

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Articel 2,5 mg filmom obložene tablete

Articel 5 mg filmom obložene tablete

Articel 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Articel 2,5 mg filmom obložene tablete:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg perindopriltilosilata

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 35,981 mg laktoze hidrata po tableti.

Articel 5 mg filmom obložene tablete:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg perindopriltilosilata

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 71,962 mg laktoze hidrata po tableti.

Articel 10 mg filmom obložene tablete:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg perindopriltilosilata

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 143,924 mg laktoze hidrata po tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Articel 2,5 mg filmom obložene tablete su bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete, promjera oko 5 mm, s oznakom "T" na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani tablete.

Articel 5 mg filmom obložene tablete su svijetlo zelene, bikonveksne, filmom obložene tablete u obliku kapsula, duljine oko 8 mm i širine oko 4 mm, s oznakom "T" na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani tablete te s urezom na rubovima tablete. Tableta se može podijeliti na jednake polovice.

Articel 10 mg filmom obložene tablete su zelene, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete, promjera oko 8 mm, s oznakom "10" na jednoj strani i oznakom "T" na drugoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija:

Liječenje bolesnika s hipertenzijom.

Zatajenje srca (jačine lijeka od 2,5 mg i 5 mg):

Liječenje bolesnika sa simptomatskim zatajenjem 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:

Perindopril se može koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim oblicima antihipertenzivnog liječenja (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5. i 5.1.).

Preporučena početna doza iznosi 5 mg jednom dnevno i to ujutro.

U bolesnika s izrazito aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom (osobito u onih s renovaskularnom hipertenzijom, nedostatnim sadržajem soli i/ili smanjenim volumenom, dekompenzacijom srca i teškom hipertenzijom) može doći do velikog pada krvnog tlaka nakon uzimanja početne doze. U ovih se bolesnika preporučuje početna doza od 2,5 mg jednom dnevno, a liječenje treba započeti pod liječničkim nadzorom.

Nakon mjesec dana liječenja, dnevna se doza može povećati na 10 mg jednom dnevno.

Simptomatska hipotenzija se može pojaviti nakon započinjanja liječenja perindoprilom. To je vjerojatnije u bolesnika koji se istodobno liječe i diureticima. Zbog toga se kod ovih bolesnika preporučuje oprez jer mogu imati smanjeni volumen i/ili smanjenu koncentraciju soli.

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

Kod hipertenzivnih bolesnika u kojih se uzimanje diuretika ne može prekinuti, liječenje perindoprilom treba započeti dozom od 2,5 mg jednom dnevno. Treba pratiti funkciju bubrega i razinu kalija u serumu. Daljnje doziranje perindoprila treba prilagoditi odgovoru krvnog tlaka na liječenje. Bude li nužno, može se razmotriti ponovno uvođenje diuretika.

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

Simptomatsko zatajenje srca (jačine lijeka od 2,5 mg i 5 mg):

Preporučuje se da se perindopril, općenito pridružen diureticima i/ili digoksinu i/ili inhibitorima beta receptora, uvodi uz liječnički nadzor i preporučenu početnu dozu od 2,5 mg jednom dnevno, uzetu ujutro. Ova se doza, ako je podnošljivost prihvatljiva, može povećati na 5 mg jednom dnevno nakon 2 tjedna. Dozu treba individualizirati u skladu s bolesnikovim profilom i odgovorom na liječenje.

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

U bolesnika kod kojih je pojava simptomatske hipotenzije vjerojatna, npr. bolesnici s nedostatnim sadržajem soli s ili bez hiponatremije, bolesnici s hipovolemijom ili bolesnici koji se intenzivno liječe diureticima, ako je to moguće, treba korigirati ova stanja prije početka liječenja perindoprilom. Krvni tlak, funkcija bubrega i razina kalija u serumu trebaju se pažljivo pratiti prije i tijekom liječenja perindoprilom (vidjeti dio 4.4.).

Stabilna koronarna arterijska bolest:

Perindopril se uvodi u dozi od 5 mg jednom dnevno tijekom dva tjedna, potom se doza povećava na 10 mg jednom dnevno, ovisno o funkciji bubrega i uz uvjet da se doza od 5 mg dobro podnosi.

Stariji bolesnici trebaju primati 2,5 mg jednom dnevno tijekom prvog tjedna, potom 5 mg jednom dnevno sljedećih tjedan dana prije povećanja doze na 10 mg jednom dnevno ovisno o funkciji bubrega (vidjeti Tablicu 1 “Prilagodba doziranja kod oslabljene funkcije bubrega”). Doza se smije povećati samo ako se prethodna doza dobro podnosi.

Posebne populacije

Bolesnici s oslabljenom funkcijom bubrega

Doziranje u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega treba se temeljiti na klirensu kreatinina (Cl_{Cr}) u skladu s Tablicom 1:

Tablica 1: Prilagodba doziranja kod oslabljene funkcije bubrega

Klirens kreatinina (ml/min)	Preporučena doza
$Cl_{Cr} \geq 60$	5 mg/dnevno
$30 < Cl_{Cr} < 60$	2,5 mg/dnevno
$15 < Cl_{Cr} < 30$	2,5 mg svaki drugi dan
Hemodijalizirani bolesnici*, $Cl_{Cr} < 15$	2,5 mg na dan dijalize

* Dijalizacijski klirens perindoprilata iznosi 70 ml/min. Bolesnici na hemodijalizi dozu moraju uzeti nakon dijalize.

Bolesnici s oslabljenom funkcijom jetre

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene perindopрила kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije utvrđena. Dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje. Zbog toga se primjena u djece i adolescenata ne preporučuje.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Preporučuje se uzimanje perindopрила jednom dnevno, ujutro prije obroka.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. ili bilo koji drugi ACE inhibitor;
- Povijest pojave angioedema, povezana s prethodnim liječenjem ACE inhibitorom (vidjeti dio 4.4.);
- Hereditarni ili idiopatski angioedem;
- Drugo ili treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.);
- Istodobna primjena Articela s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.);
- Istodobna primjena sa sakubitriplom/valsartanom. Liječenje perindoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitripla/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4. i 4.5.);
- Izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5.);
- Značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu (vidjeti dio 4.4.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Stabilna koronarna arterijska bolest

Ako se tijekom prvog mjeseca liječenja perindoprilom pojavi nestabilna angina pektoris (bez obzira na jačinu), prije nastavka liječenja treba oprezno procijeniti omjer koristi i rizika.

Hipotenzija

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

Nastupi li hipotenzija, bolesnika treba staviti u ležeći položaj i, ako je potrebno, primiti intravensku infuziju fiziološke otopine (0,9% otopina natrijevog klorida). Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za primjenu idućih doza koje se obično bez poteškoća mogu uzeti nakon što krvni tlak poraste, nakon povećanja volumena.

U pojedinih bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca koji imaju normalni ili niski krvni tlak, uz primjenu perindoprila može doći do dodatnog sniženja krvnog tlaka. Ovaj učinak je očekivan i obično nije razlog za prekid liječenja. Ako hipotenzija postane simptomatska, možda će biti potrebno smanjiti dozu ili prekinuti liječenje perindoprilom.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, hipertrofična kardiomiopatija

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

Oštećenje funkcije bubrega

U slučajevima oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min) početna doza perindoprila treba se prilagoditi u skladu s klirensom kreatinina (vidjeti dio 4.2.) te potom u ovisnosti o bolesnikovu odgovoru na liječenje. Rutinski nadzor razine kalija i kreatinina u serumu mora biti sastavni dio uobičajene zdravstvene skrbi za ove bolesnike (vidjeti dio 4.8.).

U bolesnika sa simptomatskim zatajenjem srca, hipotenzija koja se javlja na početku liječenja s ACE inhibitorima može dovesti do daljnjeg oštećenja funkcije bubrega. U tim je slučajevima opisano, obično reverzibilno, akutno zatajenje bubrega.

U nekih bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kada postoji samo jedan bubreg te koji su liječeni ACE inhibitorima, nakon prekida liječenja je zabilježen, obično reverzibilni, porast razine ureje i kreatinina u serumu. To se može očekivati naročito u bolesnika s insuficijencijom bubrega. U ovih bolesnika liječenje treba započeti pod strogim liječničkim nadzorom, nižim dozama i uz pažljivo titriranje doze. Budući da liječenje diureticima može doprinijeti gore navedenome, tijekom prvih tjedana liječenja perindoprilom treba prekinuti liječenje diureticima te nadzirati funkciju bubrega.

Kod nekih bolesnika s hipertenzijom koji nemaju očitu, otprije prisutnu, bolest bubrežnih krvnih žila došlo je do porasta razina kreatinina i ureje u serumu, obično malog i prolaznog, osobito kada se perindopril uzimao istodobno s diureticima. Ovo je vjerojatnije u bolesnika s otprije oštećenom

funkcijom bubrega. Može biti potrebna prilagodba doze i/ili prekid liječenja diuretikom i/ili perindoprilom.

Bolesnici na hemodijalizi

Anafilaktičke reakcije opisane su u bolesnika dijaliziranih visoko protočnim membranama i istodobno liječenih ACE inhibitorom. Treba razmotriti uporabu drugog tipa dijalizacijske membrane ili primjenu druge skupine antihipertenzivnih lijekova.

Presadivanje bubrega

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

Renovaskularna hipertenzija

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

Preosjetljivost/angioedem

Angioedem lica, udova, usana, sluznica, jezika, glotisa i/ili grkljana rijetko je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući perindopril (vidjeti dio 4.8.). On se može pojaviti bilo kada tijekom liječenja. U tim slučajevima treba odmah prekinuti liječenje perindoprilom te započeti s odgovarajućim nadzorom bolesnika koji treba nastaviti sve dok ne dođe do potpunog povlačenja simptoma. U slučajevima u kojima je oticanje ograničeno na lice i usne, stanje se općenito popravlja bez liječenja, iako su antihistaminici korisni u ublažavanju ovih simptoma.

Angioedem povezan s edemom grkljana može biti smrtonosan. Kada su zahvaćeni jezik, glotis ili grkljan i vjerojatna je opstrukcija dišnih putova, treba hitno započeti s liječenjem. To uključuje primjenu adrenalina i/ili održavanje prohodnosti dišnih putova. Bolesnici trebaju biti pažljivo nadzirani sve dok ne dođe do potpunog povlačenja simptoma.

Bolesnici s poviješću angioedema koji nije povezan s liječenjem ACE inhibitorima, imaju povećani rizik angioedema pri uzimanju ACE inhibitora (vidjeti dio 4.3.).

Intestinalni angioedem je rijetko zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima. Ti bolesnici su imali abdominalnu bol (s ili bez mučnine ili povraćanja); u nekim slučajevima i bez prethodne pojave angioedema lica i s normalnim razinama C-1 esterase. Angioedem je dijagnostičiran postupcima koji su uključivali abdominalni CT ili ultrazvuk, ili prilikom kirurškog zahvata, a simptomi su se povukli nakon prekida terapije ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu u bolesnika liječenih ACE inhibitorima koji imaju abdominalnu bol.

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitriplom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od nastanka angioedema (vidjeti dio 4.3.). Primjena sakubitripla/valsartana se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindoprila. Ako se liječenje sakubitriplom/valsartanom prekida, liječenje perindoprilom 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) u bolesnika koji već uzima ACE inhibitore.

Anafilaktoidne reakcije tijekom afereze lipoproteina male gustoće (LDL)

Bolesnici koji primaju ACE inhibitore tijekom afereze lipoproteina male gustoće (LDL) s dekstran sulfatom rijetko mogu razviti po život opasne anafilaktoidne reakcije. Ove se reakcije mogu izbjeći privremenim prekidom uzimanja ACE inhibitora prije svake afereze.

Anafilaktoidne reakcije tijekom desenzibilizacije

Bolesnici koji primaju ACE inhibitore tijekom desenzibilizacije (npr. otrovom opnokrilaca, tj. osa, pčela, bumbara i nekih mrava) iskusili su anafilaktoidne reakcije. U ovih su se bolesnika te reakcije izbjegle privremenim prekidom uzimanja ACE inhibitora, ali su se ponovo javile nakon nenamjernog ponovnog kontakta s alergenom.

Zatajenje jetre

Rijetko su ACE inhibitori povezani sa sindromom koji počinje kolestatskom žuticom i napreduje do fulminantne nekroze jetre i (ponekad) smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije poznat. U bolesnika koji primaju ACE inhibitore i kod kojih se pojavi žutica ili dođe do izraženog porasta vrijednosti jetrenih enzima, treba prekinuti uzimanje ACE inhibitora te ih se treba pažljivo medicinski nadzirati (vidjeti dio 4.8.).

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija opisane su u bolesnika koji su primali ACE inhibitore. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i bez drugih komplicirajućih čimbenika, neutropenija se rijetko javlja. Perindopril treba primjenjivati s iznimnim oprezom u bolesnika s kolagenom vaskularnom bolešću, bolesnika liječenih imunosupresivima, bolesnika liječenih alopurinolom ili prokainamidom, ili bolesnika s kombinacijom ovih komplicirajućih čimbenika, osobito ako je u anamnezi prisutno oštećenje funkcije bubrega. Neki od ovih bolesnika razviju teške infekcije koje u malom broju slučajeva ne odgovaraju na intenzivno antibiotsko liječenje. Ako se perindopril koristi u ovih bolesnika, savjetuje se povremena kontrola broja bijelih krvnih stanica, a bolesnike treba uputiti da obavijeste liječnika o bilo kojem znaku infekcije (npr. grlobolja, vrućica).

Rasa

ACE inhibitori češće uzrokuju angioedem u bolesnika crne rase, nego u bolesnika drugih rasa. Kao i drugi ACE inhibitori, perindopril može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u pripadnika crne rase, nego u pripadnika drugih rasa, moguće zbog veće prevalencije niske razine renina u hipertenzivnoj populaciji crne rase.

Kašalj

Kašalj je opisan kod primjene ACE inhibitora. Karakteristično, kašalj nije produktivan, traje i prestaje nakon prekida liječenja. ACE inhibitorom potaknuti kašalj treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnostici kašlja.

Kirurški zahvati/anestezija

U bolesnika koji su izloženi većem kirurškom zahvatu ili tijekom anestezije s lijekovima koji dovode do hipotenzije, perindopril može blokirati stvaranje angiotenzina II sekundarno po nadomjesnom oslobađanju renina. Liječenje treba prekinuti dan prije kirurškog zahvata. Ako se hipotenzija pojavi i ako se može objasniti ovim mehanizmom, tada se može ispraviti povećanjem volumena.

Hiperkalijemija

Porast koncentracije kalija u serumu je zamijećen u pojedinih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući perindopril. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Učinak obično nije značajan u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Bolesnici s rizikom od hiperkalijemije su oni sa zatajenjem bubrega, pogoršanjem renalne funkcije, u starijoj dobi (> 70 godina), dijabetes melitusom, hipoaldosteronizmom, interkurentnim događajima, a osobito dehidracijom, akutnom kardijalnom dekompenzacijom i metaboličkom acidozom, ili oni koji istodobno uzimaju diuretike koji štede kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren i amilorid), nadomjeske kalija ili nadomjeske soli koji sadrže kalij, ili bolesnici koji uzimaju druge lijekove koji su povezani s

porastom kalija u serumu (heparin, ko-trimoksazol koji je poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagonisti aldosterona ili blokatori angiotenzinskih receptora.. Primjena pripravaka kalija, diuretika koji štede kalij ili nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može uzrokovati značajan porast serumske koncentracije kalija. Hiperkalijemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad smrtonosne aritmije. Diuretici koji štede kalij i blokatori angiotenzinskih receptora moraju se primjenjivati uz oprez u bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore te se moraju nadzirati razina kalija u serumu i bubrežna funkcija. Ako se procijeni da je istodobna primjena gore navedenih pripravaka primjerena, treba ih primjenjivati s oprezom i uz često nadziranje razine serumskog kalija (vidjeti dio 4.5.).

Bolesnici s dijabetesom

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

Litij

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

Lijekovi koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij

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

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora 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.).

Pomoćne tvari

Laktoza

Articel tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, 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, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.1.).

Lijekovi koji povećavaju rizik nastanka angioedema:

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 perindoprilom 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 perindopрила s gore navedenim lijekovima. U slučaju da se istodobna primjena smatra potrebnom, preporučuje se oprez kao i redovito praćenje razine serumskog kalija.

Istodobna primjena koja je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.):

Aliskiren

U dijabetičara ili bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega povećava se rizik od hiperkalijemije, pogoršanja bubrežne funkcije te kardiovaskularnog morbiditeta 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 koja se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.):

Aliskiren

U bolesnika, osim dijabetičara i bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, povećan je rizik od hiperkalijemije, pogoršanja bubrežne funkcije te kardiovaskularnog morbiditeta i smrtnosti.

Istodobna primjena ACE inhibitora i antagonista angiotenzinskih receptora

Literatura navodi da u bolesnika s aterosklerotskom bolešću, zatajenjem srca ili dijabetesom s oštećenjem krajnjih organa, istodobna primjena ACE inhibitora i antagonista angiotenzinskih receptora povezana je s učestalijom hipotenzijom, sinkopama, hiperkalijemijom i pogoršanjem funkcije bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega), u odnosu na samostalnu primjenu lijeka koji utječe na sustav renin-angiotenzin-aldosteron. Dvostruka blokada (primjerice, kombinacijom ACE inhibitora s antagonistom angiotenzinskih receptora) treba se ograničiti na pojedinačne slučajeve, uz pomno praćenje bubrežne funkcije, razine kalija i krvnog tlaka.

Estramustin

Povećan je rizik nastanka nuspojava poput angioneurotskog edema (angioedem).

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

Hiperkalijemija (potencijalno smrtonosna), pogotovo povezana s oštećenjem bubrega (dodatni učinak hiperkalijemije).

Ne preporučuje se istodobna primjena perindoprila s gore navedenim lijekovima (vidjeti dio 4.4.). Ako je istodobna primjena nužna, treba ih uzimati s oprezom i uz često praćenje vrijednosti kalija u serumu. Za primjenu spironolaktona kod zatajenja srca, vidjeti dio „Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost”.

Litij

Reverzibilni porast serumske koncentracije i pojava toksičnosti litija zabilježeni su tijekom istodobne primjene litija i ACE inhibitora. Istodobna primjena litija s perindoprilom ne preporučuje se, ali u slučaju da je nužna, treba pažljivo nadzirati razinu litija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost:

Antidiijabetici (inzulin, peroralni hipoglikemijski lijekovi):

Epidemiološka ispitivanja pokazala su da istodobna primjena ACE inhibitora i antidiijabetika (inzulini, oralni hipoglikemici) može uzrokovati povećani učinak na snižavanja razine glukoze u krvi s rizikom od pojave hipoglikemije. Čini se da je veća vjerojatnost ove pojave tijekom prvih tjedana kombiniranog liječenja te u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Baklofen:

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

Diuretici koji ne štede kalij:

U bolesnika koji uzimaju diuretike, a osobito kod onih s nedostatkom volumena i/ili soli, može doći do prekomjernog smanjenja krvnog tlaka na početku terapije ACE inhibitorom. Mogućnost sniženja krvnog tlaka može se smanjiti prestankom uzimanja diuretika, povećanjem volumena ili povećanim unosom soli prije početka liječenja niskim dozama perindoprila, koje se potom povećavaju.

Kod arterijske hipertenzije, kada je prethodno liječenje diuretikom moglo uzrokovati nedostatak soli i/ili volumena, mora se prestati uzimati diuretik prije početka liječenja ACE inhibitorom, nakon čega se diuretik koji ne šteti kalij može ponovno uzimati ili se liječenje ACE inhibitorom mora započeti nižom dozom koja se postupno povećava.

Kod zatajenja srca liječenog diuretikom, liječenje ACE inhibitorom treba početi s vrlo niskim dozama, po mogućnosti nakon smanjenja doze diuretika koji ne šteti kalij.

U svim slučajevima, bubrežna funkcija (razina kreatinina) mora se pratiti tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ACE inhibitorom.

Diuretici koji štede kalij (eplerenon, spironolakton):

S eplerenonom ili spironolaktonom pri dozama od 12,5 mg do 50 mg na dan te s niskim dozama ACE inhibitora:

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

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

Pažljivo praćenje kalijemije i kreatinemije preporuča se u prvom mjesecu liječenja jednom tjedno, a nakon toga jednom mjesečno.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) uključujući acetilsalicilnu 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. Istodobna 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 u 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

Istodobna primjena ovih lijekova može povećati hipotenzivne učinke perindoprila. Istodobna primjena s nitroglicerinom i drugim nitratima, ili ostalim vazodilatatorima, može dodatno sniziti krvni tlak.

Triciklički antidepressivi/antipsihotici/anestetiци

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

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivne učinke ACE inhibitora.

Soli zlata

Nitroidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica uz osjećaj vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju) rijetko su zabilježene pri istodobnoj parenteralnoj primjeni soli zlata (natrij aurotiomalat) i ACE inhibitora, uključujući 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 perindoprilom 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 perindoprila tijekom dojenja, primjena perindoprila se ne preporučuje za vrijeme 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

Perindopril ne utječe izravno na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Individualne reakcije zbog sniženja krvnog tlaka mogu se javiti kod nekih bolesnika, osobito na početku liječenja ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima. Rezultat toga može biti smanjenje sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka na tržište su:

omaglica, glavobolja, parestezije, disgeuzija, poremećaji vida, vrtoglavica, tinitus, hipotenzija, kašalj, dispneja, abdominalna bol, konstipacija, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje, svrbež, osip, grčevi mišića i astenija.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave zabilježene su u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja lijeka na tržište te su razvrstane prema sljedećim učestalostima: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija organskih 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
	Hemolitička anemija u bolesnika s nasljednim nedostatkom G-6PDH (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko
	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*
Psihijatrijski 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 pectoris (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko
	Aritmija	Vrlo rijetko
	Infarkt miokarda, moguće kao posljedica pretjerane hipotenzije u visoko rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija (i učinci koji su povezani s hipotenzijom)	Često
	Vaskulitis	Manje često*
	Navale crvenila	Rijetko*
	Moždani udar, moguće kao posljedica pretjerane hipotenzije u visoko rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko
	Raynaudov fenomen	Nepoznato
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
	Suha usta	Manje često
Pankreatitis	Vrlo rijetko	
Poremećaji jetre i žuči	Hepatitis, citolitički ili 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
	Fotosenzitivne reakcije	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*
	Insuficijencija bubrega	Manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Akutno zatajenje bubrega	Rijetko
	Anurija/oligurija	Rijetko*
	Eretilna disfunkcija	Manje često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Astenija	Često
	Bolovi u prsima	Manje često*
	Malaksalost	Manje često*
	Periferni edemi	Manje često*
	Pireksija	Manje često*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Porast vrijednosti ureje u plazmi	Manje često*
	Porast vrijednosti kreatinina u plazmi	Manje često*
	Porast vrijednosti serumskog bilirubina	Rijetko
	Porast vrijednosti jetrenih enzima	Rijetko
Pretrage	Padovi	Manje često*
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		

* Učestalost izračunata na temelju kliničkih ispitivanja za nuspojave otkrivene iz spontanijh prijava.

Klinička ispitivanja:

Tijekom randomiziranog razdoblja ispitivanja EUROPA prikupljeni su samo podaci o ozbiljnim nuspojavama. Mali broj bolesnika je doživio teške nuspojave: 16 (0,3%) od 6122 bolesnika koji su primali perindopril i 12 (0,2%) od 6107 bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima liječenim perindoprilom hipotenzija je zabilježena u 6 bolesnika, angioedem u 3 bolesnika i iznenadni zastoj rada srca u jednog bolesnika. Veći broj bolesnika prestao je s liječenjem zbog kašlja, hipotenzije ili drugih oblika nepodnošenja lijeka u skupini liječenoj perindoprilom nego u onoj koja je dobivala placebo, 6,0% (n=366) u odnosu na 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 radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav; ACE inhibitori, čisti, ATK oznaka: C09AA04

Mehanizam djelovanja

Perindopril je inhibitor enzima koji katalizira pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II (*Angiotensin Converting Enzyme* - ACE). Konvertirajući enzim ili kinaza je egzopeptidaza koja omogućuje pretvaranje angiotenzina I u vazokonstriktor angiotenzin II, kao i pretvorbu vazodilatatora bradikininu u inaktivni heptapeptid. Inhibicija ACE dovodi do smanjenja količine angiotenzina II u plazmi, što vodi porastu reninske aktivnosti u plazmi (putem inhibicije negativne povratne sprege pri otpuštanju renina) i smanjenom lučenju aldosterona. Budući da ACE inaktivira bradikinin, inhibicija ACE također dovodi do povećane aktivnosti cirkulirajućih i lokalnih kalikrein-kinin sustava (čime se aktivira sustav prostaglandina).

Moguće je da ovaj mehanizam doprinosi učinku ACE inhibitora na snižavanje krvnog tlaka i da je djelomično odgovoran za njihove određene nuspojave (npr. kašalj).

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Hipertenzija

Perindopril je aktivan u svim stupnjevima hipertenzije: blagoj, umjerenoj i teškoj; primijećeno je sniženje i sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u ležećem i u uspravnom položaju.

Perindopril smanjuje periferni krvožilni otpor, dovodeći do sniženja krvnog tlaka. Posljedično, periferni protok krvi raste bez utjecaja na srčani puls.

Protok krvi kroz bubrege u pravilu se pojačava, dok se razina glomerularne filtracije obično ne mijenja.

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

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

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

Perindopril smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke.

Potvrđeno je da u čovjeka perindopril ima vazodilacijska svojstva. On doprinosi elastičnosti velikih arterija i smanjuje omjer debljine medije i lumena malih arterija.

Dodatno liječenje s tiazidnim diureticima dovodi do aditivne sinergije. Kombinacija ACE inhibitora i tiazida također smanjuje rizik od hipokalijemije inducirane diureticima.

Zatajenje srca

Perindopril smanjuje rad srca smanjujući njegovu punjenje („*pre-load*“) i pražnjenje („*after-load*“).

Ispitivanja u bolesnika sa zatajenjem srca pokazala su:

- sniženi tlak punjenja lijeve i desne klijetke,
- smanjeni ukupni periferni krvožilni otpor,
- povećani minutni volumen srca i poboljšani srčani indeks.

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

Bolesnici sa stabilnom koronarnom arterijskom bolesti:

Ispitivanje EUROPA bila je multicentrično, međunarodno, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano, randomizirano kliničko ispitivanje koje je trajalo 4 godine.

Dvanaest tisuća dvije stotine i osamnaest (12 218) bolesnika starijih od 18 godina bili su metodom slučajnog odabira razvrstani u skupinu koja je liječena s 8 mg perindopрила (n=6 110) ili placebom (n=6 108).

Populacija uključena u ispitivanje imala je znakove koronarne arterijske bolesti bez kliničkih znakova zatajenja srca. Sveukupno, 90% bolesnika je ranije preboljelo infarkt miokarda i/ili je bilo podvrgnuto koronarnoj revaskularizaciji. Većina bolesnika primila je ispitivani lijek u sklopu uobičajenog liječenja koje uključuje inhibitore trombocita, lijekove za sniženje razine lipida u krvi i beta-blokatore.

Glavna odrednica djelotvornosti bila je kardiovaskularna smrtnost, nesmrtonosni infarkt miokarda i/ili srčani zastoj s uspješnim oživljavanjem. Liječenje s 8 mg perindopрила dnevno dovelo je do značajnog apsolutnog sniženja primarnog ishoda od 1,9% (relativno sniženje rizika od 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - p<0,001).

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost perindopрила 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 perindopрила 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 perindopрила.

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 uočen povećani rizik od hiperkalijemije, 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 (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, apsorpcija perindoprila je brza i vršna se koncentracija u plazmi postiže unutar jednog sata. Poluvijek eliminacije perindoprila iznosi 1 sat.

Perindopril je prolijek. 27% primijenjene doze perindoprila dolazi u krvotok kao djelatni metabolit perindoprilat. Uz aktivni perindoprilat, iz perindoprila nastaje još pet inaktivnih metabolita. Vršna koncentracija perindoprilata u plazmi postiže se unutar 3 do 4 sata.

Budući da unos hrane smanjuje pretvaranje perindoprila u perindoprilat i time bioraspoloživost, perindopril treba oralno uzimati u obliku jedne dnevne doze natašte.

Dokazana je linearna farmakokinetika perindoprila.

Distribucija

Volumen raspodjele je oko 0,2 l/kg za slobodni perindoprilat. Vežanje perindoprilata na proteine plazme je slabo, oko 20% na konvertazu angiotenzina, ali ovisi o koncentraciji.

Eliminacija

Perindoprilat se izlučuje mokraćom i poluvijek eliminacije slobodne frakcije iznosi oko 17 sati, što rezultira uspostavom dinamičke ravnoteže unutar 4 dana.

Posebna populacija

Eliminacija perindoprilata je sporija u starijih osoba i bolesnika sa zatajenjem srca ili bubrega. U bolesnika sa zatajenjem bubrega savjetuje se prilagodba doze ovisno o stupnju zatajenja (klirens kreatinina).

Dijalizni klirens perindoprilata iznosi 70 mL/min.

Kinetika perindoprila promijenjena je u bolesnika s cirozom: hepatski klirens inicijalne molekule smanjen je za polovinu. Međutim, količina nastalog perindoprilata nije smanjena te prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima kronične toksičnosti pri oralnoj primjeni provedenim na štakorima i majmunima, bubreg je bio ciljni organ s reverzibilnim oštećenjem.

Mutagenost nije zabilježena u *in vitro* ili *in vivo* ispitivanjima.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti (na štakorima, miševima, kunićima i majmunima) nisu pokazala znakove embriotoksičnosti ili teratogenosti. Unatoč tome, pokazano je da inhibitori angiotenzin konvertaze, kao skupina, dovode do neželjenih učinaka u kasnim stadijima razvoja ploda. U glodavaca i kunića ovi učinci dovode do smrti ploda i kongenitalnih poremećaja (bubrežnih oštećenja) te povećane postnatalne smrtnosti. Nije bilo utjecaja na plodnost mužjaka i ženki štakora.

Karcinogenost nije utvrđena u dugotrajnim ispitivanjima provedenim na štakorima i miševima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
natrijev hidrogenkarbonat
škrob (kukuruzni), prethodno geliran
povidon K30
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
makrogol/PEG 3350
talk

Dodatno za doze od 5 mg i 10 mg:

indigo carmine (E132)
brillant blue FCF (E133)
željezov oksid, žuti (E172)
quinoline yellow (E104)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

28 mjeseci
6 mjeseci nakon prvog otvaranja uz čuvanje na temperaturi ispod 25°C

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage i svjetlosti.

Lijek ne zahtjeva posebne temperaturne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 filmom obloženih tableta u bijeloj neprozirnoj PP bočici s bijelim neprozirnim PE zatvaračem i sredstvom za sušenje.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Articel 2,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-203848093
Articel 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-218682062
Articel 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-133283136

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. studeni 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 11. siječnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04. listopada 2023.