavile.

Odpoved jeter

Redko so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se začne s holestatsko zlatenico in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo in (včasih) smrt. Mehanizem nastanka tega sindroma ni pojasnjen. Bolniki, ki jemljejo zaviralce ACE in pri katerih se pojavi zlatenica ali izrazito povečane vrednosti jetrnih encimov, morajo prenehati z jemanjem zaviralca ACE in biti deležni ustrezne medicinske obravnave (glejte poglavje 4.8).

Nevtropenija/ agranulocitoza/ trombocitopenija/ anemija

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji, agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, pri katerih ni nobenih drugih dejavnikov za zaplete, se nevtropenija redko pojavi. Poročali so o sporadičnih primerih hemolitične anemije pri bolnikih s kongenitalnim pomanjkanjem encima G6-PD. Perindopril je treba izredno previdno uporabljati pri bolnikih s kolagensko žilno boleznijo, med sočasnimi imunosupresivnim zdravljenjem, med zdravljenjem z alopurinolom ali s prokainamidom ali pri kombinaciji teh dejavnikov, ki povzročajo zaplete, še zlasti če bolniki že imajo obstoječe zmanjšano delovanje ledvic. Pri nekaterih izmed teh bolnikov so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaterih primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če se perindopril uporablja pri takih bolnikih, je priporočljivo redno spremljati število belih krvničk, bolnike pa je treba podučiti, naj zdravniku sporočijo pojav kakršnega koli znaka okužbe.

Rasa

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

Kašelj

Poročali so o kašlju med zdravljenjem z zaviralci ACE. Značilno je, da gre za neproduktiven, trdovraten kašelj, ki po prenehanju zdravljenja mine. Kašelj, ki ga povzročijo zaviralci ACE, je treba upoštevati kot del diferencialne diagnoze kašlja.

Kirurgija/anestezija

Pri bolnikih, pri katerih se opravi večji kirurški poseg, in pri bolnikih med anestezijo s sredstvi, ki povzročajo hipotenzijo, lahko terc-butilaminijev perindoprilat zavre tvorbo angiotenzina II zaradi kompenzacijskega sproščanja renina. Zdravljenje je treba začasnoma prekiniti en dan pred kirurškim posegom. Če pride do hipotenzije, za katero se domneva, da je posledica opisanega mehanizma, jo je mogoče popraviti s povečanjem volumna.

Hiperkaliemija

Med zdravljenjem z zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, so pri nekaterih bolnikih opazili povečanje koncentracije kalija v serumu. Tveganju, da pride do hiperkaliemije, so izpostavljeni bolniki z ledvično insuficienco, nenadzorovano sladkorno boleznijo, hipoadosteronizmom ali bolniki, ki sočasno jemljejo diuretike, ki zadržujejo kalij, kalijeve nadomestke ali nadomestke soli s kalijem, pa tudi bolniki, ki jemljejo druga zdravila, ki so povezana s povečano koncentracijo kalija v serumu (npr. heparin, kotrimoksazol, imenovan tudi trimetoprim/sulfametoksazol). Če obstaja domneva, da je sočasno jemanje naštetih sredstev potrebno, je priporočljivo redno spremljanje koncentracije kalija v serumu.

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali insulinom, je treba v prvih nekaj mesecih zdravljenja z zaviralci angiotenzinske

konvertaze posebej skrbno spremljati koncentracijo krvnega sladkorja (glejte poglavje 4.5).

Litij

Sočasno jemanje litija in perindopрила na splošno ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5).

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijeve nadomestki ali nadomestki za sol, ki vsebujejo kalij

Sočasno jemanje perindopрила in diuretikov, ki varčujejo s kalijem, kalijevih nadomestkov ali nadomestkov za sol, ki vsebujejo kalij, na splošno ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov 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 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 angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Nosečnost

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Diuretiki

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

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijeve nadomestki ali nadomestki za sol, ki vsebujejo kalij

Čeprav serumski kalij večinoma ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo s perindoprilom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), kalijeve nadomestki ali nadomestki za sol, ki vsebujejo kalij, imajo lahko za posledico znatno povečanje koncentracije kalija v serumu. Zato sočasno jemanje perindopрила in naštetih zdravil ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4). Kadar je sočasna uporaba naštetih snovi zaradi ugotovljene

hipokaliemije potrebna, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati serumsko koncentracijo kalija.

Litij

Poročali so o prehodnem povečanju koncentracije litija v serumu in o toksičnosti med sočasnim dajanjem litija skupaj z zaviralci ACE. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko poveča tveganje za pojav toksičnosti litija in stopnjevanje že povečanega tveganja toksičnosti litija skupaj z zaviralci ACE. Uporaba perindoprila skupaj z litijem ni priporočljiva, vendar če je ta kombinacija nujno potrebna, je treba skrbno spremljati koncentracijo litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR) vključno z acetilsalicilno kislino ≥ 3 g/dan
Zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE. Poleg tega imajo nesteroidni antirevmatiki in zaviralci ACE aditiven učinek na povečanje koncentracije kalija v serumu, kar ima lahko za posledico poslabšanje delovanja ledvic. Ti učinki so večinoma reverzibilni. Redko se lahko pojavi akutna odpoved delovanja ledvic, predvsem pri bolnikih z oslABLjenim delovanjem ledvic, kot so starejši ali dehidrirani bolniki.

Antihipertenzivne učinkovine in vazodilatatorji

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

Dvojna blokada renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS) z zaviralci ACE, antagonisti angiotenzina II ali aliskirenom

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov 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).

Antidiabetične učinkovine

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

Acetilsalicilna kislina, trombolitiki, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, nitrati
Perindopril se lahko uporablja sočasno z acetilsalicilno kislino (kadar se uporablja kot trombolitik), s trombolitiki, z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in/ali nitrati.

Triciklični antidepresivi, antipsihotiki, anestetiki

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

Simpatikomimetiki

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivne učinke zaviralcev ACE.

Zlato

Pri bolnikih, ki so jih sočasno zdravili z zlatom v injekcijah (natrijevim avrotiomalatom) in zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi so zajemali zardevanje, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

Racekadotril

Zaviralci ACE (npr. perindopril) povzročajo angioedem. Tveganje se poveča ob sočasnem jemanju z racekadotrilom (zdravilo za zdravljenje akutne diareje).

Zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce mTOR, lahko obstaja povečano tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

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

Antacidi lahko zmanjšajo biološko uporabnost perindoprila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Epidemiološki izsledki glede tveganja za teratogene učinke po izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso dokončni, vendar ni mogoče izključiti majhnega povečanja tveganja. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba opraviti prehod na kakšen drug antihipertenziv s potrjeno varnostjo uporabe v času nosečnosti, razen če menite, da je nadaljevanje zdravljenja z zaviralci ACE nujno. Pri ugotovitvi nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralcem ACE nemudoma prekiniti in pri bolnici, če je potrebno, uvesti kakšno drugo terapijo.

Znano je, da lahko izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti povzroči fetotoksičnost pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zastoj zakostenevanja lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi poglavje 5.3). Če je bil plod izpostavljen zaviralcu ACE od drugega trimesečja nosečnosti, je priporočljiva ultrazvočna kontrola delovanja ledvic in razvoja lobanje. Dojenčke, katerih matere so jemale zaviralce ACE, je treba natančno opazovati, da bi lahko ugotovili morebiten pojav hipotenzije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

O uporabi terc-butilaminijevega perindoprilata med nosečnostjo ni informacij, zato njegova uporaba pri ženskah, ki dojijo, ni priporočljiva. Priporoča se uporaba drugega zdravila s potrjeno varnostjo uporabe v času dojenja, predvsem med dojenjem novorojenčka ali nedonošenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o učinku perindopрила na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Pri vožnji motornih vozil in pri upravljanju s stroji se je treba zavedati, da se lahko včasih pojavita vrtoglavica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

Med zdravljenjem s perindoprilom so opazili naslednje neželene učinke, ki so jih glede na pogostnost razvrstili takole:
 zelo pogosti (> 1/10); pogosti (> 1/100 do < 1/10); občasni (> 1/1.000 do < 1/100); redki (> 1/10.000, do < 1/1.000); zelo redki (< 1/10.000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>				znižanje ravni hemoglobina in hematokrita, trombocitopenija, levkopenija/ nevtropenija, agranulocitoza ali pancitopenija. Pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze so poročali o primerih hemolitične anemije (glejte poglavje 4.4).	
<u>Presnovne bolezni in motnje prehranjevanja</u>					hipoglikemija (glejte poglavji 4.4. in 4.5)
<u>Psihiatrične motnje</u>		motnje razpoloženja in spanja			
<u>Bolezni živčevja</u>	glavobol, omotica, vrtoglavica, parestezije			zmedenost	
<u>Očesne bolezni</u>	motnje vida				
<u>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</u>	tinitus				

<u>Srčne bolezni</u>				aritmija, angina pectoris, miokardni infarkt, morebiti zaradi prekomerne hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4)	
<u>Žilne bolezni</u>	hipotenzija in s hipotenzijo povezani učinki			možganska kap, morebiti zaradi prekomerne hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4)	vaskulitis
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>	kašelj, dispneja	bronhospazem		eozinofilna pljučnica, rinitis	
<u>Bolezni prebavil</u>	navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, sprememba okusa, dispepsija, driska, zaprtje	suha usta		pankreatitis	
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>				hepatitis, bodisi citolitični ali holestazni (glejte poglavje 4.4)	
<u>Bolezni kože in podkožja</u>	izpuščaj, pruritus (srbenje)	angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali grla, koprivnica (glejte poglavje 4.4)	poslabšanje psoriaze		multiformni eritem
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>	mišični krči				
<u>Bolezni sečil</u>		ledvična insuficienca			akutna ledvična odpoved
<u>Motnje</u>		impotenca			

<u>reprodukcije in dojk</u>					
<u>Splošne težave</u>	astenija	znojenje			

Preiskave

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

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

Klinična preizkušanja

Med randomiziranim obdobjem študije EUROPA so zbirali samo resne neželene učinke. Pri nekaj bolnikih so se pojavili resni neželeni učinki: pri 16 bolnikih (0,3 %) izmed 6.122 bolnikov, ki so prejeli perindopril, in pri 12 bolnikih (0,2 %) izmed 6.107 bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli perindopril, so hipotenzijo opazili pri 6 bolnikih, angioedem pri 3 bolnikih in nenaden zastoj srca pri 1 bolniku. Več bolnikov je zaradi kašlja, hipotenzije ali drugih stvari, povezanih s slabim prenašanjem zdravljenja, iz raziskave izstopilo pri skupini, ki je prejela perindopril, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo: 6,0 % (n = 366) v primerjavi z 2,1 % (n = 129).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila;

Oznaka ATC: C09AA04

Mehanizem delovanja

Perindopril je zaviralec encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II (encim angiotenzinske konvertaze (ACE)). Encim konvertaza ali kinaza pa je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v angiotenzin II, ki je vazokonstriktor, pa tudi razgradnjo vazodilatatorja bradikinin v neaktivni heptapeptid. Posledica zaviranja angiotenzinske konvertaze je zmanjšanje ravni angiotenzina II v plazmi, kar vodi v povečanje plazemske aktivnosti renina (z zaviranjem negativnega povratnega učinka sproščanja renina) in zmanjšano izločanje aldosterona. Ker angiotenzinska konvertaza inaktivira bradikinin, zaviranje angiotenzinske konvertaze vodi tudi do povečane aktivnosti kalikreinsko-kininskega sistema v krvnem obtoku in lokalno v tkivu (in s tem tudi do aktivacije prostaglandinskega sistema). Možno je, da ta mehanizem prispeva k antihipertenzivnemu učinku zaviralcev ACE in je delno odgovoren za nekatere neželene učinke teh zdravil (npr. kašelj).

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

Klinična učinkovitost in varnost

Hipertenzija

Perindopril je učinkovit pri vseh stopnjah hipertenzije: blagi, zmerni in hudi. Opaziti je mogoče zmanjšanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka tako v ležečem kot stoječem položaju.

Perindopril zmanjša periferni žilni upor, kar povzroči znižanje krvnega tlaka. Kot posledica tega pride do povečanja perifernega krvnega pretoka brez vpliva na srčni utrip.

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

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

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

Po prenehanju zdravljenja ne nastopi povratni učinek.

Perindopril zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

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

V kombinaciji s tiazidnim diuretikom prihaja do sinergističnega delovanja, saj se učinka obeh zdravil seštevata. Prav tako kombinacija zaviralca angiotenzinske konvertaze in tiazida tudi zmanjšuje tveganje za pojav hipokaliemije, do katere prihaja zaradi zdravljenja z diuretiki.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom 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 angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov 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 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 neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Bolniki s stabilno koronarno arterijsko boleznijo

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

Dvanajst tisoč dvesto osemnajst (12.218) bolnikov, starih več kot 18 let, je bilo po naključnem razporedu razdeljenih na skupino, v kateri so bolniki prejeli perindopril v odmerku 8 mg (n = 6.110), in na skupino, v kateri so bolniki prejeli placebo (n = 6.108).

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

Najpomembnejše merilo, kar zadeva učinek, je bila skupna smrtnost zaradi bolezni srca in ožilja, miokardni infarkt, ki za posledico ni imel smrti, in/ali zastoj srca, pri katerem je bilo oživiljanje uspešno. Pri zdravljenju s perindoprilom v odmerku 8 mg enkrat na dan je prišlo do značilnega absolutnega zmanjšanja primarnega

opazovanega dogodka za 1,9 % (zmanjšanje relativnega 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 ugotovili absolutno zmanjšanje opazovanega dogodka v velikosti 2,2 %, kar ustreza RRR 22,4 % (95 % CI [12,0; 31,6] – $p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni uporabi se perindopril resorbira hitro in doseže največjo koncentracijo v 1 uri. Biološka uporabnost zdravila je 65 % do 70 %.

Približno 20 % skupne količine perindoprila, ki se absorbira, se pretvori v perindoprilat, aktivni presnovek. Poleg aktivnega perindoprilata iz perindoprila nastane še pet neaktivnih presnovkov perindoprila. Razpolovni čas perindoprila v plazmi znaša 1 uro. Perindoprilat doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3 do 4 urah.

Uživanje hrane zmanjša pretvorbo perindoprila v perindoprilat in s tem tudi biološko uporabnost perindoprila, zato je treba terc-butilaminijev perindoprilat jemati peroralno enkrat na dan, in sicer zjutraj pred jedjo.

Volumen porazdelitve pri nevezanem perindoprilatu znaša približno 0,2 l/kg. Vezava na beljakovine je majhna (vezava perindoprilata na angiotenzinsko konvertazo je manjša od 30 %), vendar je odvisna od koncentracije.

Perindoprilat se iz telesa izloča s sečem, razpolovna doba nevezane frakcije znaša približno 3 do 5 ur. Disociacija perindoprilata, vezanega na angiotenzinsko konvertazo, ima za posledico dejanski razpolovni čas izločanja 25 ur, zaradi česar je stanje dinamičnega ravnotežja doseženo v 4 dneh.

Po ponavljajočem se jemanju se perindopril v telesu ne kopiči.

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

Pri bolnikih z ledvično odpovedjo je zaželeno prilagajanje odmerkov glede na stopnjo obolenja (očistek kreatinina).

Dializni očistek perindoprilata je enak 70 ml/min.

Farmakokinetika perindoprila se spremeni pri bolnikih s cirozo: jetrni očistek izhodiščne molekule se zmanjša za polovico. Vendar pa se količina tvorjenega perindoprilata ne zmanjša, zato odmerka ni potrebno prilagajati (glejte tudi poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti po dolgotrajnem peroralnem dajanju (podgane in opice) so bile ciljni organ ledvice, poškodbe pa so bile reverzibilne.

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

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

V dolgoročnih študijah pri podganah in miših karcinogenosti niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
silicizirana mikrokristalna celuloza
kalijev polakrilinat
silicijev dioksid
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat
hidroksipropilbetadeks

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Aluminij/Aluminijev pretisni omot:

Velikosti pakiranja: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 112, 120, 500 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

H/08/02176/031-045

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18.03.2008

Datum zadnjega podaljšanja: 12.06.2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7. 12. 2017