

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Prenessa 2 mg tableta

Prenessa 4 mg tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Prenessa 2 mg tablete

Svaka tableta sadrži 2 mg perindopрила, erbuminove soli, što odgovara 1,669 perindopрила.

Prenessa 4 mg tablete

Svaka tableta sadrži 4 mg perindopрила, erbuminove soli, što odgovara 3,338 mg perindopрила.

Pomoćne tvari: laktoza monohidrat.

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci vidi poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Tablete od 2 mg: bijele do skoro bijele, okrugle, lagano izbočene, ukošenih rubova.

Tablete od 4 mg: bijele do skoro bijele, ovalne, lagano izbočene, sa razdjelnom crtom na jednoj strani, ukošenih rubova.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Prenessa namijenjen je liječenju:

- hipertenzije,
- srčanog popuštanja,
- stabilne bolesti koronarnih arterija: smanjivanje rizika od srčanih događaja kod bolesnika s infarktom miokarda u anamnezi i/ili revaskularizacijom.

4.2 Doziranje i način davanja

Doziranje

Doziranje se prilagođava pojedinačnom bolesniku s obzirom na njegovo stanje (vidi poglavlje 4.4) i reakciju na liječenje.

Hipertenzija

Perindopril se može upotrijebiti u monoterapiji ili istovremeno s drugim antihipertenzivnim lijekovima (vidi poglavlja 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Preporučena početna doza je 4 mg jedanput na dan, i to ujutro.

Kod bolesnika sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sistemom (npr. kod renovaskularne hipertenzije, manjka tekućine i/ili soli u tijelu, srčanog popuštanja ili teške hipertenzije) može se na početku liječenja pojaviti prekomjerno snižavanje krvnog pritiska. Preporučena početna doza perindopрила za te bolesnike je 2 mg, a liječenje počinjemo pod ljekarskim nadzorom.

Nakon jednog mjeseca liječenja, dozu se može povećati na 8 mg jedanput na dan.

Prilikom uvođenja inhibitora konvertaze angiotenzina kod bolesnika koji uzimaju diuretik može doći do simptomatske hipotenzije. Posebno moramo biti oprezni, jer se kod tih bolesnika može pojaviti manjak tekućine i/ili soli u tijelu, pa je zbog toga preporučljivo prekinuti uzimanje diuretika 2 do 3 dana prije uvođenja perindopрила (vidi poglavlje 4.4).

Za bolesnike koji prije početka liječenja nisu mogli prestati uzimati diuretik, početna doza je 2 mg jedanput na dan. Potrebno je pratiti rad bubrega i koncentraciju kalija u serumu. Dalje doziranje perindopрила se regulira s obzirom na visinu krvnog pritiska. Ukoliko je potrebno, nastavlja se liječenje diuretikom.

Liječenje starijih bolesnika počinje se sa dozom od 2 mg, koja nakon jednog mjeseca liječenja se može povećati na 4 mg i, ako je potrebno, na 8 mg jedanput na dan. Doziranje perindopрила u starijih bolesnika treba prilagoditi njihovoj bubrežnoj funkciji (vidi tablicu niže).

Symptomatic srčano popuštanje

Perindopril se obično upotrebljava za liječenje simptomatskog srčanog popuštanja u kombinaciji s diureticima i blokatorima beta-receptora te - jer je to prikladno - i glikozidima digitalisa. Liječenje započinjemo pod strogim lječarskim nadzorom i preporučenom početnom dozom od 2 mg ujutro. Dozu možemo povećati na 4 mg jedanput na dan nakon 2 sedmice uzimanja. Doziranje perindoprila reguliramo s obzirom na visinu krvnog pritiska pojedinog bolesnika.

Kod bolesnika s teškim srčanim popuštanjem i kod bolesnika s bubrežnim zatajivanjem i sklonosti poremećajima elektrolitske ravnoteže; bolesnika koji istovremeno uzimaju diuretike i/ili vazodilatatore, uvođenje liječenja mora teći pod strogim nadzorom (vidi poglavlje 4.4).

Kod bolesnika s velikim rizikom za simptomatsku hipotenziju (npr. kod bolesnika koji su uzimali velike doze diuretika) potrebno je ukloniti poremećaje elektrolitske ravnoteže i hipovolemiju, po mogućnosti već prije početka liječenja perindoprilom. Prije početka liječenja perindoprilom i za vrijeme liječenja potrebno je brižno pratiti krvni pritisak, bubrežnu funkciju i serumski kalij (vidi poglavlje 4.4).

Stabilna bolest koronarnih arterija

Perindopril treba uvoditi dozom od 4 mg jedanput na dan tokom dvije sedmice, zatim je povećati na 8 mg jedanput na dan, ovisno o bubrežnoj funkciji i dobre podnošljivosti doze od 4 mg.

Stariji pacijenti trebaju primati 2 mg jedanput na dan tokom jedne sedmice, zatim 4 mg sljedeću sedmicu, prije povećanja doze do 8 mg jedanput na dan ovisno o bubrežnoj funkciji (pogledajte Tablicu 1 "Prilagodba doziranja kod oštećene bubrežne funkcije"). Doza se može povećati samo ako se prijašnja niža doza dobro podnosi.

Special population:

Oštećenje bubrežne funkcije

Bolesnicima s oštećenjem bubrežne funkcije dozu perindoprila treba prilagoditi s obzirom na stepen oštećenja bubrežne funkcije. Praćenje stanja bolesnika u tom slučaju obično uključuje i redovita mjerenja razine serumskog kalija i kreatinina.

Preporučene su sljedeće doze:

Klirens kreatinina	Preporučena doza
klirens kreatinina 1 ml/s ili više	4 mg na dan
klirens kreatinina između 0,5 ml/s i 1 ml/s	2 mg na dan
klirens kreatinina između 0,25 ml/s i 0,5 ml/s	2 mg svaki drugi dan

Za bolesnike na dijalizi (klirens kreatinina manji od 0,25 ml/s), preporučena doza je 2 mg na dan dijalize, nakon dijalize.

Dijalizni klirens perindoprilata je 1,16 ml/s.

Oštećena jetrena funkcija

Bolesnicima s oštećenom jetrenom funkcijom nije potrebno prilagođavati dozu (vidi poglavlja 4.5 i 5.2).

Primjena kod djece

Sigurnost i učinkovitost perindoprila u djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina nisu utvrđene.

Trenutno dostupni podaci opisani su u odjeljku 5.1, ali ne mogu se napraviti preporuke za doziranje.

Stoga se upotreba u djece i adolescenata ne preporučuje.

Način primjene

Za oralnu primjenu.

Preporučuje se uzimanje lijeka jedanput na dan, ujutro, prije jela.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na perindopril i bilo koju pomoćnu supstancu ili na druge inhibitore konvertaze angiotenzina.

Anamneza o angioedemu nakon uzimanja drugih inhibitora konvertaze angiotenzina (see section 4.4).

Prirođen ili idiopatski angioedem.

Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidi poglavlja 4.4 i 4.6).

Istovremena primjena Prenesse s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Istovremena primjena sa sakubitrilom/valsartanom (vidjeti i dijelove 4.4. i 4.5.).

Izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5.);

Značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu (vidjeti dio 4.4.).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza

Stabilna koronarna arterijska bolest

Ako tokom prvog mjeseca liječenja perindoprilom dođe do epizode nestabilne angine pectoris (teške ili ne), prije nastavka liječenja potrebna je pažljiva procjena omjera koristi i rizika.

Hipotenzija

Inhibitori konvertaze angiotenzina mogu uzrokovati pad krvnog pritiska. Simptomatska hipotenzija se nakon prve doze u bolesnika s hipotenzijom rijetko pojavljuje. Vjerojatnija je kod bolesnika koji su u stanju hipovolemije zbog liječenja diureticima, ograničavanja soli u prehrani, dijalize, proljeva ili povraćanja (vidi poglavlja 4.5 i 4.8). Simptomatska hipotenzija može se pojaviti kod bolesnika sa srčanim popuštanjem koje jest ili nije povezano s oštećenjem bubrežne funkcije. Češće se pojavljuje u bolesnika s težim srčanim popuštanjem koji uzimaju velike doze diuretika Henleove petlje, s hiponatrijemijom ili oštećenjem bubrežne funkcije. Te bolesnike potrebno je nadzirati na početku liječenja te prilikom promjene doze. Isto tako je potrebno nadzirati bolesnike s ishemičnom srčanom ili moždanovaskularnom bolesti. Preveliko snižavanje krvnog pritiska u tih bolesnika može prouzrokovati srčani infarkt ili moždanu kap.

U slučaju pojavljivanja hipotenzije, bolesnika treba položiti u vodoravan položaj s niskim uzglavljem te mu po potrebi povećati volumen plazme infuzijom 0,9 %-tne otopine natrij-hlorida. Prolazna hipotenzija nije kontraindikacija za liječenje perindoprilom. Nakon normalizacije pritiska i volumena plazme, bolesnici obično dobro podnose sljedeće doze.

U nekih bolesnika sa srčanim popuštanjem koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, tokom liječenja perindoprilom može se pojaviti dodatno snižavanje krvnog pritiska. Ovaj učinak je očekivan i zbog njega obično nije potrebno prekinuti liječenje. Postane li hipotenzija simptomatska, potrebno je smanjiti dozu i/ili prekinuti liječenje diuretikom i/ili perindoprilom.

Suženje aortnog ili mitralnog zaliska/hipertrofična kardiomiopatija

Kao i sve inhibitore konvertaze angiotenzina, perindopril je potrebno posebno oprezno primjenjivati u bolesnika sa suženjem mitralnog zaliska i s okluzijom u istjecanju iz lijeve klijetke (suženje aortnog zaliska i hipertrofična kardiomiopatija).

Oštećena bubrežna funkcija

Bolesnicima s oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina manji od 1 ml/s) dozu treba prilagoditi klirensu kreatinina (vidi poglavlje 4.2) i tek zatim odgovoru na liječenje. Potrebno je redovito pratiti koncentracije kreatinina i kalija u serumu (vidjeti poglavlje 4.8).

U bolesnika sa srčanim popuštanjem, hipotenzija na početku liječenja može prouzrokovati oštećenje bubrežne funkcije. Izvještavali su o obično reverzibilnom akutnom bubrežnom zatajivanju kod tih bolesnika. U nekih bolesnika s obostranim suženjem bubrežne arterije ili suženjem arterije u solitarnom bubregu, koji su uzimali inhibitore konvertaze angiotenzina, ustanovili su (nakon prekida liječenja) reverzibilno povećanje serumskih vrijednosti mokraćevine i kreatinina.

Povećanje serumskih vrijednosti mokraćevine i kreatinina češće je u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. U bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom povećava se rizik za pojavu teške hipotenzije i bubrežnog zatajivanja. Liječenje takvih bolesnika počinjemo pod strogom ljekarskom kontrolom, malim dozama i pažljivom titracijom doze. Budući da liječenje diureticima može tomu doprinijeti, potrebno ga je u prvim sedmicama liječenja prekinuti i pratiti rad bubrega.

Kod nekih bolesnika s hipertenzijom bez očite prethodne bubrežne bolesti, koji su uzimali perindopril istovremeno s diuretikom, malo i prolazno su se povećale serumske vrijednosti ureje i kreatinina. Češće se to može pojaviti kod bolesnika s prethodnom bolesti bubrega. U tom slučaju potrebno je smanjiti dozu inhibitora konvertaze angiotenzina ili prekinuti liječenje diuretikom ili napraviti oboje.

Bolesnici na hemodijalizi

Izvještavali su o anafilaktoidnim reakcijama u bolesnika koji se liječe hemodijalizom visokopropusnim membranama te istovremeno inhibitorima konvertaze angiotenzina. Ako je potrebna dijaliza, treba upotrijebiti drugačiju membranu za dijalizu.

Presadivanje bubrega

Nema iskustava u liječenju perindoprilom bolesnika kojima je prije kratkog vremena presađen bubreg.

Renovaskularna hipertenzija

Kod pacijenata sa bilateralnom stenozom renalne arterije ili stenozom arterije jednog funkcionalnog bubrega koji su na terapiji ACE inhibitorima, postoji povećan rizik od nastanka hipotenzije i bubrežne insuficijencije (videti odeljak 4.3). Terapija diureticima može biti faktor koji će doprinjeti tome. Gubitak bubrežne funkcije može biti praćen samo manjim promjenama u koncentraciji kreatinina u serumu, čak i kod pacijenata sa unilateralnom stenozom renalne arterije.

Preosjetljivost/angioedem

Rijetko su izvještavali o angioedemu lica, ekstremiteta, usana, sluznica, jezika te glotisa i/ili grla u bolesnika koji su uzimali inhibitore konvertaze angiotenzina, uključujući perindopril (vidi poglavlje 4.8). Može se to dogoditi bilo kada tokom liječenja. Pojavi li se angioedem, liječenje odmah prekidamo i nadziramo bolesnikovo stanje dok ne nestanu svi simptomi. Angioedem lica i usana obično nije potrebno liječiti, a bolesnikove tegobe možemo ublažiti s antihistaminicima.

Angioedem grla može biti smrtonosan. Angioedem jezika, glotisa ili grla koji može uzrokovati okluziju dišnih putova treba odmah liječiti adrenalinom i osigurati prohodnost dišnih putova. Bolesnika nadziramo sve dok ne nestanu svi simptomi.

Inhibitori konvertaze angiotenzina češće uzrokuju angioedem kod crnaca nego kod bijelaca.

U bolesnika s angioneurotskim edemom u anamnezi koji nije povezan s primjenom konvertaze angiotenzina, opasnost njegova pojavljivanja tokom liječenja inhibitorima konvertaze angiotenzina se povećava (vidi poglavlje 4.3).

Kod bolesnika liječenih ACE-inhibitorima rijetko su izvještavali o intestinalnom angioedemu. Ovi bolesnici su imali abdominalne bolove (sa ili bez mučnine ili povraćanja); u nekim slučajevima nije došlo do prethodnog angioedema lica, a razina C-1 esteraze bila je normalna. Angioedem je bio dijagnosticiran postupcima koji su uključivali abdominalno CT skeniranje i ultrazvuk ili je dijagnosticiran kod operacije te na temelju simptoma koji su bili riješeni nakon ukidanja ACE-inhibitora. Intestinalni angioedem treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu bolesnika liječenih ACE-inhibitorima koji imaju bolove u truhu.

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema (vidjeti dio 4.3). Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze perindopрила. Liječenje perindoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Istovremena primjena ACE inhibitora s NEP inhibitorima (npr. racekadotrilom), može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.5.). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja NEP inhibitorima (npr. racekadotrilom), u bolesnika koji već uzima perindopril.

Istovremena primjena inhibitora mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Bolesnici koji istovremeno uzimaju inhibitore mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mogu imati povećani rizik od angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (vidi poglavlje 4.5).

Anafilaktoidne reakcije tokom afereze lipoproteina male gustoće (LDL aferezom)

U bolesnika koji uzimaju inhibitore konvertaze angiotenzina, rijetko se tokom liječenja aferezom lipoproteina male gustoće (LDL) dekstran sulfatom mogu pojaviti životno opasne anafilaktoidne reakcije. Izbjegavamo ih tako da prije svake afereze privremeno ukinemo inhibitor konvertaze angiotenzina.

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije

U bolesnika koji uzimaju inhibitore konvertaze angiotenzina, rijetko se tokom desenzibilizacije na otrov ose ili pčele mogu pojaviti životno opasne anafilaktoidne reakcije. Izbjegavamo ih tako da prije svake desenzibilizacije privremeno ukinemo inhibitor konvertaze angiotenzina.

Oštećena jetrena funkcija

Tokom liječenja inhibitorima konvertaze angiotenzina rijetko se može pojaviti sindrom koji započinjeolestatskom žuticom i napreduje u fulminantnu jetrenu nekrozu i (ponekad) smrt. Uzrok nastanka toga sindroma nije do kraja razjašnjen. Ako se tokom liječenja inhibitorom konvertaze angiotenzina pojavi žutica ili izrazito povećana aktivnost jetrenih enzima, liječenje treba odmah prekinuti i bolesnika brižno pratiti te po potrebi i liječiti (vidjeti poglavlje 4.8).

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Izveštavali su o neutropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji i anemiji koje su se pojavile tokom liječenja inhibitorima konvertaze angiotenzina. Neutropeniju rijetko opažamo kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i bez drugih komplikacija. Perindopril treba veoma oprezno davati bolesnicima s kolagenskom krvožilnom bolesti (na primjer sistemskim eritematoznim lupusom, sklerodermijom), tokom istovremenog imunosupresivnog liječenja, liječenja alopurinolom ili prokainamidom ili kombinacijom tih faktora, naročito ako imaju već postojeće oštećenje bubrežne funkcije. U nekih bolesnika mogu se pojaviti ozbiljne infekcije koje ponekad ne reagiraju na intenzivno antibiotsko liječenje. Tokom liječenja takvih bolesnika perindoprilom, povremeno treba pratiti broj leukocita. Bolesnike treba poučiti da ljekaru kažu o pojavi bilo kakvog znaka infekcije (npr. upala grla, vrućica).

Etničke razlike

Inhibitori konvertaze angiotenzina češće uzrokuju angiedem kod crnaca nego kod bijelaca. Kao svi inhibitori konvertaze angiotenzina, perindopril je u smanjivanju krvnog pritiska kod crnaca manje djelotvoran nego kod bijelaca, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja s malom koncentracijom renina u crnoj populaciji s hipertenzijom.

Kašalj

Tokom liječenja inhibitorima konvertaze angiotenzina može se pojaviti tvrdokoran, neproduktivni kašalj koji prestaje nakon liječenja. Treba ga uzeti u obzir kod diferencijalne dijagnoze kašlja.

Stariji bolesnici

Neki stariji bolesnici mogu jače reagirati na inhibitore konvertaze angiotenzina nego mlađi. Za njih preporučujemo manje početne doze i praćenje funkcije bubrega na početku liječenja.

Hirurgija/anestezija

Inhibitori konvertaze angiotenzina, dakle i perindopril, mogu tokom većih hirurških zahvata ili anestezije sredstvom koje uzrokuje hipotenziju, zbog kompenzacijskog oslobađanja renina, onemogućiti stvaranje angiotenzina II. Liječenje treba privremeno prekinuti jedan dan prije planirane operacije. Ako nije moguće ukinuti inhibitor konvertaze angiotenzina, hipotenziju koja je posljedica opisanog mehanizma možemo izliječiti tako da povećamo količinu tekućine u krvotoku.

Hiperkalijemija

Tokom liječenja inhibitorima konvertaze angiotenzina, uključujući perindopril, može se u nekih bolesnika povećati koncentracija kalija u krvi. Faktori rizika za razvoj hiperkalijemije uključuju bubrežnu insuficijenciju, pogoršanje bubrežne funkcije, dob (> 70 godina), šećernu bolest, događaje u međuvremenu, osobito dehidraciju, akutnu srčanu dekompenzaciju, metaboličku acidozu te istovremenu upotrebu diuretika koji štede kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), nadomjestke kalija ili zamjene za sol koje sadrže kalij; ili oni bolesnici koji uzimaju druge lijekove povezane s povećanjem kalija u serumu (npr. Heparin, trimetoprim ili kotrimoksazol također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol). Upotreba nadomjestaka kalija, diuretika koji štede kalij ili zamjena za sol koje sadržavaju kalij mogu dovesti do signifikantnog porasta serumskog kalija, osobito kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. Hiperkalijemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad fatalne aritmije. Smatrate li da je istovremeno uzimanje nabrojenih lijekova potrebno, oni se trebaju upotrebljavati s oprezom uz često mjerenje kalija u serumu (pogledajte poglavlje 4.5).

Bolesnici sa šećernom bolesti

Kod bolesnika sa šećernom bolesti koji se liječe oralnim antidijabeticima ili inzulinom, potrebno je u prvih nekoliko mjeseci istovremenog liječenja inhibitorima konvertaze angiotenzina osobito brižno pratiti koncentraciju šećera u krvi (vidi poglavlje 4.5).

Litij

Istovremeno uzimanje litija i perindopрила općenito nije preporučljivo (vidi poglavlje 4.5).

Diuretici koji štede kalij, nadomjestci kalija ili nadomjestci soli koji sadržavaju kalij

Istovremeno uzimanje perindopрила i diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija ili nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij općenito nije preporučljivo (vidi poglavlje 4.5).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istovremeno kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzivne lijekove inhibitore renin - angiotenzinskog sustava. Stoga se kod njih ne preporučuje primjena ovog lijeka.

Trudnoća

ACE inhibitori ne smiju se uvoditi tokom trudnoće. Osim ako se kontinuirana terapija ACE inhibitorom smatra nužnom, bolesnice koje planiraju trudnoću trebale bi prijeći na antihipertenzivno liječenje drugim lijekom potvrđenog profila neškodljivosti za upotrebu u trudnoći. Kad se utvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorom treba odmah prekinuti i, ako je to primjereno, započeti alternativnom terapijom (vidi poglavlja 4.3 i 4.6).

Posebna upozorenja o pomoćnim tvarima

Prenessa sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkom nasljednom intolerancijom na galaktozu, laponskim oblikom smanjene aktivnosti laktaze ili malapsorpcijom glukoze/galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u poređenju s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Lijekovi koji induciraju hiperkalemiju

Neki lijekovi ili terapijske skupine mogu povećati pojavu hiperkalemije: aliskiren, soli kalija, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, NSAID-i, heparini, imunosupresivni lijekovi kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim. Kombinacija ovih lijekova povećava rizik od hiperkalemije.

Istovremena primjena je kontraindicirana (vidi poglavlje 4.3)

Aliskiren

Kod bolesnika s dijabetesom ili narušenom funkcijom bubrega povećan je rizik od hiperkalemije, pogoršanja bubrežne funkcije i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Sakubitril/valsartan

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer istodobna inhibicija neprilizina i ACE povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Izvantjelesno liječenje

Izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama kao kod dijalize ili hemofiltracije s određenim membranama visoke protočnosti (npr. poliakrilonitrilne membrane) te afereza lipoproteina niske gustoće s dekstran sulfatom kontraindicirani su zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti dio 4.3.). Ako je potrebno takvo liječenje, u obzir treba uzeti mogućnost primjene drugačijeg tipa membrane za dijalizu ili nekog drugog antihipertenziva.

Istovremena primjena se ne preporučuje (vidi poglavlje 4.4)

Aliskiren

Kod bolesnika, uz izuzetak onih sa šećernom bolesti ili narušenom funkcijom bubrega, povećan je rizik od hiperkalemije, pogoršanja funkcije bubrega i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Istovremeno liječenje ACE inhibitorima i blokatorima receptora angiotenzina

U literaturi postoje izvještaji da je kod bolesnika s izraženom aterosklerotskom bolešću, srčanim zatajivanjem ili dijabetesom uz terminalno oštećenje organa, istovremeno liječenje ACE inhibitorom i blokatorom angiotenzin receptora povezano s većom učestalosti hipotenzije, sinkope, hiperkalemije i pogoršanja bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem. Dvostruka blokada (npr. kombiniranjem ACE inhibitora s antagonistom angiotenzin II receptora) treba biti ograničena na pojedinačno definirane slučajeve uz brižno praćenje bubrežne funkcije, razine kalija i krvnog pritiska.

Estramustin

Rizik pojačanih nuspojava kao što je angioneurotski edem (angioedem).

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

Bolesnici koji istodobno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu biti izloženi povećanom riziku razvoja hiperkalijemije (vidjeti dio 4.4.).

Diuretici koji štede kalij (npr. triamteren, amilorid...) soli kalija

Hiperkalemija (potencijalno smrtonosna), osobito zajedno s narušenom funkcijom bubrega (dodatni hiperkalemični učinci)

Ne preporučuje se kombinacija perindopрила s gore spomenutim lijekovima (vidi poglavlje 4.4). Ako je istovremena primjena ipak indicirana, treba je primijeniti s pažnjom i uz često mjerenje kalija u serumu. O primjeni spironolaktona kod srčanog zatajivanja pogledajte niže.

Litij

Reverzibilno povećanje serumske koncentracije litija i toksičnosti prijavljeno je tokom istovremenog davanja litija i ACE inhibitora. Primjena perindopрила s litijem se ne preporučuje, međutim ako je dokazana neophodnost kombinacije potrebno je pažljivo pratiti razine litija u serumu (vidi poglavlje 4.4).

Istovremena primjena koja zahtijeva posebnu pažnju

Antidijabetički lijekovi (inzulini, oralni hipoglikemični lijekovi)

Epidemiološka ispitivanja pokazuju da istovremena primjena ACE inhibitora i antidijabetičkih lijekova (inzulini, oralni hipoglikemični lijekovi) mogu prouzročiti pojačani učinak na snižavanje razine glukoze u krvi uz rizik hipoglikemije.

Čini se vjerojatnijim da do ove pojave dođe tokom prvih sedmica kombiniranog liječenja i kod bolesnika s narušenom funkcijom bubrega.

Baklofen

Povećani antihipertenzivni učinak. Pratiti krvni pritisak i ako je potrebno prilagoditi doziranje antihipertenziva.

Diuretici koji ne štede kalij

Kod bolesnika koji se liječe diureticima, posebno onih koji imaju depleciju volumena i/ili soli može doći do prekomjernog pada krvnog pritiska nakon uvođenja liječenja ACE inhibitorom.

Mogućnost hipotenzivnih učinaka može se smanjiti prekidom davanja diuretika, povećanjem volumena ili unosa soli prije uvođenja terapije niskim i rastućim dozama perindopрила.

Ako kod arterijske hipertenzije primarna diuretska terapija može prouzrokovati depleciju soli/volumena, mora se ili prekinuti davanje diuretika prije uvođenja ACE inhibitora, u kojem slučaju se nakon toga može ponovo uvesti diuretik koji ne šteti kalij, ili se ACE inhibitor mora uvoditi niskom dozom i progresivno povećavati istu.

Kod diureticima liječenog kongestivnog zatajivanja srca, ACE inhibitor treba uvoditi u vrlo niskoj dozi, po mogućnosti nakon smanjivanja doze pratećeg diuretika koji ne šteti kalij.

U svim slučajevima potrebno je tokom prvih nekoliko sedmica liječenja ACE inhibitorom pratiti funkciju bubrega (razinu kreatinina).

Diuretici koji štede kalij (eplerenon, spironolakton)

Eplerenonom ili spironolaktonom u dozama između 12,5 mg i 50 mg na dan i niskom dozom ACE inhibitora:

U liječenju srčanog zatajenja II - IV stupnja (NYHA) uz ejekcijsku frakciju < 40% i prethodno liječenje ACE inhibitorima i diureticima petlje, rizik od hiperkalemije, potencijalno smrtonosne, osobito u slučaju nepridržavanja preporuka za propisivanje te kombinacije.

Prije uvođenja kombinacije provjerite odsustvo hiperkalemije i oštećenja funkcije bubrega. Preporučuje se pažljivo praćenje kalijemije i kreatinemije u prvom mjesecu liječenja jednom sedmično u početku, a zatim jednom mjesečno.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), uključujući aspirin ≥ 3 g/dan

Kad se ACE inhibitor primjenjuje istovremeno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. acetilsalicilna kiselina u režimu doziranja za protuupalno djelovanje, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAID-i), antihipertenzivni učinak može oslabiti. Istovremena primjena ACE inhibitora i NSAID-a može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće zatajenje bubrega i porasta razine kalija u serumu, osobito kod bolesnika sa slabom preegzistentnom bubrežnom funkcijom. Kombinaciju treba pažljivo primjenjivati, naročito u starijih bolesnika. Bolesnike treba odgovarajuće hidrirati te imati u vidu praćenje bubrežne funkcije nakon uvođenja istovremene terapije i povremeno nakon toga.

Racekadotril

Za ACE inhibitore (npr. perindopril) je poznato da uzrokuju angioedem. Rizik se može povećati kad se istovremeno primjenjuje s racekadotrilom (lijek koji se koristi protiv akutnog proljeva).

Inhibitori mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Bolesnici koji istovremeno primaju inhibitore mTOR-a mogu imati povećan rizik od angioedema (vidi poglavlje 4.4).

Istovremena primjena koja zahtijeva posebnu pažnju

Antihipertenzivi i vazodilatatori

Istovremena primjena ovih lijekova može povećati hipotenzivni učinak perindoprila. Istovremena primjena nitroglicerina i drugih nitrata ili drugih vazodilatatora može dodatno sniziti krvni pritisak.

Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin)

Povećani rizik od angioedema, zbog smanjene aktivnosti dipeptidil peptidaze IV (DPP-IV) koju uzrokuje gliptin, kod bolesnika istovremeno liječenih ACE inhibitorom.

Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetiци

Kod istovremenog uzimanja inhibitora konvertaze angiotenzina i određenih anestetiка, tricikličkih antidepresiva i antipsihotika može se dodatno pojaviti snižavanje krvnog pritiska (vidi poglavlje 4.4).

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivno djelovanje inhibitora konvertaze angiotenzina.

Zlato

Rijetko su izvještavali o nitroidnim reakcijama (simptomi uključuju navalu crvenila u licu, mučninu, povraćanje i hipotenziju) kod bolesnika koji su se istovremeno liječili zlatom u obliku injekcija (natrij aurotiomalat) i ACE-inhibitorom, uključujući perindopril.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Upotreba ACE inhibitora se ne preporučuje tokom prvog tromjesečja trudnoće (vidi poglavlje 4.4). Upotreba ACE inhibitora je kontraindicirana tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidi poglavlja 4.3 i 4.4).

Iako epidemiološki podaci s obzirom na rizik teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog tromjesečja trudnoće nisu konačni, mali porast rizika ne može se isključiti. Osim ako je kontinuirana terapija ACE inhibitorim nužna, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju što je moguće

prije prijeći na antihertenzivnu terapiju drugim lijekom koji ima potvrđen profil neškodljivosti kod upotrebe u trudnoći. Kad je trudnoća utvrđena, liječenje ACE inhibitorom treba odmah prekinuti i, ako je to primjereno, započeti alternativnom terapijom.

Poznato je da izlaganje ACE inhibitoru tokom drugog i trećeg tromjesečja izaziva humanu fetotoksičnost (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnion, zastoj u osifikaciji lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajivanje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidi poglavlje 5.3).

Ako bi do izlaganja ACE inhibitoru došlo od drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučna provjera bubrežne funkcije i lubanje.

Djeca čije su majke uzele ACE inhibitore trebalo bi pažljivo promatrati zbog hipotenzije (pogledajte poglavlja 4.3 i 4.4).

Dojenje

Budući da nema raspoloživih podataka o upotrebi Prenesse tokom dojenja, Prenessa se ne preporučuje i poželjan je alternativni lijek bolje utvrđene neškodljivosti tokom dojenja, osobito ako se hrani novorođenče ili prerano rođeno dijete.

Plodnost

Nije bilo učinka na svojstva reprodukcije niti na plodnost.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Iako Prenessa nema neposredan uticaj na sposobnost za vožnju ili upravljanje mašinama, kod nekih bolesnika može doći do pojedinačnih reakcija zbog niskog krvnog pritiska, osobito na početku liječenja ili kod kombinacije s drugim antihipertenzivnim lijekom.

Posljedično, sposobnost za vožnju i upravljanje mašinama može biti narušena.

4.8 Nuspojave

a. Sažetak profila sigurnosti

Sigurnosni profil perindopрила je konzistentan sa sigurnosnim profilom ACE inhibitora. Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i uočene kod perindopрила jesu: omaglica, glavobolja, parestezija, vrtoglavica, poremećaj vida, tinitus, hipotenzija, kašalj, zaduha, bol u trbuhu, konstipacija, proljev, disgeuzija, dispepsija, mučnina, povraćanje, pruritus, osip, mišićni grčevi i astenija.

b. Popis nuspojava

Sljedeće nuspojave su zabilježene tokom kliničkih ispitivanja i/ili postmarketinškog praćenja primjene perindopрила te su razvrstane prema učestalosti:

- veoma česte: >1/10,
- česte: >1/100, <1/10,
- povremene: >1/1.000, <1/100,
- rijetke: >1/10.000, <1/1.000,
- veoma rijetke: <1/10.000,
- nepoznato (ne može se odrediti iz dostupnih podataka)

U klasifikaciji učestalosti, nuspojave su navedene prema padajućoj ozbiljnosti.

Učestalost nuspojava na pojedine organske sisteme:

Bolesti krvi i limfnog sistema

- manje česte*: eozinofilija
- veoma rijetke: smanjen hemoglobin i hematokrit, trombocitopenija, leukopenija/neutropenija, agranulocitoza, pancitopenija, hemolitička anemija (kod pojedinih bolesnika s urođenim manjkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze) (vidi poglavlje 4.4).

Poremećaji endokrinog sistema:

- rijetko: sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)

Metabolički i prehrambeni poremećaji:

- manje česti* hipoglikemija, hiperkalemija reverzibilna nakon prekida liječenja, hiponatremija

Psijijatrijski poremećaji

- povremene: poremećaji raspoloženja i spavanja, depresija

Bolesti nervnog sistema

- česte: glavobolja, omaglica, vrtoglavica, parestezija;
- manje česte*: somnolencija, sinkopa
- veoma rijetke: smušenost.

Očne bolesti

- česte: poremećaji vida.

Ušne bolesti, uključujući poremećaje labirinta

- česte: tinitus.

Srčane bolesti

- manje česte*: palpitacije, tahikardija
- veoma rijetke: poremećaji ritma, angina pektoris i infarkt miokarda, moguća sekundarna pretjerana hipotenzija kod visoko rizičnih bolesnika (pogledajte poglavlje 4.4).

Krvožilne bolesti

- česte: hipotenzija i učinci u vezi s hipotenzijom;
- manje česte*: vaskulitis
- rijetko: crvenilo kože
- veoma rijetke: infarkt miokarda ili moždana kap, vjerojatno zbog prekomjerne hipotenzije kod ugroženih bolesnika (vidi poglavlje 4.4).
- nepoznato: Raynaudov fenomen

Bolesti dišnih organa, prsnoga koša i medijastinalnog prostora

- česte: kašalj, dispneja;
- povremene: bronhospazam;
- veoma rijetke: rinitis, eozinofilna upala pluća.

Bolesti probavnih organa

- česte: mučnina, povraćanje, bolovi u trbuhu, promjena okusa, dispepsija, proljev, zatvor;
- povremene: suha usta;
- rijetke: pankreatitis.

Bolesti jetara, žučnog mjehura i žučovoda

- veoma rijetke: hepatitis - citolitični iliolestazni (vidi poglavlje 4.4).

Bolesti kože i potkožnog tkiva

- česte: osip, svrbež;
- povremene: angioedem lica, ekstremiteta, usana, sluznice, jezika, - glotisa i/ili larinksa, urtikarija (vidi poglavlje 4.4).
- manje česte: hiperhidroza
- manje česte*: fotosenzitivne reakcije, pemfigoid
- rijetke*: pogoršanje psorijaze
- veoma rijetke: multififormni eritem.

Bolesti mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

- česte: mišićni grčevi.
- manje česte*: artralgija, mialgija.

Bolesti mokraćnih organa

- povremene: oštećena bubrežna funkcija;
- rijetko: anurija/oligurija, akutno bubrežno zatajivanje.

Poremećaji reprodukcije i dojki

- povremeni: impotencija.

Opće tegobe i promjene na mjestu aplikacije

- česte: astenija;
- povremene*: bol u grudnom košu, nemoć, periferni edem, pireksija

Pretrage

- Manje često*: povišena razina ureje u krvi, povišena razina kreatinina u krvi
- Rijetko: povišena razina bilirubina u krvi, povišena razina jetrenih enzima.

Ozljeda, otrovanje i proceduralne komplikacije

- Manje često*: pad.

**Učestalost je izračunata iz kliničkih ispitivanja za nuspojave otkrivene u spontanim prijavljivanjima.*

Klinička ispitivanja

Za vrijeme randomiziranog perioda EUROPA studije prikupljene su samo ozbiljne nuspojave. Nekolicina bolesnika imala je ozbiljne nuspojave: 16 (0,3 %) od 6122 bolesnika liječenih perindoprilom i 12 (0,2 %) od 6107 bolesnika koji su primali placebo. Kod bolesnika koji su primali perindopril, hipotenzija je zabilježena kod 6 bolesnika, angioedem kod 3 bolesnika i iznenadni kardijalni arrest kod 1 bolesnika. Više bolesnika odustalo je zbog kašlja, hipotenzije ili drugih oblika nepodnošljivosti u grupi koja je primala perindopril (6,0 % (n = 366)), nego u grupi koja je primala placebo (2,1 % (n = 129)).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Podaci o prevelikom doziranju kod ljudi su ograničeni.

Simptomi predoziranja inhibitorima konvertaze angiotenzina mogu biti hipotenzija, cirkulacijski šok, poremećaji ravnoteže elektrolita, bubrežno zatajivanje, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, omamljenost, razdraženost i kašalj.

Nakon prevelikog doziranja preporučuje se intravenozna infuzija 0,9 %-tne otopine natrij hlorida (9 mg/ml). Dode li do hipotenzije, bolesnika namjestimo u položaj za šok. Ako je dostupno, korisno je i liječenje infuzijom angiotenzina II i/ili katekolamina. Perindoprilat se iz sistemskog krvotoka može odstraniti hemodijalizom (vidi poglavlje 4.4). Bolesnicima s rezistentnom bradikardijom ugrađujemo srčani elektrostimulator. Potrebno je redovito pratiti bolesnikove znakove života, koncentraciju elektrolita i kreatinina u serumu.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: inhibitori konvertaze angiotenzina, ATC oznaka: C09AA04.

Mehanizam djelovanja

Perindopril je inhibitor konvertaze angiotenzina (ACE), enzima koji pretvara angiotenzin I u angiotenzin II. Konvertaza angiotenzina ili kininaza je egzopeptidaza koja omogućuje pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II koji je vazokonstriktor, a također i razgradnju vazodilatatora bradikina u neaktivni heptapeptid. Inhibicija konvertaze angiotenzina smanjuje razinu angiotenzina II u plazmi i

**Odobreno
ALMBIH
2.2.2024.**

tako povećava plazmatsku aktivnost renina (inhibicijom negativnog povratnog učinka oslobađanja renina) i smanjuje izlučivanje aldosterona. Budući da konvertaza angiotenzina inaktivira bradikinin, njena inhibicija vodi i do povećane aktivnosti kalikrein-kininskog sistema u krvotoku te lokalno u tkivu (a time također do aktivacije prostaglandinskog sistema). Moguće je da taj mehanizam doprinosi antihipertenzivnom učinku inhibitora konvertaze angiotenzina i da je djelomično odgovoran za neke nuspojave tih lijekova (npr. kašalj).

Perindopril djeluje preko svojeg aktivnog metabolita, perindoprilata. Drugi metaboliti perindopрила ne inhibiraju aktivnost konvertaze angiotenzina *in vitro*.

Klinička efikasnost i sigurnost

Hipertenzija

Perindopril je djelotvoran u bolesnika sa svim stepenima hipertenzije: blagom, umjerenom i teškom. Smanjuju se, kako sistolički tako i dijastolički pritisak, ležeći ili stojeći.

Perindopril smanjuje periferni krvožilni otpor i tako snižuje povišeni krvni pritisak. Pritom se povećava periferni krvotok bez povećanja srčane frekvencije.

Bubrežni krvotok se u pravilu povećava, a stepen glomerularne filtracije obično ostaje nepromijenjen.

Najveći antihipertenzivni učinak dostiže se za 4 do 6 sati nakon jednokratne doze perindopрила, učinak lijeka traje svih 24 sata, a nakon 24 sata još uvijek ima 87 % do 100 % najvećeg učinka.

Snižavanje krvnog pritiska nastupa brzo. U bolesnika koji dobro reagiraju na lijek, normalizaciju krvnog pritiska dostiže u jednom mjesecu i lako je održava bez tahifilaksije.

Nakon ukidanja lijeka ne pojavljuje se fenomen obrata.

Dokazali su da perindopril kod čovjeka djeluje kao vazodilatator. Poboljšava elastičnost velikih arterija, uklanja strukturne promjene na manjim arterijama i smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke.

U kombinaciji s tiazidnim diuretikom, učinci obaju lijekova se zbrajaju. Kombinacija inhibitora konvertaze angiotenzina također smanjuje rizik za pojavu hipokalijemije kao posljedice liječenja diureticima.

Srčano popuštanje

Perindopril smanjuje rad srca tako da smanjuje predopterećenje (preload) i postopterećenje (afterload).

Ispitivanja na bolesnicima sa srčanim popuštanjem pokazala su:

- smanjivanje pritiska punjenja desne i lijeve klijetke,
- smanjivanje ukupnog perifernog krvožilnog otpora,
- povećanje minutnog volumena srca i poboljšanje srčanog indeksa.

U komparativnim ispitivanjima s placebom ili drugim inhibitorima konvertaze angiotenzina, prva doza od 2 mg nije u bolesnika s blagim do umjerenim srčanim popuštanjem statistički značajno snizila krvni pritisak u usporedbi s placebom.

Bolesnici sa stabilnom bolesti koronarnih arterija

Studija EUROPA bila je multicentrični, internacionalni, randomizirani, dvostruko-slijepa, placebom kontrolirana klinička studija u trajanju od 4 godine.

Dvanaest hiljada dvije stotine i osamnaest (12218) bolesnika starijih od 18 godina randomizirano je podijeljeno na skupinu koja je primala perindopril (n=6110) ili placebo (n=6108).

Ispitivana populacija pokazivala je znakove bolesti koronarnih arterija bez prisustva kliničkih znakova srčanog zatajivanja. Općenito, 90 % bolesnika imalo je prethodni infarkt miokarda i/ili prethodnu koronarnu revaskularizaciju. Većina pacijenata primala je ispitivani lijek povrh uobičajene terapije koja je uključivala inhibitore trombocita, lijekove za snižavanje lipida i beta-blokatore.

Glavni kriterij djelotvornosti bila je kombinacija kardiovaskularnog mortaliteta, ne-fatalnog infarkta miokarda i/ili srčanog aresta s uspješnim oživljavanjem. Liječenje perindoprilom 8 mg jedanput na dan dovelo je do signifikantne apsolutne redukcije krajnje točke od 1,9 % (redukcija relativnog rizika od 20 %, 95 % IP [9,4; 28,6] -p<0,001).

Kod pacijenata s infarktom miokarda u anamnezi i/ili revaskularizacijom, apsolutna redukcija od 2,2 % bila je u skladu s RRR od 22,4 % (95 % IP [12,0; 31,6] - p<0,001) u primarnoj krajnjoj točki promatranoj u komparaciji s placebom.

Pedijatrijska primjena

Sigurnost i djelotvornost perindopрила u djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina nisu utvrđene.

U otvorenoj, ne komparativnoj kliničkoj studiji u 62 djece s hipertenzijom u dobi od 2 do 15 godina s brzinom glomerularne filtracije > 30 ml/min/1,73 m², pacijenti su primili perindopril s prosječnom dozom od 0,07 mg/kg. Doza se individualizirala prema profilu pacijenta i odgovoru na krvni pritisak do maksimalne doze od 0,135 mg/kg/dan.

59 bolesnika završilo je razdoblje od tri mjeseca, a 36 bolesnika završilo produženje razdoblja studije, tj. pratilo su se najmanje 24 mjeseca (prosječno trajanje studije: 44 mjeseca). Sistolički i dijastolički krvni pritisak ostao je stabilan od uključivanja pa do posljednje procjene u bolesnika koji su prethodno liječeni drugim antihipertenzivnim tretmanima i smanjeni kod nekritičnih pacijenata.

Više od 75% djece imalo je sistolički i dijastolički krvni pritisak ispod 95-og percentila na posljednjoj procjeni.

Sigurnost je bila u skladu s poznatim sigurnosnim profilom perindoprila.

Dualna blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS), podaci kliničke studije

Dva velika randomizirana, kontrolisana ispitivanja (ONTARGET (eng. Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) ispitivala su primjenu kombinacije ACE-inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora).

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno kod bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa II uz dokaze oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati su relevantni i za druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istovremeno primjenjivati kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, perindopril se brzo apsorbira i dostiže najveću koncentraciju u 1 satu. Biološka raspoloživost lijeka je 65 % do 70 %.

Budući da uzimanje hrane smanjuje pretvaranje perindoprila u perindoprilat pa tako i biološku raspoloživost perindoprila, preporučujemo uzimanje lijeka jedanput na dan, ujutro, prije jela.

Pokazan je linearni odnos između doze perindoprila i njegove izloženosti u plazmi.

Distribucija

Volumen distribucije je kod nevezanog perindoprilata približno 0,2 l/kg. Vezanje na bjelančevine je malo (vezanje perindoprilata na konvertazu angiotenzina je manje od 30 %), a ovisno je o koncentraciji.

Metabolizam

Približno 20 % ukupne apsorbirane količine perindoprila pretvori se u aktivni metabolit perindoprilat. Pored aktivnog perindoprilata nastaje još pet neaktivnih metabolita perindoprila. Poluvrijeme perindoprila u plazmi jest jedan sat. Perindoprilat dostiže najveću koncentraciju u plazmi za 3 do 4 sata.

Izlučivanje

Perindoprilat se iz tijela izlučuje mokraćom, a poluvrijeme nevezane frakcije je približno 3 do 5 sati. Disocijacija perindoprilata vezanog na konvertazu angiotenzina vodi do "efektivnog" poluvremena izlučivanja od 25 sati, a stanje ravnoteže dostižemo za 4 dana.

Usprkos višekratnom uzimanju, perindopril se ne nakuplja u tijelu.

Posebna populacija

Izlučivanje perindoprilata iz tijela je sporije u starijih bolesnika i u bolesnika sa srčanim popuštanjem ili bubrežnim zatajivanjem. Bolesnicima s bubrežnim zatajivanjem preporučljivo je dozu prilagoditi s obzirom na stupanj bolesti (klirens kreatinina).

Dijalizni klirens perindoprilata je 1,16 ml/s.

Farmakokinetika perindopрила se mijenja u bolesnika s cirozom, a njihov jetreni klirens osnovne molekule smanjuje se za polovinu (klirens kreatinina). Budući da se količina stvorenog perindoprilata ne smanjuje, dozu nije potrebno prilagođavati.

5.3 Pretklinički podaci o neškodljivosti

U istraživanjima hronične peroralne toksičnosti kod štakora i majmuna opazili su reverzibilna oštećenja bubrega.

U istraživanjima *in vivo* i *in vitro* nisu opazili mutagene učinke lijeka.

Istraživanja reproduktivne toksičnosti lijeka kod štakora, kunića, miševa i majmuna nisu pokazala znakove neposredne embriotoksičnosti ili teratogenosti. Istraživanja su pokazala da inhibitori konvertaze angiotenzina kod glodavaca uzrokuju neželjene učinke u kasnom fetalnom razvoju (oštećenja bubrežne funkcije, češća smrt ploda i povećani postnatalni mortalitet).

U dugotrajnim istraživanjima kod štakora i miševa nisu registrirali karcinogenost.

6 FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

- kalcijum hlorid heksahidrat
- laktoza monohidrat
- krospovidon
- mikrokristalna celuloza
- bezvodni koloidalni silicijum dioksid
- magnezijum stearat.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere kod čuvanja lijeka

Čuvajte na temperaturi do 30 °C.

Čuvajte u originalnoj ambalaži kako biste osigurali zaštitu od vlage.

6.5 Narav i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Blister (aluminijaska folija, OPA/Al/PVC folija): 30 tableta (3 blistera po 10 tableta), u kutiji.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Odobreno
ALMBIH
2.2.2024.

Krka Farma d.o.o. Sarajevo
Džemala Bijedića 125A, BiH

8. DATUM I BROJ RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-6773/22, od 02.02.2024.godine

04-07.3-2-6774/22, od 02.02.2024.godine

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE

02.02.2024.godine

**Odobreno
ALMBIH
2.2.2024.**