

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Perineva Q-Tab 4 mg raspadljive tablete za usta

Perineva Q-Tab 8 mg raspadljive tablete za usta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 4 mg perindopril-tert-butilamina, što odgovara dozi od 3,338 mg perindoprila.

Svaka raspadljiva tableta za usta sadrži 8 mg perindopril-tert-butilamina, što odgovara dozi od 6,676 mg perindoprila.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

	4 mg raspadljive tablete za usta	8 mg raspadljive tablete za usta
aspartam	0,75 mg	1,5 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljiva tableta za usta.

Raspadljive tablete za usta od 4 mg: bijele do gotovo bijele, okrugle (promjera 6 mm), blago bikonveksne tablete ukušenih rubova.

Raspadljive tablete za usta od 8 mg: bijele do gotovo bijele, okrugle (promjera 7,5 mm), blago bikonveksne tablete ukušenih rubova.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Perineva Q-Tab 4 mg i 8mg

Hipertenzija:

Liječenje hipertenzije.

Stabilna koronarna arterijska bolest:

Smanjenje rizika od srčanih zbivanja u bolesnika s anamnezom infarkta miokarda i/ili revaskularizacijom miokarda.

Perineva Q-Tab 4 mg

Zatajivanje srca:

Liječenje simptomatskog zatajivanja srca.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje mora biti prilagođeno bolesniku u skladu s njegovim stanjem (vidjeti dio 4.4.) i odgovorom krvnog tlaka na liječenje.

H A L M E D
17 - 01 - 2022
ODOBRENO

Perineva Q-Tab 4 mg i 8mg

Hipertenzija:

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

Preporučena početna doza iznosi 4 mg jednom dnevno i to ujutro.

U bolesnika sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom (renovaskularnom hipertenzijom, nedostatnim sadržajem soli i/ili smanjenim volumenom, dekompenzacijom srca ili teškom hipertenzijom) može doći do velikog pada krvnog tlaka nakon uzimanja početne doze. U ovih se bolesnika preporučuje početna doza od 2 mg*, a liječenje se mora započeti pod liječničkim nadzorom.

Nakon mjesec dana liječenja dnevna se doza može povećati na 8 mg jednom dnevno.

Simptomatska hipotenzija se može pojaviti nakon započinjanja liječenja perindoprilom. To je vjerojatnije u bolesnika koji se istodobno liječe diureticima.

Zbog toga se u ovih bolesnika preporučuje oprez jer mogu imati smanjeni volumen i/ili koncentraciju soli.

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

U hipertenzivnih bolesnika u kojih se uzimanje diuretika ne može prekinuti, liječenje perindoprilom treba započeti dozom od 2 mg*. Treba nadzirati funkciju bubrega i kalij u serumu. Daljnje doziranje perindoprila treba prilagoditi u skladu s odgovorom krvnog tlaka. Ako je to potrebno, može se nastaviti s diuretskim liječenjem.

U starijih bolesnika liječenje treba početi dozom od 2 mg*, koja se nakon mjesec dana može povećati na 4 mg te potom 8 mg, ako je to potrebno, a ovisno o funkciji bubrega (vidjeti tablicu 1 „Prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega“).

Stabilna koronarna arterijska bolest

Perindopril se mora uvoditi uz dozu od 4 mg jednom dnevno tijekom dva tjedna, potom se doza povećava na 8 mg jednom dnevno, ovisno o funkciji bubrega i uz uvjet da se doza od 4 mg dobro podnosi.

Stariji bolesnici moraju primati 2 mg* jednom dnevno tjedan dana, potom 4 mg jednom dnevno sljedećih dana, prije povećanja doze na 8 mg jednom dnevno, ovisno o funkciji bubrega (vidjeti tablicu 1: „Prilagodba doziranja kod oštećenja funkcije bubrega“). Doza se može povećati samo ako se prethodna doza dobro podnosi.

Perineva Q-Tab 4 mg

Simptomatsko zatajivanje srca

Preporučuje se da se perindopril, općenito pridružen diureticima koji ne štete kalij i/ili digoksinu i/ili beta blokatorima, uvodi uz strogi liječnički nadzor i preporučenu početnu dozu od 2 mg* jednom dnevno uzetu ujutro. Ova se doza, ako se podnosi, može povećavati nakon najmanje 2 tjedna na 4 mg jednom dnevno.

Prilagođavanje doze mora se temeljiti na stanju bolesnika i kliničkom odgovoru.

U bolesnika s teškim zatajivanjem srca i u drugih visokorizičnih bolesnika (bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega i sklonošću poremećaju elektrolita, bolesnici koji se istodobno liječe diureticima i/ili vazodilatacijskim lijekovima) liječenje treba započeti pod pažljivim liječničkim nadzorom (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnici s velikim rizikom od simptomatske hipotenzije, primjerice bolesnici s deplecijom soli sa ili bez hiponatrijemije, bolesnici s hipovolemijom ili bolesnici koji su intenzivno liječeni diureticima, ako je to moguće, moraju korigirati ova stanja prije liječenja perindoprilom. Krvni tlak, funkcija bubrega i kalij u serumu moraju se pažljivo nadzirati prije i tijekom liječenja perindoprilom (vidjeti dio 4.4.).

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici s oslabljenom funkcijom bubrega

Doziranje u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega mora se temeljiti na klirensu kreatinina u skladu s Tablicom 1:

Tablica 1: Prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega

Klirens kreatinina (ml/min)	Preporučena doza
$KL_{KR} \geq 60$	4 mg/dan
$30 < KL_{KR} < 60$	2 mg*/dan
$15 < KL_{KR} < 30$	2 mg*/svaki drugi dan
$KL_{KR} < 15$ (bolesnici na hemodijalizi)	2 mg* na dan dijalize**

* Ovaj lijek nije dostupan u jačini od 2 mg. Mora se upotrebljavati alternativna formulacija perindoprila od 2 mg, primjerice tablete.

** Klirens perindoprilata dijalizom iznosi 70 ml/min. Bolesnici koji se podvrgavaju hemodijalizi, moraju dozu uzeti nakon hemodijalize.

Bolesnici s oslabljenom funkcijom jetre

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

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost primjene perindoprila u djece i adolescenata (mlađih od 18 godina) nije utvrđena. Zbog toga se primjena u djece i adolescenata ne preporučuje.

Način primjene

Perineva Q-Tab raspadljive tablete za usta su za primjenu kroz usta. Preporučuje se uzimati lijek Perineva Q-Tab jednom dnevno, ujutro prije obroka.

Perineva Q-Tab raspadljiva tableta za usta mora se staviti u usta na jezik gdje će se brzo rastopiti u slini pa se može lako progutati. Može se uzimati uz tekućinu ili bez nje.

Perineva Q-Tab raspadljive tablete za usta mogu se upotrebljavati kao alternativa Perineva tabletama u bolesnika koji otežano gutaju tablete Perineve (vidjeti dio 5.2.).

4.3. Kontraindikacije

Primjena perindoprila kontraindicirana je kod sljedećih stanja:

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. ili bilo koji drugi ACE inhibitor;
- anamneza angioedema, povezana s 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 s aliskirenom u bolesnika s dijabetesom melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.);
- istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje perindoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitрила/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 pectoris (bez obzira na jačinu), prije nastavka liječenja treba procijeniti omjer koristi i rizika.

Hipotenzija

ACE inhibitori mogu dovesti do pada krvnog tlaka. Simptomatska hipotenzija rijetko se javlja u bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom i vjerojatnija je u bolesnika sa smanjenim volumenom zbog liječenja diureticima, ograničenog unosa soli, dijalize, proljeva, povraćanja ili u bolesnika koji imaju tešku hipertenziju ovisnu o reninu (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.). Simptomatska hipotenzija zabilježena je u bolesnika sa simptomatskim zatajivanjem srca, s ili bez pridruženog zatajivanja bubrega. To je najvjerojatnije u bolesnika s težim stupnjevima zatajivanja srca, koji uzimaju visoke doze diuretika Henleove petlje, imaju hiponatrijemiju ili oštećenje funkcije bubrega. U bolesnika s povećanim rizikom od simptomatske hipotenzije, početak liječenja i prilagođavanje doze moraju se pažljivo nadzirati (vidjeti dijelove 4.2. i 4.8.). To je potrebno i u bolesnika s ishemijskom bolesti srca ili cerebrovaskularnom bolesti u kojih jaki pad krvnog tlaka može dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog inzulta.

Ako dođe do hipotenzije, bolesnik mora leći na leđa i, ako je to potrebno, primiti intravensku infuziju otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%). Prolazna hipotenzija nije kontraindikacija za primjenu daljnjih 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 sustavnog krvnog tlaka. Ovaj učinak je očekivan i obično nije razlog prekida liječenja. Ako hipotenzija postane simptomatska, treba smanjiti dozu ili prekinuti liječenje perindoprilom.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, hipertrofička kardiomiopatija

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

Oslabljena funkcija bubrega

U slučajevima oslabljene funkcije bubrega (klirens kreatinina <60 ml/min), početna doza perindoprila mora se prilagoditi 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 standardne zdravstvene skrbi za ove bolesnike (vidjeti dio 4.8.).

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

U pojedinih bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije koja opskrbljuje jedini funkcionalni bubreg, pri liječenju ACE inhibitorima, zabilježen je porast razine ureje i kreatinina u serumu, obično reverzibilni nakon prekida liječenja. To se može očekivati naročito u bolesnika sa zatajivanjem bubrega. Ako je prisutna i renovaskularna hipertenzija povećan je rizik od teške hipotenzije i zatajenja bubrega. U ovih se bolesnika liječenje mora započeti pod strogim liječničkim nadzorom malim dozama i uz pažljivo titriranje doze. Budući da liječenje diureticima može pridonijeti gore navedenome, tijekom prvih tjedana liječenja perindoprilom treba prekinuti

liječenje diureticima te nadzirati funkciju bubrega.

U pojedinih bolesnika koji nemaju očitu, otprije prisutnu bolest bubrežnih krvnih žila, došlo je do porasta kreatinina i ureje u serumu, obično neznatnog i prolaznog, osobito kada se perindopril davao istodobno s diureticima. Ovo je vjerojatnije u bolesnika s otprije oštećenim bubrežima. Potrebno je razmotriti smanjenje doze i/ili prekid liječenja diuretikom i/ili perindoprilom.

Bolesnici na hemodijalizi

Anafilaktičke reakcije opisane su u bolesnika dijaliziranih visoko protočnim (engl. *high flux*) membranama i istodobno liječenih ACE inhibitorom. Treba razmotriti uporabu drugog tipa dijalizne membrane ili primjenu druge skupine antihipertenzivnih lijekova.

Presadivanje bubrega

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

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, kojeg 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 imati smrtni ishod. Kada su zahvaćeni jezik, glotis ili grkljan i kada prijeti 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 i trajnog povlačenja simptoma.

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

Intestinalni angioedem rijetko je prijavljen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima. Ti bolesnici su osjetili abdominalnu bol (s ili bez mučnine i povraćanja); u pojedinim slučajevima nije bilo prethodnog facijalnog angioedema, a razine C-1 esteraze bile su normalne. Angioedem je dijagnosticiran postupcima koji su uključivali abdominalni CT ili ultrazvuk ili prilikom kirurškog zahvata, a simptomi su se povukli nakon obustave ACE inhibitora. Intestinalni angioedem treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu u bolesnika liječenih ACE inhibitorima koji imaju abdominalnu bol.

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

Istodobna primjena ACE inhibitora s NEP inhibitorima (npr. racekadotrilom), mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja dišnih putova ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5.). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja NEP inhibitorima (npr. racekadotrilom), mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

Anafilaktoidne reakcije tijekom afereze lipoproteina male gustoće (LDL)

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

Anafilaktičke reakcije tijekom desenzibilizacije

Bolesnici koji primaju ACE inhibitore tijekom desenzibilizacije (primjerice s otrovom opnokeilaca

(*Hymenoptera*), tj. osa, pčela, bumbara i nekih mrava) iskusili su anafilaktičke reakcije. U ovih se bolesnika ove reakcije izbjegle privremenim prekidom uzimanja ACE inhibitora, ali ponovo su se pojavile nakon nehotičnog ponovnog izlaganja alergenu.

Zatajivanje jetre

Rijetko su ACE inhibitori povezani sa sindromom koji počinje kolestatskom žuticom i napreduje do fulminantne jetrene nekroze i (ponekad) smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije poznat. U bolesnika koji primaju ACE inhibitore i u kojih se pojavi žutica ili dođe do izraženog porasta jetrenih enzima, treba prekinuti s uzimanjem ACE inhibitora, a bolesnike se mora pažljivo nadzirati (vidjeti dio 4.8.).

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Neutropenija/ agranulocitoza, trombocitopenija i anemija opisani su u bolesnika koji su primali ACE inhibitore. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i bez drugih komplicirajućih čimbenika, neutropenija se rijetko javlja. Perindopril se mora primijeniti s iznimnim oprezom u bolesnika s kolagenskom vaskularnom bolešću, bolesnika liječenih imunosupresivima, bolesnika liječenih alopurinolom ili prokainamidom ili bolesnika s kombinacijom ovih komplicirajućih čimbenika, osobito uz pridruženo 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 bolesnici se upućuju da izvijeste 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 bolesnika crne rase, nego u pripadnika drugih rasa, moguće zbog više prevalencije niske razine renina u pripadnika crne rase s hipertenzijom.

Kašalj

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

Kirurški zahvati/anestezija

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

Hiperkalijemija

ACE inhibitori, uključujući perindopril, mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Bolesnici s rizikom od hiperkalijemije su oni sa zatajenjem bubrega, pogoršanjem renalne funkcije, u starijoj dobi (> 70 godina), nekontroliranim dijabetesom melitusom, interkurentnim događajima, a osobito dehidracijom, akutnom kardijalnom dekompenzacijom i metaboličkom acidozom. Ovaj rizik postoji i u bolesnika koji istodobno uzimaju diuretike koji štede kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren i amilorid), nadomjestke kalija ili nadomjestke soli koji sadrže kalij, ili u bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji su povezani s porastom kalija u serumu (heparin, trimetoprim ili kotrimoksazol također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora). Primjena pripravaka kalija, diuretika koji čuvaju kalij ili nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može uzrokovati značajan porast serumske koncentracije kalija. Hiperkalijemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad smrtonosne aritmije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5.).

Bolesnici s dijabetesom

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

Litij

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

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

Ne preporučuje se kombinacija perindopрила 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 angiotenzinskih II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzinskih II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

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

ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih 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

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

Pomoćne tvari

Aspartam je izvor fenilalanina. Može biti štetan za bolesnike s fenilketonurijom. Ovaj lijek treba koristiti s oprezom u bolesnika s fenilketonurijom.

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Lijekovi koji uzrokuju hiperkalijemiju

Neki lijekovi ili terapijske klase mogu povećati pojavu hiperkalijemije: aliskiren, kalijeve soli, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), heparini, imunosupresivi poput ciklosporina ili takrolimusa, trimetoprima i kotrimoksazola (trimetoprim/sulfametoksazol). Kombinacija ovih lijekova povećava rizik nastanka hiperkalijemije.

Kontraindicirana istodobna primjena (vidjeti dio 4.3.)

Aliskiren

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) ili dijabetesom, povećava se rizik pojave hiperkalijemije, pogoršanja funkcije bubrega i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Izvantjelesno liječenje

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

Sakubitril/valsartan

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer istodobna inhibicija neprilizina i ACE povećava rizik od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom smije započeti tek 36 sati nakon posljednje doze perindoprila. Primjena perindoprila smije se započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Istodobna primjena se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.)

Aliskiren

U bolesnika koji nemaju dijabetes ili oštećenu funkciju bubrega povećava se rizik pojave hiperkalijemije, pogoršanja bubrežne funkcije te kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Istodobna primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora

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

Estramustin

Povećan rizik od nuspojava poput angioneurotskog edema (angioedema).

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

Bolesnici koji istodobno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu biti izloženi povećanom riziku razvoja hiperkalijemije (vidjeti dio 4.4.).

Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren, amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih perindoprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povišiti vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se perindopril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povišuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija perindoprila s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Ciklosporin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Heparin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Litij

Reverzibilni porast koncentracije i toksičnog učinka litija u serumu opisan je tijekom istodobne primjene litija i ACE inhibitora. Primjena litija s perindoprilom ne preporučuje se, ali u slučaju da je istodobno liječenje prijeko potrebno, treba pažljivo nadzirati razinu litija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

Istodobna primjena koja zahtjeva poseban oprez

Antidijabetički lijekovi (inzulin, oralni hipoglikemici)

Epidemiološka ispitivanja upućuju na to da istodobna primjena ACE inhibitora i antidijabetika (inzulin, oralni hipoglikemici) može povećati učinak sniženja glukoze u krvi s rizikom od hipoglikemije. Ova pojava vjerojatnija je tijekom prvih tjedana istodobnog liječenja u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Baklofen

Povećan antihipertenzivni učinak. Treba pratiti vrijednosti krvnog tlaka i, ako je potrebno, prilagoditi doziranje antihipertenziva.

Diuretici koji ne štede kalij

Bolesnici koji primaju diuretike, osobito oni sa deplecijom volumena i/ili soli, mogu iskusiti jako sniženje krvnog tlaka nakon započinjanja liječenja ACE inhibitorom. Vjerojatnost pojave hipotenzivnih učinaka može se smanjiti prekidom liječenja diureticima, povećanjem unosa tekućine i soli prije započinjanja liječenja s malim i progresivnim dozama perindopрила.

Kod arterijske hipertenzije, kada je prethodna terapija diureticima možda uzrokovala depleciju volumena i/ili nedostatak soli, liječenje diuretikom mora se prekinuti prije početka primjene ACE inhibitora te naknadno ponovno uvesti u liječenje. Druga je mogućnost ACE inhibitor uvesti u niskoj dozi i postupno je povećavati.

Kod kongestivnog zatajivanja srca liječenog diureticima, ACE inhibitor mora se uvesti u vrlo niskoj dozi, po mogućnosti nakon smanjenja doze diuretika koji ne štedi kalij.

Diuretici koji štede kalij (eplerenon, spironolakton)

U kombinaciji s eplerenom ili spironolaktonom u dozama između 12,5 mg do 50 mg dnevno te s niskim dozama ACE inhibitora:

U liječenju zatajivanja srca II do IV stupnja (NYHA klasifikacija) s ejekcijskom frakcijom < 40% u bolesnika prethodno liječenih ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, povišen je rizik pojave hiperkalijemije, potencijalno letalne, posebno u slučajevima nepridržavanja preporuka propisivanja ove kombinacije.

Prije uvođenja te kombinacije lijekova treba provjeriti postoji li hiperkalijemija i oštećenje funkcije bubrega.

Pažljivo praćenje kalijemije i kreatinemije preporučuje se u prvom mjesecu liječenja jednom tjedno, a zatim jednom mjesečno.

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

Kod istodobne primjene ACE inhibitora s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. acetilsalicilatnom kiselinom u protuupalnim dozama, COX-2 inhibitorima i neselektivnim NSAIL), može doći do smanjenja antihipertenzivnog učinka. Istodobna primjena ACE inhibitora i NSAIL-a može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući nastanak akutnog zatajenja bubrega te porasta serumskog kalija, osobito u bolesnika s već postojećom slabom funkcijom bubrega. Ovu

kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, osobito u starijih. Bolesnike treba primjereno hidrirati, uz pomno nadziranje funkcije bubrega nakon započinjanja istodobne terapije te periodično tijekom liječenja.

Racekadotril

Poznato je da ACE inhibitori (npr. perindopril) mogu izazvati angioedem. Ovaj se rizik može povećati uz istodobnu primjenu s racekadotrilom (lijek za liječenje akutnog proljeva).

mTOR inhibitori (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Bolesnici koji istodobno uzimaju terapiju mTOR inhibitorima mogu biti izloženi povećanom riziku razvoja angioedema (vidjeti dio 4.4.).

Istodobna primjena koja zahtijeva određeni oprez

Antihipertenzivni lijekovi i vazodilatatori

Istodobna primjena ovih lijekova može povećati hipotenzivni učinak perindoprila. Istodobna primjena s nitroglicerinom i drugim nitratima ili ostalim vazodilatatorima, može još više sniziti krvni tlak.

Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin)

Povišen je rizik pojave angioedema zbog smanjenog djelovanja dipeptidil peptidaze IV putem gliptina, u bolesnika koji su istodobno liječeni ACE inhibitorom.

Triciklički antidepressivi/antipsihotici/anestetiци

Istodobna primjena pojedinih anestetika, tricikličkih antidepressiva i antipsihotika s ACE inhibitorima može dovesti do daljnjeg sniženja krvnog tlaka (vidjeti dio 4.4.).

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora.

Soli zlata

Nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica, mučninu, povraćanje i hipotenziju) rijetko su prijavljivane u bolesnika na terapiji injektabilnim zlatom (natrijev aurotiomalat) i istodobnom terapijom ACE inhibitorom, uključujući perindopril.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena se ACE inhibitora ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.). Primjena je ACE inhibitora kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Epidemiološka ispitivanja teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu donijela jasan zaključak, ali porast rizika se ne može isključiti. Osim u slučaju kada se nastavak liječenja ACE inhibitorom smatra neophodnim, u liječenju bolesnica koje planiraju trudnoću treba primijeniti alternativno antihipertenzivno liječenje, koje ima utvrđen profil sigurnosti za primjenu tijekom trudnoće. Kada se ustanovi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti te po potrebi prijeći na liječenje alternativnim lijekom.

Poznato je da izloženost ACE inhibitoru tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporeno okoštavanje lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3.). Ako je došlo od izloženosti ACE inhibitoru od drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i kostiju lubanje fetusa.

Djeca majki koje su tijekom trudnoće uzimale ACE inhibitore moraju se pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojave hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Dojenje

S obzirom na nedostupnost informacija o primjeni perindopрила za vrijeme dojenja, perindopril se tijekom dojenja ne preporučuje, a prednost treba dati alternativnim terapijama s bolje utvrđenim profilom sigurnosti za vrijeme dojenja, osobito ako se radi o novorođenčetu ili prijevremeno rođenom djetetu.

Plodnost

Nije zabilježen učinak na reproduktivna svojstva ili plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Perindopril ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Omaglica ili umor mogu se javiti u pojedinim bolesnika, osobito na početku liječenja ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivnim lijekovima.

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

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil perindopрила u skladu je s profilom sigurnosti ACE inhibitora:

Najčešći štetni događaji zabilježeni u kliničkim ispitivanjima i uočeni kod primjene perindopрила su: omaglica, glavobolja, parestezija, vrtoglavica, poremećaji vida, tinitus, hipotenzija, kašalj, dispneja, bol u abdomenu, zatvor, proljev, disgeuzija, dispepsija, mučnina, povraćanje, svrbež, osip, mišićni grčevi i astenija.

Tablični popis nuspojava

Tijekom kliničkih ispitivanja i/ili primjene perindopрила nakon stavljanja u promet uočene su sljedeće nuspojave, rangirane prema sljedećoj učestalosti:

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

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA Klasifikacija po organskom sustavu	Nuspojave	Učestalost
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Eozinofilija	Manje često*
	Agranulocitoza ili pancitopenija	Vrlo rijetko
	Smanjena razina hemoglobina i smanjena razina hematokrita	Vrlo rijetko
	Leukopenija/neutropenija	Vrlo rijetko
	Hemolitička anemija u bolesnika s kongenitalnim deficitom G-6PDH (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko
	Trombocitopenija	Vrlo rijetko
<i>Endokrini poremećaji</i>	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	Rijetko
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Hipoglikemija (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)	Manje često*
	Hiperkalijemija, reverzibilna nakon prekida primjene lijeka (vidjeti dio 4.4.)	Manje često*
	Hiponatrijemija	Manje često*
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Poremećaji raspoloženja	Manje često
	Poremećaj spavanja	Manje često
	Depresija	Manje često
<i>Poremećaji živčanog</i>	Omaglica	Često

H A L M E D
17 - 01 - 2022
ODOBRENO

MedDRA Klasifikacija po organskom sustavu	Nuspojave	Učestalost
<i>sustava</i>	Glavobolja	Često
	Parestezija	Često
	Vrtoglavica	Česte
	Somnolencija	Manje često*
	Sinkopa	Manje često*
	Konfuzija	Vrlo rijetko
<i>Poremećaji oka</i>	Poremećaji vida	Često
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Tinitus	Često
<i>Srčani poremećaji</i>	Palpitacije	Manje često*
	Tahikardija	Manje često*
	Angina pectoris (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko
	Aritmija	Vrlo rijetko
	Infarkt miokarda, moguće uslijed prekomjerne hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Hipotenzija (i učinci povezani s hipotenzijom)	Često
	Vaskulitis	Manje često*
	Navale crvenila	Rijetko
	Moždani udar, moguće uslijed prekomjerne hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko
	Raynaudov fenomen	Nepoznato
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	Kašalj	Često
	Dispneja	Često
	Bronhospazam	Manje često
	Eozinofilna pneumonija	Vrlo rijetko
	Rinitis	Vrlo rijetko
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Bol u abdomenu	Često
	Konstipacija	Često
	Diareja	Često
	Disgeuzija	Često
	Dispepsija	Često
	Mučnina	Često
	Povraćanje	Često
	Suha usta	Manje često
	Pankreatitis	Vrlo rijetko
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Citolitički ili kolestatski hepatitis (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Svrbež	Često
	Osip	Često
	Urtikarija (vidjeti dio 4.4.)	Manje često
	Angioedem lica, udova, usana, sluznica, jezika, glotisa i/ili grkljana (vidjeti dio 4.4.)	Manje često
	Reakcije fotoosjetljivosti	Manje često*
	Pemfigoid	Manje često*
	Hiperhidroza	Manje često
	Pogoršanje psorijaze	Rijetko
Multiformni eritem	Vrlo rijetko	

MedDRA Klasifikacija po organskom sustavu	Nuspojave	Učestalost
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Mišićni grčevi	Često
	Artralgija	Manje često*
	Mialgija	Manje često*
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	Insuficijencija bubrega	Manje često
	Akutno zatajenje bubrega	Rijetko
	Anurija/oligurija	Rijetko
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	Eretilna disfunkcija	Manje često
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Astenija	Često
	Bol u prsima	Manje često*
	Malaksalost	Manje često*
	Periferni edem	Manje često*
	Pireksija	Manje često*
<i>Pretrage</i>	Povećana razina ureje u krvi	Manje često*
	Povećana razina kreatinina u krvi	Manje često*
	Povećana razina bilirubina u krvi	Rijetko
	Povećana razina jetrenih enzima	Rijetko
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	Padovi	Manje često*

* Učestalost je izračunata iz kliničkih ispitivanja za štetne događaje utvrđene iz spontane prijave.

Klinička ispitivanja

Tijekom randomiziranog razdoblja ispitivanja EUROPA prikupljeni su samo podaci o teškim 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 nepodnošljivosti lijeka u skupini liječenoj perindoprilom nego u onoj liječenoj 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Podaci o predoziranju u ljudi su ograničeni. Simptomi povezani s predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključivati hipotenziju, cirkulacijski šok, poremećaj elektrolita, zatajenje bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, omaglice, anksioznost i kašalj. Preporučeno liječenje predoziranja sastoji se od intravenske infuzije fiziološke otopine. Ako dođe do hipotenzije, bolesnika treba staviti u šok položaj. Ako postoji mogućnost, treba razmotriti liječenje infuzijom angiotenzina II i/ili intravenskom primjenom katekolamina. Perindopril se iz sustavne cirkulacije može ukloniti hemodijalizom (vidjeti dio 4.4.). Liječenje elektrostimulatorom srca indicirano je kod bradikardije koja je otporna 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 pretvara angiotenzin I u angiotenzin II (*Angiotensin Converting Enzyme* – ACE). Konvertirajući enzim ili kinaza egzopeptidaza omogućuje pretvaranje angiotenzina I u vazokonstriktor angiotenzin II, kao i razgradnju vazodilatatora bradikinina u inaktivni heptapeptid. Inhibicija ACE dovodi do smanjenja količine angiotenzina II u plazmi, što vodi porastu reninske aktivnosti u plazmi (putem inhibicije negativne povratne sprege pri oslobađanju renina) i smanjenom lučenju aldosterona. Budući da ACE inaktivira bradikinin, inhibicija ACE također dovodi do povećane aktivnosti cirkulirajućih i lokalnih kalikrein-kinin sustava (čime se aktivira sustav prostaglandina). Moguće je da ovaj mehanizam doprinosi učinku ACE inhibitora na snižavanje krvnog tlaka i da je djelomično odgovoran za njihove određene nuspojave (kašalj). Perindopril djeluje preko svog aktivnog metabolita, perindoprilata. Drugi metaboliti ne inhibiraju ACE aktivnost *in vitro*.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Perineva Q-Tab 4 mg i 8mg

Hipertenzija

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

Protok krvi kroz bubrege u pravilu raste, dok se glomerularna filtracija obično ne mijenja.

Antihipertenzivna je aktivnost 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.

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

Perindopril smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke.

U ljudi su potvrđena vazodilatacijska svojstva perindopрила. On poboljšava elastičnost velikih arterija i smanjuje omjer debljine tunice medije i lumena malih arterija.

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

Stabilna koronarna arterijska bolest

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

Dvanaest tisuća dvije stotine i osamnaest (12218) bolesnika starijih od 18 godina bili su metodom slučajnog odabira razvrstani u skupinu koja je liječena s 8 mg perindopрила (n=6110) ili placebom (n=6108).

Populacija uključena u ispitivanje imala je znakove koronarne arterijske bolesti bez kliničkih znakova

zatajivanja srca. Sveukupno, 90% bolesnika je ranije preboljelo infarkt miokarda i/ili je bilo podvrgnuto koronarnoj revaskularizaciji. Većina bolesnika primila je ispitivani lijek u sklopu uobičajenog liječenja koje uključuje inhibitore trombocita, lijekove za sniženje razine lipida u krvi i beta-blokatore.

Glavni kriterij učinkovitosti bio je kompozitorni ishod: kardiovaskularna smrtnost, nesmrtonosni infarkt miokarda i/ili srčani zastoj s uspješnim oživljavanjem. Liječenje s 8 mg perindoprila dnevno dovelo je do značajnog apsolutnog smanjenja primarnog ishoda od 1,9% (smanjenje relativnog 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 smanjenju relativnog rizika od 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] – $p < 0,001$) za primarni ishod u usporedbi s placebom.

Perineva Q-Tab 4 mg

Zatajivanje srca

Perindopril smanjuje srčani rad smanjujući njegovo volumno (engl. *preload*) i tlačno (engl. *afterload*) opterećenje.

Ispitivanja u bolesnika sa zatajivanjem srca pokazala su:

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

U komparativnim ispitivanjima prva primjena početne doze od 2 mg perindoprila bolesnicima s blagim do umjerenim zatajivanjem srca nije bila povezana sa značajnijim sniženjem krvnog tlaka u usporedbi s placebom.

Pedijatrijska populacija

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

U otvorenom ispitivanju nekomparativnog tipa koje je uključilo 62 djece s hipertenzijom u dobi od 2 do 15 godina (glomerularna filtracija > 30 ml/min/1,73 m²) prosječna primljena doza perindoprila bila je 0,07 mg/kg. Doziranje je bilo individualizirano prema profilu ispitanika i odgovoru krvnog 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 (prosjeak trajanja ispitivanja je 44 mjeseca). Sistolički i dijastolički tlak je ostao stabilan od početka ispitivanja do posljednjeg pregleda u ispitanika koji su ranije liječeni antihipertenzivima, a u prethodno neliječenih ispitanika se smanjio.

Na posljednjem pregledu više od 75% djece je imalo sistolički i dijastolički krvni tlak ispod 95.-tog percentila. Sigurnost primjene je bila zadovoljavajuća i u skladu s poznatim sigurnosnim profilom perindoprila.

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

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom 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 rezultati su 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 (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom 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

Perineva Q-Tab raspadljive tablete za usta su bioekvivalentne referentnom lijeku, kao i Perineva Q-Tab tablete, sa sličnom stopom i opsegom apsorpcije te ekvivalentnom ukupnom ekspozicijom djelatne tvari. Perineva Q-Tab raspadljive tablete za usta mogu se upotrebljavati kao alternativa Perineva Q-Tab tabletama.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, apsorpcija perindoprila je brza i vršna se koncentracija postiže nakon jednog sata. Poluvrijeme eliminacije perindoprila iz plazme iznosi 1 sat. Perindopril je prolijek. Oko 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 peroralno uzimati u obliku jedne dnevne doze natašte. Demonstriran je linearan odnos između oralne doze perindoprila i njegove ukupne ekspozicije.

Distribucija

Volumen raspodjele je oko 0,2 l/kg za nevezani perindoprilat. Vežanje perindoprilata na proteine plazme iznosi 20%, uglavnom na angiotenzin konvertazu, ali ovisi o koncentraciji.

Eliminacija

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

Posebna populacija

Eliminacija perindoprilata smanjena je u starijih osoba te u bolesnika sa zatajenjem srca ili bubrega. Kod zatajivanja bubrega savjetuje se prilagodba doze ovisno o stupnju poremećaja (klirens kreatinina). Dijalzični klirens perindoprilata iznosi 70 ml/min. Kinetika perindoprila promijenjena je u bolesnika sa cirozom: hepatski klirens ishodišne molekule smanjen je za polovinu. Međutim, količina nastalog perindoprilata nije smanjena te prilagodba doze nije neophodna (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima kronične oralne toksičnosti provedenih na štakorima i majmunima, bubreg je bio ciljani organ s reverzibilnim oštećenjem.

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

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti (na štakorima, miševima, zečevima 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 štakora i zečeva ovi učinci dovode do smrti ploda i kongenitalnih poremećaja (bubrežnih oštećenja) te povećane perinatalne i postnatalne smrtnosti. Nije bilo utjecaja na plodnost mužjaka niti ženke štakora.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

kalcijev klorid heksahidrat
hipromeloza
celuloza, mikrokristalična
natrijev hidrogenkarbonat
manitol
aspartam
taumatin 10 %
aroma paprene metvice
aroma spearminta
krosprovidon (tip A)
natrijev stearilfumarat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister s jediničnom dozom (OPA/Al/PVC//Al): 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 ili 100 raspadljivih tableta za usta, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

Perineva Q-Tab 4 mg raspadljive tablete za usta: HR-H-594355246
Perineva Q-Tab 8 mg raspadljive tablete za usta: HR-H-279476087

H A L M E D
17 - 01 - 2022
ODOBRENO

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. 05. 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 09.10.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

17. siječnja 2022.

H A L M E D
17 - 01 - 2022
ODOBRENO