SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Prexanil® film tableta, 5 mg
Pakovanje: ukupno 30 kom, kontejner za tablete, 1 x 30 kom
Ime leka, oblik, jačina i pakovanje

Proizvođač:	**Les Laboratoires Servier Industrie**
Adresa:	**905, route de Saran, Gidy, Francuska**
Proizvođač:	**Servier (Ireland) Industries Ltd.**
Adresa:	**Arklow, Co. Wicklow, Gorey Road, Irska**
Proizvođač:	**Anpharm Przedsiebiorstwo Farmaceutyczne SA**
Adresa:	**Annopol 6B, Varšava, Poljska**
Podnosilac zahteva:	**PREDSTAVNIŠTVO LES LABORATOIRES SERVIER BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)**
Adresa:	**Bulevar Mihaila Pupina 10 L, Beograd - Novi Beograd**

1. IME LEKA

Prexanil®, 5 mg, film tableta

INN: perindopril

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 5 mg perindopril-arginina (što odgovara 3,395 mg perindoprila).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: 72,58 mg laktoza, monohidrat.
Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta, 5 mg:

Duguljaste, bikonveksne film tablete, svetlo zelene boje sa utisnutom oznakom proizvođača sa jedne strane i podeonim crtama na bočnim stranama. Tableta se može podeliti na dva jednaka dela.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija
Terapija hipertenzije.

Srčana insuficijencija
Terapija simptomatske srčane insuficijencije.

Stabilna koronarna arterijska bolest
Redukcija rizika od kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa istorijom infarkta miokarda i/ili revaskularizacijom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Dozu treba prilagoditi prema profilu pacijenta (videti odeljak 4.4) i vrednostima krvnog pritiska.

Hipertenzija
Prexanil se može koristiti u monoterapiji ili u kombinaciji sa drugim klasama antihipertenzivnih lekova (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).
Preporučena početna doza je 5 mg jednom dnevno, ujutru.
Pacijenti sa izraženom aktivnošću renin-angiotenzin-aldosteron sistema (posebno, renovaskularnom hipertenzijom sa gubitkom soli i/ili smanjenim volumenom, srčanom dekompenzacijom ili ozbiljnom hipertenzijom) mogu doživeti izražen pad krvnog pritiska nakon početne doze. Kod takvih pacijenata

preporučena početna doza je 2,5 mg i terapiju treba započeti pod nadzorom lekara. Doza se može povećati do 10 mg jednom dnevno posle mesec dana terapije.
Simptomatska hipotenzija može nastupiti posle započinjanja terapije lekom Prexanil, što se češće dešava kod pacijenata koji su već i na terapiji diureticima. Kod ovih pacijenata treba biti obazriv jer postoji mogućnost da im je smanjen volumen cirkulišuće tečnosti i/ili nivo soli.
Ukoliko je moguće, diuretik treba ukinuti 2 do 3 dana pre započinjanja terapije lekom Prexanil (videti odeljak 4.4).
Kod hipertenzivnih pacijenata kojima se ne može ukinuti diuretik, terapiju lekom Prexanil treba započeti dozom od 2,5 mg. Treba pratiti renalnu funkciju i koncentraciju kalijuma u serumu.
Doziranje leka Prexanil treba uskladiti sa odgovorom krvnog pritiska. Ukoliko je potrebno, terapiju diuretikom treba nastaviti.
Kod starijih pacijenata, terapiju treba započeti dozom od 2,5 mg, koja se može povećati na 5 mg posle mesec dana, zatim do 10 mg ukoliko je neophodno, u zavisnosti od renalne funkcije (videti tabelu ispod).

Simptomatska srčana insuficijencija
Prexanil se može davati u kombinaciji sa diureticima koji ne štede kalijum i/ili digoksinom i/ili beta-blokatorima uz nadzor lekara, u početnoj dozi od 2,5 mg ujutru. Doza se nakon 2 nedelje može povećavati na 5 mg jednom dnevno ukoliko se lek dobro podnosi. Dozu treba prilagođavati kliničkom odgovoru svakog pacijenta.
Kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom i drugih pacijenata sa visokim rizikom (pacijenti sa oštećenom renalnom funkcijom i tendencijom nastanka disbalansa elektrolita, pacijenti na terapiji diureticima i pacijenti na terapiji vazodilatatorima), terapiju treba započeti pod pažljivim nadzorom lekara (videti odeljak 4.4).
Kod pacijenata sa visokim rizikom od simptomatske hipotenzije odnosno pacijenata sa niskim nivoima soli sa ili bez hiponatremije, pacijenata sa hipovolemijom ili pacijenata koji su uzimali velike doze diuretika, ta stanja treba regulisati, ukoliko je moguće, pre započinjanja terapije lekom Prexanil. Krvni pritisak, bubrežnu funkciju i koncentraciju kalijuma u serumu treba kontrolisati pre i u toku terapije lekom Prexanil (videti odeljak 4.4).

Stabilna koronarna arterijska bolest
Početna doza leka Prexanil je 5 mg jednom dnevno tokom dve nedelje, posle kojih se može povećati na 10 mg jednom dnevno, u zavisnosti od renalne funkcije i ukoliko se doza od 5 mg dobro podnosi.
Starijim pacijentima bi trebalo davati 2,5 mg jednom dnevno tokom nedelju dana, zatim 5 mg jednom dnevno tokom narednih nedelju dana pre uvođenja doze od 10 mg jednom dnevno, u zavisnosti od renalne funkcije (videti tabelu 1 „Doziranje kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom“).
Dozu povećati samo ukoliko je prethodna doza dobro tolerisana.

Posebne populacije

Pacijenti sa renalnom insuficijencijom

Doziranje bi kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom trebalo zasnivati na klirensu kreatinina, kao što je prikazano u Tabeli 1.

Tabela 1: Doziranje kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom

Klirens kreatinina (mL/min)	Preporučena doza
$Cl_{CR} \geq 60$	5 mg dnevno
$30 < Cl_{CR} < 60$	2,5 mg dnevno
$15 < Cl_{CR} < 30$	2,5 mg svaki drugi dan

Pacijenti na hemodijalizi*	
Cl_{CR} < 15	2,5 mg na dan dijalize

* dijalizni klirens perindoprilata je 70 mL/min.
Pacijenti koji su na dijalizi dozu treba da uzimaju posle dijalize.

Pacijenti sa poremećajem funkcije jetre
Nije potrebno podešavati dozu kod pacijenata sa oštećenjem jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija
Efikasnost i bezbednost perindoprila nije utvrđena kod dece i adolescenata ispod 18 godina starosti.
Trenutno raspoloživi podaci su opisani u odeljku 5.1, ali se ne može dati preporuka za doziranje. Dakle, upotreba leka Prexanil se ne preporučuje.

Način primene
Za oralnu upotrebu.
Preporučuje se uzimanje leka Prexanil jednom dnevno, ujutru pre obroka.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu, bilo koju od pomoćnih supstanci leka navedenih u odeljku 6.1 ili bilo koji drugi ACE inhibitor;
- Ranije pojave angioedema povezane sa uzimanjem ACE inhibitora;
- Nasledni ili idiopatski angioedem;
- 2. i 3. trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6);
- Istovremena primena leka Prexanil sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili renalnom insuficijencijom (GFR < 60 mL/min/1,73 m^2) (videti odeljke 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Stabilna koronarna arterijska bolest
Ukoliko se epizoda nestabilne angine pektoris (značajna ili ne) desi u toku prvog meseca terapije perindoprilom, treba pažljivo proceniti odnos koristi i rizika pre nastavka terapije.

Hipotenzija
ACE inhibitori mogu izazvati pad krvnog pritiska. Simptomatska hipotenzija se retko viđa kod nekomplikovanih hipertenzivnih pacijenata i češće nastaje kod pacijenata sa poremećajem volumena izazvanim terapijom diureticima, dijetom sa restrikcijom soli, dijalizom, dijarejom ili povraćanjem, ili pacijenata sa ozbiljnom renin-zavisnom hipertenzijom (videti odeljke 4.5 i 4.8). Kod pacijenata sa simptomatskom srčanom insuficijencijom, sa ili bez pridružene renalne insuficijencije, može doći do pojave simptomatske hipotenzije. To se češće dešava kod težih stadijuma srčane insuficijencije, kao posledica upotrebe visokih doza diuretika Henleove petlje, hiponatrijemije ili funkcionalne renalne insuficijencije. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od simptomatske hipotenzije, započinjanje terapije i podešavanje doza treba sprovesti pod nadzorom lekara (videti odeljke 4.2 i 4.8). Slična je situacija i kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca ili cerebrovaskularnim bolestima kod kojih preterani pad krvnog pritiska može dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog insulta.

Ukoliko se hipotenzija javi, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj sa podignutim nogama, i ukoliko je neophodno, dati mu infuziju fiziološkog rastvora. Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za

dalju terapiju, koja se može nastaviti nakon podizanja krvnog pritiska posle povećanja volumena.

Kod nekih pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, Prexanil može dovesti do dodatnog smanjenja sistemskog krvnog pritiska. Ovaj efekat je očekivan i obično nije razlog za ukidanje terapije. Ukoliko hipotenzija postane simptomatska, smanjenje doze ili prekid lečenja može biti neophodno.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska/hipertrofična kardiomiopatija
Kao i druge ACE inhibitore, tako i Prexanil treba davati uz oprez pacijentima sa stenozom mitralnog zaliska i opstrukcijom na izlazu iz leve komore, npr. kao što je stenoza aortnog zaliska ili hipertrofična kardiomiopatija.

Renalna insuficijencija
Kod renalne insuficijencije (klirens kreatinina < 60 mL/min) početna doza perindoprila treba biti prilagođena pacijentovom klirensu kreatinina (videti odeljak 4.2) a zatim u zavisnosti od pacijentovog odgovora na terapiju. Kod ovih pacijenata neophodan je redovni monitoring koncentracije kreatinina i nivoa serumskog kalijuma (videti odeljak 4.8).

Kod pacijenata sa simptomatskom srčanom insuficijencijom, hipotenzija nastala primenom ACE inhibitora može dovesti do daljeg pogoršanja renalne funkcije. Kod ovih pacijenata moguća je akutna renalna insuficijencija, obično reverzibilnog karaktera.
Kod pacijenata sa bilateralnom stenozom renalne arterije ili stenozom renalne arterije jedinog bubrega, koji su bili na terapiji ACE inhibitorima, primećena su povećanja ureje u krvi i kreatinina u serumu, obično reverzibilna posle prekida terapije, naročito kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom. Ako je prisutna i renovaskularna hipertenzija, povećan je rizik od ozbiljne hipotenzije i renalne insuficijencije. Kod ovih pacijenata, terapiju treba započeti pod pažljivim nadzorom lekara, malim dozama i uz pažljivo titriranje doze. Pošto upotreba diuretika u navedenom slučaju povećava rizik, trebalo bi je isključiti, a renalnu funkciju pratiti u prvim nedeljama terapije lekom Prexanil.
Kod nekih pacijenata sa prethodno neprepoznatom renalnom vaskularnom bolešću može doći do povećanja ureje u krvi i kreatinina u serumu, obično blagog i prolaznog karaktera, naročito kada se Prexanil daje u kombinaciji sa diureticima. Ovo se češće dešava kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom. U ovom slučaju može biti potrebno da se smanji doza i/ili isključiti diuretik i/ili Prexanil.

Pacijenti na hemodijalizi
Kod pacijenata na dijalizi membranama sa velikim fluksom koji su na terapiji ACE inhibitorima, prijavljene su anafilaktoidne reakcije. Kod ovih pacijenata treba razmotriti promenu antihipertenzivnog leka iz druge grupe ili promenu tipa dijalizne membrane.

Transplantacija bubrega
Nema iskustva u upotrebi leka Prexanil kod pacijenata kod kojih je urađena transplantacija bubrega.

Hipersenzitivnost/Angioedem
Angioedem lica, ekstremiteta, usana, mukoznih membrana, jezika, glotisa i/ili larinksa su prijavljeni retko prilikom terapije ACE inhibitorima, uključujući i Prexanil (videti odeljak 4.8). Ovo se može javiti u bilo koje vreme u toku terapije. U takvim slučajevima, Prexanil treba odmah obustaviti i pacijenta pratiti sve dok se simptomi u potpunosti ne povuku. U slučajevima gde su edemi lica ili usana bili ograničeni, obično prolaze bez terapije, iako su antihistaminici bili korisni u ublažavanju simptoma.

Angioedem povezan sa edemom larinksa može biti fatalan. Kod edema jezika, glotisa i larinksa koji mogu dovesti do opstrukcije disajnih puteva, treba bez odlaganja primeniti hitnu terapiju, koja može uključivati adrenalin i/ili obezbeđivanje prohodnosti disajnih puteva. Pacijent treba da bude pod konstantnim

nadzorom lekara sve dok se simptomi u potpunosti ne povuku.

Pacijenti sa anamnezom angioedema nevezanog za upotrebu ACE inhibitora mogu biti pod većim rizikom od pojave angioedema u toku terapije nekim ACE inhibitorom (videti odeljak 4.3).

Retko je prijavljivan intestinalni angioedem kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima. Kod ovih pacijenata se javio bol u stomaku (sa ili bez mučnine i povraćanja); u nekim slučajevima nije bilo prethodnog oticanja lica i nivoi C-1 esteraze su bili normalni. Angioedem se utvrđuje CT skenom abdomena, ultrazvukom ili u toku operacije, a simptomi se povlače po ukidanju terapije ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu kod pacijenata koji prijavljuju bol u stomaku a pritom su na terapiji ACE inhibitorima.

Anafilaktoidne reakcije u toku LDL afereze
Pacijenti koji su na terapiji ACE inhibitorima u toku LDL afereze sa dekstran sulfatom su retko doživljavali životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije. Ove reakcije se mogu izbeći privremenim ukidanjem terapije ACE inhibitorima pre svake afereze.

Anafilaktičke reakcije u toku desenzitizacije
Pacijenti na terapiji ACE inhibitorima u toku desenzitizacije (npr. na otrov opnokrilaca, tj. osa, pčela, bumbara i nekih mrava) mogu doživeti anafilaktoidne reakcije. Ove reakcije se mogu izbeći privremenim ukidanjem terapije ACE inhibitorima u toku desenzitizacije, ali se mogu ponovo javiti pri slučajnom izlaganju otrovu.

Oštećenje jetre
Terapija ACE inhibitorima je retko povezivana sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom koja prelazi u fulminantnu hepatičku nekrozu i (ponekad) smrt. Mehanizam ove reakcije je nepoznat. Pacijenti koji su na terapiji ACE inhibitorima a kod kojih je došlo do holestaze ili do povećanja enzima jetre treba da prekinu terapiju ACE inhibitorima i njihovo stanje treba pratiti (videti odeljak 4.8).

Neutropenija/Agranulocitoza/Trombocitopenija/Anemija
Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija su prijavljene kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima. Kod pacijenata sa normalnom renalnom funkcijom, kod kojih nema drugih komplikacija, neutropenija se retko javlja. Perindopril treba davati sa izuzetnim oprezom pacijentima koji boluju od kolagene vaskularne bolesti, pacijentima na terapiji imunosupresivima, alopurinolom ili prokainamidom, ili kada postoji kombinacija ovih faktora, posebno ukoliko postoji prethodno oštećenje funkcije bubrega. Neki od ovih pacijenata su razvili ozbiljne infekcije, koje ponekad ne odgovaraju na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se perindopril daje ovim pacijentima, periodično bi trebalo pratiti broj leukocita, i pacijentu treba reći da prijavi svaki znak infekcije (npr. bol u grlu, groznicu).

Rasa
ACE inhibitori u većem procentu dovode do nastanka angioedema kod pacijenata crne rase nego kod drugih rasa.
Kao i ostali ACE inhibitori, perindopril može biti manje efikasan u smanjenju krvnog pritiska kod crne populacije, u odnosu na ostatak populacije, najverovatnije zbog veće prevalence niskog nivoa renina kod crne populacije.

Kašalj
Kašalj je prijavljen pri upotrebi ACE inhibitora. Kašalj je neproduktivan, perzistentan i prestaje nakon ukidanja terapije ACE inhibitorom. Kašalj usled upotrebe ACE inhibitora treba uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnozi kašlja.

Operacija/anestezija
Kod pacijenata koji će se podvrgnuti operaciji, ili primati anestetike koji izazivaju hipotenziju, Prexanil može da blokira stvaranje angiotenzina II usled kompenzatornog oslobađanja renina. Iz ovih razloga terapiju treba prekinuti dan pre hirurškog zahvata. Ako se pojavi hipotenzija i ako se smatra da je nastala usled pomenutog mehanizma, može biti korigovana nadoknadom volumena.

Hiperkalemija
Kod pacijenata koji uzimaju ACE inhibitore, pa i perindopril, može doći do povećanja kalijuma u serumu. Faktori rizika za razvoj hiperkalemije uključuju renalnu insuficijenciju, pogoršanje funkcije bubrega, dijabetes melitus, starije pacijente (> 70 godina), interkurentne događaje kao što su dehidratacija, akutnu srčanu dekompenzaciju, metaboličku acidozu i uporednu upotrebu diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren, amilorid), suplemente kalijuma ili soli koje sadrže kalijum, kao i one pacijente koji uzimaju druge lekove koji dovode do povišenja kalijuma u serumu (npr. heparin). Upotreba suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum i soli kalijuma, naročito kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega može dovesti do značajnog povećanja nivoa kalijuma u serumu. Hiperkalemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad fatalne aritmije. Ukoliko je upotreba navedenih supstanci neophodna, treba ih pažljivo upotrebljavati i često pratiti nivo kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

Dijabetes
Kod dijabetičara lečenih oralnim antidijabeticima ili insulinom, treba pažljivo pratiti vrednosti glikemije tokom prvih meseci terapije ACE inhibitorima (videti odeljak 4.5).

Litijum
Kombinacija litijuma i perindoprila se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Lekovi koji štede kalijum, suplementi kalijuma ili supstituenti soli koji sadrže kalijum
Kombinacija perindoprila i lekova koji štede kalijum, suplemenata kalijuma ili zamena za so se generalno ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)
Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od pojave hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1).
Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, sme se sprovoditi samo pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.
ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smeju se primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

Trudnoća
Terapija ACE inhibitorima se ne sme započinjati za vreme trudnoće. Osim ako se primena ACE inhibitora smatra neophodnom, kod pacijentkinja koje planiraju trudnoću preporučuje se primena druge grupe antihipertenzivnih lekova koji se sigurnije mogu primenjivati u trudnoći. U slučaju trudnoće lečenje ACE inhibitorima treba prekinuti i započeti terapiju drugim alternativnim lekovima (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Pomoćne supstance
Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti koji imaju naslednu netoleranciju za galaktozu, nedostatak Lapp laktaze ili probleme sa resorpcijom glukoze i galaktoze, ne bi trebalo da uzimaju ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Podaci dobijeni iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS) kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana sa većom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i oslabljena bubrežna funkcija (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa primenom samo jednog leka koji deluje na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Lekovi koji indukuju hiperkalemiju

Neki lekovi ili terapeutske klase mogu povećati učestalost hiperkalemije: aliskiren, kalijumove soli, diuretici koji štede kalijum, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, NSAIL, heparini, imunosupresivni agensi kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim. Kombinacija ovih lekova povećava rizik od hiperkalemije.

Kontraindikovana istovremena primena (videti odeljak 4.3):

Aliskiren:

Kod pacijenata sa dijabetesom ili renalnom insuficijencijom, povećan je rizik od hiperkalemije, pogoršanja renalne funkcije i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Istovremena upotreba koja se ne preporučuje (videti odeljak 4.4):

Aliskiren:

Rizik od hiperkalemije, pogoršanja renalne funkcije i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta je povećan, i to ne samo kod dijabetičara i pacijenata sa renalnom insuficijencijom.

Istovremena primena ACE inhibitora i blokatora angiotenzin II receptora:
Zabeleženo je u literaturnim podacima da je kod pacijenata sa istovremenom primenom ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora povezana sa većom učestalošću hipotenzije, sinkope, hiperkalemije i pogoršanja bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa primenom jednog renin-angiotenzin-aldosteron agensa. Dvostruka blokada (npr. uporednom primenom ACE inhibitora i antagoniste angiotenzin II receptora) treba da bude limitirana samo na individualne slučajeve uz redovno praćenje bubrežne funkcije, nivoa kalijuma i krvnog pritiska.

Estramustin:
Rizik od povećanja neželjenih dejstava kao što je angioneurotski edem (angioedem).

Diuretici koji štede kalijum (npr. triamteren, amilorid), kalijum (soli):
Hiperkalemija (potencijalno letalna) naročito u kombinaciji sa bubrežnom insuficijencijom (aditivni hiperkalemijski efekti).

Kombinacija perindoprila sa gore-pomenutim lekovima nije preporučljiva (videti odeljak 4.4). Ako je i pored toga, uporedna primena ovih lekova indikovana, onda je treba sprovoditi uz oprez i uz učestalo praćenje kalijuma u serumu. Za upotrebu spironolaktona u srčanoj insuficijenciji, pogledati ispod.

Litijum:
Zapaženo je reverzibilno povišenje koncentracije i toksičnosti litijuma prilikom konkomitantne upotrebe sa ACE inhibitorima. Ne preporučuje se istovremena upotreba perindoprila sa litijumom. Ako je primena ACE

inhibitora neophodna, nivoe litijuma u krvi treba često kontrolisati (videti odeljak 4.4).

Uporedna primena koja zahteva posebnu pažnju:

Antidijabetici (insulini, oralni hipoglikemici):

Epidemiološke studije su pokazale da konkomitantna upotreba ACE inhibitora i antidijabetika (insulini, oralni hipoglikemici) može dovesti do pojačanja hipoglikemijskog efekta sa rizikom od pojave hipoglikemije. Navedeni efekat je izraženiji u toku prvih nedelja kombinovane terapije i kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom.

Baklofen:

Povećan antihipertenzivni efekat. Pratiti krvni pritisak i prilagoditi dozu antihipertenziva ako je potrebno.

Diuretici koji ne štede kalijum:

Pacijenti koji primaju diuretike, naročito oni čija je zapremina cirkulišuće tečnosti i/ili soli smanjena, mogu doživeti izrazito smanjenje krvnog pritiska nakon početka lečenja ACE inhibitorom. Mogućnost hipotenzivnog dejstva može se smanjiti prekidom davanja diuretika, povećanjem unosa tečnosti ili soli pre uzimanja leka ili smanjenjem početne doze ACE inhibitora, koja se onda može povećavati.

Kod arterijske hipertenzije, kada je prethodna terapija mogla uzrokovati smanjenje koncentracije soli i volumena, mora se isključiti diuretik pre uvođenja ACE inhibitora u kom slučaju se diuretik koji ne štedi kalijum može kasnije ponovo uvesti, ili se ACE inhibitor mora uvesti u maloj dozi i koja se može postepeno povećavati.

Kod srčane insuficijencije lečene diureticima, ACE inhibitor bi trebalo uvoditi u veoma niskoj dozi i po mogućstvu nakon smanjenja doze diuretika koji ne štedi kalijum.

U svim slučajevima, bubrežna funkcija (klirens kreatinina) se mora pratiti tokom prvih nekoliko nedelja terapije ACE inhibitorom.

Diuretici koji štede kalijum (eplerenon, spironolakton):

U slučaju terapije eplerenonom ili spironolaktonom u dozama od 12,5 mg do 50 mg na dan i niskim dozama ACE inhibitora:

U terapiji srčane insuficijencije klase II-IV (NYHA) sa ejekcionom frakcijom <40%, prethodno lečenom ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, postoji rizik od potencijalno letalne hiperkalemije naročito ako se ne primene preporuke za propisivanje ovih lekova u kombinaciji.

Pre započinjanja terapije ovom kombinacijom treba proveriti da kod pacijenta nisu prisutne hiperkalemija ni bubrežna insuficijencija.

Preporučuje se pažljivo praćenje kalemije i kreatinemije jednom nedeljno tokom prvog meseca, a kasnije jednom mesečno.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), uključujući aspirin ≥ 3 g/dan:

Kada se ACE inhibitori uzimaju istovremeno sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (npr. acetilsalicilna kiselina u antiinflamatornom doznom režimu, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL), može doći do smanjenja antihipertenzivnog efekta. Konkomitantna upotreba ACE inhibitora i NSAIL može dovesti do pogoršanja renalne funkcije, uključujući moguću akutnu bubrežnu insuficijenciju i povećanje nivoa kalijuma u serumu, posebno kod pacijenata sa već oštećenom bubrežnom funkcijom. Kombinaciju bi pažljivo trebalo davati, naročito starijim pacijentima. Pacijenti bi trebalo da budu adekvatno hidrirani i trebalo bi pratiti njihovu bubrežnu funkciju po uvođenju konkomitantne terapije i periodično tokom terapije.

Uporedna primena koju treba razmotriti:

Antihipertenzivi i vazodilatatori:
Konkomitantnom primenom ovih lekova može se povećati hipotenzivno dejstvo perindoprila. Konkomitantnom primenom sa nitroglicerinom i drugim nitratima ili ostalim vazodilatatorima krvni pritisak se može još više sniziti.

Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin):
Postoji povećan rizik od pojave angioedema usled smanjenja aktivnosti dipeptidil peptidaze IV (DPP-IV) koju uzrokuju gliptini kod pacijenata na konkomitantnoj terapiji ACE inhibitorima.

Tricikličnі antidepresivi/antipsihotici/anestetici:
Istovremena upotreba određenih anestetika, tricikličnih antidepresiva i antipsihotika sa ACE inhibitorima može izazvati dodatno sniženje krvnog pritiska (videti odeljak 4.4).

Simpatikomimetici:
Simpatikomimetici mogu smanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

Soli zlata:
Kod pacijenata na terapiji injektabilnim zlatom (natrijum-aurotiomalat) i konkomitantnoj terapiji ACE inhibitorom uključujući i perindopril retko su prijavljivane nitroidne reakcije (simptomi obuhvataju crvenilo lica, mučninu, povraćanje i hipotenziju).

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća:

Upotreba ACE inhibitora se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Upotreba ACE inhibitora je kontraindikovana tokom 2. i 3. trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci o riziku od teratogenih efekata po izlaganju ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće nisu dali konkretan zaključak, međutim ne može se isključiti povećanje rizika. Ako se kontinuirana terapija ACE inhibitorima ne smatra esencijalnom, pacijentkinjama koje planiraju trudnoću bi trebalo promeniti antihipertenzivnu terapiju i uvesti lek sa utvrđenim bezbednosnim profilom tokom trudnoće. Kada se trudnoća potvrdi, terapiju perindoprilom treba odmah obustaviti i po potrebi preći na alternativne lekove.
Izloženost ACE inhibitorima u toku drugog i trećeg trimestra trudnoće dovodi do nastanka fetotoksičnosti (smanjenje renalne funkcije, oligoamnion, usporena osifikacija kostiju lobanje) i neonatalne toksičnosti (neonatalno oštećenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3).
Ukoliko se izloženost perindoprilu desila od drugog trimestra, ultrazvučno treba pratiti razvoj lobanje i funkciju bubrega. Bebe čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Dojenje:
S obzirom da nema raspoloživih informacija o upotrebi leka Prexanil tokom dojenja, upotreba u toku dojenja se ne preporučuje i trebalo bi preći na drugu terapiju sa utvrđenim bezbednosnim profilom tokom dojenja, naročito prilikom dojenja prevremeno rođene bebe.

Fertilitet:
Nisu utvrđeni efekti na reproduktivnu sposobnost ili fertilitet.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Prexanil nema direktan uticaj na sposobnost prilikom vožnje i upravljanja mašinama, ali individualno kod nekih pacijenata mogu se javiti poteškoće zbog sniženja krvnog pritiska i to naročito na početku terapije i kada se lek kombinuje sa drugim antihipertenzivnim lekovima.

Kao rezultat, sposobnost za vožnju ili upravljanje mašinama može biti smanjena.

4.8. Neželjena dejstva

a. Sažetak bezbednosnog profila:

Bezbednosni profil perindoprila odgovara bezbednosnom profilu ACE inhibitora:
Najčešća neželjena dejstva prijavljena tokom kliničkih ispitivanja leka i primećena tokom upotrebe su: nesvestica, glavobolja, parestezija, vrtoglavica, poremećaji vida, tinitus, hipotenzija, kašalj, dispneja, abdominalni bol, opstipacija, dijareja, disgeuzija, dispepsija, mučnina, povraćanje, pruritus, osip, grčevi u mišićima i astenija.

b. Tabelarni prikaz neželjenih reakcija:

Sledeća neželjena dejstva su zapažena tokom kliničkih studija i postmarketinškog iskustva sa perindoprilom i rangirana su po sledećoj učestalosti javljanja:

Veoma česta (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek); česta (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek); povremena (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek); retka (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek); veoma retka (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek); nepoznata (učestalost ne može biti procenjena na osnovu raspoloživih podataka).

Sistem organa	Neželjena dejstva	Učestalost
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	Eozinofilija	Nepoznata*
	Agranulocitoza ili pancitopenija	Veoma retka
	Sniženi hemoglobin i hematokrit	Veoma retka
	Leukopenija/neutropenija	Veoma retka
	Hemolitička anemija kod pacijenata sa urođenim nedostatkom G-6PDH (videti odeljak 4.4)	Veoma retka
	Trombocitopenija	Veoma retka
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hipoglikemija (videti odeljke 4.4 i 4.5)	Povremena*
	Hiperkalemija, reverzibilna po prekidu terapije (videti odeljak 4.4)	Povremena*
	Hiponatremija	Povremena*
Psihijatrijski poremećaji	Poremećaji raspoloženja	Povremena
	Poremećaji spavanja	Povremena
Poremećaji nervnog sistema	Nesvestica	Česta
	Glavobolja	Česta
	Parestezija	Česta
	Vrtoglavica	Česta

	Pospanost	Povremena*
	Sinkopa	Povremena*
	Konfuzija	Veoma retka
Poremećaji na nivou oka	Vizuelne smetnje	Česta
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu	Tinitus	Česta
Kardiološki poremećaji	Palpitacije	Povremena*
	Tahikardija	Povremena*
	Angina pektoris (videti odeljak 4.4)	Veoma retka
	Aritmija	Veoma retka
	Infarkt miokarda, potencijalno kao posledica preterane hipotenzije kod visokorizičnih pacijenata (videti odeljak 4.4)	Veoma retka
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija (i efekti u vezi sa hipotenzijom)	Česta
	Vaskulitis	Povremena*
	Moždani udar, potencijalno kao posledica preterane hipotenzije kod visokorizičnih pacijenata (videti odeljak 4.4)	Veoma retka
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj	Česta
	Dispneja	Česta
	Bronhospazam	Povremena
	Eozinofilna pneumonija	Veoma retka
	Rinitis	Veoma retka
Gastrointestinalni poremećaji	Abdominalni bol	Česta
	Konstipacija	Česta
	Dijareja	Česta
	Disgeuzija	Česta
	Dispepsija	Česta
	Mučnina	Česta
	Povraćanje	Česta
	Suva usta	Povremena
	Pankreatitis	Veoma retka
Hepatobilijarni poremećaji	Hepatitis, citolitički ili holestatski (videti odeljak 4.4)	Veoma retka
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Česta
	Osip	Česta
	Urtikarija (videti odeljak 4.4)	Povremena
	Angioedem lica, ekstremiteta, usana, mukoznih membrana, jezika, glotisa i/ili larinksa (videti odeljak 4.4)	Povremena

	Fotosenzitivne reakcije	Povremena*
	Pemfigus	Povremena*
	Hiperhidroza	Povremena
	Eritema multiforme	Veoma retka
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva	Grčevi mišića	Česta
	Artralgija	Povremena*
	Mijalgija	Povremena*
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema	Bubrežna insuficijencija	Povremena
	Akutna bubrežna insuficijencija	Veoma retka
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki	Erektilna disfunkcija	Povremena
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Astenija	Česta
	Bol u grudima	Povremena*
	Slabost	Povremena*
	Periferni edemi	Povremena*
	Pireksija	Povremena*
Laboratorijske analize	Porast vrednosti ureje u krvi	Povremena*
	Porast vrednosti kreatinina u krvi	Povremena*
	Povišene vrednosti serumskog bilirubina u krvi	Retka
	Povećanje vrednosti enzima jetre	Retka
Povrede, trovanje i proceduralne komplikacije	Padovi	Povremena*

* Učestalost je izračunata na osnovu rezultata kliničkih studija za neželjena dejstva detektovana spontanim prijavljivanjem.

Klinička ispitivanja:
Tokom randomizovanog perioda EUROPA studije beležene su samo ozbiljne neželjene reakcije. Malo pacijenata je doživelo ozbiljne neželjene reakcije: 16 (0,3%) od 6122 pacijenta koji su dobijali perindopril i 12 (0,2%) od 6107 placebo pacijenata. Kod pacijenata lečenih perindoprilom, hipotenzija je uočena kod 6 pacijenata, angioedem kod 3 pacijenta i iznenadni zastoj rada srca (*cardiac arrest*) kod 1 pacijenta. Više pacijenata se povuklo iz ispitivanja zbog kašlja, hipotenzije ili drugih vidova intolerancije iz perindopril, nego iz placebo grupe, 6,0% (n=366) nasuprot 2,1% (n=129).

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Malo je podataka o predoziranju kod ljudi. Simptomi predoziranja ACE inhibitorima mogu uključivati hipotenziju, cirkulatorni šok, disbalans elektrolita, oštećenje funkcije bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, nesvesticu, anksioznost i kašalj.

Preporučena terapija je intravenska infuzija fiziološkog rastvora. Ukoliko se javi hipotenzija, pacijenta postaviti u ležeći položaj sa podignutim nogama. Ukoliko nastupi hipotenzija, pacijenta treba staviti u položaj predviđen za stanje šoka. Ako je moguće, pacijentu treba dati infuziju angiotenzina II i/ili intravenske kateholamine. Perindopril se može eliminisati iz cirkulacije hemodijalizom (videti odeljak 4.4). Kod bradikardije rezistentne na terapiju, može se ugraditi pejsmejker. Konstantno treba pratiti vitalne znakove, kao i koncentraciju serumskih elektrolita i kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: ACE inhibitori, monokomponentni.

ATC kod: C09AA04

Mehanizam dejstva

Perindopril je inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) koji konvertuje angiotenzin I u angiotenzin II. Angiotenzin konvertujući enzim, odnosno kinaza, je egzopeptidaza koja dozvoljava konverziju angiotenzina I u vazokonstriktorni angiotenzin II, kao i degradaciju vazodilatatornog bradikinina u inaktivni heptapeptid.
Inhibicija ACE rezultuje redukcijom angiotenzina II u plazmi, što dovodi do povećane aktivnosti renina u plazmi (inhibicijom negativne povratne sprege oslobađanja renina) i smanjene sekrecije aldosterona. S obzirom da ACE inaktivira bradikinin, inhibicija ACE takođe dovodi i do povećane aktivnosti cirkulišućeg i lokalnog kalikrein-kininskog sistema (i time aktivaciju prostaglandinskog sistema). Moguće je da ovaj mehanizam dovodi do smanjenja krvnog pritiska delovanjem ACE inhibitora i delom je odgovoran za određena neželjena dejstva (npr. kašalj).
Perindopril deluje preko svog aktivnog metabolita, perindoprilata. Drugi metaboliti ne pokazuju inhibiciju ACE aktivnosti u *in vitro* uslovima.

Klinička efikasnost i bezbednost

Hipertenzija:
Perindopril je aktivan kod svih stepena hipertenzije: blage, umerene, teške. Primećeno je sniženje sistolnog i dijastolnog pritiska i u ležećem i u stojećem položaju.
Perindopril smanjuje periferni vaskularni otpor, što dovodi do smanjenja krvnog pritiska. Kao posledica, dolazi do povećanja periferne cirkulacije, bez efekta na puls.
Protok krvi u bubrezima se po pravilu povećava, dok stepen glomerularne filtracije obično ostaje nepromenjen.
Maksimalni antihipertenzivni efekat postiže se izmedju 4-6 h nakon pojedinačne doze i održava se tokom najmanje 24 h: dejstva su oko 87-100% od maksimalnog.
Do smanjenja krvnog pritiska dolazi veoma brzo. Kod pacijenata koji pozitivno reaguju na terapiju, normalizacija se postize u roku od mesec dana i održava se bez nastanka tahifilakse.

Prekid terapije ne izaziva reaktivnu hipertenziju.
Perindopril redukuje hipertrofiju leve komore.
Potvrđeno je da kod ljudi perindopril ima vazodilatatorne osobine, obnavlja elastičnost velikih arterijskih krvnih sudova i redukuje mediju, odnos lumena malih arterija.
U kombinaciji sa tiazidnim diureticima razvija se sinergizam i smanjuje rizik od hipokalijemije izazvane terapijom diureticima.

Srčana insuficijencija:
Perindopril redukuje srčani rad smanjenjem u prethodnom i naknadnom opterećenju.
Studije sprovedene na pacijentima sa srčanom insuficijencijom su pokazale sledeće:

- sniženje pritiska punjenja u levoj i desnoj komori,
- smanjenje ukupnog perifernog vaskularnog otpora,
- povećanje minutnog volumena srca i poboljšanje srčanog indeksa.

U komparativnim studijama, prva upotreba perindoprila od 2,5 mg kod pacijenata sa blagom do umerenom srčanom insuficijencijom nije bila povezana sa značajnom redukcijom krvnog pritiska u poređenju sa placebom.

Pacijenti sa stabilnom koronarnom arterijskom bolešću
EUROPA studija je bila multicentrična, internacionalna, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana klinička studija koja je trajala 4 godine.
12218 pacijenata preko 18 godina je uključeno u studiju, od čega je 6110 dobijalo perindopril-tercbutilamin 8 mg (što odgovara 10 mg perindopril-arginina), a 6108 placebo.
Pacijenti ispitivane populacije imali su dokazanu koronarnu arterijsku bolest bez kliničkih znakova srčane insuficijencije. Ukupno je 90% pacijenata pre imalo infarkt miokarda i/ili podvrglo koronarnoj revaskularizaciji. Većina pacijenata je uz perindopril u terapiji imala inhibitore zgrušavanja (antitrombocitne lekove), lekove za smanjenje lipida u krvi i beta blokatore.
Glavni kriterijum za praćenje efikasnosti je bio složen i sastojao se iz kardiovaskularnog mortaliteta, nefatalnog infarkta miokarda i/ili srčanih zastoja sa uspešnim oporavkom. Terapija perindopril-tercbutilaminom od 8 mg (što je ekvivalentno 10 mg perindopril-arginina) jednom dnevno je dovela do značajnog apsolutnog smanjenja glavnog kriterijuma od 1,9% (smanjenje relativnog rizika za 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - p<0,001).
Kod pacijenata sa istorijom infarkta miokarda i/ili revaskularizacijom u anamnezi, apsolutno smanjenje primarnog kriterijuma u odnosu na placebo je iznosilo 2,2%, što odgovara smanjenju relativnog rizika od 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] - p<0,001).

Pedijatrijska primena
Efikasnost i bezbednost perindoprila nije utvrđena kod dece i adolescenata ispod 18 godina starosti.
U otvorenoj nekomparativnoj kliničkoj studiji sa 62 hipertenzivne dece uzrasta 2 do 15 godina sa nivoom glomerularne filtracije >30 mL/min/1,73 m^2, pacijenti su primali perindopril u dozi od 0,07 mg/kg. Doziranje je individualizovano u skladu sa karakteristikama pacijenta i odgovorom krvnog pritiska do maksimalne doze od 0,135 mg/kg/dan.
59 pacijenata je završilo period od 3 meseca, a 36 pacijenata je završilo produženi period praćenja, odnosno bili su praćeni najmanje 24 meseca (srednje trajanje studije: 44 meseca).
Sistolni i dijastolni pritisak je ostao stabilan od uključenja do poslednje posete kod pacijenata koji su ranije primali drugu antihipertenzivnu terapiju, dok je snižen kod prethodno nelečenih pacijenata.
Više od 75% dece je imalo sistolni i dijastolni pritisak niži od 95 pri poslednjoj poseti.
Bezbednost je bila u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom perindoprila.

Podaci iz kliničkih ispitivanja dvostruke blokade renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS):
Dve velike randomizovane, kontrolisane studije (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy*

in Diabetes)) ispitivale su primenu kombinacije ACE inhibitora sa blokatorom angiotenzin II receptora.
ONTARGET je bila studija sprovedena kod pacijenata sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa dijabetes melitusom tipa 2 uz dokaze o oštećenju perifernih organa. VA NEPHRON-D je bila studija sprovedena kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.
Ove studije nisu pokazale značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, dok je uočen povećani rizik od pojave hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. S obzirom na njihove slične farmakodinamske osobine, ovi rezultati su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.
Zato se ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smeju istovremeno primenjivati kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.
ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila studija dizajnirana za ispitivanje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2, hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću, ili obe. Studija je završena ranije zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a neželjeni događaji i ozbiljni, značajni neželjeni događaji (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Posle oralne primene perindopril se brzo resorbuje i maksimalna koncentracija perindoprila u plazmi se postiže posle 1 h. Poluvreme eliminacije iz plazme je 1h.
Perindopril je prolek. 27% ukupnog perindoprila dospeva u krvotok u obliku aktivnog metabolita, perindoprilata. Pored aktivnog perindoprilata, perindopril daje pet neaktivnih metabolita. Maksimalna koncentracija perindoprilata u plazmi se postiže nakon 3-4 h.
Hrana smanjuje konverziju u perindoprilat, samim tim i bioraspoloživost, pa iz tog razloga perindopril-arginin treba uzimati oralno u jednoj dozi, ujutru pre jela.
Uočena je linearna farmakokinetika perindoprila.

Distribucija
Volumen distribucije nevezanog perindoprila iznosi oko 0,2 L/kg. Stepen vezivanja perindoprilata za proteine plazme je 20%, prvenstveno za ACE, ali je zavisno od koncentracije.

Eliminacija
Perindoprilat se eliminiše urinom i poluvreme eliminacije nevezanog perindoprilata je otprilike 17 h, što rezultuje postizanjem stanja ravnoteže u roku od četiri dana.

Posebne populacije
Eliminacija perindoprila je smanjena u starijoj populaciji, kao i kod pacijenata sa bubrežnom i srčanom insuficijencijom. Neophodno je podešavati dozu kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, u skladu sa stepenom oštećenja (klirens kreatinina).
Dijalizni klirens perindoprilata je 70 mL/min.
Kinetika perindoprila je promenjena kod pacijenata sa cirozom jetre: hepatički klirens perindoprila je smanjen na pola. Međutim, količina formiranog perindoprilata nije smanjena tako da nema potrebe za podešavanjem doze (videti odeljke 4.2 i 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U studijama oralne, hronične toksičnosti (pacovi i majmuni), ciljni organ je bio bubreg, sa reverzibilnim oštećenjem.
Mutagenost nije primećena ni u *in vitro* ni u *in vivo* studijama.
Studije reproduktivne toksičnosti (miševi, pacovi, zečevi i majmuni) su pokazale da nema znakova embriotoksičnosti i nema teratogenih efekata. Međutim, ACE inhibitori kao klasa imaju efekta na kasni fetalni razvoj, što dovodi do fetalne smrti i kongenitalnih malformacija kod glodara i zečeva: renalne lezije i povećanja peri i postnatalnog mortaliteta. Fertilitet nije bio oštećen ni kod mužjaka ni kod ženki pacova.
Kancerogenost nije primećena u dugoročnim istraživanjima sprovedenim na pacovima i miševima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro:
laktoza, monohidrat
magnezijum–stearat
maltodekstrin
silicijum-dioksid, koloidni, hidrofobni
natrijum-skrobglikolat, tip A

Film - obloga:
boja zelena SEPIFILM 4193 premiks 1931:
makrogol 6000
glicerol
hipromeloza
bakarni kompleks hlorofilina
magnezijum–stearat
titan–dioksid

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek čuvati van domašaja dece.
Lek čuvati u dobro zatvorenom kontejneru, radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Primarno pakovanje leka: polipropilenski kontejner za tablete sa 30 tableta, polietilenski regulator izlaska tableta i polietilenski zatvarač koji sadrži gel sa desikantom.
Sekundarno pakovanje: Složiva kartonska kutija sa kontejnerom za tablete i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO LES LABORATOIRES SERVIER BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Bulevar Mihaila Pupina 10 L
Beograd - Novi Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

5245/2009/12
5244/2009/12
515-01-537-10-001
515-01-01948-14-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

22.09.2009.
22.09.2009.
21.10.2011.
19.11.2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun 2016.