

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

1. NAZIV LIJEKA

Preessaneo 5 mg tableta
Preessaneo 10 mg tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Preessaneo 5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 5 mg perindoprilarginina, što odgovara 3,395 mg perindopрила.

Preessaneo 10 mg tablete

Jedna tableta sadrži 10 mg perindoprilarginina, što odgovara 6,790 mg perindopрила.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Preessaneo 5 mg tablete

Bijele ili gotovo bijele tablete u obliku kapsule, s urezima na obje strane. Jedna strana tablete označena je s V1 - s V na jednoj strani ureza i 1 na drugoj strani ureza. Dimenzije tablete: približno 8 mm x 5 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Preessaneo 10 mg tablete

Bijele ili gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete s oznakom V2 na jednoj strani tablete. Promjer: približno 8 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Preessaneo 5 mg tablete

Hipertenzija:

Liječenje hipertenzije u odraslih.

Zatajivanje srca:

Liječenje simptomatskog zatajivanja srca u odraslih.

Stabilna koronarna arterijska bolest:

Smanjenje rizika od srčanih događaja u odraslih bolesnika s preboljenim srčanim infarktom i/ili revaskularizacijom miokarda.

Preessaneo 10 mg tablete

Hipertenzija:

Liječenje hipertenzije u odraslih.

Stabilna koronarna arterijska bolest:

Smanjenje rizika od srčanih događaja u odraslih bolesnika s preboljenim srčanim infarktom i/ili revaskularizacijom miokarda.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Dozu treba individualizirati u skladu s bolesnikovim profilom (vidjeti dio 4.4) i odgovorom krvnog pritiska na liječenje.

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Hipertenzija:

Perindopril se može primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s antihipertenzivima iz drugih skupina (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Preporučena početna doza iznosi 5 mg, jedan put na dan, ujutro.

U bolesnika s izrazito aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sistemom (naručito u onih s renovaskularom hipertenzijom, nedostatnim sadržajem soli i/ili smanjenim volumenom, dekompenziranom srcem i teškom hipertenzijom) krvni pritisak se, nakon početne doze, može pretjerano sniziti. U tih se bolesnika preporučuje početna doza od 2,5 mg, a liječenje se mora započeti pod liječničkim nadzorom.

Nakon mjesec dana liječenja doza se može povećati do 10 mg jednom dnevno.

Na početku uzimanja perindoprila može nastupiti simptomatska hipotenzija; to je vjerojatnije u bolesnika koji se istodobno liječe diureticima.

Zbog toga se preporučuje oprez jer u tih bolesnika može biti smanjen volumen i/ili smanjena koncentracija soli.

Ako je moguće, liječenje diuretikom treba prekinuti 2 do 3 dana prije početka liječenja perindoprilom (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s hipertenzijom u kojih se uzimanje diuretika ne može prekinuti, liječenje perindoprilom potrebno je započeti dozom od 2,5 mg. Potrebno je nadzirati funkciju bubrega i razinu kalija u serumu. Daljnje doze perindoprila potrebno je prilagoditi odgovoru krvnog pritiska na liječenje. Bude li nužno, može se razmotriti ponovno uvođenje diuretika.

U starijih bolesnika liječenje je potrebno započeti dozom od 2,5 mg, koja se nakon mjesec dana može povećati na 5 mg te potom na 10 mg, ako je potrebno, a ovisno o funkciji bubrega (vidjeti tablicu niže).

Simptomatsko zatajenje srca:

Liječenje perindoprilom, često udruženo s primjenom diuretika koji ne štede kalij i/ili digoksinom i/ili beta blokatorima, potrebno je započeti pod ljekarskim nadzorom s preporučenom početnom dozom od 2,5 mg, jedanput na dan, ujutro. Ova se doza može povećati nakon 2 sedmice liječenja na 5 mg jednom dnevno ako je podnošljivost prihvatljiva.

Dozu treba individualizirati u skladu s bolesnikovim profilom i odgovorom na liječenje.

U bolesnika s teškim zatajenjem srca ili onih u kojih je ta pojava vjerojatnija (bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega uz sklonost poremećaju elektrolita, bolesnici koji se istodobno liječe diureticima i/ili vazodilatacijskim lijekovima) liječenje je potrebno započeti pod strogim nadzorom liječnika (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s velikim rizikom od simptomatske hipotenzije, primjerice bolesnici s nedostatnim sadržajem soli sa ili bez hiponatrijemije, bolesnici s hipovolemijom ili bolesnici koji su intenzivno liječeni diureticima, ako je moguće, potrebno je provesti korekciju ovih stanja prije početka liječenja perindoprilom. Krvni pritisak, funkcija bubrega i razina kalija u serumu moraju se pažljivo nadzirati prije i tokom liječenja perindoprilom (vidjeti dio 4.4).

Stabilna koronarna arterijska bolest:

Perindopril se uvodi u dozi od 5 mg jednom dnevno, nakon dvije sedmice doza se povećava na 10 mg jednom dnevno, ako bubrežna funkcija zadovoljava i ako je bolesnik dobro podnosio dozu od 5 mg. Stariji bolesnici tokom prve sedmice moraju primati dozu od 2,5 mg jednom dnevno, potom tokom sljedeće sedmice 5 mg jednom dnevno, prije povećanja doze na 10 mg jednom dnevno, ovisno o funkciji bubrega (vidjeti Tablicu 1: „Prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega“). Doza se smije povećati jedino ako je bolesnik dobro podnosio prethodnu dozu.

Posebne populacije

Bolesnici s oslabljenom funkcijom bubrega

Doziranje u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega mora se temeljiti na klirensu kreatinina (KL_{KR}), u skladu s Tablicom 1 ispod:

Tablica 1: Prilagodba doze u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega

Klirens kreatinina (ml/min)	Preporučena doza
$KL_{KR} \geq 60$	5 mg/dnevno

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

$30 < K_{kr} < 60$	2,5 mg/dnevno
$15 < K_{kr} < 30$	2,5 mg svaki drugi dan
Bolesnici na hemodijalizi*, $K_{kr} < 15$	2,5 mg na dan dijalize

* Klirens perindoprilata dijalizom iznosi 70 ml/min. Bolesnici koji se podvrgavaju dijalizi, moraju dozu uzeti nakon obavljene dijalize.

Bolesnici s oslabljenom funkcijom jetre

U bolesnika s oslabljenom funkcijom jetre, prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost perindopрила u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ustanovljena.

Dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1, ali preporuke za doziranje ne mogu se dati. Stoga se primjena u djece i adolescenata ne preporučuje.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Preporučuje se uzimanje perindopрила jednom dnevno, ujutro prije jela.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na aktivnu supstancu, na bilo koji drugi ACE inhibitor ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1;
- anamneza angioedema, povezana s prethodnim liječenjem ACE inhibitorom (vidjeti dio 4.4);
- hereditarni ili idiopatski angioedem;
- drugo ili treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6);
- istovremena primjena lijeka Prepressaneo s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1);
- istovremena primjena sa sakubitriplom/valsartanom. Liječenje lijekom Prepressaneo ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitripla/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5);
- izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5);
- značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Stabilna koronarna arterijska bolest:

Ako se tokom prvog mjeseca liječenja perindoprilom javi napad nestabilne angine pektoris (bez obzira na jačinu), prije nastavka liječenja potrebno je oprezno procijeniti odnos koristi i rizika.

Hipotenzija:

ACE inhibitori mogu dovesti do pada krvnog pritiska. Simptomatska hipotenzija rijetko se javlja u bolesnika s nekompliciranom hipertenzijom i vjerojatnija je u bolesnika sa smanjenim volumenom zbog liječenja diureticima, ograničenog unosa soli hranom, dijalize, proljeva ili povraćanja, ili u bolesnika koji imaju tešku hipertenziju ovisnu o reninu (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). Simptomatska hipotenzija zabilježena je i u bolesnika sa simptomatskim zatajenjem srca, sa ili bez pridruženog zatajenja bubrega. Njena je pojava vjerojatnija u bolesnika s težim stupnjevima zatajenja srca, koji uzimaju visoke doze diuretika Henleove petlje i u kojih postoji hiponatrijemija ili oštećenje funkcije bubrega. U bolesnika s povećanim rizikom od simptomatske hipotenzije, početak liječenja i prilagođavanje doze moraju se pažljivo nadzirati (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Slično vrijedi i za bolesnike s ishemijskom bolesti srca i za one sa cerebrovaskularnom bolešću, u kojih jaki pad krvnog pritiska može dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog događaja.

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Nastupi li hipotenzija, bolesnika se mora postaviti u ležeći položaj i, ako je to potrebno, dati mu intravensku infuziju fiziološke otopine (0,9%-tnu otopinu natrijeva klorida). Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za uzimanje idućih doza, pri čijoj primjeni obično nema poteškoća jednom kada se pritisak povisi, nakon povećanja volumena.

U pojedinih bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, koji imaju normalni ili niski krvni pritisak, uz primjenu perindoprila može doći do dodatnog sniženja sistemskog krvnog pritiska.

Ovaj učinak je očekivan i liječenje zbog toga obično ne treba prekidati. Ako hipotenzija postane simptomatska, možda će biti potrebno smanjenje doze ili prekid liječenja perindoprilom.

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska/hipertrofična kardiomiopatija:

Kao i drugi ACE inhibitori, perindopril se mora oprezno davati bolesnicima sa stenozom mitralnog zaliska i opstrukcijom istjecanja krvi iz lijeve klijetke (kao što je aortna stenoza ili hipertrofična kardiomiopatija).

Oslabljena funkcija bubrega:

U slučajevima oslabljene funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min), početna doza perindoprila mora se prilagoditi prema klirensu kreatinina (vidjeti dio 4.2) te potom ovisno o bolesnikovu odgovoru na liječenje. Rutinski nadzor razine kalija i kreatinina mora biti sastavni dio normalne zdravstvene skrbi za ove bolesnike (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika sa simptomatskim zatajenjem srca, hipotenzija koja se javlja nakon početka liječenja s ACE inhibitorima može dovesti do daljnjeg oštećenja funkcije bubrega. Bilo je prijava akutnog zatajenja bubrega, obično reverzibilnog, u takvim situacijama.

U pojedinih bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kada je postojao samo jedan bubreg, pri liječenju ACE inhibitorima uočen je porast razine ureje i kreatinina u serumu, obično reverzibilan nakon prekida liječenja. To se može očekivati naročito u bolesnika sa zatajenjem bubrega. Ako je prisutna i renovaskularna hipertenzija, povećan je rizik od teške hipotenzije i zatajenja bubrega. U ovih se bolesnika liječenje mora započeti pod strogim liječničkim nadzorom nižom dozom i uz pažljivo titriranje doze. Budući da liječenje diureticima može pridonijeti gore navedenim pojavama, potrebno je prekinuti liječenje diureticima te tijekom prvih tjedana liječenja perindoprilom nadzirati funkciju bubrega.

U pojedinih bolesnika s hipertenzijom i bez jasne bolesti bubrežnih krvnih žila u anamnezi, došlo je do porasta razine kreatinina i ureje u serumu, obično malog i prolaznog, osobito kada se perindopril davao istodobno s diureticima. Ovo je vjerojatnije u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u anamnezi. Potrebno je razmotriti smanjenje doze i/ili prekid liječenja diuretikom i/ili perindoprilom.

Bolesnici na hemodijalizi:

Bilo je prijava anafilaktoidnih reakcija u bolesnika na dijalizi s visoko protočnim membranama, koji su istodobno primali ACE inhibitor. U tih bolesnika valja razmotriti uporabu dijalizne membrane druge vrste ili primjenu antihipertenziva iz druge skupine.

Presadivanje bubrega:

Nema iskustva s primjenom perindoprila u bolesnika s nedavno presađenim bubregom.

Renovaskularna hipertenzija:

U nekih bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu, pri liječenju ACE inhibitorima uočen je povećan rizik nastanka hipotenzije i insuficijencije bubrega (vidjeti dio 4.3). Primjena diuretika može biti dodatni čimbenik rizika. Gubitak funkcije bubrega se može pojaviti uz male promjene kreatinina u serumu čak i u bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije.

Preosjetljivost/angioedem:

Angioedem lica, udova, usana, sluznica, jezika, glotisa i/ili grkljana rijetko je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući perindopril (vidjeti dio 4.8). On se može pojaviti bilo kada tijekom liječenja. U tim slučajevima treba odmah prekinuti liječenje perindoprilom te započeti s odgovarajućim

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

nadzorom bolesnika, kojeg treba nastaviti sve dok ne dođe do potpunog povlačenja simptoma. U slučajevima u kojima je oticanje bilo ograničeno na lice i usne, stanje se obično popravilo bez liječenja, iako su se antihistaminici pokazali korisnima u ublažavanju simptoma.

Angioedem povezan s edemom grkljana može imati smrtni ishod. Ako oteknuće zahvaća jezik, glotis ili grkljan, vjerojatno je da će izazvati opstrukciju dišnih putova, stoga treba odmah pružiti prvu pomoć. To uključuje primjenu adrenalina i/ili održavanje prohodnosti dišnih putova. Bolesnici moraju biti pažljivo nadzirani sve dok ne dođe do potpunog nestanka simptoma.

Bolesnici s anamnezom angioedema koji nije povezan s liječenjem ACE inhibitorom, imaju povećani rizik od angioedema dok uzimaju ACE inhibitor (vidjeti dio 4.3).

Intestinalni angioedem rijetko je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima. Bolesnici se žale na bolove u abdomenu (sa ili bez mučnine i povraćanja); u nekim slučajevima i bez prethodne pojave angioedema lica i s normalnim vrijednostima C-1 esteraze. Intestinalni angioedem dijagnosticiran je CT-om abdomena, ultrazvukom ili kirurškom operacijom. Simptomi su nestali nakon prekida terapije ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem treba se uključiti u diferencijalnu dijagnozu bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore, a žale se na bolove u abdomenu.

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

Bolesnici koji istovremeno uzimaju terapiju ACE inhibitora s NEP inhibitorima (npr. racekadotrilom), mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) mogu biti pod povećanim rizikom od angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja NEP inhibitorima (npr. racekadotrilom), mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) u bolesnika koji već uzima ACE inhibitore.

Anafilaktoidne reakcije tijekom afereze lipoproteina male gustoće (LDL):

Bilo je rijetkih slučajeva pojave anafilaktoidnih reakcija opasnih po život u bolesnika koji su primali ACE inhibitore tijekom afereze lipoproteina male gustoće (LDL) s dekstran sulfatom. Ove se reakcije mogu izbjeći privremenim prekidom uzimanja ACE inhibitora prije svake afereze.

Anafilaktičke reakcije tijekom desenzibilizacije:

Uočena je pojava anafilaktoidnih reakcija u bolesnika koji su uzimali ACE inhibitore za vrijeme postupka desenzibilizacije (npr. otrovom opnokrilaca, tj. osa, pčela, bumbara i nekih mrava). U tih su se bolesnika reakcije izbjegle privremenom obustavom ACE inhibitora, no ponovno su se javile nakon nenamjernog ponovnog kontakta s alergenom.

Zatajenje jetre:

U rijetkim je slučajevima primjena ACE inhibitora bila povezana s pojavom sindroma koji počinje kolestatskom žuticom i napreduje do fulminantne jetrene nekroze i (ponekad) smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije poznat. Ako se u bolesnika koji primaju ACE inhibitore pojavi žutica ili znatan porast vrijednosti jetrenih enzima, potrebno je prekinuti liječenje ACE inhibitorom, a bolesnike na primjeren način medicinski pratiti (vidjeti dio 4.8).

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija:

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija opisani su u bolesnika koji su primali ACE inhibitore. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i bez drugih komplicirajućih faktora, neutropenija se rijetko javlja. Perindopril se mora primijeniti s iznimnim oprezom u bolesnika s kolagenskom vaskularnom bolešću, bolesnika liječenih imunosupresivima, bolesnika liječenih alopurinolom ili prokainamidom, ili bolesnika s kombinacijom ovih komplicirajućih čimbenika, osobito uz oštećenje funkcije bubrega prisutno u anamnezi. Neki od ovih bolesnika razviju teške infekcije koje u malom broju slučajeva ne odgovaraju na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ako se perindopril koristi u ovih bolesnika, savjetuje se periodična kontrola broja bijelih krvnih stanica, a bolesnici se upućuju da izvijeste liječnika o pojavi bilo kojeg znaka infekcije (npr. grlobolja, vrućica).

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Rasa:

ACE inhibitori češće uzrokuju angioedem u bolesnika crne rase, nego u bolesnika drugih rasa. Kao i drugi ACE inhibitori, perindopril može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog pritiska u bolesnika crne rase, nego u pripadnika drugih rasa, moguće zbog više prevalencije niske razine renina u pripadnika crne rase s hipertenzijom.

Kašalj:

Kašalj je opisan kod primjene ACE inhibitora. Karakteristično, kašalj nije produktivan, trajan je i prestaje nakon prekida liječenja. Kašalj potaknut uzimanjem ACE inhibitora treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi kašlja.

Hiruški zahvati/anestezija:

U bolesnika koji se podvrgavaju većem operacijskom zahvatu ili tokom anestezije lijekovima koji dovode do hipotenzije, perindopril može blokirati stvaranje angiotenzina II nakon kompenzacijskog oslobađanja renina. Liječenje treba prekinuti dan prije operacijskog zahvata. Ako se hipotenzija pojavi i ako se može objasniti ovim mehanizmom, tada se može ispraviti povećanjem volumena.

Hiperkalijemija

Porast serumske koncentracije kalija zabilježen je u nekih bolesnika koji su liječeni ACE inhibitorima, uključujući perindopril. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Bolesnici s rizikom od hiperkalijemije su oni sa zatajenjem bubrega, pogoršanjem bubrežne funkcije, u starijoj dobi (> 70 godina), dijabetesom melitusom, interkurentnim događajima, a osobito dehidracijom, akutnim srčanim zatajenjem i metaboličkom acidozom, ili oni koji istodobno uzimaju diuretike koji štede kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), nadomjeske kalija ili nadomjeske soli koji sadrže kalij; ili bolesnici koji uzimaju druge lijekove koji su povezani s porastom kalija u serumu (npr. heparin, kotrimoksazol, također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagonist aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora.

Primjena pripravaka kalija, diuretika koji čuvaju kalij ili nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može uzrokovati značajan porast serumske koncentracije kalija. Hiperkalijemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad smrtonosne aritmije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s dijabetesom:

U bolesnika oboljelih od šećerne bolesti liječenih oralnim antidijabetičkim lijekovima ili inzulinom, razina glukoze u krvi mora se pažljivo nadzirati tijekom prvog mjeseca liječenja ACE inhibitorom (vidjeti dio 4.5).

Litij:

Kombinacija litija i perindoprila općenito se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij:

Kombinacija perindoprila i diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija ili nadomjestaka soli koji sadrže kalij općenito se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzinskih II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzinskih II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska. ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Primarni aldosteronizam:

PI_Text032757_2	- Updated:	Page 6 of 18
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

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

Trudnoća:

Liječenje ACE inhibitorima ne smije se započeti tokom trudnoće. Osim ako je kontinuirana terapija ACE inhibitorom neophodna, bolesnicama koje planiraju trudnoću treba u zamjenu dati alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđeni profil sigurnosti za primjenu u trudnoći. U slučaju trudnoće, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i započeti alternativnom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Lijekovi koji povećavaju rizik nastanka angioedema

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika nastanka angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Primjena sakubitrila/valsartana se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindopрила. Ako se liječenje sakubitrilom/valsartanom prekida, liječenje perindoprilom može započeti tek 36 sati nakon posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Istodobna primjena ACE inhibitora i racekadotriila, inhibitora mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptina (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može također povećati rizik nastanka angioedema (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji uzrokuju hiperkalijemiju

Iako kalij u serumu obično ostaje u granicama normale, u nekih bolesnika liječenih lijekom Prensaneone može se pojaviti hiperkalijemija. Neki lijekovi ili terapijske klase povisuju pojavu hiperkalijemije: aliskiren, soli kalija, diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, nesteroidni protuupalni lijekovi, heparini, imunosupresivi poput ciklosporina ili takrolimusa, trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da se trimetoprim može ponašati kao diuretik koji štedi kalij poput amilorida. Kombinacija ovih lijekova povisuje rizik nastanka hiperkalijemije. Shodno tome ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Prensaneone s gore navedenim lijekovima. U slučaju da se istodobna primjena smatra potrebnom, preporučuje se oprez kao i redovito praćenje razine serumskog kalija.

Kontraindicirana istodobna primjena (vidjeti dio 4.3):

Aliskiren:

U bolesnika s dijabetesom ili s oštećenjem bubrega, povećava se rizik nastanka hiperkalijemije, pogoršanja funkcije bubrega kao i kardiovaskularnog oboljenja i smrtnosti.

Izvantjelesno liječenje:

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

Istovremenaprimjena se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4):

Aliskiren:

PI_Text032757_2	- Updated:	Page 7 of 18
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

U bolesnika, osim onih s dijabetesom ili s oštećenjem bubrega, povećava se rizik nastanka hiperkalijemije, pogoršanja funkcije bubrega kao i kardiovaskularnog oboljenja i smrtnosti.

Istovremena primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora:

U literaturi je prijavljeno da je istovremena primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora u bolesnika s aterosklerotskom bolešću, zatajenjem srca ili dijabetesom s oštećenjem krajnjih organa povezana s povišenom pojavom hipotenzije, sinkope, hiperkalijemije i pogoršanjem funkcije bubrega (uključujući i akutno zatajenje bubrega), u usporedbi sa samostalnom primjenom lijeka koji utječe na sustav renin-angiotenzin-aldosteron. Dvostruka blokada (npr. istodobna primjena ACE inhibitora s blokatorom angiotenzinskih receptora) treba se ograničiti samo na pojedinačne slučajeve s brižnim praćenjem bubrežne funkcije, razine kalija i krvnog pritiska.

Estramustin:

Povećan je rizik nastanka nuspojava kao što je angioneurotski edem (angioedem).

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

Hiperkalijemija (moguće smrtonosna), osobito povezana sa oštećenjem bubrega (dodatni hiperkalemični učinak).

Ne preporučuje se istovremena primjena perindoprila s gore navedenim lijekovima (vidjeti dio 4.4). Međutim, ako je istodobna primjena nužna, moraju se primijeniti uz oprez i s čestim određivanjem vrijednosti serumskog kalija. Za primjenu spironolaktona kod zatajenja srca, vidjeti niže.

Litij:

Bilo je prijava reverzibilnog porasta koncentracije serumskog litija i pojave toksičnosti pri istodobnoj primjeni litija i ACE inhibitora. Primjena perindoprila istodobno s litijem ne preporučuje se, no pokaže li se ta kombinacija nužnom, treba pomno pratiti razinu serumskog litija (vidjeti dio 4.4).

Istovremenaprimjena koja zahtijeva posebnu pozornost

Antidijabetički lijekovi (inzulini, peroralni hipoglikemijski lijekovi):

Epidemiološka ispitivanja upućuju da istovremena primjena ACE inhibitora i antidijabetičkih lijekova (inzulin, oralni hipoglikemijski lijekovi) može povećati učinak sniženja razine glukoze u krvi, s rizikom od hipoglikemije.

Ova pojava vjerojatnija je tijekom prvih tjedana istodobnog liječenja i u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Baklofen:

Pojačan antihipertenzivni učinak. Treba pratiti vrijednosti krvnog pritiska i uskladiti dozu antihipertenziva, ako je potrebno.

Diuretici koji ne štede kalij:

U bolesnika koji uzimaju diuretike, posebno u onih s nedostatnim volumenom i/ili nedostatkom soli, krvni se pritisak na početku liječenja ACE inhibitorom može prekomjerno sniziti. Vjerojatnost hipotenzijskog učinka može se smanjiti obustavom diuretika, povećanjem volumena ili povećanim unosom soli prije početka primjene niskih doza perindoprila, koje se potom povećavaju.

U arterijskoj hipertenziji, kada postoji mogućnost da je prethodno liječenje diuretikom uzrokovalo nedostatak volumena i/ili nedostatak soli, liječenje diuretikom mora se obustaviti prije započinjanja liječenja ACE inhibitorom, nakon čega se u terapiju može ponovno uvesti diuretik koji ne šteti kalij, ili se liječenje ACE inhibitorom započinje nižom dozom lijeka koja se postupno povisuje.

U liječenju zatajenja srca pomoću diuretika, liječenje ACE inhibitorom treba započeti u vrlo niskoj dozi, po mogućnosti nakon smanjenja doze diuretika koji ne šteti kalij.

U svih bolesnika, tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ACE inhibitorom mora se pratiti funkcija bubrega (razina kreatinina).

Diuretici koji štede kalij (eplerenon, spironolakton):

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

S eplerenonom ili spironolaktonom pri dozama između 12,5 mg i 50 mg dnevno i s niskim dozama ACE inhibitora:

U liječenju srčanog zatajenja II. do IV. stupnja (NYHA), s ejekcijskom frakcijom <40% u bolesnika ranije liječenih ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, povišen je rizik nastanka hiperkalijemije, potencijalno smrtonosne, osobito pri nepridržavanju preporuka vezanih uz propisivanje ove kombinacije lijekova.

Prije početka liječenja treba provjeriti postoje li hiperkalijemija i oštećenje funkcije bubrega.

Preporučuje se brižno praćenje kalijemije i kreatinemije i to u prvom mjesecu liječenja jednom tjedno, a nakon toga jednom mjesečno.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i), uključujući acetilsalicilatnu kiselinu ≥ 3 g/dnevno:

Kod istovremena primjene ACE inhibitora s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. acetilsalicilatnom kiselinom u protuupalnim dozama, COX-2 inhibitorima i neselektivnim NSAIL-ima), može doći do smanjenja antihipertenzivnog učinka. Istodobna primjena ACE inhibitora i NSAIL-a može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući nastanak akutnog zatajenja bubrega te porasta serumskog kalija, osobito u bolesnika s već postojećom slabom funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, osobito u starijih bolesnika. Bolesnike je potrebno primjereno hidrirati te se mora razmotriti nadziranje funkcije bubrega nakon započinjanja istodobne terapije te periodično tijekom liječenja.

Istovremenaprimjena koja zahtijeva pažnju:

Antihipertenzivni lijekovi i vazodilatatori:

Istovremena primjena ovih lijekova može povećati hipotenzivni učinak perindopрила. Istovremena primjena s nitroglicerinom i ostalim nitratima ili ostalim vazodilatatorima može još više sniziti krvni pritisak.

Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anesteti:

Istovremena primjena pojedinih anestetika, tricikličkih antidepresiva i antipsihotika s ACE inhibitorima može dovesti do daljnjeg sniženja krvnog pritiska (vidjeti dio 4.4).

Simpatomimetici:

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora.

Soli zlata:

Nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica uz osjećaj vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju) rijetko su zabilježene pri istodobnoj primjeni parenteralnih soli zlata (natrij aurotiomalat) i ACE inhibitora, uključujući i perindopril.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne preporučuje se primjena ACE inhibitora tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4).

Primjena ACE inhibitora kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološka ispitivanja teratogenosti kao posljedice izloženosti ACE inhibitorima u prvom tromjesečju trudnoće nisu donijela jasan zaključak, međutim, ne može se isključiti povišeni rizik. Osim u slučaju da je liječenje ACE inhibitorom neophodno, u liječenju bolesnica koje planiraju trudnoću mora se primijeniti alternativno antihipertenzivno liječenje, koje ima utvrđen profil sigurnosti za primjenu tijekom trudnoće. Kada se ustanovi trudnoća, liječenje perindoprilom potrebno je odmah prekinuti i po potrebi prijeći na liječenje alternativnim lijekom.

Poznato je da izloženost terapiji ACE inhibitorom tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće izaziva fetotoksičnost u ljudi (oslabljena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporena osifikacija kostiju lubanje) i neonatalnu toksičnost (neonatalno zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3). Ako je došlo do izloženosti ACE inhibitoru od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, nužni su pregledi ultrazvukom radi procjene bubrežne funkcije i stanja lubanje. Dojenčad majki koje su uzimale

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

ACE inhibitore moraju se pažljivo pratiti zbog mogućnosti vjerojatnosti pojave hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

Budući da ne postoje podaci o primjeni perindoprila za vrijeme dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja te je poželjno liječenje započeti s lijekovima koji imaju ustanovljen bolji sigurnosni profil tijekom dojenja, osobito u novorođenčadi i nedonoščadi.

Plodnost

Nema učinka na reproduktivnu učinkovitost ili plodnost.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Prenešano nema uticaja ili neznatno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima, no individualno se u nekih bolesnika mogu javiti poteškoće zbog sniženja krvnog pritiska, osobito na početku liječenja ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima.

Posljedica toga može biti smanjenje sposobnosti upravljanja vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil perindopрила u skladu je sa sigurnosnim profilom ACE inhibitora:

Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka na tržište su: omaglica, glavobolja, parestezije, vrtoglavica, poremećaji vida, tinitus, hipotenzija, kašalj, dispneja, abdominalna bol, konstipacija, proljev, disgeuzija, dispepsija, mučnina, povraćanje, svrbež, osip, grčevi mišića i astenija.

b. Tablični popis nuspojava

Niže su navedene nuspojave uočene pri liječenju perindoprilom tijekom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka na tržište, koje su prema učestalosti klasificirane na sljedeći način:

Vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka).

MedDRA Klasifikacija organskih sistema	Nuspojave	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Eozinofilija	Manje često*
	Agranulocitoza ili pancitopenija	Vrlo rijetko
	Snižena vrijednost hemoglobina i snižena vrijednost hematokrita	Vrlo rijetko
	Leukopenija/neutropenija	Vrlo rijetko
	Hemolitična anemija u bolesnika s nasljednim nedostatkom G-6PDH (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko
	Trombocitopenija	Vrlo rijetko
Endokrini poremećaji	Sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)	Rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipoglikemija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	Manje često*
	Hiperkalijemija, koja je reverzibilna nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4)	Manje često*
	Hiponatrijemija	Manje često*
Psihijatrijski poremećaji	Poremećaji raspoloženja	Manje često
	Poremećaji sna	Manje često
	Depresija	Manje često
Poremećaji nervnog sistema	Omaglica	Često
	Glavobolja	Često
	Parestezije	Često

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

	Vrtoglavica	Često
	Somnolencija	Manje često*
	Sinkopa	Manje često*

MedDRA Klasifikacija organskih sistema	Nuspojave	Učestalost
	Konfuzija	Vrlo rijetko
Poremećaji oka	Poremećaji vida	Često
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Često
Srčani poremećaji	Palpitacije	Manje često*
	Tahikardija	Manje često*
	Angina pektoris (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko
	Aritmija	Vrlo rijetko
	Infarkt miokarda, potencijalno kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija (i učinci povezani s hipotenzijom)	Često
	Vaskulitis	Manje često*
	Crvenilo uz navale vrućine	Rijetko
	Moždani udar, potencijalno kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko
	Raynaudov fenomen	Nepoznato
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja	Kašalj	Često
	Dispneja	Često
	Bronhospazam	Manje često
	Eozinofilna pneumonija	Vrlo rijetko
	Rinitis	Vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sistema	Bolovi u abdomenu	Često
	Konstipacija	Često
	Proljevi	Često
	Disgeuzija	Često
	Dispepsija	Često
	Mučnina	Često
	Povraćanje	Često
	Suhoća usta	Manje često

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

	Pankreatitis	Vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči	Hepatitis, bilo citolitički bilo kolestatski (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Često
	Osip	Često
	Urtikarija (vidjeti dio 4.4)	Manje često
	Angioedem lica, udova, usana, sluznica, jezika, glotisa i/ili grkljana (vidjeti dio 4.4)	Manje često
	Reakcije fotosenzitivnosti	Manje često*
	Pemfigus	Manje često*
	Hiperhidroza	Manje često
	Pogoršanje psorijaze	Rijetko*
	Multiformni eritem	Vrlo rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog	Grčevi u mišićima	Često
MedDRA Klasifikacija organskih sistema	Nuspojave	Učestalost
sistema i vezivnog tkiva	Artralgija	Manje često*
	Mialgija	Manje često*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	Insuficijencija bubrega	Manje često
	Akutno zatajenje bubrega	Rijetko
	Anurija/oligurija	Rijetko
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Eretilna disfunkcija	Manje često
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija	Često
	Bol u prsima	Manje često*
	Malaksalost	Manje često*
	Periferni edemi	Manje često*
	Pireksija	Manje često*
Pretrage	Porast vrijednosti ureje u plazmi	Manje često*
	Porast vrijednosti kreatinina u plazmi	Manje često*
	Povišene vrijednosti serumskog bilirubina	Rijetko
	Povišene vrijednosti jetrenih enzima	Rijetko
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Padovi	Manje često*

* Učestalost izračunata iz kliničkih ispitivanja za nuspojave otkrivene iz spontanijh prijava

Klinička ispitivanja:

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Tokom razdoblja razvrstavanja slučajnim odabirom u ispitivanju EUROPA prikupljeni su samo podaci o ozbiljnim nuspojavama. Nekoliko je bolesnika imalo ozbiljne nuspojave: 16 (0,3%) od 6122 bolesnika koji su primali perindopril i 12 (0,2%) od 6107 bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima liječenim perindoprilom, hipotenzija je zabilježena u 6 bolesnika, angioedem u 3 bolesnika i iznenadni zastoj rada srca u 1 bolesnika. Više je bolesnika prekinulo sudjelovanje u ispitivanju zbog kašlja, hipotenzije i drugih oblika nepodnošenja u skupini koja je dobivala perindopril, nego u skupini koja je dobivala placebo, 6,0% (n=366) prema 2,1% (n=129).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

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

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

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

4.9 Predoziranje

Podaci o predoziranju u ljudi su ograničeni. Simptomi povezani s predoziranjem ACE inhibitorima uključuju hipotenziju, cirkulacijski šok, poremećaj elektrolita, zatajenje bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, omaglicu, anksioznost i kašalj.

Preporučeno liječenje predoziranja sastoji se od intravenske infuzije fiziološke otopine (0,9%-tne otopine natrijevog klorida). Ako dođe do hipotenzije, bolesnika treba staviti u položaj predviđen za stanje šoka. Ako postoji mogućnost, potrebno je razmotriti liječenje infuzijom angiotenzina II i/ili intravenskom primjenom katekolamina. Perindopril se iz sistemske cirkulacije može ukloniti hemodijalizom (vidjeti dio 4.4). Liječenje elektrostimulatorom srca indicirano je kod bradikardije koja je otporna na liječenje. Potrebno je neprestano nadzirati vitalne znakove, elektrolite u serumu i koncentraciju kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ACE inhibitori, čisti, ATK oznaka: C09AA04

Mehanizam djelovanja

Perindopril je inhibitor enzima koji pretvara angiotenzin I u angiotenzin II (engl. Angiotensin Converting Enzyme - ACE). Konvertirajući enzim ili kinaza je egzopeptidaza koja omogućuje pretvaranje angiotenzina I u vazokonstriktor angiotenzin II, kao i razgradnju vazodilatatora bradikininu u inaktivni heptapeptid. Inhibicija ACE dovodi do smanjenja količine angiotenzina II u plazmi, što vodi porastu reninske aktivnosti u plazmi (putem inhibicije negativne povratne sprege pri oslobađanju renina) i smanjenom lučenju aldosterona. Budući da ACE inaktivira bradikinin, inhibicija ACE također dovodi do povećane aktivnosti cirkulirajućih i lokalnih kalikrein-kinin sustava (čime se aktivira sistem prostaglandina). Moguće je da ovaj mehanizam doprinosi učinku ACE inhibitora na snižavanje krvnog pritiska i da je djelomično odgovoran za njihove određene nuspojave (kašalj).

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Perindopril djeluje preko svog aktivnog metabolita, perindoprilata. Drugi metaboliti ne inhibiraju ACE aktivnost in vitro.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Hipertenzija

Perindopril je aktivan u svim stupnjevima hipertenzije: blagoj, umjerenoj, teškoj; dokazano je sniženje i sistoličkog i dijastoličkog krvnog pritiska u ležećem i u uspravnom položaju. Perindopril smanjuje periferni krvožilni otpor, dovodeći do sniženja krvnog pritiska. Posljedično, periferni protok krvi raste bez učinka na srčani puls.

Protok krvi kroz bubrege u pravilu raste, dok se glomerularna filtracija (GFR, od engl. glomerular filtration rate) obično ne mijenja.

Antihipertenzivna aktivnost je najveća između 4 i 6 sati nakon jedne doze i održava se tijekom 24 sata; prolazni učinci oko 87% do 100% vršnog učinka.

Snižavanje krvnog pritiska nastupa brzo. U bolesnika koji odgovaraju na liječenje, normalizacija se postiže unutar mjesec dana i traje bez pojave tahifilaksije.

Prekid liječenja ne dovodi do povratnog učinka (engl. rebound effect).

Perindopril smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke.

Potvrđeno je da u ljudi perindopril ima vazodilatacijska svojstva. On poboljšava elastičnost velikih arterija i smanjuje omjer debljine tunice medije i lumena malih arterija.

Kada se daje kao dopunsko liječenje u kombinaciji s tiazidnim diureticima, postiže se aditivni oblik sinergije. Kombinacijom ACE inhibitora i tiazida, smanjuje se i rizik od hipokalijemije izazvane davanjem diuretika.

Zatajivanje srca

Perindopril smanjuje rad srca smanjenjem punjenja (engl. pre-load) i pražnjenja (engl. after-load) srca.

Klinička ispitivanja provedena na bolesnicima sa zatajenjem srca pokazala su:

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

U usporednim kliničkim ispitivanjima prva primjena početne doze od 2,5 mg perindopрила u bolesnika s blagim do umjerenim zatajenjem srca nije bila povezana sa značajnijim sniženjem krvnog pritiska u usporedbi s placebom.

Bolesnici sa stabilnom koronarnom arterijskom bolesti

Ispitivanje EUROPA bilo je multicentrično, međunarodno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje u trajanju od 4 godine.

Dvanaest tisuća dvije stotine i osamnaest (12218) bolesnika starijih od 18 godina bilo je randomizirano na dobivanje perindopril tert-butilamina od 8 mg (što odgovara 10 mg perindoprilarginina) (n=6110) ili placebo (n=6108).

Bolesnici ispitivane populacije imali su dokazanu koronarnu arterijsku bolest bez dokazanih kliničkih znakova zatajivanja srca. Sveukupno, 90% bolesnika je ranije preboljelo infarkt miokarda i/ili je bilo podvrgnuto koronarnoj revaskularizaciji. Većina bolesnika primila je ispitivani lijek u sklopu uobičajenog liječenja koje je uključivalo inhibitore trombocita, lijekove za sniženje razine lipida u krvi i beta-blokatore.

Glavni kriterij učinkovitosti bila je kardiovaskularna smrtnost, nesmrtonosni infarkt miokarda i/ili srčani zastoj s uspješnim oživljavanjem. Liječenje s 8 mg perindopril-tert butilamina (što odgovara 10 mg perindoprilarginina) jednom dnevno dovelo je do značajnog apsolutnog sniženja primarnog ishoda od 1,9% (smanjenje relativnog rizika za 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - p<0,001).

U bolesnika s anamnezom infarkta miokarda i/ili revaskularizacijom zabilježeno je apsolutno sniženje od 2,2%, što odgovara RRR-u (relativno smanjenje rizika, engl. relative risk reduction) od 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] - p<0,001) za primarni ishod u usporedbi s placebom.

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Pedijatrijska primjena:

Sigurnost i djelotvornost perindoprila u djece i adolescenata do 18 godina nije ustanovljena.

U otvorenom ispitivanju nekomparativnog tipa koje je uključilo 62 djece s hipertenzijom u dobi od 2 do 15 godina (glomerularna filtracija > 30 ml/min/1,73 m²), prosječna primljena doza perindoprila bila je 0,07 mg/kg. Doziranje je bilo individualizirano prema profilu ispitanika i odgovoru krvnog pritiska do maksimalne doze od 0,135 mg/kg/dan.

59 ispitanika je završilo ispitivanje u trajanju od tri mjeseca, a 36 ispitanika je završilo produženje ispitivanja tj. praćeni su tijekom najmanje 24 mjeseca (prosječno trajanje ispitivanja je 44 mjeseca). Sistolički i dijastolički pritisak ostao je stabilan od početka ispitivanja do posljednjeg pregleda u ispitanika koji su ranije liječeni antihipertenzivima, a u prethodno neliječenih ispitanika se smanjio. Na posljednjem pregledu više od 75% djece je imalo sistolički i dijastolički krvni pritisak ispod 95.-tog percentila.

Sigurnost primjene je bila zadovoljavajuća i u skladu s poznatim sigurnosnim profilom perindoprila.

Podaci iz kliničkih ispitivanja dvostruke blokade renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS): Dva velika randomizirana, kontrolirana 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)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzinskih II receptora.

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

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočeni povećani rizik od hiperkalijemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti rezultati su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzinskih II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease

Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzinskih II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, apsorpcija perindoprila je brza i vršna se koncentracija postiže nakon jednog sata. Poluvrijeme perindoprila u plazmi iznosi 1 sat.

Perindopril je prolijek. Oko 27% ukupne količine apsorbiranog perindoprila pretvara se u djelatni metabolit perindoprilat. Uz aktivni perindoprilat, iz perindoprila nastaje još pet inaktivnih metabolita. Vršna koncentracija perindoprilata u plazmi postiže se za 3 do 4 sata.

Budući da unos hrane smanjuje pretvaranje perindoprila u perindoprilat i time bioraspoloživost, perindopril treba oralno uzimati u obliku jedne dnevne doze prije jutarnjeg obroka. Dokazana je linearna farmakokinetika perindoprila.

Distribucija

Volumen raspodjele je oko 0,2 l/kg za nevezani perindoprilat. Vežanje na proteine je slabo (na konvertazu angiotenzina veže se oko 20% perindoprilata), ali je ovisno o koncentraciji.

Eliminacija

Perindoprilat se izlučuje urinom i vrijeme poluživota nevezane frakcije iznosi oko 17 sati, što rezultira ravnotežnim stanjem unutar 4 dana.

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Posebne populacije

Izlučivanje perindoprilata sporije je u starijih osoba te u bolesnika sa zatajenjem srca ili bubrega. Kod zatajenja bubrega savjetuje se prilagodba doze ovisno o stupnju poremećaja (klirens kreatinina).

Klirens perindoprilata pri dijalizi iznosi 70 ml/min.

Kinetika perindopрила promijenjena je u bolesnika sa cirozom: hepatski klirens ishodišne molekule smanjen je za polovinu. Međutim, količina nastalog perindoprilata nije smanjena te dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja kronične peroralne toksičnosti (provedenih na štakorima i majmunima) pokazala su da je ciljani organ bubreg, a njegova oštećenja reverzibilna. Mutagenost nije zabilježena u in vitro ili in vivo studijama.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti (na štakorima, miševima, kunićima i majmunima) nisu pokazala znakove embriotoksičnosti ili teratogenosti. No pokazalo se da su inhibitori konvertaze angiotenzina, kao skupina, imali neželjenih učinaka na kasni fetalni razvoj, uzrokujući smrt ploda i prirodene promjene u glodavaca i kunića: uočena je pojava žarišta u bubregu i povećana postnatalna smrtnost.

Nije bilo utjecaja na plodnost mužjaka niti ženke štakora.

Kancerogenost nije utvrđena u dugotrajnim studijama provedenim na štakorima i miševima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

kalcijev klorid heksahidrat
celuloza, mikrokristalična silicijev
dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat 6.2

Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 30 tableta, u kutiji.

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

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, tovarna zdravil, d.d.

Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

1.3.1	Perindopril
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Proizvođač gotovog lijeka KRKA,
tovarna zdravil, d.d.
Šmarješka cesta 6, Novo mesto, Republika Slovenija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet
KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo
Džemala Bijedića 125A, Sarajevo, BiH

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET:

Preussaneo 5 mg tableta, 04-07.3-1-6432/22 od 09.04.2024. godine

Preussaneo 10 mg tableta, 04-07.3-1-6478/22 od 09.04.2024. godine