

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

IME LEKA

Prexanil[®], 5 mg, film tablete

INN: perindopril

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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


Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Jedna film tableta sadrži 72,58 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Duguljaste, bikonveksne film tablete, svetlo zelene boje sa utisnutim logom proizvođača „“ sa jedne strane i podeonim linijama na bočnim stranama.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

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

Hipertenzija

Lek Prexanil se može koristiti u monoterapiji ili u kombinaciji sa drugim antihipertenzivnim lekovima (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 teškom

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 koncentracija soli.

Ukoliko je moguće, diuretik treba ukinuti 2 do 3 dana pre započinjanja terapije lekom Prexanil (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata sa hipertenzijom 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 funkcije bubrega (videti tabelu u nastavku).

Simptomatska srčana insuficijencija

Lek Prexanil se može davati u kombinaciji sa diureticima koji ne štete 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 funkcijom bubrega 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 niskom koncentracijom 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, funkciju bubrega 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 funkcije bubrega 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 funkcije bubrega (videti tabelu 1 „Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega“).

Dozu povećati samo ukoliko je prethodna doza dobro tolerisana.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega doziranje treba da bude zasnovano na klirensu kreatinina, kao što je prikazano u Tabeli 1.

Tabela 1: Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega

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 oštećenjem funkcije jetre

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

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost perindopрила nije utvrđena kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Trenutno raspoloživi podaci su opisani u odeljku 5.1, ali se ne može dati preporuka za doziranje. Dakle, upotreba leka Prexanil se ne preporučuje u ovoj populaciji.

Način primene

Za oralnu upotrebu.

Preporučuje se uzimanje leka Prexanil jednom dnevno, ujutru pre obroka.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 ili bilo koji drugi ACE inhibitor;
- Ranije pojave angioedema povezane sa prethodnom terapijom ACE inhibitora;
- Nasledni ili idiopatski angioedem;
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6);
- Istovremena primena leka Prexanil sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73 m²) (videti odeljke 4.5 i 5.1);
- Istovremena primena sa terapijom sakubitriplom/valsartanom (videti odelje 4.4 i 4.5);
- Ekstrakorporalna terapija koja dovodi do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama (videti odeljak 4.5);
- Značajna bilateralna stenoza bubrežnih arterija ili stenoza arterije jedinog funkcionalnog bubrega (videti odeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Stabilna koronarna arterijska bolest

Ukoliko se tokom prvog meseca terapije perindoprilom pojavi epizoda nestabilne angine pectoris (značajna ili ne), treba pažljivo proceniti odnos koristi i rizika pre nastavka terapije.

Hipotenzija

Primena ACE inhibitora može izazvati pad krvnog pritiska. Simptomatska hipotenzija se retko javlja kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom, dok 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 bubrežne 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 oštećene bubrežne funkcije. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od simptomatske hipotenzije, započinjanje terapije i prilagođavanje 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, lek Prexanil može dovesti do dodatnog smanjenja sistemskog krvnog pritiska. Ovo dejstvo je očekivano i obično nije razlog za ukidanje terapije. Ukoliko hipotenzija postane simptomatska, neophodno je smanjiti dozu leka ili potpuno prekinuti njegovu dalju primenu.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska/hipertrofična kardiomiopatija

Kao i druge ACE inhibitore, tako i lek 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.

Oštećenje funkcije bubrega

U slučajevima oštećene funkcije bubrega (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 neophodno je redovno praćenje koncentracije kreatinina i serumskog kalijuma (videti odeljak 4.8).

Kod pacijenata sa simptomatskom srčanom insuficijencijom, hipotenzija nastala primenom ACE inhibitora može dovesti do daljeg pogoršanja funkcije bubrega. Kod ovih pacijenata moguća je akutna bubrežna insuficijencija, obično reverzibilnog karaktera.

Kod pacijenata sa bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije jedinog bubrega, koji su bili na terapiji ACE inhibitorima, primećena su povećanja koncentracije uree u krvi i kreatinina u serumu, obično reverzibilna posle prekida terapije. Naročito kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Ako je prisutna i renovaskularna hipertenzija, povećan je rizik od ozbiljne hipotenzije i bubrežne 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 bubrežnu funkciju pratiti u prvim nedeljama terapije lekom Prexanil.

Kod nekih pacijenata sa prethodno neprepoznatom bubrežnom vaskularnom bolešću može doći do povećanja uree u krvi i kreatinina u serumu, obično blagog i prolaznog karaktera, naročito kada se lek Prexanil daje u kombinaciji sa diureticima. Ovo se češće dešava kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. U ovom slučaju može biti potrebno da se smanji doza i/ili isključiti diuretik i/ili lek 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.

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećani rizik od hipotenzije i bubrežne insuficijencije kada se pacijenti sa bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili sa stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega leče ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3). Terapija diureticima može biti faktor koji dodatno doprinosi ovome. Gubitak funkcije bubrega se može javiti i samo sa manjim promenama u serumskom kreatininu, čak i kod pacijenata sa unilateralnom stenozom bubrežne arterije.

Preosetljivost/Angioedem

Angioedem lica, ekstremiteta, usana, mukoznih membrana, jezika, glotisa i/ili larinksa su prijavljeni retko prilikom terapije ACE inhibitorima, uključujući i lek Prexanil (videti odeljak 4.8). Ovo se može javiti u bilo koje vreme u toku terapije. U takvim slučajevima, lek 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 sa smrtnim ishodom. 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 angioedemom u istoriji bolesti 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 prijavljivana intestinalna 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 vrednosti C-1 esteraze su bile normalne. Angioedem je dijagnostifikovan procedurama koje uključuju CT abdomena, ultrazvuk ili tokom hirurške intervencije, a simptomi se povlače nakon prekida terapije ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu kod pacijenata koji prijavljuju bol u stomaku a pritom su na terapiji ACE inhibitorima.

Kombinacija perindopрила sa sakubitriplom/valsartanom je kontraindikovana usled povećanog rizika od nastanka angioedema (videti odeljak 4.3). Sakubitril/valsartan se ne sme uključivati dok se ne navršši 36 sati nakon uzimanja poslednje doze perindopрила. Ukoliko se terapija sa sakubitriplom/valsartanom prekine, terapija perindoprilom se ne sme započinjati dok se ne navršši 36 sati nakon poslednje doze sakubitrila/valsartana (videti odeljke 4.3 i 4.5). Istovremena upotreba drugih NEP inhibitora (inhibitori neutralne endopeptidaze, npr. rasekadotril) i ACE inhibitora takođe može povećati rizik od nastanka angioedema (videti odeljak 4.5). Prema tome, potrebna je pažljiva procena odnosa koristi i rizika pre započinjanja terapije sa NEP inhibitorima (npr. rasekadotrilom) kod pacijenata na terapiji perindoprilom.

Istovremena primena mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacijenti na istovremenoj terapiji mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mogu imati povećan rizik od nastanka angioedema (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (videti odeljak 4.5).

Anafilaktoidne reakcije za vreme afereze lipoproteina male gustine (LDL afereze)

U retkim slučajevima, pacijenti koji su bili na terapiji ACE inhibitorima, za vreme afereze lipoproteina male gustine (LDL-afereza) sa dekstran sulfatom, doživeli su životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije. Ove reakcije se mogu izbeći privremenim ukidanjem terapije ACE inhibitorima pre svake afereze.

Anafilaktoidne reakcije u toku desenzibilizacije

Pacijenti na terapiji ACE inhibitorima u toku desenzitizacije (npr. na otrov opnokrilaca, tj. osa, pčela) 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 funkcije 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 doolestaze 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 očuvanom funkcijom bubrega, 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, povišenu telesnu temperaturu).

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 efektivan u smanjenju krvnog pritiska kod pripadnika crne populacije, u odnosu na ostatak populacije, najverovatnije zbog česte pojave stanja malih vrednosti renina kod pripadnika 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.

Hirurške intervencije /anestezija

Kod pacijenata koji se podvrgavaju većim hirurškim intervencijama, ili će primati anestezije koji izazivaju hipotenziju, lek Prexanil može da, usled kompenzatornog oslobađanja renina, blokira stvaranje angiotenzina II. Iz ovih razloga terapiju treba prekinuti dan pre hirurške intervencije. Ako se pojavi hipotenzija i ako se smatra da je nastala usled pomenutog mehanizma, može se korigovati povećanjem volumena plazme.

Hiperkalemija

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

Pacijenti sa dijabetesom

Kod pacijenata sa dijabetesom 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).

Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma ili supstituenti soli koji sadrže kalijum

Kombinacija perindoprila i lekova koji štede kalijum, suplemenata kalijuma ili supstituenata soli koje sadrže kalijum, se obično 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 funkcije bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena zato se ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, sme se sprovoditi samo pod nadzorom lekara specijaliste i uz redovno pažljivo praćenje funkcije bubrega, koncentracije elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

Primarni aldosteronizam

Pacijenti sa primarnim hiperaldosteronizmom obično neće odreagovati na antihipertenzivnu terapiju koja deluje putem inhibicije renin-angiotenzin sistema. Prema tome, upotreba ovog leka se ne preporučuje.

Trudnoća

Upotrebu ACE inhibitora ne treba započinjati u toku trudnoće. Ukoliko se terapija ACE inhibitorom smatra neophodnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na druge antihipertenzivne terapije koje imaju utvrđen bezbednosni profil za upotrebu u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah obustaviti, i ukoliko je odgovarajuće, treba započeti sa drugom terapijom (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Pomoćne supstance

Lek Prexanil sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne treba da koriste 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 funkcija bubrega (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 izazivaju hiperkalemiju

Neki lekovi ili terapijske klase mogu povećati učestalost hiperkalemije: aliskiren, soli kalijuma, diuretici koji štede kalijum, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), heparini, imunosupresivni lekovi kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim. Kombinacija ovih lekova povećava rizik od nastanka hiperkalemije.

Istovremena upotreba je kontraindikovana (videti odeljak 4.3):

Aliskiren:

Kod pacijenata sa dijabetesom ili oštećenom funkcijom bubrega, povećan je rizik od hiperkalemije, pogoršanja renalne funkcije i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Ekstrakorporalne terapije:

Ekstrakorporalne terapije koje dovode do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama poput dijalize ili hemofiltracije sa određenim membranama visokog fluksa (npr. poliakrilonitrilne membrane) i afereza lipoproteina male gustine dekstran sulfatom usled povećanog rizika od teških

anafilaktoidnih reakcija (videti odeljak 4.3). Ukoliko je takva terapija neophodna, treba razmotriti upotrebu drugog tipa membrane za dijalizu ili antihipertenzivnog leka iz druge grupe.

Sakubitril/valsartan

Istovremena upotreba perindoprila sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovana, pošto je istovremena inhibicija neprilizina i ACE može povećati rizik od nastanka angioedema. Terapija sakubitrilom/valsartanom se ne sme započeti dok se ne navrši 36 sati nakon uzimanja poslednje doze perindoprila. Terapija perindoprilom se ne sme započinjati dok se ne navrši 36 sati nakon poslednje doze sakubitrila/valsartana (videti odeljke 4.3 i 4.4).

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

Aliskiren:

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

Istovremena primena ACE inhibitora i blokatora angiotenzin II receptora:

Podaci iz literature su pokazali da kod pacijenata sa ustanovljenom arterosklerozom, srčanom insuficijencijom ili dijabetesom sa oštećenjem ciljnih organa, istovremena terapija sa ACE inhibitorom i blokatorom receptora angiotenzina je povezana sa većom učestalošću hipotenzije, sinkope, hiperkalemije i pogoršanja funkcije bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa primenom samo jednog leka koji deluje na renin-angiotenzin-aldosteron sistem. Dvostruka blokada (npr. kombinacija ACE inhibitora sa antagonistom angiotenzin II receptora) treba da bude ograničena samo na pojedinačne slučajeve uz pažljivo praćenje funkcije bubrega, koncentracije kalijuma i vrednosti krvnog pritiska.

Estramustin:

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

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol):

Pacijenti koji istovremeno upotrebljavaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu imati povećani rizik od nastanka hiperkalijemije (videti odeljak 4.4).

Diuretici koji štede kalijum (npr. triamteren, amilorid), kalijum (soli):

Hiperkalemija (potencijalno letalna) naročito u kombinaciji sa bubrežnom insuficijencijom (aditivno hiperkalemijsko dejstvo).

Kombinacija perindoprila prethodno-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 koncentracije kalijuma u serumu. Za upotrebu spironolaktona u srčanoj insuficijenciji, videti odeljak „Istovremena upotreba koja zahteva poseban oprez“.

Litijum:

Zapaženo je reverzibilno povećanje koncentracije i toksičnosti litijuma prilikom istovremene upotrebe sa ACE inhibitorima. Ne preporučuje se istovremena upotreba perindoprila sa litijumom. Ako je primena ACE inhibitora neophodna, koncentraciju litijuma u krvi treba često kontrolisati (videti odeljak 4.4).

Istovremena upotreba koja zahteva posebnu pažnju:

Antidijabetici (insulini, oralni hipoglikemici):

Epidemiološke studije su pokazale da istovremena upotreba ACE inhibitora i antidijabetika (insulini, oralni hipoglikemici) može dovesti do povećanog dejstva na smanjenje koncentracije glukoze u krvi uz

rizik od pojave hipoglikemije. Ovaj uticaj je izraženiji u toku prvih nedelja kombinovane terapije i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Baklofen:

Povećano antihipertenzivno dejstvo. 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 elektrolita smanjena, mogu doživeti izrazito smanjenje krvnog pritiska nakon započinjanja terapije sa ACE inhibitorom. Mogućnost nastanka hipotenzivnog dejstva može se smanjiti prekidom primene 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 volumena/koncentracije elektrolita i tečnosti, 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 kongestivne srčane insuficijencije lečene diureticima, terapiju ACE inhibitorom treba započeti sa veoma malom dozom, ako je moguće nakon smanjenja doze diuretika koji ne štedi kalijum.

U svim slučajevima, funkcija bubrega (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 malim dozama ACE inhibitora:

U terapiji srčane insuficijencije klase II-IV (NYHA) sa ejectionom frakcijom <40%, pacijenti koji su prethodno bili na terapiji ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, pod rizikom su od pojave potencijalne hiperkalemije sa smrtnim ishodom naročito u slučaju nepridržavanja propisanih preporuka vezanih za primenu ove kombinacije.

Pre započinjanja terapije ovom kombinacijom treba proveriti da kod pacijenta nisu prisutne hiperkalemija ni oštećena funkcija bubrega.

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

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

Kada se ACE inhibitori upotrebljavaju istovremeno sa NSAIL (npr. acetilsalicilna kiselina u dozama koje imaju antiinflamatorno dejstvo, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL), može doći do slabljenja antihipertenzivnog dejstva. Istovremena upotreba ACE inhibitora i NSAIL može dovesti do pogoršanja funkcije bubrega, uključujući moguću akutnu bubrežnu insuficijenciju i povećanje koncentracije kalijuma u serumu, posebno kod pacijenata sa već oštećenom funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju treba primeniti uz oprez, naročito starijim pacijentima. Pacijenti bi trebalo da budu odgovarajuće hidrirani i trebalo bi pratiti njihovu funkciju bubrega po uvođenju istovremene terapije i periodično tokom terapije.

Racekadotril:

Poznato je da ACE inhibitori (npr. perindopril) dovode do angioedema. Ovaj rizik može biti povećan kada se uzimaju istovremeno sa racekadotrilom (lekom koji se koristi u terapiji akutne dijareje).

mTOR inhibitori (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Pacijenti koji su istovremeno na terapiji mTOR inhibitorima mogu imati povećan rizik za razvoj angioedema (videti odeljak 4.4).

Istovremena upotreba koja zahteva posebnu pažnju:

Antihipertenzivni lekovi i vazodilatatori:

Istovremena upotreba ovih lekova može se povećati hipotenzivno dejstvo perindoprila. Istovremena upotreba sa nitroglicerinom i drugim nitratima ili drugim 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) usled primene gliptina kod pacijenata na istovremenoj terapiji ACE inhibitorima.

Triciklični antidepresivi/antipsihotici/anestetiци:

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.

Zlato:

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. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:

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

Na osnovu epidemioloških podataka vezanih za rizik od nastanka teratogenosti usled izloženosti ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće, nije se mogao doneti konačan zaključak, međutim, povećanje rizika se ne može potpuno isključiti. Osim u slučajevima kada je terapija ACE inhibitorima neophodna, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na druge antihipertenzivne lekove sa jasno pokazanim bezbedonosnim profilom za primenu tokom trudnoće. Kada se dijagnostikuje trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i po potrebi preći na druge lekove.

Izloženost ACE inhibitorima u toku drugog i trećeg trimestra trudnoće dovodi do nastanka fetotoksičnosti (smanjena funkcija bubrega, oligoamnion, usporena osifikacija kostiju lobanje) i neonatalne toksičnosti (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3).

Ukoliko dođe do izloženosti ACE inhibitorima od drugog trimestra, ultrazvučno treba pratiti razvoj lobanje fetusa i funkciju bubrega. Odojčad čije su majke uzimale ACE tokom trudnoće inhibitore treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Dojenje:

S obzirom na to da nema dovoljno podataka o upotrebi perindoprila tokom dojenja, njegova upotreba u toku dojenja se ne preporučuje, već bi trebalo preći na drugu terapiju sa utvrđenim bezbedonosnim profilom tokom dojenja, naročito u slučajevima dojenja novorođenčadi i prevremeno rođenih beba.

Plodnost:

Nije bilo dejstava na reproduktivnu sposobnost ili plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Prexanil nema direktan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, ali individualne reakcije nastale kao posledica niskog krvnog pritiska, mogu se javiti kod nekih pacijenata, naročito na početku terapije ili u kombinaciji sa drugim antihipertenzivnim lekovima.

Kao rezultat toga, može biti smanjena sposobnost pacijenta da upravlja vozilom ili rukuje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

a. Sažetak bezbednosnog profila:

Bezbednosni profil perindopрила je u skladu sa bezbednosnim profilom ACE inhibitora:

Najčešća neželjena dejstva prijavljena tokom kliničkih ispitivanja leka i primećena tokom upotrebe su: ošamućenost, glavobolja, parestezije, vrtoglavica, poremećaji vida, tinitus, hipotenzija, kašalj, dispneja, abdominalni bol, konstipacija, dijareja, disgeuzija, dispepsija, mučnina, povraćanje, pruritus, osip, grčevi u mišićima i astenija.

b. Tabela prikaz neželjenih reakcija:

Sledeća neželjena dejstva su zabeležena tokom kliničkih ispitivanja i/ili postmarketinškog perioda primene perindopрила i razvrstana su prema učestalosti u sledeće grupe:

- veoma često ($\geq 1/10$),
- često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$),
- veoma retko ($< 1/10000$),
- nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa (MedDRA klasifikacija)	Neželjena dejstva	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Eozinofilija	Povremeno*
	Agranulocitoza ili pancitopenija	Veoma retko
	Smanjena vrednost hemoglobina i hematokrita	Veoma retko
	Leukopenija/neutropenija	Veoma retko
	Hemolitička anemija kod pacijenata sa urođenim nedostatkom G-6PDH (videti odeljak 4.4)	Veoma retko
	Trombocitopenija	Veoma retko
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hipoglikemija (videti odeljke 4.4 i 4.5)	Povremeno*
	Hiperkalemija, reverzibilna nakon prekida terapije (videti odeljak 4.4)	Povremeno*
	Hiponatremija	Povremeno*
Psihijatrijski poremećaji	Poremećaji raspoloženja	Povremeno
	Poremećaji spavanja	Povremeno
Poremećaji nervnog sistema	Ošamućenost	Često
	Glavobolja	Često
	Parestezija	Često
	Vrtoglavica	Često
	Pospanost	Povremeno*
	Sinkopa	Povremeno*
	Konfuzija	Veoma retko

Poremećaji oka	Poremećaji vida	Često
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Često
Kardiološki poremećaji	Palpitacije	Povremeno*
	Tahikardija	Povremeno*
	Angina pectoris (videti odeljak 4.4)	Veoma retko
	Aritmija	Veoma retko
	Infarkt miokarda, potencijalno kao posledica izrazite hipotenzije kod pacijenata sa visokim rizikom (videti odeljak 4.4)	Veoma retko
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija (i dejstva u vezi sa hipotenzijom)	Često
	Vaskulitis	Povremeno*
	Moždani udar, potencijalno kao posledica izrazite hipotenzije kod pacijenata sa visokim rizikom (videti odeljak 4.4)	Veoma retko
	<i>Raynaud</i> -ov fenomen	Nepoznato
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj	Često
	Dispneja	Često
	Bronhospazam	Povremeno
	Eozinofilna pneumonija	Veoma retko
	Rinitis	Veoma retko
Gastrointestinalni poremećaji	Abdominalni bol	Često
	Konstipacija	Često
	Dijareja	Često
	Disgeuzija	Često
	Dispepsija	Često
	Mučnina	Često
	Povraćanje	Često
	Suva usta	Povremeno
	Pankreatitis	Veoma retko
Hepatobilijarni poremećaji	Hepatitis, citolitički ili holestatski (videti odeljak 4.4)	Veoma retko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Često
	Osip	Često
	Urtikarija (videti odeljak 4.4)	Povremeno
	Angioedem lica, ekstremiteta, usana, mukoznih membrana, jezika, glotisa i/ili larinksa (videti odeljak 4.4)	Povremeno
	Reakcije fotosenzitivnosti	Povremeno*
	Pemfigoid	Povremeno*
	Hiperhidroza	Povremeno

	Pogoršanje psorijaze	Retko*
	Eritema multiforme	Veoma retko
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Grčevi u mišićima	Često
	Artralgija	Povremeno*
	Mijalgija	Povremeno*
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Bubrežna insuficijencija	Povremeno
	Akutna bubrežna insuficijencija	Veoma retko
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Eretilna disfunkcija	Povremeno
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Astenija	Često
	Bol u grudima	Povremeno*
	Slabost	Povremeno*
	Periferni edemi	Povremeno*
	Pireksija	Povremeno*
Ispitivanja	Povećana koncentracija uree u krvi	Povremeno*
	Povećana koncentracija kreatinina u krvi	Povremeno*
	Povećana koncentracija serumskog bilirubina u krvi	Retko
	Povećana vrednost enzima jetre	Retko
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Padovi	Povremeno*

* Učestalost je izračunata na osnovu rezultata kliničkih ispitivanja za neželjene događaje zabeležene iz spontanijih prijava.

Slučajevi SIADH (engl. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*, SIADH) su prijavljivani pri upotrebi drugih ACE inhibitora. SIADH se može smatrati kao veoma retka ali moguća komplikacija povezana sa terapijom ACE inhibitorima, uključujući i perindopril.

Klinička ispitivanja:

Tokom randomizovanog perioda EUROPA studije, prikupljeni su samo podaci o ozbiljnim neželjenim događajima. Kod malog broja pacijenata javila su se ozbiljna neželjena dejstva: 16 (0,3%) od 6122 pacijenta koji su dobijali perindopril i 12 (0,2%) od 6107 pacijenata koji su primali placebo. Kod pacijenata lečenih perindoprilom, hipotenzija je primećena 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 na perindopril (6,0% (n=366)), u odnosu na pacijente koji su dobijali placebo 2,1% (n=129).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

4.9. Predoziranje

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

Preporučena terapija u slučaju predoziranja je primena intravenske infuzije fiziološkog rastvora. Ukoliko dođe do hipotenzije, 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. Neophodno je stalno pratiti vitalne znake, kao i koncentraciju serumskih elektrolita i kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), monokomponentni; inhibitori ACE, monokomponentni

ATC šifra: 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 omogućava konverziju angiotenzina I u vazokonstriktorni angiotenzin II, kao i degradaciju vazodilatatornog bradikininina u inaktivni heptapeptid.

Inhibicija ACE rezultuje smanjenjem vrednosti angiotenzina II u plazmi, što dovodi do povećane aktivnosti renina u plazmi (inhibicijom negativne povratne sprege oslobađanja renina) i smanjene sekrecije aldosterona. S obzirom na to 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 krvnog 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 uticaja na srčanu frekvencu.

Protok krvi u bubrezima se po pravilu povećava, dok brzina glomerularne filtracije obično ostaje nepromenjena.

Maksimalno antihipertenzivno dejstvo postiže se nakon 4 do 6 sati od primene pojedinačne doze i održava se tokom najmanje 24 sata; raspon aktivnosti se kreće od 87% do 100% od maksimalnih dejstava.

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 smanjuje 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 ostvaruje sinergističko dejstvo i smanjuje rizik za nastanak hipokalijemije uzrokovane terapijom samih diuretika.

Srčana insuficijencija:

Perindopril smanjuje rad srca, tako što smanjuje prethodno opterećenje (engl. *pre-load*) i naknadno opterećenje (engl. *after-load*) srca.

Studije sprovedene na pacijentima sa srčanom insuficijencijom su pokazale sledeće:

- smanjenje 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 značajnim smanjenjem krvnog pritiska u poređenju sa placebo.

Pacijenti sa stabilnom koronarnom arterijskom bolešću

EUROPA studija je bila multicentrična, internacionalna, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana klinička studija koja je trajala 4 godine.

Studija je obuhvatala 12218 pacijenata starijih od 18 godina, 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. Od ukupnog broja, 90% pacijenata imalo je infarkt miokarda i/ili koronarnu revaskularizaciju. Većina pacijenata je uz perindopril u terapiji imala inhibitore zgrušavanja (antitrombocitne lekove), lekove za smanjenje koncentracije 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 uspešnom reanimacijom. Terapija perindopril-tercbutilaminom u dozi od 8 mg (što je ekvivalentno 10 mg perindopril-arginina) jednom dnevno je dovela do značajnog apsolutnog smanjenja primarnog parametra praćenja ishoda za 1,9% (smanjenje relativnog rizika za 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

Kod pacijenata sa anamnezom infarkta miokarda i/ili revaskularizacijom, 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 populacija

Bezbednost i efikasnost primene perindoprila nije utvrđena kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina.

U otvorenoj nekomparativnoj kliničkoj studiji sa 62 hipertenzivne dece uzrasta od 2 do 15 godina sa brzinom glomerularne filtracije $> 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, pacijenti su primali perindopril u prosečnoj 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 ispitivanje u periodu od 3 meseca, a 36 pacijenata je učestvovalo tokom produženog perioda praćenja, odnosno bili su praćeni najmanje 24 meseca (srednje trajanje studije: 44 meseca).

Sistolni i dijastolni krvni pritisak je ostao stabilan od uključanja 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 ispod 95-og percentila pri poslednjoj proceni. Bezbednost je bila u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom perindoprila.

Podaci iz kliničkih ispitivanja dvostruke blokade renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS):

Dva velika randomizovana, kontrolisana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans*

Affairs Nephropathy in Diabetes)) su ispitivala primenu kombinacije ACE inhibitora i blokatora angiotenzin II receptora.

Studija ONTARGET je sprovedena kod pacijenata sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću ili sa dijabetes melitusom tipa 2 udruženim sa potvrđenim oštećenjem ciljnog organa u anamnezi. Studija VA NEPHRON-D je sprovedena kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ove studije nisu pokazale značajna povoljna dejstva na bubrežni i/ili kardiovaskularni ishod i smrtnost, dok je uočen povećani rizik od pojave hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. Uzimajući u obzir njihove slične farmakodinamske osobine, ovi rezultati su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

Zbog toga, ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

Studija ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila dizajnirana tako da se ispita korist 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 ranije prekinuta zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Smrtnost usled kardiovaskularnih događaja i moždani udar su numerički bili brojevano mnogo češći u grupi koja je dobijala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a neželjeni događaji i ozbiljni, značajni neželjeni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i poremećaj funkcije bubrega) su mnogo češće prijavljene u grupi koja je dobijala aliskiren nego grupi koja je dobijala placebo.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle oralne primene perindopril se brzo resorbuje i maksimalna koncentracija perindoprila u plazmi se postiže posle 1 sata. Poluvreme eliminacije iz plazme je 1sat.

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 sata.

Hrana smanjuje konverziju u perindoprilat, samim tim i bioraspoloživost, pa iz tog razloga perindopril-arginin treba uzimati oralno u jednoj dozi, ujutru pre jela.

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

Distribucija

Volumen distribucije nevezanog perindoprila iznosi približno 0,2 L/kg. Stepenn vezivanja perindoprilata za proteine plazme je 20%, prvenstveno za angiotenzin konvertujućii enzim, ali je zavisno od koncentracije.

Eliminacija

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

Posebne populacije

Eliminacija perindoprila je smanjena kod starijih pacijenata, kao i kod pacijenata sa bubrežnom i srčanom insuficijencijom. Neophodno je prilagođavanje doze kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, u skladu sa stepenom oštećenja (klirens kreatinina).

Klirens perindoprilata kod pacijenata na dijalizi je 70 mL/min.

Kinetika perindoprila je promenjena kod pacijenata sa cirozom jetre: hepaticki klirens perindoprila je smanjen na pola. Međutim, količina formiranog perindoprilata nije smanjena tako da nema potrebe za prilagođavanje doze (videti odeljke 4.2 i 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U studijama oralne, hronične toksičnosti sprovedenim na pacovima i majmunima, ciljni organ bio je bubreg, sa reverzibilnim oštećenjem.

U *in vitro* i *in vivo* studijama mutagenost nije primećena.

Studije reproduktivne toksičnosti (miševi, pacovi, kunići i majmuni) su pokazale da nema znakova embriotoksičnosti i nema teratogenih efekata. Ipak, pokazano je da ACE inhibitori kao grupe lekova, imaju neželjena dejstva u kasnim fazama fetalnog razvoja, što dovodi do smrti fetusa i kongenitalnih oštećenja kod glodara i kunića: zabeležene su 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 film tablete:

Laktoza, monohidrat;

Magnezijum–stearat;

Maltodekstrin;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Natrijum-skrobglikolat, tip A.

Film (obloga) tablete:

Glicerol;

Hipromeloza;

Bakarni kompleks hlorofilina;

Makrogol 6000;

Magnezijum–stearat;

Titan–dioksid.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u dobro zatvorenom kontejneru radi zaštite od vlage.

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je polipropilenski kontejner za tablete sa 30 film tableta, polietilenski regulator izlaska tableta i polietilenski zatvarač koji sadrži gel sa desikantom.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 kontejner za tablete (ukupno 30 film tableta) 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

SERVIER D.O.O.
Milutina Milankovića 11a
Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-02165-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 22.09.2009.
Datum poslednje obnove dozvole: 11.06.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2020.