

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Perigard[®], 4 mg, tablete

INN: perindopril

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 4 mg perindopril terc-butilamina, što odgovara 3,34 mg perindoprila.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete.

Bele, duguljaste tablete sa podeonom linijom na obe strane i utisnutom oznakom „PP” na jednoj strani i „4” na drugoj. Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija

Terapija hipertenzije.

Srčana insuficijencija

Terapija simptomatske srčane insuficijencije.

Stabilna koronarna arterijska bolest

Redukcija rizika od kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa anamnezom infarkta miokarda i/ili revaskularizacije miokarda.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

Hipertenzija

Perindopril se može koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim antihipertenzivnim lekovima (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Preporučena početna doza je 4 mg perindoprila, jednom dnevno, ujutru.

Pacijenti sa izraženom aktivnošću renin-angiotenzin-aldosteron sistema (posebno kod pacijenata sa renovaskularnom hipertenzijom, gubitkom soli i/ili smanjenim volumenom, srčanom dekompenzacijom ili teškom hipertenzijom), mogu doživeti izražen pad krvnog pritiska posle uzimanja početne doze. Kod takvih pacijenata se preporučuje početna doza od 2 mg perindoprila, a terapiju treba započeti pod medicinskim nadzorom.

Posle mesec dana terapije, doza se može povećati do 8 mg jednom dnevno.

Po započinjanju terapije perindoprilom može doći do pojave simptomatske hipotenzije, koja se češće javlja kod pacijenata koji istovremeno uzimaju diuretike. Kod ovih pacijenata treba biti obazriv jer postoji mogućnost da im je smanjen volumen cirkulišuće tečnosti i/ili koncentracija soli.

Ako je moguće, terapiju diureticima treba prekinuti 2 do 3 dana pre započinjanja terapije perindoprilom (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata sa hipertenzijom kod kojih nije moguće prekinuti primenu diuretika, terapiju perindoprilom treba započeti dozom od 2 mg. Potrebno je kontrolisati funkciju bubrega i koncentracija kalijuma u serumu. Dalje doziranje perindoprila treba uskladiti sa odgovorom krvnog pritiska na terapiju. Ako je neophodno, terapiju diuretikom treba nastaviti.

Kod starijih pacijenata terapiju treba započeti dozom perindoprila od 2 mg, koja se može postepeno povećati do 4 mg posle mesec dana terapije, a zatim, ako je potrebno do 8 mg, u zavisnosti od funkcije bubrega (videti tabelu u nastavku teksta).

Simptomatska srčana insuficijencija

Preporučuje se da se perindopril, obično udružen sa diureticima koji ne štete kalijum i/ili digoksinom i/ili beta blokatorima, uvodi pod strogim medicinskim nadzorom u preporučenoj početnoj dozi od 2 mg jednom dnevno, ujutru. Ova doza se posle najmanje 2 nedelje terapije, može povećati i na 4 mg jednom dnevno, ako se dobro podnosi. Prilagođavanje doze se vrši individualno na osnovu kliničkog odgovora pacijenta.

Kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom i drugih pacijenata sa visokim rizikom (pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega i tendencijom nastanka disbalansa elektrolita, pacijenati koji su istovremeno na terapiji diureticima i/ili vazodilatatorima) terapiju treba započeti pod strogim nadzorom lekara (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata sa visokim rizikom od pojave simptomatske hipotenzije, npr. kod pacijenata sa niskom koncentracijom soli, sa ili bez hiponatremije, pacijenata sa hipovolemijom ili pacijenata koji su uzimali velike doze diuretika, ta stanja treba regulisati, ukoliko je moguće, pre započinjanja terapije perindoprilom. Potrebno je pažljivo praćenje krvnog pritiska, funkcije bubrega i koncentracije kalijuma u serumu pre i tokom terapije perindoprilom (videti odeljak 4.4).

Stabilna koronarna arterijska bolest

Početna doza perindoprila je 4 mg jednom dnevno tokom dve nedelje, posle kojih se može povećati na 8 mg, jednom dnevno, u zavisnosti od funkcije bubrega i pod uslovom da se doza od 4 mg dobro podnosi.

Starijim pacijentima bi trebalo davati 2 mg jednom dnevno tokom prvih nedelju dana, zatim 4 mg jednom dnevno tokom naredne nedelje, pre nego što se doza poveća na 8 mg jednom dnevno, u zavisnosti od funkcije bubrega (videti Tabelu 1 „Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega”). Dozu treba povećati samo ako se prethodna, niža doza dobro podnosi.

Posebne populacije:

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

Tabela 1: Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega

Klirens kreatinina (mL/min)	Preporučena doza
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg dnevno
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg dnevno

15 < Cl _{CR} < 30	2 mg svaki drugi dan
Pacijenti na hemodijalizi*	
Cl _{CR} < 15	2 mg na dan dijalize

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

Pacijenti na hemodijalizi dozu perindopрила treba da uzimaju posle dijalize.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

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

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost perindopрила kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljku 5.1 međutim ne može se dati preporuka o doziranju. Zbog toga se primena kod dece i adolescenata ne preporučuje.

Način primene

Za oralnu upotrebu.

Preporučuje se uzimanje leka jednom dnevno, ujutru pre obroka.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- Anamneza angioedema povezana sa prethodnom terapijom ACE inhibitorom (videti odeljak 4.4);
- Hereditarni ili idiopatski angioedem;
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6);
- Istovremena primena leka Perigard sa lekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73m²) (videti odeljke 4.4 i 4.5);
- Istovremena primena sa sakubitri/valsartanom. Primena perindopрила se ne sme započeti pre isteka 36 sati od primene poslednje doze sakubitri/valsartana (videti odeljke 4.4 i 4.5);
- Ekstrakorporalna terapija koja dovodi do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama (videti odeljak 4.5);
- Značajna bilateralna stenoza bubrežnih arterija ili stenoza arterije jedinog funkcionalnog bubrega (videti odeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Stabilna koronarna arterijska bolest

Ako se tokom prvog meseca terapije perindoprilom javi epizoda nestabilne angine pectoris (teška ili blaža), pre nastavka terapije treba pažljivo proceniti odnos rizika i koristi.

Hipotenzija

Primena ACE inhibitora može da izazove pad krvnog pritiska. Simptomatska hipotenzija se retko javlja kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom, i verovatnija je kod pacijenata sa smanjenim volumenom zbog npr. terapije diureticima, ograničenog unosa soli, dijalize, dijareje ili povraćanja ili kod pacijenata sa teškom renin-zavisnom hipertenzijom (videti odeljke 4.5 i 4.8). Simptomatska hipotenzija je zabeležena kod pacijenata sa simptomatskom srčanom insuficijencijom, sa bubrežnom insuficijencijom ili bez nje. Češće se javlja kod pacijenata sa težim stepenom srčane insuficijencije, uglavnom zbog upotrebe visokih doza diuretika Henleove petlje, hiponatremije ili funkcionalnog oštećenjem bubrega. Pacijente sa povećanim rizikom od pojave simptomatske hipotenzije treba pažljivo pratiti tokom uvođenja terapije i prilagođavanja doze (videti odeljke 4.2 i 4.8). To se odnosi i na pacijente sa ishemijskom bolešću srca i cerebrovaskularnim oboljenjima kod kojih prekomerni pad krvnog pritiska može da dovede do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog događaja.

Ako se javi hipotenzija, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj i, ukoliko je neophodno, primeniti intravensku infuziju 0,9% natrijum hlorida (fiziološki rastvor). Prolazne epizode hipotenzije nisu kontraindikacija za primenu daljih doza, koje se obično mogu uzimati bez smetnji čim se krvni pritisak pacijenta stabilizuje nakon povećanja volumena.

Kod nekih pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, primena perindoprila može dovesti do dodatnog sniženja sistemskog krvnog pritiska.

Ovaj efekat je očekivan i obično nije razlog za prekid terapije. Ako hipotenzija postane simptomatska, potrebno je smanjiti dozu ili prekinuti terapiju perindoprilom.

Aortna i mitralna valvularna stenoza/hipertrofična kardiomiopatija

Kao kod drugih ACE inhibitora, perindopril treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa stenozom mitralnog zaliska i opstrukcijom protoka krvi u levoj komori, kao što je to kod stenoze aorte ili hipertrofične kardiomiopatije.

Oštećenje funkcije bubrega

U slučajevima oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina <60 mL/min), početna doza perindoprila treba da se prilagodi klirensu kreatinina pacijenta (videti odeljak 4.2), a zatim pacijentovom odgovoru na terapiju. Rutinsko praćenje koncentracije kalijuma i kreatinina u serumu je deo uobičajene medicinske prakse kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.8).

Kod pacijenata sa simptomatskom srčanom insuficijencijom, hipotenzija koja se javlja po započinjanju terapije ACE inhibitorima, može dovesti do daljeg slabljenja funkcije bubrega. U ovakvim slučajevima je prijavljena pojava akutne bubrežne insuficijencije, koja je obično reverzibilna.

Kod pojedinih pacijenata sa bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije jedinog bubrega, koji su lečeni ACE inhibitorima, zabeleženi su porasti uree u krvi i kreatinina u serumu koji su obično reverzibilni po prekidu terapije. Ovo se češće javlja kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Ukoliko je istovremeno prisutna i renovaskularna hipertenzija, postoji povećan rizik od pojave teške hipotenzije i bubrežne insuficijencije. Kod ovih pacijenata, lečenje treba započeti pod strogim medicinskim nadzorom, u malim dozama i uz pažljivo titriranje doze. Pošto terapija diureticima može doprineti ovom stanju, tokom prvih nedelja terapije perindoprilom treba prekinuti terapiju diureticima i pratiti funkciju bubrega.

Kod pojedinih pacijenata sa hipertenzijom, bez vidljive već postojeće bubrežne vaskularne bolesti, može doći do povećanja uree u krvi i kreatinina u serumu, najčešće blagog i prolaznog, posebno ako se perindopril primenjuje istovremeno sa diureticima. Ovo je češće kod pacijenata sa postojećim oštećenjem funkcije bubrega. U tim slučajevima može biti potrebno smanjenje doze i/ili prekid terapije diuretikom i/ili perindoprilom.

Pacijenti na hemodijalizi

Kod pacijenata na dijalizi sa membranama visoke propustljivosti, koji su istovremeno na terapiji ACE inhibitorom, prijavljene su anafilaktoidne reakcije. Kod ovih pacijenata treba razmotriti primenu drugog tipa membrane za dijalizu ili druge vrste antihipertenzivnih lekova.

Transplantacija bubrega

Ne postoje iskustva sa primenom perindoprila kod pacijenata kojima je nedavno izvršena transplantacija bubrega.

Renovaskularna hipertenzija

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

Preosetljivost/angioedem

Kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima, uključujući perindopril, retko je zabeležen angioedem lica, ekstremiteta, usana, mukoznih membrana, jezika, glotisa i/ili larinksa (videti odeljak 4.8). Ovi simptomi se mogu javiti u bilo kom periodu lečenja. U tom slučaju, terapiju perindoprilom treba odmah prekinuti i započeti odgovarajuće praćenje pacijenta sve do potpunog povlačenja simptoma. U slučajevima gde je otok ograničen na lice i usne, simptomi se obično povlače bez terapije, iako su antihistaminici korisni u otklanjanju simptoma.

Angioedem povezan sa edemom larinksa može biti sa smrtnim ishodom. Kada su zahvaćeni jezik, glotis ili larinks, što može izazvati opstrukciju disajnih puteva, odmah treba primeniti hitnu terapiju, koja može uključiti primenu adrenalina i/ili održavanje prohodnosti disajnih puteva. Pacijente treba pažljivo pratiti do potpunog i trajnog povlačenja simptoma.

Kod pacijenata sa anamnezom angioedema koji nije povezan sa terapijom ACE inhibitorima, postoji veći rizik od pojave angioedema tokom terapije ACE inhibitorom (videti odeljak 4.3).

Intestinalni angioedem je retko prijavljen kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima. Kod ovih pacijenata se javio bol u abdomenu (sa ili bez mučnine ili povraćanja); u nekim slučajevima, nije bilo predhodnog facijalnog angioedema, a nivo C-1 esteraze je bio normalan. Angioedem je dijagnostikovao procedurama koje uključuju CT abdomena, ultrazvuk ili hirušku intervenciju, a simptomi su se povukli posle prekida terapije ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima, a kod kojih se javi bol u abdomenu.

Istovremena primena ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindikovana jer dovodi do povećanja rizika od pojave angioedema. Primena sakubitril/valsartana se ne sme započeti pre isteka 36 sati od primene poslednje doze perindoprila. Primena perindoprila se ne sme započeti pre isteka 36 sati od primene poslednje doze sakubitril/valsartana (videti odeljke 4.3. i 4.5).

Istovremena primena ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može dovesti do povećanog rizika od nastanka angioedema (koji se može ispoljiti u vidu otoka disajnih puteva ili jezika, i može biti praćen otežanim disanjem) (videti odeljak 4.5). Neophodan je oprez pri započinjanju primene racekadotriila, mTOR inhibitora i vildagliptina kod pacijenata koji već uzimaju neki lek iz grupe ACE inhibitora.

Anafilaktoidne reakcije tokom afereze lipoproteina male gustine (LDL)

Retko se kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima tokom LDL – afereze dekstran sulfatom mogu javiti anafilaktoidne reakcije koje ugrožavaju život. Ove reakcije se mogu izbeći privremenim prekidom terapije ACE inhibitorom pre svake afereze.

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzitizacije

Kod pacijenata koji uzimaju ACE inhibitore tokom terapije desenzitizacije (npr. usled alergije na pčelinji otrov) zabeležene su anafilaktoidne reakcije. Kod ovih pacijenata reakcije su izbegnute privremenim prekidom terapije ACE inhibitorima, ali su se ponovno javile nakon nenamernog ponovnog kontakta sa alergenom.

Insuficijencija jetre

Retko se ACE inhibitori povezuju sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom i progredira do fulminantne hepatičke nekroze ponekad sa smrtnim ishodom. Mehanizam nastanka ovog sindroma još uvek nije razjašnjen. Pacijenti na terapiji ACE inhibitorima kod kojih se javi žutica ili značajan porast enzima jetre, treba da prekinu terapiju ACE inhibitorom i da budu adekvatno medicinski zbrinuti (videti odeljak 4.8).

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima, prijavljeni su slučajevi neutropenije/agranulocitoze, trombocitopenije i anemije. Kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega i u odsustvu drugih faktora, neutropenija se retko javlja. Perindopril treba primenjivati sa posebnim oprezom kod pacijenata sa kolagenom vaskularnom bolešću, kod pacijenata koji su na terapiji imunosupresivima, alopurinolom ili prokainamidom, i kod pacijenata sa kombinacijom ovih komplikujućih faktora, posebno ako postoji prethodno oštećenje funkcije bubrega. Ovi pacijenti razvijaju teške infekcije koje, u pojedinim slučajevima, ne reaguju na intenzivnu terapiju antibioticima. Ako se perindopril primenjuje kod ovih pacijenata, potrebno je periodično praćenje broja leukocita, a pacijentima se savetuje da prijave sve simptome koji mogu ukazivati na infekciju (npr. bol u grlu, groznica).

Rasa

ACE inhibitori prouzrokuju veću učestalost angioedema kod pacijenata crne rase u odnosu na pripadnike drugih rasa.

Kao i drugi ACE inhibitori, perindopril može biti manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod pacijenata crne rase, verovatno zbog veće prevalencije stanja udruženih sa niskim vrednostima renina kod hipertenzivnih pacijenata crne rase.

Kašalj

Postoje izveštaji o pojavi kašlja tokom terapije ACE inhibitorima. Karakteristično je da je kašalj neproduktivan, uporan i povlači se nakon prekida terapije. Kašalj izazvan ACE inhibitorima treba razmatrati kao deo diferencijalne dijagnoze kašlja.

Hirurške intervencije/anestezija

Kod pacijenata koji se podvrgavaju većim hirurškim intervencijama, ili koji dobijaju anestetike koji dovode do hipotenzije, perindopril inhibira stvaranje angiotenzina II sekundarno, kao odgovor na kompenzatorno oslobađanje renina. Terapiju treba prekinuti jedan dan pre hirurške intervencije. Ukoliko dođe do hipotenzije koja je rezultat ovog mehanizma, ona se može korigovati povećanjem volumena plazme.

Hiperkalemija

Povećana koncentracija kalijuma u serumu primećena je kod nekih pacijenata lečenih ACE inhibitorima, uključujući perindopril, ACE inhibitori mogu dovesti do pojave hiperkalemije tako što inhibiraju oslobađanje aldosterona. Ovaj efekat obično nije izražen kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega. Faktori rizika za razvoj hiperkalemije su bubrežna insuficijencija, pogoršanje funkcije bubrega, starost (> 70 godina), dijabetes melitus, interkurentne događaje, posebno dehidracija, akutna srčana dekompenzacija, metabolička acidoza i istovremena upotreba diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), suplementi kalijuma ili zamene za so koje sadrže kalijum; ili oni pacijenti koji uzimaju druge lekove povezane sa povećanjem kalijuma u serumu (npr. heparin, kotrimoksazol takođe poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol) i posebno antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzin receptora. Upotreba suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum ili sadrže kalijum zamene soli, posebno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, mogu dovesti do značajnog povećanja kalijuma u serumu. Hiperkalemija može izazvati ozbiljne, ponekad aritmije sa smrtnim ishodom. Diuretici koji štede kalijum i blokatori angiotenzin receptora se moraju koristiti sa oprezom kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima; neophodna je stalna kontrola vrednosti serumskog kalijuma i funkcije bubrega kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.5). Ako se istovremena primena gore navedenih agenasa smatra odgovarajućom, treba ih koristiti sa oprezom i uz čestu kontrolu kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

Pacijenti sa dijabetesom

Kod pacijenata sa dijabetesom koji uzimaju oralne antidijetike ili insulin, potrebno je pažljivo pratiti koncentraciju glukoze u krvi tokom prvog meseca terapije ACE inhibitorom (videti odeljak 4.5).

Litijum

Ne preporučuje se istovremena primena litijuma i perindopрила (videti odeljak 4.5).

Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma ili zamene za so koje sadrže kalijum

Ne preporučuje se istovremena primena perindopрила i diuretika koji štede kalijum, suplemenata kalijuma ili zamena za so koje sadrže kalijum (videti odeljak 4.5).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena se zato ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1). ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom. Kombinacija sa aliskirenom je kontraindikovana kod pacijenata sa dijabetes mellitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73 m²) (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Primarni aldosteronizam

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

Trudnoća

Ne treba započinjati terapiju ACE inhibitorima tokom trudnoće. Izuzev u slučaju kada se terapija ACE inhibitorom smatra neophodnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativni antihipertenzivni lek sa utvrđenim bezbednosnim profilom za primenu u trudnoći. Kada se ustanovi trudnoća, lečenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i uključiti odgovarajuću alternativnu terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Laktoza:

Ovaj lek sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lekovi koji povećavaju rizik od pojave angioedema

Istovremena primena ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindikovana jer dovodi do povećanja rizika od pojave angioedema (videti odeljke 4.3 i 4.4). Primena sakubitril/valsartana se ne sme započeti pre isteka 36 sati od primene poslednje doze perindopрила. Primena perindopрила se ne sme započeti pre isteka 36 sati od primene poslednje doze sakubitril/valsartana (videti odeljke 4.4. i 4.5).

Istovremena primena ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (kao što su sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptin može dovesti do povećanog rizika od pojave angioedema (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji uzrokuju hiperkalemiju

Iako serumski kalijum uglavnom ostaje u granicama normalnog opsega, kod pojedinih pacijenata koji se leče perindoprilom može doći do pojave hiperkalijemije. Diuretici koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren, amilorid), suplementi kalijuma ili zamene za so koje sadrže kalijum mogu dovesti do značajnog povećanja vrednosti serumskog kalijuma. Potreban je oprez i prilikom istovremene primene perindopрила sa ostalim lekovima koji povećavaju vrednosti serumskog kalijuma, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol

(trimetoprim/ sulfametoksazol), jer je poznato da trimetoprim deluje kao diuretik koji štedi kalijum, slično kao amilorid. Zbog toga se ne preporučuje istovremena primena perindoprila sa ovim gore pomenutim lekovima (videti odeljak 4.4). Ukoliko je istovremena primena indikovana, neophodan je oprez i česta kontrola vrednosti kalijuma.

Istovremena primena je kontraindikovana (videti odeljak 4.3):

Aliskiren:

Kod pacijenata sa dijabetesom ili oštećenom funkcijom bubrega, rizik od hiperkalemije, pogoršanja funkcije bubrega i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta se povećava.

Ekstrakorporalne terapije:

Ekstrakorporalne terapije koje dovode do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama poput dijalize ili hemofiltracije sa određenim membranama visokog fluksa (npr. poliakrilonitrilne membrane) i afereza lipoproteina male gustine dekstran sulfatom usled povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (videti odeljak 4.3). Ukoliko je takva terapija neophodna, treba razmotriti upotrebu drugog tipa membrana za dijalizu ili antihipertenzivnog leka iz druge grupe.

Istovremena primena se ne preporučuje (videti odeljak 4.4):

Aliskiren:

Kod pacijenata koji nemaju dijabetes ili oštećenu funkciju bubrega, rizik od hiperkalemije, pogoršanja funkcije bubrega i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta se povećava.

Istovremena terapija sa ACE inhibitorima i blokatorima receptora angiotenzina:

Podaci iz literature pokazali su da je kod pacijenta sa ustanovljenom aterosklerotskom bolešću, srčanom insuficijencijom, ili sa dijabetesom sa oštećenjem ciljnih organa, istovremena terapija sa ACE inhibitorima i blokatorima receptora angiotenzina povezana sa povećanom učestalošću hipotenzije, sinkope, hiperkalemije i pogoršanjem funkcije bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa primenom samo jednog leka koji deluje na renin-angiotenzin-aldosteron sistem. Dvostruka blokada (npr. kombinovanjem ACE inhibitora sa antagonistom receptora angiotenzina II) treba da se ograniči na pojedinačne slučajeve uz pažljivo praćenje funkcije bubrega, koncentracije kalijuma i krvnog pritiska.

Estramustin:

Povećan je rizik od nastanka neželjenih reakcija kao što je angioneurotski edem (angioedem).

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

Hiperkalemija (moguće letalna), naročito u kombinaciji sa oštećenjem funkcije bubrega (dodatni hiperkalemični efekat).

Ne preporučuje se istovremena primena perindoprila sa gore navedenim lekovima (videti odeljak 4.4). Međutim, ukoliko je istovremena primena neophodna, trebalo bi ih primenjivati uz oprez i sa čestim određivanjem koncentracije kalijuma u serumu. Za primenu spironolaktona kod srčane insuficijencije, videti u nastavku.

Litijum

Tokom istovremene primene litijuma i ACE inhibitora zabeleženi su slučajevi reverzibilnog povećanja koncentracije litijuma u serumu i posledične toksičnosti. Ne preporučuje se primena perindoprila sa litijumom, ali, ako je ova kombinacija neophodna, potrebno je pažljivo pratiti koncentraciju litijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena koja zahteva poseban oprez:

Antidijabetici (insulin, oralni hipoglikemici)

Rezultati epidemioloških studija pokazuju da istovremena primena ACE inhibitora i antidiijabetika (insulina, oralnih hipoglikemika) može pojačati efekat sniženja koncentracije glukoze u krvi, uz rizik od pojave hipoglikemije. Ovaj fenomen se češće javlja tokom prvih nedelja istovremene terapije i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Baklofen

Pojačan antihipertenzivni efekat. Pratiti vrednost krvnog pritiska i prilagoditi dozu antihipertenziva ukoliko je potrebno.

Diuretici koji ne štete kalijum

Kod pacijenata koji uzimaju diuretike, posebno kod onih sa gubitkom tečnosti i/ili elektrolita, može doći do prekomernog pada krvnog pritiska po započinjanju terapije ACE inhibitorom. Mogućnost pojave hipotenzije može se smanjiti prekidom primene diuretika, povećanjem unosa tečnosti i elektrolita pre započinjanja terapije niskim i progresivnim dozama perindoprila.

Kod arterijske hipertenzije, kada postoji mogućnost da je prethodno lečenje diuretikom izazvalo gubitak elektolita/tečnosti, ili se lečenje diuretikom mora obustaviti pre započinjanja lečenja ACE inhibitorom, nakon čega se u terapiju može ponovo uvesti diuretik koji ne šteti kalijum, ili se lečenje ACE inhibitorom mora započeti sa nižom dozom koja se postepeno povećava.

Kod kongestivne srčane insuficijencije koja se leči diuretikom, lečenje ACE inhibitorom treba započeti sa veoma niskom dozom, po mogućstvu nakon smanjenja doze diuretika koji ne šteti kalijum.

U svim slučajevima se funkcija bubrega (novo kreatinina) mora pratiti tokom prvih nekoliko nedelja po započinjanju terapije ACE inhibitorom.

Diuretici koji štete kalijum (eplerenon, spironolakton):

Sa epleneronom ili spironolaktonom pri dnevnim dozama između 12,5 mg i 50 mg i sa niskim dozama ACE inhibitora:

U terapiji srčane insuficijencije klase II-IV (NYHA) sa ejskcionom frakcijom <40%, kod pacijenata prethodno lečenih ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, povećan je rizik od nastanka hiperkalemije, potencijalno letalne, naročito pri nepridržavanju preporuka vezanih za propisivanje ove kombinacije lekova.

Pre započinjanja lečenja ovom kombinacijom, treba isključiti postojanje hiperkalemije i oštećenje funkcije bubrega.

Preporučuje se neposredno praćenje kalemije i kreatinemije jednom nedeljno tokom prvog meseca i nakon toga jednom mesečno.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), uključujući acetilsalicilnu kiselinu ≥ 3 g dnevno

Istovremena primena ACE inhibitora i nesteroidnih antiinflamatornih lekova (npr. acetilsalicilna kiselina u antiinflamatornoj dozi, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL) može da smanji antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora. Istovremena primena ACE inhibitora i NSAIL povećava rizik pogoršanja funkcije bubrega (moguća akutna bubrežna insuficijencija) i povećava kalijum u serumu, posebno kod pacijenata sa već oslabljenom funkcijom bubrega. Ova kombinacija se primenjuje sa oprezom, posebno kod starijih. Pacijente treba adekvatno hidrirati i treba da se razmotri mogućnost praćenja funkcije bubrega po započinjanju istovremene primene i periodično tokom lečenja.

Istovremena primena koja zahteva pažnju:

Antihipertenzivni lekovi i vazodilatatori

Istovremena primena ovih lekova može da pojača hipotenzivni efekat perindoprila. Istovremena primena sa nitroglicerinom i drugim nitratima, ili drugim vazodilatatorima, može dodatno sniziti krvni pritisak.

Triciklični antidepressivi/antipsihotici/anestetiци

Istovremena primena određenih anestetika, tricikličnih antidepressiva i antipsihotika sa ACE inhibitorima može dovesti do dodatnog sniženja krvnog pritiska (videti odeljak 4.4).

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu da smanje antihipertenzivni efekat ACE inhibitora.

Zlato

Nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica, mučninu, povraćanje i hipotenziju) su retko zabeležene kod pacijenata koji su istovremeno dobijali injekcije zlata (natrijum-aurotiomalat) i ACE inhibitore, uključujući perindopril.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Na osnovu epidemiološki podataka koji se odnose na rizik od teratogenog dejstva nakon izloženosti ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće nije se mogao doneti konačan zaključak; ipak, ne sme se isključiti malo povećanje rizika. Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorima ne smatra neophodnim, pacijentkinje koje planiraju trudnoću trebalo bi prevesti na drugu antihipertenzivnu terapiju za koju postoji dokazan bezbednosni profil u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća, odmah bi trebalo prekinuti terapiju ACE inhibitorima i započeti, ako je moguće, drugu terapiju.

Poznato je da izloženost ACE inhibitorima tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće izaziva fetotoksičnost (smanjenje funkcija bubrega, oligohidramnion, usporeno okoštavanje lobanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3).

Ukoliko dođe do izloženosti ACE inhibitoru od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lobanje ploda. Kod odojčadi čije su majke koristile ACE inhibitore tokom trudnoće trebalo bi proveriti da li postoji hipotenzija (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Dojenje

S obzirom na to da nema dovoljno raspoloživih podataka o primeni leka tokom dojenja, perindopril se ne preporučuje u ovom periodu, već se savetuje drugi antihipertenziv sa poznatim bezbednosnim profilom kod dojlja, posebno tokom dojenja novorođenčadi i prevremeno rođene dece.

Plodnost

Nije bilo efekta na reproduktivni učinak ili plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Perindopril nema direktan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, ali se individualne reakcije vezane za nizak krvni pritisak mogu javiti kod nekih pacijenata, naročito na početku terapije ili pri kombinaciji sa drugim antihipertenzivima.

Rezultat toga može biti smanjenje sposobnosti upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

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

Najčešći neželjeni događaji prijavljeni u kliničkim ispitivanjima i uočeni kod primene perindopрила su: vrtoglavica, glavobolja, parestezije, vertigo, poremećaji vida, tinitus, hipotenzija, kašalj, dispnea, bol u abdomenu, konstipacija, dijareja, disgeuzija, dispepsija, mučnina, povraćanje, svrab, osip, grčevi mišića i astenija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Pri primeni perindopрила, zabeležene su sledeća neželjena dejstva, klasifikovana po učestalosti na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka):

MedDRA klasifikacija sistema organa	Neželjena dejstva	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Eozinofilija	Povremeno*
	Agranulocitoza ili pancitopenija	Veoma retko
	Snižena vrednost hemoglobina i snižena vrednost hematokrita	Veoma retko
	Leukopenija/neutropenija	Veoma retko
	Hemolitička anemija kod pacijenata sa naslednim nedostatkom G-6PDH (videti odeljak 4.4)	Veoma retko
	Trombocitopenija	Veoma retko
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hipoglikemija (videti odeljke 4.4 i 4.5)	Povremeno*
	Hiperkalemija, reverzibilna nakon prekida terapije (videti odeljak 4.4)	Povremeno*
	Hiponatremija	Povremeno*
Endokrini poremećaj	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	Retko
Psihijatrijski poremećaji	Poremećaji raspoloženja	Povremeno
	Poremećaji spavanja	Povremeno
	Depresija	Povremeno
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica	Često
	Glavobolja	Često
	Parestezija	Često

	Vertigo	Često
	Somnolencija	Povremeno*
	Sinkopa	Povremeno*
	Konfuzija	Veoma retko
Poremećaji oka	Poremećaji vida	Često
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Često
Kardiološki poremećaji	Palpitacije	Povremeno*
	Tahikardija	Povremeno*
	Angina pectoris (videti odeljak 4.4)	Veoma retko
	Aritmija	Veoma retko
	Infarkt miokarda, moguće kao posledica preterane hipotenzije kod visokorizičnih pacijenata (videti odeljak 4.4)	Veoma retko
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija (i efekti koji su povezani sa hipotenzijom)	Često
	Vaskulitis	Povremeno*
	Napadi crvenila	Retko
	Moždani udar, moguće kao posledica preterane hipotenzije kod visokorizičnih pacijenata (videti odeljak 4.4)	Veoma retko
	Raynaud-ov sindrom	Nepoznato
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj	Često
	Dispnea	Često
	Bronhospazam	Povremeno
	Eozinofilna pneumonija	Veoma retko
	Rinitis	Veoma retko
Gastrointestinalni poremećaji	Bol u abdomenu	Često
	Konstipacija	Često

	Dijareja	Često
	Disgeuzija	Često
	Dispepsija	Često
	Mučnina	Često
	Povraćanje	Često
	Suva usta	Povremeno
	Pankreatitis	Veoma retko
Hepatobilijarni poremećaji	Hepatitis, citolitički ili holestatski (videti odeljak 4.4)	Veoma retko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Često
	Osip	Često
	Urtikarija (videti odeljak 4.4)	Povremeno
	Angioedem lica, udova, usana, mukoznih membrana, jezika, glotisa i/ili grkljana (videti odeljak 4.4)	Povremeno
	Reakcije fotosenzitivnosti	Povremeno*
	Pemfigoid	Povremeno*
	Hiperhidroza	Povremeno
	Pogoršanje psorijaze	Retko
	Multiformni eritem	Veoma retko
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Grčevi u mišićima	Često
	Artralgija	Povremeno*
	Mialgija	Povremeno*
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Bubrežna insuficijencija	Povremeno
	Akutna bubrežna insuficijencija	Retko
	Anurija/oligurija	Retko
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Eretilna disfunkcija	Povremeno
Opšti poremećaji i reakcije na	Astenija	Često

mestu primene	Bol u grudima	Povremeno*
	Malaksalost	Povremeno*
	Periferni edemi	Povremeno*
	Pireksija	Povremeno*
Ispitivanja	Povećane vrednosti uree u krvi	Povremeno*
	Povećane vrednosti kreatinina u krvi	Povremeno*
	Povećane vrednosti bilirubina u krvi	Retko
	Povećane vrednosti enzima jetre u krvi	Retko
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Padovi	Povremeno*

*Učestalost izračunata iz kliničkih ispitivanja za neželjena dejstva detektovana iz spontanijh prijava

Klinička ispitivanja:

Tokom randomizovane EUROPA studije, prikupljeni su samo podaci o ozbiljnim neželjenim dejstvima.

Kod malog broja pacijenata su se javila ozbiljna neželjena dejstva: 16 (0,3%) od 6122 pacijenta iz grupe koja je dobijala perindopril i 12 (0,2%) od 6107 pacijenata iz placebo grube. Među pacijentima koji su dobijali perindopril, hipotenzija se javila kod 6 pacijenata, angioedem kod 3 pacijenta i iznenadni zastoj srca kod jednog pacijenta. Kod većeg broja pacijenata lečenih perindoprilom (6,0% (n=366)), terapija je prekinuta zbog kašlja, hipotenzije ili drugih simptoma nepodnošljivosti leka, u odnosu na pacijente koji su dobijali placebo (2,1% (n=129)).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

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

4.9. Predoziranje

Podaci o predoziranju kod ljudi su ograničeni. Simptomi predoziranja ACE inhibitorima mogu uključivati hipotenzija, cirkulatorni kolaps, poremećaji elektrolita, bubrežna insuficijencija, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, vrtoglavica, anksioznost i kašalj.

Preporučeno lečenje u slučaju predoziranja je primena intravenske infuzije fiziološkog rastvora. Ako dođe do hipotenzije, pacijenta treba postaviti u šok položaj. Ako je moguće, treba razmotriti primenu infuzije angiotenzina II i/ili intravensku primenu kateholamina. Perindopril se iz sistemske cirkulacije može ukloniti hemodijalizom (videti odeljak 4.4). Primena pejsmejкера je indikovana kod bradikardije koja je rezistentna na terapiju. Potrebno je kontinuirano praćenje vitalnih znakova, elektrolita u serumu i koncentracija kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na renin- angiotenzin sistem; inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), monokomponentni

ATC šifra: C09AA04

Mehanizam dejstva

Perindopril je inhibitor enzima koji konvertuje angiotenzin I u angiotenzin II (angiotenzin konvertujući enzim, ACE). Konvertujući enzim, ili kinaza, je egzopeptidaza koja omogućava konverziju angiotenzina I u vazokonstriktor angiotenzin II, kao i razgradnju vazodilatatora bradikininu u neaktivni heptapeptid. Inhibicija ACE dovodi do smanjenja angiotenzina II u plazmi, što dovodi do povećane aktivnosti renina u plazmi (putem inhibicije negativne povratne sprege oslobađanja renina) i smanjene sekrecije aldosterona. Pošto ACE inaktivira bradikinin, inhibicija ACE dovodi do povećane aktivnosti cirkulatornog i lokalnog kalikreinkin sistema (a na taj način i do aktiviranja prostaglandin sistema).

Moguće je da ovaj mehanizam učestvuje u sniženju krvnog pritiska dejstvom ACE inhibitora i delimično je odgovoran za neke od njihovih neželjenih dejstava (npr. kašalj).

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

Klinička efikasnost i bezbednost

Hipertenzija

Perindopril je aktivan u svim stepenima hipertenzije: blagoj, umerenoj, teškoj; sniženje i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska se zapaža i u sedećem i u stojećem položaju.

Primena perindopрила smanjuje periferni vaskularni otpor što dovodi do sniženja krvnog pritiska. Kao posledica toga, povećava se periferni protok krvi bez uticaja na srčanu frekvencu.

Protok krvi kroz bubrege po pravilu raste, dok se brzina glomerularne filtracije (GFR) obično ne menja. Antihipertenzivna aktivnost je najveća između 4 i 6 sati posle pojedinačne doze i održava se najmanje 24 sata, sa efektom koji iznosi 87 do 100% od maksimalnih dejstava.

Sniženje krvnog pritiska nastupa brzo. Kod pacijenata koji odgovore na terapiju normalizacija se postiže u roku od mesec dana i traje bez pojave tahifilaksije.

Prekid terapije ne dovodi do sindroma obustave.

Perindopril smanjuje hipertrofiju leve komore.

Potvrđeno je da perindopril ispoljava vazodilatatorno dejstvo kod ljudi. On poboljšava elastičnost velikih arterija i smanjuje odnos debljine medije/lumena malih arterija.

Dodatna terapija tiazidnim diureticima dovodi do aditivnog tipa sinergizma. Kombinacija ACE inhibitora i tiazida takođe smanjuje rizik od hipokalemije izazvane diureticima.

Srčana insuficijencija

Primena perindopрила smanjuje srčani rad tako što smanjuje predopterećenje (engl. *preload*) i naknadno opterećenje srca (engl. *afterload*).

Studija kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom je pokazala:

- smanjen pritisak pri punjenju leve i desne srčane komore,
- smanjen ukupni periferni vaskularni otpor,
- povećan srčani minutni volumen i poboljšani srčani indeks.

U komparativnim studijama inicijalna primena 2 mg perindopрила kod pacijenata sa blagom do umerenom insuficijencijom srca, nije dovela do značajnog pada krvnog pritiska, u odnosu na placebo.

Stabilna koronarna arterijska bolest

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

Studija je obuhvatila 12218 pacijenata starijih od 18 godina koji su randomizovani u grupu koja je dobijala perindopril terc-butilamin od 8 mg (n=6110) i placebo grupu (n=6108).

Kod ispitivane populacije je bila potvrđena koronarna arterijska bolest, bez kliničkih znakova srčane insuficijencije. 90% pacijenata je prethodno imalo infarkt miokarda i/ili revaskularizaciju. Većina pacijenata je primila ispitivani lek u sklopu konvencionalne terapije koja uključuje inhibitore agregacije trombocita, hipolipemike i beta blokatore.

Glavni kriterijume efikasnosti su činili kardiovaskularni mortalitet, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i/ili srčani zastoj sa uspešnom reanimacijom. Terapija perindopril terc-butilaminom 8 mg jednom dnevno dovela je do značajnog apsolutnog smanjenja primarnog parametra praćenja ishoda za 1,9% (smanjenje relativnog rizika za 20%, 95%CI [9,4; 28,6]-p<0,001).

Kod pacijenata sa anamnezom infarkta miokarda i/ili revaskularizacijom, zabeleženo je apsolutno smanjenje od 2,2%, što odgovara RRR od 22,4% (95%CI [12,0; 31,6]-p<0,001) primarnog parametra praćenja ishoda u odnosu na placebo.

Pedijatrijska populacija

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

U otvorenoj, nekomparativnoj kliničkoj studiji sprovedenoj kod 62 hipertenzivne dece uzrasta od 2 do 15 godina, brzine glomerularne filtracije ≥ 30 mL/min/1,73 m², pacijenti su primili prosečnu dozu perindopрила 0,07 mg/kg. Doziranje je bilo individualizovano prema profilu pacijenta i odgovoru krvnog pritiska sve do maksimalne doze od 0,135 mg/kg/dan.

Pedeset devet pacijenata je završilo ispitivanje u trajanju od tri meseca, a 36 pacijenata je završilo produžetak ispitivanja tj. praćeni su tokom najmanje 24 meseca (prosek trajanja ispitivanja je 44 meseca).

Sistolni i dijastolni krvni pritisak je ostao stabilan od uključivanja do poslednje procene kod pacijenata koji su prethodno lećeni drugim antihipertenzivima, a smanjio se kod prethodno nelećenih pacijenata.

Više od 75% dece je imalo sistolni i dijastolni pritisak ispod 95-tog percentila na poslednjem pregledu.

Bezbednost je bila u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom perindopрила.

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

Dva velika randomizovana, kontrolisana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primenu kombinacije ACE inhibitora i antagonista receptora angiotenzina II.

ONTARGET je bilo ispitivanje sprovedeno kod pacijenata sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa dijabetes melitusom tipa 2 sa dokazanim oštećenjem ciljnog organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetesnom nefropatijom.

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

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II ne smeju se prema tome istovremeno primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom 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 sa ACE inhibitorom ili antagonistom receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili i jednom i drugom. Ispitivanje je bilo prekinuto pre vremena zbog povećanog rizika od neželjenog ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i disfunkcija bubrega) bili su češće zabeleženi u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle oralne primene, resorpcija perindoprila je brza i maksimalna koncentracija u plazmi se postiže za 1 sat. Poluvreme eliminacije perindoprila je 1 sat.

Perindopril je prolek. 27% primenjene doze perindoprila dospeva u krvotok kao aktivni metabolit perindoprilat. Pored aktivnog perindoprilata, postoji još pet neaktivnih metabolita perindoprila. Maksimalne koncentracije perindoprilata u plazmi se postižu za 3-4 sata.

Pošto unos hrane smanjuje konverziju u perindoprilat, a time i bioraspoloživost, perindopril treba primenjivati oralno kao pojedinačnu dnevnu dozu, ujutru, pre obroka.

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

Distribucija

Volumen distribucije je oko 0,2 L/kg za nevezani perindoprilat. Vezivanje za proteine plazme je oko 20%, uglavnom za angiotenzin konvertujući enzim, ali je zavisno od koncentracije.

Eliminacija

Perindoprilat se izlučuje putem urina, a poluvreme eliminacije nevezane frakcije je oko 17 sati, pa se stanje ravnoteže postiže tokom 4 dana.

Posebne populacije

Eliminacija perindoprilata je smanjena kod starijih pacijenata, kao i kod pacijenata sa srčanom ili bubrežnom insuficijencijom. Savetuje se prilagođavanje doze kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, u zavisnosti od stepena oštećenja (klirens kreatinina).

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

Kinetika perindoprila je promenjena kod pacijenata sa cirozom jetre: hepatički klirens osnovnog molekula je smanjen za polovinu. Međutim, količina formiranog perindoprilata nije smanjena i zato nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljke 4.2 i 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U studijama hronične oralne toksičnosti (sprovedenim na pacovima i majmunima), ciljni organ je bubreg i utvrđena su reverzibilna oštećenja. Nije zabeleženo mutageno dejstvo u *in vitro* i *in vivo* studijama.

Rezultati studija reproduktivne toksičnosti (sprovedenim na pacovima, miševima, kunićima i majmunima) nisu pokazali znakove embriotoksičnosti ili teratogenosti. Ipak, pokazano je da inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, kao grupa lekova, imaju neželjena dejstva u kasnim fazama fetalnog razvoja, što dovodi do smrti ploda i kongenitalnih oštećenja kod glodara i kunića: zabeležene su lezije bubrega i povećanje peri-/ i postnatalnog mortaliteta. Plodnost nije bila oštećena ni kod ženki, niti kod mužjaka pacova.

Karcinogenost nije utvrđena u dugotrajnim ispitivanjima sprovedenim na pacovima i miševima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Celuloza, mikrokristalna;
Laktoza, monohidrat;
Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC-Al blister koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

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

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMASWISS D.O.O., BEOGRAD
Batajnički drum 5A, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole:
Perigard, 4 mg, tablete: 515-01-02459-22-001

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

Datum prve dozvole: 06.08.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 14.06.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2023.