

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Prexanil A 5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV


Perindoprilarginin.

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna filmom obložena tableta sadrži 72,58 mg laktoze hidrat
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svjetlozelena, štapićasta filmom obložene tableta, dimenzija 8 mm x 4 mm x 3,5 mm, s utisnutim znakom  na jednoj strani i s urezom na obje strane. Tableta se može podijeliti na dva jednaka dijela.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hipertenzija:

Liječenje bolesnika s hipertenzijom

Zatajivanje srca:

Liječenje bolesnika sa simptomatskim zatajivanjem srca

Stabilna koronarna arterijska bolest:

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Hipertenzija:

Prexanil A 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, jedanput na dan, ujutro.

U bolesnika s izrazito aktiviranim sustavom renin-angiotenzin-aldosteron (napose u onih s renovaskularnom hipertenzijom, nedostatnim sadržajem soli i/ili smanjenim volumenom, dekompenziranom srcem i teškom hipertenzijom) krvni tlak se, nakon početne doze, može pretjerano sniziti. U tih se bolesnika preporučuje početna doza od 2,5 mg, a liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika.

Nakon mjesec dana doza se može povećati do 10 mg jedanput na dan.

Na početku uzimanja Prexanil A može nastupiti simptomatska hipotenzija; njena je pojava vjerojatnija u bolesnika koji istodobno uzimaju i diuretike. Stoga se preporučuje oprez jer u tih bolesnika može biti smanjen volumen i/ili smanjena koncentracija soli.

Ako je moguće, diuretik treba obustaviti dva do tri dana prije početka uzimanja Prexanil A (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s hipertenzijom u kojih se diuretik ne može obustaviti, liječenje Prexanil-om A treba započeti dozom od 2,5 mg. Treba pratiti funkciju bubrega i razinu serumskog kalija. Iduće doze Prexanil-a A treba prilagoditi odgovoru krvnog tlaka na liječenje. Bude li nužno, može se razmotriti ponovno uvođenje diuretika.

U starijih bolesnika liječenje treba započeti dozom od 2,5 mg, koja se nakon mjesec može povećati na 5 mg, a potom i na 10 mg, bude li trebalo, ovisno o bubrežnoj funkciji (vidjeti tablicu niže).

Simptomatsko zatajenje srca:

Liječenje Prexanil-om A, često udruženo s primjenom diuretika i/ili digoksinom i/ili inhibitorima beta receptora, treba započeti pod nadzorom liječnika s preporučenom početnom dozom od 2,5 mg jedanput na dan, ujutro. Doza se može povećati nakon 2 tjedna liječenja na 5 mg jednom dnevno ako je podnošljivost doze prihvatljiva. Dozu treba individualizirati u skladu s bolesnikovim profilom i odgovorom na liječenje.

Kod bolesnika s teškim zatajenjem srca ili onih kod kojih je ta pojava vjerojatnija (bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom uz sklonosti poremećaja elektrolita, ili koji istodobno uzimaju diuretike i/ili vazodilatacijske lijekove) liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika (vidjeti dio 4.4).

Kod bolesnika kod kojih je pojava simptomatske hipotenzije vjerojatna, npr. u onih s nedostatnim sadržajem soli sa ili bez hiponatrijemije, sa hipovolemijom ili oni koji primaju snažnu diuretsku terapiju, ukoliko je moguće, treba se provesti korekcija ovih stanja prije početka liječenja s Prexanil-om A. Potrebno je pratiti krvni tlak, funkciju bubrega i razinu serumskog kalija prije i tijekom liječenja Prexanil-om (vidjeti dio 4.4).

Stabilna koronarna arterijska bolest:

Prexanil A uvodi se u dozi od 5 mg jedanput na dan, nakon dva tjedna doza se povećava na 10 mg jedanput na dan ako bubrežna funkcija zadovoljava i ako je bolesnik dobro podnosio dozu od 5 mg.

Starijim bolesnicima tijekom prvog tjedna treba propisati dozu od 2,5 mg jedanput na dan, a zatim tijekom sljedećeg tjedna dozu od 5 mg jedanput na dan prije nego što se doza poveća na 10 mg jedanput na dan ako je bubrežna funkcija zadovoljavajuća (vidjeti Tablicu 1 "Prilagođavanje doze pri oslabljenoj funkciji 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 treba se zasnivati na klirensu kreatinina (KL_{KR}), kao što je navedeno u Tablici 1 niže.

Tablica 1: Prilagođavanje doze pri oslabljenoj funkciji bubrega

<u>Klirens kreatinina (ml/min)</u>	<u>Preporučena doza</u>
$KL_{KR} \geq 60$	5 mg na dan
$30 < KL_{KR} < 60$	2,5 mg na dan
$15 < KL_{KR} < 30$	2,5 mg svaki drugi dan
<u>Bolesnici na hemodijalizi*</u>	
$KL_{KR} < 15$	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 dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

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

Dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1 ali preporuke za doziranje se ne mogu dati.

Stoga se primjena u djece i adolescenata ne preporučuje.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Preporučuje se uzeti Prexanil A jednom dnevno ujutro prije obroka.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu tvar, na neku od pomoćnih tvari lijeka navedenih u dijelu 6.1 ili na bilo koji drugi ACE inhibitor;
- Povijest pojave angioedema, povezanog s ranijim uzimanjem ACE inhibitora (vidjeti dio 4.4);
- Hereditarni i idiopatski angioedem;
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.);
- Istodobna primjena Prexanil-a A s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1);
- Istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Primjena Prexanila A se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti 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 tijekom prvog mjeseca liječenja perindoprilargininom javi napad nestabilne angine pectoris (bez obzira na jačinu), potrebno je prije nastavka liječenja oprezno procijeniti odnos koristi i rizika.

Hipotenzija

I ACE inhibitori mogu sniziti krvni tlak. Simptomatska hipotenzija rijetko se javlja u bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom, njena je pojava vjerojatnija u bolesnika s nedostatnim volumenom, npr. zbog liječenja diureticima, zbog ograničenog unosa soli hranom, dijalize, proljeva i povraćanja, te u bolesnika s teškom hipertenzijom ovisnom o reninu (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). Simptomatska hipotenzija uočena je i u bolesnika sa simptomatskim zatajenjem srca, uz istodobnu bubrežnu insuficijenciju ili bez nje. 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, treba pomno pratiti početak liječenja i prilagodbu doze. (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Slično vrijedi i za bolesnike s ishemijskom bolesti srca i za one s cerebrovaskularnim inzultom, u kojih bi zbog pretjeranog sniženja krvnog tlaka mogao nastupiti infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj.

Nastupi li hipotenzija, bolesnika treba staviti u ležeći položaj i, ako je potrebno, dati mu fiziološku otopinu (0,9% otopinu natrijeva klorida) intravenskom infuzijom. Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za uzimanje idućih doza, pri čijoj primjeni obično nema poteškoća jednom kada se tlak povisi, nakon povećanja volumena.

U nekih bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca i normalnim ili niskim krvnim tlakom, sistemski se krvni tlak pri uzimanju Prexanil-a A može dodatno sniziti. Ovaj učinak je očekivan i liječenje zbog

toga obično ne treba prekidati. Postane li hipotenzija simptomatska, možda će biti potrebno smanjenje doze ili prekid liječenja Prexanil-om A.

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska / hipertrofična kardiomiopatija

Kao i svaki ACE inhibitor, tako i Prexanil A treba oprezno davati bolesnicima sa stenozom mitralnog zaliska i opstrukcijom istjecanja krvi iz lijeve klijetke, npr. aortnom stenozom ili hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Oslabljena funkcija bubrega

U slučaju oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min), početno doziranje perindoprilarginina treba prilagoditi bolesnikovu klirensu kreatinina (vidjeti dio 4.2), a potom ovisno o bolesnikovu odgovoru na liječenje. U tih bolesnika rutinsko praćenje razine kalija i kreatinina mora biti sastavni dio uobičajene medicinske prakse (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika sa simptomatskim zatajenjem srca, hipotenzija na početku liječenja ACE inhibitorima može dovesti do daljnjeg oštećenja funkcije bubrega. Bilo je prijava akutnog zatajenja bubrega, obično reverzibilnog, u takvim situacijama.

U nekih bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kada je postojao samo jedan bubreg, pri liječenju ACE inhibitorima uočen je porast vrijednosti uree i kreatinina u serumu, obično reverzibilan nakon prekida liječenja. Ta je pojava posebno vjerojatna u bolesnika s insuficijencijom bubrega. U tih bolesnika liječenje treba početi uz poman medicinski nadzor, nižom dozom i uz pažljivo titriranje doze. Budući da uzimanje diuretika može biti čimbenik koji pridonosi gore navedenim pojavama, diuretike treba obustaviti i tijekom prvih tjedana liječenja Prexanil-om A treba pratiti funkciju bubrega.

U nekih bolesnika s hipertenzijom i bez jasne bolesti bubrežnih krvnih žila u anamnezi, porasla je razina uree i kreatinina u serumu, obično malo i prolazno, osobito ako se Prexanil A uzimao istodobno s diureticima. Ta je pojava vjerojatnija u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u anamnezi. Može se pokazati potrebnim prilagoditi dozu ili obustaviti diuretik i/ili Prexanil A.

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 iskustava s primjenom Prexanil-a A 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 kod 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, uključivši Prexanil A (vidjeti dio 4.8). On se može javiti bilo kada tijekom liječenja. U tim slučajevima Prexanil A treba odmah obustaviti, a bolesnika pratiti na odgovarajući način sve dok simptomi posve ne nestanu. U onim slučajevima gdje je oteknuće bilo ograničeno na lice i usne, stanje se općenito riješilo bez liječenja, premda 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. Ona obuhvaća primjenu adrenalina i/ili održavanje prohodnosti dišnih putova. Bolesnik mora biti pod pomnim liječničkim nadzorom do potpunog nestanka simptoma.

Bolesnici s poviješću pojave angioedema koji nije povezan s ACE inhibitorima, izloženi su povećanom riziku od angioedema pri uzimanju ACE inhibitora (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 s ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem treba se uključiti u diferencijalnu dijagnozu bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore, a žale se na bolove u abdomenu.

Istodobna primjena Prexanila A sa sakubitriplom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika nastanka angioedema (vidjeti dio 4.3). Primjena sakubitripla/valsartana se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindoprilarginina. Ako se liječenje sakubitriplom/valsartanom prekida, liječenje perindoprilargininom može započeti tek 36 sati nakon posljednje doze sakubitripla/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Istodobna primjena ACE inhibitora s NEP inhibitorima (npr. racekadotril), inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može povećati rizik nastanka angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (vidjeti dio 4.5). Treba biti oprezan prije započinjanja liječenja racekadotrilom, inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kod bolesnika koji već uzima ACE inhibitore.

Anafilaktoidne reakcije tijekom afereze lipoproteina male gustoće (LDL)

Bilo je rijetkih slučajeva pojave anafilaktoidnih reakcija opasnih za život u bolesnika koji su primali ACE inhibitore za vrijeme afereze lipoproteina male gustoća (LDL) dekstran-sulfatom. Te su se reakcije izbjegavale privremenom obustavom ACE inhibitora prije svake afereze.

Anafilaktične 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 izbjele 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 započinje kolestatskom žuticom i napreduje do fulminantne nekroze jetre i (katkada) smrti. Mehanizam nastanka tog sindroma nije poznat. Ako se u bolesnika koji primaju ACE inhibitore javi žutica ili znatan porast vrijednosti jetrenih enzima, treba prekinuti liječenje ACE inhibitorom, a bolesnike na primjeren način medicinski pratiti (vidjeti dio 4.8)

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Bilo je prijava neutropenije/agranulocitoze, trombocitopenije i anemije u bolesnika koji su primali inhibitore ACE. U bolesnika s normalnom funkcijom jetre i bez ostalih komplicirajućih čimbenika, neutropenija se javlja rijetko. Perindoprilarginin treba primjenjivati krajnje oprezno u bolesnika s kolagenskom vaskularnom bolesti, bolesnika koji primaju imunosupresijsko liječenje te onih koji uzimaju alopurinol ili prokainamid, kao i u bolesnika s kombinacijom tih komplicirajućih čimbenika, posebno ako je u anamnezi prisutno oštećenje funkcije bubrega. U nekih od tih bolesnika javile su se teške infekcije, koje u malobrojnim slučajevima nisu reagirale na intenzivno liječenje antibioticima. Ako se takvim bolesnicima daje perindoprilarginin, savjetuje se periodična provjera broja bijelih krvnih stanica, a bolesnike treba uputiti da liječnika obavijeste o pojavi bilo kojeg znaka infekcije (npr. grlobolja, vrućica).

Rasa

ACE inhibitori češće uzrokuju angioedem u bolesnika crne rase negoli u bolesnika ostalih rasa.

Kao i ostali ACE inhibitori, i perindoprilarginin se može pokazati manje učinkovitim u snižavanju krvnog tlaka u pripadnika crne rase negoli u pripadnika ostalih rasa, možda zbog veće prevalencije niske razine renina u pripadnika crne rase s hipertenzijom.

Kašalj

Bilo je prijava kašlja pri uzimanju inhibitora ACE. U karakterističnom slučaju, kašalj nije produktivan, traje i nestaje nakon prekida liječenja. Kašalj prouzročen uzimanjem ACE inhibitora treba uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnostici kašlja.

Kirurški zahvati/anestezija

U bolesnika koji se podvrgavaju većim kirurškim zahvatima ili tijekom anestezije s anestheticima koji izazivaju hipotenziju, Prexanil A može blokirati stvaranje angiotenzina II nakon kompenzacijskog oslobađanja renina. Stoga liječenje treba prekinuti dan prije obavljanja kirurškog zahvata. Javi li se hipotenzija i ocijeni da je nastupila opisanim mehanizmom, ona se može riješiti povećanjem volumena.

Hiperkalijemija

Porast serumske koncentracije kalija zabilježen je u nekih bolesnika koji su liječeni ACE inhibitorima, uključujući perindoprilarginin. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Učinak obično nije značajan u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Rizični faktori za razvoj hiperkalijemije uključuju: renalnu insuficijenciju, pogoršanje renalne funkcije, dob (> 70 godina), šećernu bolest, interkurentni događaji: posebno dehidracija, akutno srčano zatajenje, metabolička acidoza, istodobno uzimanje diuretika koji čuvaju kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren i amilorid), uzimanje pripravaka kalija ili nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij; rizik postoji i u bolesnika koji uzimaju druge lijekove povezane s porastom razine serumskog kalija (npr. heparin, kotrimoksazol, također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagonisti aldosterona ili blokatori 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 i fatalne aritmije. Diuretici koji štede kalij i blokatori angiotenzinskih receptora moraju se primjenjivati uz oprez kod bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore te se moraju nadzirati razina kalija u serumu i bubrežna funkcija. U slučaju primjene Prexanila A s navedenim pripravcima, preporuča se redovito praćenje razine serumskog kalija (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s dijabetesom

U bolesnika s dijabetesom, koji uzimaju peroralne antidijabetike ili inzulin, treba pomno pratiti razinu glukoze tijekom prvog mjeseca uzimanja ACE inhibitora. (vidjeti dio 4.5).

Litij

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

Lijekovi koji štede kalij/dodaci kalija/nadomjestci soli koji sadržavaju kalij

Kombinacija perindoprilarginina i diuretika koji štede kalij, dodataka kalija, ni nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij općenito se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Dvostruka blokada sustava renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

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

Primarni aldosteronizam:

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

Trudnoća

Terapija s ACE inhibitorima ne smije se započinjati za vrijeme trudnoće. Osim kada se primjena ACE inhibitora smatra neophodnom, u bolesnica koje planiraju trudnoću preporuča se primjena druge skupine antihipertenziva koji se sigurno mogu primjenjivati u trudnoći. U slučaju trudnoće liječenje ACE inhibitorom treba prekinuti i započeti s drugom alternativnom terapijom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Rijetki nasljedni poremećaji

Zbog prisutnosti laktoze u tableti, bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Razina natrija

Prexanil A sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

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 angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija 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:

Istodobna 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, kod nekih bolesnika liječenih Prexanilom A može se pojaviti hiperkalijemija. Neki lijekovi ili terapijske klase povisuje 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 Prexanila A s gore navedenim lijekovima. U slučaju da se istodobna primjena smatra potrebnom, preporučuje se oprez kao i redovito praćenje razine serumskog kalija.

Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)

Aliskiren:

Kod 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). Ukoliko je potrebno takvo liječenje, u obzir treba uzeti mogućnost primjene drugačijeg tipa membrane za dijalizu ili nekog drugog antihipertenziva.

Istodobna primjena se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4)

Aliskiren:

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

Istodobna primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora:

U literaturi je prijavljeno da je istodobna primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora kod 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 tlaka.

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 istodobna primjena perindoprilarginina s gore navedenim lijekovima (vidjeti dio 4.4). Međutim, ukoliko 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 perindoprilarginina istodobno s litijem ne preporučuje se, no pokaže li se ta kombinacija nužnom, treba pomno pratiti razinu serumskog litija. (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost:

Antijabetici (inzulini, peroralni hipoglikemijski lijekovi):

Epidemiološka ispitivanja upućuju na pretpostavku da se pri istodobnoj primjeni ACE inhibitora s antidijabeticima (inzulini, peroralni hipoglikemijski lijekovi) može pojačati učinak na sniženje razine glukoze, te se javlja rizik od hipoglikemije. Čini se da je ta pojava vjerojatnija u prvim tjednima uzimanja kombinacije tih lijekova i u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Baklofen:

Pojačan antihipertenzivni učinak. Pratiti vrijednosti krvnog tlaka i uskladiti dozu antihipertenziva ukoliko je potrebno.

Diuretici koji ne štede kalij:

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

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

Diuretici koji štede kalij (eplerenon, spironolakton):

Sa 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% kod 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) uključujući acetilsalicilatnu kiselinu ≥ 3 g/dan

Istodobna primjena ACE inhibitora s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. acetilsalicilna kiselina pri protuupalnim dozama, COX-2 inhibitori, te neselektivni nesteroidni protuupalni lijekovi) može dovesti do slabljenja njihovih antihipertenzivnih učinaka. Konkomitantna primjena ACE inhibitora i nesteroidnih protuupalnih lijekova dovodi do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući i nastanak akutne bubrežne insuficijencije te porasta razine kalija, osobito kod bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju treba primjeniti s oprezom, osobito kod starijih bolesnika. Bolesnike treba dobro hidrirati te se mora razmotriti mogućnost praćenja bubrežne funkcije kod početka konkomitantne terapije i periodično tijekom liječenja.

Istodobna primjena koja zahtijeva pažnju

Antihipertenzivi i vazodilatatori

Pri istodobnoj primjeni s tim lijekovima može se povećati hipotenzivski učinak perindoprilarginina. Pri istodobnoj primjeni s nitroglicerinom i ostalim nitratima, ili ostalim vazodilatatorima, krvni se tlak može još više sniziti.

Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetiци

Pri istodobnoj primjeni određenih anestetika, tricikličkih antidepresiva i antipsihotika s ACE inhibitorom, krvni se tlak može još više sniziti (vidjeti dio 4.4).

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivske učinke ACE inhibitora.

Soli zlata

Nitroidne 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 u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.4) te je njihova primjena kontraindicirana u drugom i trećem tromjesečju 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, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju liječenje zamijeniti drugim antihipertenzivom kojem je utvrđen bolji sigurnosni profil u trudnoći. Ukoliko se utvrdi trudnoća, liječenje perindoprilargininom treba odmah obustaviti i po potrebi prijeći na liječenje alternativnim lijekom.

Poznato je da izloženost ACE inhibitoru tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva u čovjeka fetotoksičnost (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnoza, usporena osifikacija kostiju lubanje) i neonatalnu toksičnost (neonatalno zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3). U slučaju izloženosti ACE inhibitoru u razdoblju od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, nužni su pregledi ultrazvukom radi procjene bubrežne funkcije i stanja lubanje. Dojenčad čija je majka uzimala ACE inhibitore mora se pažljivo pratiti zbog hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

Budući da ne postoje podaci o primjeni Prexanil-a A tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja te je poželjno liječenje započeti s lijekovima koji imaju ustanovljen bolji sigurnosni profil tijekom dojenja, osobito kod novorođenčadi i nedonoščadi.

Plodnost

Nema učinka na reproduktivnu učinkovitost ili plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Prexanil A ne utječe izravno na upravljanje motornim vozilima ili strojevima, no individualno se u nekih bolesnika mogu javiti poteškoće zbog sniženja krvnog tlaka, osobito na početku liječenja i kada se lijek kombinira s drugim antihipertenzivnim lijekovima.

Posljedica toga može biti smanjenje sposobnosti za upravljanje vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil perindoprilarginina 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, bolovi u abdomenu, konstipacija, proljev, disgeuzija, dispepsija, mučnina, povraćanje, svrbež, osip, grčevi mišića i astenija.

b. Tablični prikaz 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 česte: ($\geq 1/10$); česte: ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje česte: ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetke: ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetke: ($< 1/10000$); nepoznate (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka)

MEDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	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	Vrlo rijetko

	(vidjeti dio 4.4)	
	Trombocitopenija	Vrlo 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*
Psijhijatrijski poremećaji	Poremećaji raspoloženja	Manje često
	Poremećaji sna	Manje često
	Depresija	Manje često*
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica	Često
	Glavobolja	Često
	Parestezije	Često
	Vrtoglavica	Često
	Somnolencija	Manje često*
	Sinkopa	Manje često*
	Konfuzija	Vrlo rijetko
Poremećaji oka	Poremećen vid	Često
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Često
Endokrini poremećaji	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	Rijetko
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*
	Navale crvenila	Rijetko*
	Moždani udar, potencijalno kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko
	Raynaudov fenomen	Nepoznata
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Kašalj	Često
	Dispneja	Često

	Bronhospazam	Manje često
	Eozinofilna pneumonija	Vrlo rijetko
	Rinitis	Vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	Bolovi u abdomenu	Često
	Konstipacija	Često
	Proljev	Često
	Disgeuzija	Često
	Dispepsija	Često
	Mučnina	Često
	Povraćanje	Često
	Suhoća usta	Manje često
	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 sustava i vezivnog tkiva	Grčevi u mišićima	Često
	Artralgija	Manje često*
	Mialgija	Manje često*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Insuficijencija bubrega	Manje često
	Akutno zatajenje bubrega	Rijetko
	Anurija/oligurija	Rijetko*
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Eretilna disfunkcija	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjesto 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
<u>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</u>	Padovi	Manje često*

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

Klinička ispitivanja:

Tijekom randomiziranog razdoblja ispitivanja EUROPA prikupljeni su samo podaci o ozbiljnim nuspojavama. Nekoliko je bolesnika imalo ozbiljne nuspojave: 16 (0,3%) od 6.122 bolesnika koji su dobivali perindopril i 12 (0,2%) od 6.107 bolesnika koji su dobivali placebo. Među bolesnicima koji su uzimali perindopril hipotenzija je zabilježena u 6, angioedem u 3 i iznenadni srčani zastoj kod 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 sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka.

Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava** navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Podaci o predoziranju u ljudi su ograničeni. Među simptome povezane s predoziranjem ACE inhibitorima ubrajaju se hipotenzija, cirkulacijski šok, poremećaji elektrolita, zatajenje bubrega, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, omaglica, anksioznost i kašalj.

Preporučeno liječenje pri predoziranju je intravenska infuzija fiziološke otopine (0,9% otopine natrijevog klorida). Nastupi li hipotenzija, bolesnika treba staviti u položaj predviđen za stanje šoka. Ako je moguće, valja razmotriti i davanje infuzije angiotenzina II i/ili intravenskih kateholamina. Perindopril se iz sistemskog krvotoka može ukloniti hemodijalizom (vidjeti dio 4.4). Postavljanje stimulatora srca indicirano je u slučaju bradikardije koja ne reagira na liječenje. Treba neprekidno provjeravati vitalne znakove, te razinu serumskih elektrolita i kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, ACE-inhibitori, čisti, ATKšifra: C09A A04.

Mehanizam djelovanja

Perindopril je inhibitor enzima koji katalizira pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II (Angiotensin Converting Enzyme, ACE). Enzim konvertaza, ili kinaza, je egzopeptidaza koja omogućava pretvorbu angiotenzina I u vazokonstriktorski angiotenzin II, kao i pretvorbu vazodilatatora bradikinin u nedjelatni heptapeptid. Inhibicijom ACE smanjuje se razina angiotenzina II u plazmi, zbog čega raste aktivnost renina u plazmi (inhibicijom negativne povratne sprege pri oslobađanju renina), a smanjuje se lučenje aldosterona. Budući da ACE inaktivira bradikinin, inhibicijom ACE povećava se i sistemska i lokalna aktivnost sustava kalikrein-kinin (a time i aktivacija prostaglandinskog sustava). Moguće je da taj mehanizam pridonosi djelovanju ACE inhibitora na snižavanje krvnog tlaka i da je djelomice odgovoran za neke od njihovih nuspojava (npr. kašalj).

Perindopril djeluje putem svog djelatnog metabolita perindoprilata. Ostali metaboliti ne pokazuju sposobnost inhibicije ACE *in vitro*.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Hipertenzija:

Perindoprilarginin djeluje pri svim stupnjevima hipertenzije: blagoj, umjerenoj, teškoj; dokazano je sniženje i sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka i u ležećem i u uspravnom položaju.

Perindoprilarginin smanjuje otpor u perifernim krvnim žilama, čime se snizuje krvni tlak. Posljedica toga je pojačan protok krvi kroz periferne krvne žile, bez utjecaja na puls.

Protjecanje krvi kroz bubrege u pravilu se pojačava, pri čemu glomerularna filtracija (GFR) u pravilu ostaje nepromijenjena.

Antihipertenzijska je aktivnost najveća 4-6 sati nakon jednokratne doze, a održava se tijekom 24 sata: najslabije djelovanje iznosi oko 87-100% vršnog djelovanja.

Krvni se tlak snizuje brzo. U bolesnika koji odgovaraju na liječenje, normalizacija se postiže unutar mjesec dana i održava se bez pojave tahifilakse.

Nakon obustave lijeka ne javlja se povratni („rebound“) učinak.

Perindoprilarginin smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke.

Potvrđeno je da perindoprilarginin u čovjeka djeluje vazodilatacijski. Poboljšava elastičnost velikih arterija i smanjuje omjer tunica media:lumen malih arterija.

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

Zatajivanje srca:

Perindoprilarginin smanjuje rad srca smanjenjem punjenja (“pre-load”) i pražnjenja (“after-load”) srca.

Klinička ispitivanja provedena na bolesnicima sa zatajenjem srca pokazala su:

- sniženje tlakova punjenja lijeve i desne klijetke,
- smanjenje ukupnog perifernog vaskularnog otpora,
- povećanje minutnog volumena srca i poboljšanje srčanog indeksa

U usporednim kliničkim ispitivanjima, prva primjena 2,5 mg perindoprilarginina u bolesnika s blagim ili umjerenim srčanim zatajenjem nije uzrokovalo značajnije smanjenje krvnog tlaka u usporedbi s placebom.

Bolesnici sa stabilnom koronarnom arterijskom bolešću:

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

Dvanaest tisuća dvjesto osamnaest (12.218) bolesnika starijih od 18 godina bilo je randomizirano na dobivanje perindopрила tert-butilamina od 8 mg (što je ekvivalentno 10 mg perindoprilarginina) (n=6.110) ili placebo (n=6.108).

Bolesnici ispitivane populacije imali su dokazanu koronarnu arterijsku bolest bez dokazanih kliničkih znakova zatajivanja srca. Ukupno je 90% bolesnika prije preboljelo srčani infarkt i/ili se podvrglo koronarnoj revaskularizaciji. Većina bolesnika ispitivani lijek dobila je uz uobičajenu terapiju koja je uključivala antitrombocitne lijekove, hipolipemike i betablokatore.

Glavni kriterij učinkovitosti bio je sastavljen od kardiovaskularnog mortaliteta, nefatalnog srčanog infarkta i/ili srčanog zastoja poslije kojeg je bolesnik uspješno oživljen. Liječenje perindoprilom u dozi od 8 mg jedanput na dan dovelo je do značajnog apsolutnog smanjenja u pogledu primarne krajnje točke od 1,9% (smanjenje relativnog rizika za 20%, 95%CI [9,4; 28,6] – p<0,001).

U bolesnika sa srčanim infarktom i/ili revaskularizacijom u anamnezi u pogledu primarne krajnje točke zabilježeno je apsolutno smanjenje od 2,2%, što odgovara RRR-u od 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] – p<0,001) u usporedbi s placebom.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost perindoprilarginina 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 tlaka 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 tlak je ostao stabilan od početka ispitivanja do posljednjeg pregleda kod ispitanika koji su ranije liječeni antihipertenzivima, a kod prethodno neliječenih ispitanika se smanjio.

Na posljednjem pregledu više od 75% djece je imalo sistolički i dijastolički krvni tlak 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 (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno 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 hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

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

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora 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 (hiperkalemija, 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

Perindopril se nakon peroralne primjene brzo apsorbira, a vršna se koncentracija postiže za 1 sat. Vrijeme poluživota perindoprila u plazmi iznosi 1 sat.

Perindopril je predlijek. Oko 27 % ukupne količine apsorbiranog perindoprila pretvara se u djelatni metabolit perindoprilat. Osim djelatnog perindoprilata, iz perindoprila nastaje još pet metabolita koji su nedjelatni. Vršna koncentracija perindoprilata u plazmi postiže se za 3 do 4 sata.

Budući da se uzimanjem hrane smanjuje pretvorba u perindoprilat, a time i bioraspoloživost, perindopril arginin treba peroralno uzimati u jednokratnoj dnevnoj dozi, ujutro prije jela.

Dokazana je linearna farmakokinetika perindoprila.

Distribucija

Volumen distribucije nevezanog perindoprilata iznosi oko 0,2 l/kg. Vežanje na proteine je slabo (na konvertazu angiotenzina veže se oko 20 % perindoprilata) ali je ovisno o koncentraciji.

Eliminacija

Perindoprilat se eliminira u urin, a vrijeme poluživota nevezane frakcije je oko 17 sati, pa se stanje ravnoteže postiže unutar 4 dana.

Posebna populacija

Eliminacija perindoprilata je sporija u starijih osoba i bolesnika sa zatajenjem srca ili bubrega. U bolesnika s insuficijencijom bubrega poželjno je prilagođavanje doze, ovisno o stupnju insuficijencije (klirens kreatinina).

Klirens perindoprilata pri dijalizi iznosi 70 ml/min.

Kinetika perindoprila promijenjena je u bolesnika s cirozom: jetreni klirens matične molekule je prepolovljen. No količina nastalog perindoprilata se ne smanjuje te dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja kronične toksičnosti pri peroralnoj primjeni (štakori i majmuni) pokazala su da je ciljani organ bubreg, a njegova oštećenja reverzibilna.

Nije uočena mutagenost ni u ispitivanjima *in vitro* ni *in vivo*.

Ispitivanja reprodukcijske toksikologije (štakori, miševi, kunići i majmuni) nisu uputila ni na kakav znak embriotoksičnosti ni 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.

Dugoročnim ispitivanjima nisu uočeni znaci kancerogenosti u štakora ni u miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
magnezijev stearat
maltodekstrin
silicijev dioksid, hidrofobni, koloidni
natrijev škroboglikolat, vrste A

Film ovojnica:

glicerol
hipromeloza
bakrov kompleks klorofilina
makrogol 6000
magnezijev stearat
titanijev dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijeli polipropilenski spremnik za tablete opremljen polietilenskim usporivačem protoka i bijelim neprozirnim zatvaračem sa sredstvom za sušenje.
Kutija s 30 tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SERVIER PHARMA d.o.o.
Tuškanova 37
HR-10000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-250492460

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

05.02.2008./23.03.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04. listopada 2021.