SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

RELIKA

2 mg tableta

4 mg tableta

8 mg tableta

*perindopril*

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

*Relika 2 mg tablete*

Jedna tableta sadrži 2 mg perindopril tert-butilamina.

Pomoćne supstance: jedna tableta sadrži 29,665 mg laktoze, bezvodne.

*Relika 4 mg tablete*

Jedna tableta sadrži 4 mg perindopril tert-butilamina.

Pomoćne supstance: jedna tableta sadrži 59,330 mg laktoze, bezvodne.

*Relika 8 mg tablete*

Jedna tableta sadrži 8 mg perindopril tert-butilamina.

Pomoćne supstance: jedna tableta sadrži 118,660 mg laktoze, bezvodne.

Za potpuni sastav pomoćnih supstanci vidite dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

\* tableta

*Relika 2 mg tablete*

Bijele do skoro bijele, okrugle, bikonveksne tablete sa utisnutom oznakom ”D” na jednoj strani i oznakom ”57” na drugoj strani.

*Relika 4 mg tablete*

Bijele do skoro bijele tablete, oblika kapsule, sa utisnutom oznakom ”D” na jednoj strani i oznakama ”5” i ”8” na drugoj strani, razdvojene prelomnom crtom.

*Relika 8 mg tablete*

Bijele do skoro bijele, okrugle, bikonveksne tablete sa utisnutom oznakom ”D” na jednoj strani i oznakama ”5” i ”9” na drugoj strani, razdvojene prelomnom crtom.

Tableta može biti podijeljena u dvije jednake doze.

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1 Terapijske indikacije**

**Hipertenzija**

Terapija hipertenzije.

**Srčana slabost**

Terapija manifestne srčane slabosti.

**Stabilna koronarna arterijska bolest**

Smanjenje rizika od pojave srčanih poremećaja kod pacijenata sa miokardnim infarktom i/ili revaskularizacijom u anamnezi.

**4.2 Doziranje i način primjene**

Doziranje

Doza se određuje individualno za svaki pacijent (pogledati dio 4.4.), u zavisnosti njegovog stanja ili efekta terapije krvnog pritiska.

Hipertenzija

Lijek Relika se može koristiti kao monoterapija ili u kombinaciju sa drugim antihipertenzivima (pogledati dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Preporučena početna doza je 4 mg jednom dnevno i to ujutro. Kod pacijenata sa jako aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteron sistemom (renovaskularna hipertenzija, pri nedostatkom soli i/ili dehidratacija, dekompenzacija srca ili teška hipertenzija) moguća je pojava jakog pada krvnog pritiska primjenom inicijalne doze od 4 mg pa se zato kod ovih pacijenata preporučuje početak terapije sa dozom 2 mg i pod ljekarskim nadzorom.

Nakon jednog mjeseca, ukoliko je potrebno doza se može povećati do 8 mg, jednom dnevno.

Nakon inicijalne doze, naročito kod pacijenata koji uzimaju diuretike i kod dehidriranih pacijenata sa elektrolitnim disbalansom, moguća je pojava simptomatske hipotenzije. Kako ti pacijenti mogu imati manjak volumena (tekućine) i soli treba na njih obratiti posebnu pažnju.

Ukoliko je moguće, 2 do 3 dana prije davanja inicijalne doze perindoprila, treba terapiju sa diureticima prekinuti (pogledati dio 4.4.)

Kod hipertenzivnih pacijenata u kojih se ne može prekinuti terapija diureticima, prva doza lijeka Relika treba da bude 2 mg. Potrebno je pratiti renalnu funkciju i nivo kalijuma u serumu. Dalje doziranje Relike treba prilagoditi u skladu sa odgovorom na terapiju krvnog pritiska. Ako je to potrebno, može se nastaviti liječenjem diureticima.

Kod starijih pacijenata terapija počinje sa 2 mg, a za mjesec dana doza se povećava do 4 mg, a zatim se može povećati do 8 mg ako je potrebno, u zavisnosti od renalne funkcije (pogledati tabelu niže).

Manifestna srčana slabost

Preporučuje se terapiju lijekom Relika početi pod medicinski nadzor i dozom od 2 mg kod pacijenata koji uzimaju i diuretike i/ili digoksin i/ili beta bloker. Nakon dvije sedmice, doza se može povećati do 4 mg jednom dnevno, ako se dobro podnosi. U zavisnosti od kliničkog odgovora, doza se prilagođava svakom pacijentu, individualno.

Kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom i kod drugih pacijenata sa povećanim rizikom (pacijenti sa poremećenom renalnom funkcijom, i tendencijom za elektrolitni disbalas, pacijenti koji istovremeno primaju diuretike i/ili vazodilatatore) terapiju lijekom Relika treba početi pod strogom kontrolom (pogledati dio 4.4.).

Kod pacijenata sa visokim rizikom za razvoj simptomatske hipotenzije (npr. dehidrirani, sa elektrolitnim disbalansom sa ili bez pojave hiponatremije, pacijenti sa hipovolemijom ili pacijenti koji primaju visoke doze diuretika) potrebno je korigovati to stanje prije početka terapije lijekom Relika ukoliko je moguće. Krvni pritisak, renalna funkcija i nivo kalijuma u serumu treba redovno pratiti prije i nakon početak terapije lijekom Relika (pogledati dio 4.4.)

Stabilna koronarna arterijska bolest

Terapija lijekom Relika može početi u dozi 4 mg jednom dnevno u toku dvije sedmice, zatim se doza može povećati do 8 mg jednom dnevno u zavisnosti od bubrežne funkcije i da li se 4 mg doza dobro podnosi.

Kod starijih pacijenata terapija počinje sa 2 mg jednom dnevno prve sedmice, zatim 4 mg jednom dnevno u toku sljedeće sedmice, pa u zavisnosti od renalne funkcije povećava se do 8 mg jednom dnevno (pogledati tabelu 1 – Prilagođavanje doze kod bubrežna oštećenja).

Doza se može povećati samo ukoliko prethodnu nižu dozu pacijent dobro podnosi.

**Posebne populacije**

Prilagođavanje doze kod oštećenje bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem bubrega doza se bazira na klirens kreatinina, kao što je prikazano u tabelu 1.

Tabela 1: Prilagođavanje doze kod renalne insuficijencije

|  |  |
| --- | --- |
| **Kreatinin klirens (ml/min)** | **Preporučena doza** |
| Clcr > 60 | 4 mg dnevno |
| 30< Clcr <60 | 2 mg dnevno |
| 15< Clcr <30 | 2 mg svaki drugi dan |
| Pacijenti na hemodijalizi\* |  |
| Clcr< 15 | 2 mg na dan dijalize |

\*Dijaliza – klirens perindoprila je 70 ml/min. Pacijenti na hemodijalizi lijek treba da uzimaju nakon hemodijalize.

Prilagođavanje doze kod oštećenja jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze u slučaju oštećenja jetre (pogledati dio 4.4. i dio 5.2.).

Pedijatrijska populacija

Bezbjednost i efikasnost peridoprila kod djece i adolescenata ispod 18 godina nije dovoljno utvrđena. Trenutno dostupni podaci su opisani u dijelu 5.1, ali nije moguće dati preporuke o doziranju. Zbog toga, ne preporučuje se primjena lijeka kod djece i kod adolecenata.

Način primjene

Za oralnu primjenu.

Preporučuje se uzimanje lijeka Relika jedan put dnevno, ujutro, prije doručka.

* 1. **Kontraindikacije**
* Preosjetljivost na perindopril, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog lijeka (navedenih u dijelu 6.1.) ili na bilo koji ACE inhibitor.
* Anamneza angioedema povezanog sa prethodnom primjenom ACE inhibitora (pogledajte dio 4.4).
* Hereditarni ili idiopatski angioedem.
* Drugi i treći trimestar trudnoće (pogledati dijelove 4.4. i 4.6.)
* Istovremena upotreba sa sakubitrilom/valsartanom. Relika se ne smije početi davati prije isteka 36 sati od posljednje doze sakubitril/valsartan (pogledati dijelove 4.4 i 4.5);
* Ekstrakorporalni tretman koji dovodi do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama (pogledati dio 4.5);
* Značajna bilateralna stenoza renalne arterije ili stenoza arterije na jedan funkcionalni bubreg (pogledati dio 4.4).
* Istovremena primjena lijeka Relika sa lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod pacijenata sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (pogledati dijelove 4.5 i 5.1).

**4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

Stabilna koronarna bolest

Ukoliko se javi epizoda nestabilne angine pektoris u toku prvog mjeseca terapije perindoprilom, potrebno je preispitati odnos korist-rizik terapije prije nego se produži sa terapijom.

Hipotenzija

ACE inhibuitori mogu izazvati pad krvnog pritiska. Simptomatska hipotenzija rjeđe se javlja kod pacijenata koji imaju nekomplikovanu hipertenziju, a vjerovatnije je da će se javiti kod pacijenata sa hipovolemijom, npr. pacijenti na diuretskoj terapiji, na režimu ishrane sa ograničenim unosom soli, pacijenti na dijalizi, pacijenti sa dijarejom i povraćanjem ili pacijenti sa teškom renin-zavisnom hipertenzijom (pogledati dio 4.5. i dio 4.8.). Kod pacijenata sa manifestnom srčanom slabošću, sa ili bez propratne bubrežne insuficijencije, moguća je pojava simptomatske hipotenzije. Ovo se naročito dešava pacijentima sa težim stepenima srčane slabosti, koji primjenjuju visoke doze diuretika Henleove petlje, imaju hiponatrijemiju ili poremećenu bubrežnu funkciju. Kod pacijenata sa povećanim rizikom za simptomatsku hipotenziju, početak terapije i prilagođavanje doze moraju biti pod nadzorom (pogledati dijelove 4.2 i 4.8). Naročito je važno pratiti pacijente sa ishemičnom bolesti srca i pacijente sa anamnezom cerebrovaskularnog insulta. Kod ovih pacijenata hipotenzija može biti rezultat miokardnog ili cerebrovaskularnog infarkta.

Ukoliko se hipotenzija javi, pacijenta treba staviti u ležeći položaj i po potrebi, dati intravensku infuziju 9 mg/ml (0,9%) rastvor natrijum hlorida. Ovaj tranzitorni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za sljedeće doze, koje se obično daju bez poteškoća kada se krvni pritisak poveća nakon povećanja volumena.

Kod nekih pacijenata sa kongestivnom srčanom slabošću, koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, dopunsko smanjenje pritiska se može javiti nakon primjene lijeka Relika. Ovaj efekat je očekivan i obično nije razlog za prekid terapije. Međutim, ukoliko hipotenzija postane simptomatska, može biti neophodno da se doza smanji ili da se terapija prekine.

Aortna i mitralna stenoza/hipertrofička kardiomiopatija

Kao i drugi ACE inhibitori, lijek Relika treba davati sa naročitom pažnjom pacijentima sa mitralnom stenozom i obstrukcijom levoventrikularnog izlivanja kao aortna stenoza ili hipertrofična kardiomiopatija.

Renalno oštećenje

U slučaju renalne disfunkcije (kreatinin klirens < 60 ml/min), početnu dozu perindoprila treba prilagoditi klirensom kreatinina pacijenta (pogledati dio 4.2), a zatim se doza adaptira prema terapijskom odgovoru pacijenta. Redovna kontrola kalijuma u serumu i kreatinina je potrebna kod ovih pacijenata (pogledati dio 4.8).

Kod pacijenta sa manifestnom srčanom slabošću, hipotenzija nakon početnog uzimanja ACE inhibitora, može da izazove dopunsko oštećenje renalne funkcije. Akutna renalna insuficijencija, obično reverzibilna, je prijavljena u ovo stanje.

Kod nekih pacijenata sa bilateralnom stenozom renalnih arterija ili stenozom renalne arterije pri solitarnom bubregu, liječenih ACE inhibitorima, primjećeno je povećanje nivoa uree i kreatinina u serumu, obično reverzibilno po prekidu terapije. Ovo se naročito odnosi za pacijente sa renalnom insuficijencijom. Ukoliko postoji i renovaskularna hipertenzija, rizik od teške hipotenzije i renalne insuficijencije je povećan. U ovih pacijenata, liječenje treba početi pod strogim medicinskim nadzorom i sa niskim dozama, koji se postepeno titriraju. Zbog toga što diuretici mogu biti dodatni faktor, terapiju sa diureticima treba prekinuti i pratiti renalnu funckiju u prvih sedmica terapije lijekom Relika.

Kod nekih pacijenata sa hipertenzijom, bez renovaskularne bolesti, može se javiti povećanje uree i kreatinina u serumu, obično blago i prolazno, naročito ako se lijek Relika daje istovremeno sa diureticima. Ovo je vjeroratnije da se desi pacijentima sa postojećim renalnim oštećenjem. Smanjenje doze i/ili prekid terapije diuretikom i/ili lijekom Relika može biti potrebno.

Pacijenti na hemodijalizi

Anafilaktoidne reakcije su primjećene kod pacijenata na hemodijalizi sa visokoprotočnim membranama i liječeni zajedno sa ACE inhibitorom. Kod ovih pacijenata neophodno je primijeniti drugi tip dijalizne membrane ili drugu vrstu antihipertenzivnog lijeka.

Transplantacija bubrega

Ne postoji iskustvo upotrebe ovog lijeka kod pacijenata kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Renovaskularna hipertenzija:

Postoji povećan rizik od hipotenzije i renalne insuficijencije kada su pacijenti sa bilateralnom stenozom renalne arterije ili sa stenozom arterije na jednofunkcionalnom bubregu na terapiji sa ACE inhibitorom (pogledati dio 4.3.). Terapija sa diureticima moze biti faktor koji doprinosi tome. Gubitak renalne funkcije se može pojaviti sa čak i sa malim promjenama u serumskom kreatininu čak i kod pacijenata da jednostranom bubrežnom arterijskom stenozom.

Hipersenzitivnost/angioedem

Prijavljeni su slučajevi sa angioedemom lica, usta, mukoznih membrana, jezika, glotisa i laringsa kod pacijenata na terapiji s ACE inhibitorima, uključujući i perindopril (pogledati dio 4.8). Ovo se može desiti u bilo koje vrijeme terapije. U ovakvim slučajevima, upotrebu peridnoprila treba prekinuti i početi adekvatno praćenje pacijenta sve do povlačenje simptoma. Kod pacijenata kod kojih je angioedem na licu i usnama stanje se najčešće poboljšava bez terapije, iako je primjena antihistaminika korisna za olakšanje simptoma.

Angioedem praćen sa laringealnim edemom može biti fatalan. Kod pacijenata sa edemom jezika, glotisa ili laringsa, zbog rizik od obstrukcije dišnih puteva, brzo se aplicira hitna terapija. To obuhvata adrenalin i/ili održavanje prohodnost dišnih puteva. Pacijent treba biti pod strogim medicinskim nadzorom sve do potpuno i održivo povlačenje simptoma.

Kod pacijenata sa istorijom za angioedem koji nije povezan sa upotrebom ACE inhibitora postoji povećan rizik za razvoj angioedema kao posljedica ove terapije (pogledati dio 4.3).

Intestinalni angioedem javlja se rijetko kod pacijenata koji primaju ACE inhibitore. Može biti praćen abdominalnom bolu (sa ili bez gađenja i povraćanja); u određenim slučajevima nije bilo facijalnog angioedema ili povišenje vrijednosti C1-esteraze u anamnezi. Angioedem je bio dijagnosticiran s abdominalnim KT-skeniranjem, ili sa ultrazvukom ili hirurškom intervencijom. Simptomi abdominalnog angioedema povlače se prekidom terapije ACE inhibitorom. Intestinalni angioedem treba biti obuhvaćen u diferencijalnoj dijagnozi kod pacijenata koji primaju ACE inhibitor i imaju abdominalni bol.

Istovremena upotreba ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindikovana zbog povišenog rizika od angioedema (pogledati dio 4.3). Terapija sa sakubitril/valsartanom ne smije se započeti prije isteka od 36 sati od posljednje doze perindoprila. Terapija sa perindoprilom se ne smije započeti prije isteka od 36 sati od posljednje doze sakubitril/valsartana (pogledati dio 4.3 i 4.5)

Istovremena upotreba ACE inhibitora sa racecadotrilom, inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika od angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (pogledati dio 4.5). Treba biti na oprezu kada se počinje sa terapijom racecadotrila, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom kod pacijenata koji vec koriste ACE inhibitore.

Anafilaktoidne reakcije tokom LDL-afereze

Rijetko, kod pacijenata koji primaju ACE inhibitor tokom LDL-afereze sa dekstran sulfatom moguća je pojava anafilaktoidne reakcije opasne po život. Ove reakcije se mogu izbjeći sa privremenim kratkotrajnim prekidom upotrebe ACE inhibitora prije afereze.

Anafilaktičke reakcije tokom desenzibilizacije

Pacijenti koji primaju ACE inhibitore tokom desenzibilizacije (npr. sa *Hymenoptera* otrovom) iskusili su anafilaktičke reakcije. U ovih se pacijenata ove reakcije mogu izbjeći privremenim prekidom uzimanja ACE inhibitora, dok traje desenzibilizacija.

Hepatalna insuficijencija:

Rijetko su ACE inhibitori povezani sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom i napreduje do fulminantne jetrene nekroze i (ponekad) smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije poznat. Kod pacijenata koji primaju ACE inhibitore i kod kojih se pojavi žutica ili dođe do izraženog porasta jetrenih enzima treba prekinuti sa uzimanjem ACE inhibitora te ih se mora pažljivo nadzirati (pogledati dio 4.8).

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija:

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija opisani su u pacijenata koji su primali ACE inhibitore. U pacijenta sa normalnom funkcijom bubrega i bez drugih komplicirajućih faktora, neutropenija se rijetko javlja.

Perindopril se mora primijeniti sa izuzetnim oprezom u pacijentima sa kolagenom vaskularnom bolešću, pacijentima liječenih imunosupresivima, pacijentima liječenih alopurinolom ili prokainamidom, ili pacijentima sa kombinacijom ovih komplicirajućih faktora, osobito uz postojeće oštećenje funkcije bubrega. Neki od ovih pacijenata razviju teške infekcije koje u malom broju slučajeva ne odgovaraju na intenzivno antibiotsko liječenje. Ako se perindopril koristi u ovih pacijenata, savjetuje se povremena kontrola broja bjelih krvnih zrnaca, a pacijenti se upućuju da izvijeste o bilo kojem znaku infekcije, (npr. grlobolja, groznica).

Rasa

ACE inhibitori češće uzrokuju angioedem u crne, nego u drugih rasa. Kao i drugi ACE inhibitori, perindopril može biti manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska u crne, nego u drugih rasa, moguće zbog veće prevalencije niskog nivoa renina u hipotenzivnoj populaciji crne rase.

Kašalj

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

Hiruški zahvati/anestezija

U pacijenata koji su izloženi većem operacijskom zahvatu ili tokom anestezije sa lijekovima koji dovode do hipotenzije, perindopril može blokirati stvaranje angiotenzina II sekundarno po kompenzatornim oslobađanju renina. Liječenje treba prekinuti dan prije operacijskog zahvata. Ako se hipotenzija pojavi i ako se može objasniti ovim mehanizmom tada se može ispraviti povećanjem volumena.

Kalijum u serumu

ACE inhibitori mogu izazvati hiperkalijemiju jer inhibiraju oslobadjanje aldosterona. Posljedica ovoga uobičajeno nije značajna kod pacijenata sa normalnom renalnom funkcijom. Međutim, kod pacijenata sa pogoršanjem renalne funkcije, u starijoj dobi (> 70 godina), dijabetes melitusom, interkurentnim događajima, a osobito dehidratacijom, akutnom kardijalnom dekompenzacijom, metaboličkom acidozom i/ili oni koji uzimaju suplemente kalijuma (uključujući zamjene za so), diuretike koji štede kalijum, heparin, trimetoprim ili kotrimoksazol takođe poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol i naročito antagoniste aldosterona ili blokatore angitenzin receptora, hiperkalijemija se može pojaviti.

Primjena suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum, ili zamjene za so koji sadrže kalijum, osobito kod pacijenata sa oštećenom renalnom funkcijom može dovesti do značajno povišenog nivoa kalijuma u serumu. Hiperkalemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad smrtonosne aritmije.

Diuretici koji štede kalijum i blokatori angiotenzin receptora trebaju da se koriste sa oprezom kod pacijenata koji koriste ACE inhibitore i potrebno je pratiti funkciju bubrega i nivo kalijuma u serumu (pogledati dio 4.5).

Ako se procijeni da je istovremena primjena gore navedenih sredstava odgovarajuća, treba ih primjenjivati s oprezom i uz često nadziranje serumskog kalija (pogledati dio 4.5).

Pacijenti sa dijabetesom

U pacijentima oboljelih od šećerne bolesti liječenih oralnim antidijabetičkim lijekovima ili insulinom, nivo glukoze u krvi mora se pažljivo nadzirati tokom prvog mjeseca liječenja sa ACE inhibitorom (pogledati dio 4.5).

Litijum

Kombinacija litijuma i perindoprila se ne preporučuje (pogledati dio 4.5).

Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma ili suplementi soli koje sadrže kalijum

Uopšteno se ne preporučuje kombinacija perindoprila i diuretika koji štede kalijum, suplementi kalijuma ili suplementi soli koje sadrže kalijum (pogledati dio 4.5).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

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

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

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

Primarni aldosteronizam:

Pacijenti sa primarnim hiperaldosteronizmom generalno neće reagovati na anti-hipertenzivne lijekove koji djeluju kroz inhibiciju renin-angiotenzin sistema. Zbog toga se ne preporučuje korišćenje ovog proizvoda.

Trudnoća

Liječenje ACE inhibitorima ne smije se započeti tokom trudnoće. Osim ako je kontinuirana terapija ACE inhibitorom neophodna, pacijentima 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, i ukoliko je odgovarajuće, započeti s alternativnom terapijom (pogledati dijelove 4.3 i 4.6)

Pomoćne supstance

Lijek Relika sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebalo da uzimaju ovaj lijek.

**4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

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

***Lijekovi koji izazivaju hiperkalemiju***

Neki lijekovi ili klasa lijekova može povećati pojavu hiperkalemije: aliskiren, soli kalijuma, diuretici koji štede kalijum, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin-II receptora, NSAIL, heparini, imunosupresivni lijekovi kao ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim, kotrimoksazol takođe poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol. Kombinacija ovih lijekova povećava rizik od pojavu hiperkalemije.

***Istovremena primjena je kontraindikovana (pogledati dio 4.3):***

Aliskiren:

Kod pacijenata sa dijabetesom ili oštećenjem bubrega povećava rizik od hiperkalemiju, pogoršanja renalne funkcije i povećanje kardiovaskulanog morbiditeta i mortaliteta.

Ekstrakorporalni tretmani:

Ekstrakorporalni tretman koji dovodi do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama kao što je dijaliza ili hemofiltracija sa određenim membranama visokog fluksa (npr. poliakrilonitrilne membrane) i afereze lipoproteina niske gustine sa dekstran sulfatom zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (pogledati dio 4.3). Ako je takav tretman potreban, treba obratiti pažnju na upotrebu različite vrste dijalizne membrane ili drugu klasu antihipertenzivnih sredstava.  
  
Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema:

Istovremena upotreba ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovana, jer ovo povećava rizik od angioedema (pogledati dijelove 4.3 i 4.4).

***Istovremena primjena se ne preporučuje (pogledati dio 4.4):***

Aliskiren:

Kod ostalih pacijenata (ne samo pacijenata sa dijabetesom ili oštećenjem bubrega) rizik od hiperkalemiju, pogoršanja renalne funkcije i povećanje kardiovaskulanog morbiditeta i mortaliteta može biti povećan.

Istovremena terapija ACE inhibitorima i blokatorima angiotenzinskih-receptora:

U literaturi je prijavljeno da kod pacijenata sa utvrđenom bolešću ateroskleroze, insuficijenciju srca, ili dijabetesom sa oštećenjem organa, istovremena terapija ACE inhibitorima i blokatorima angiotenzinskih receptora je povezana sa većom učestalosti hipotenzije, sinkope, hiperkalijemije, i pogoršanje funkcije bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega) u odnosu na korištenje jednog lijeka renin-angiotenzin-aldosteron sistema. Dvostruka blokada (npr. kombinacijom ACE inhibitora s antagonistima receptora angiotenzina II) treba ograničiti na pojedinačno određenim slučajevima sa bliskim praćenjem funkcije bubrega, nivo kalijuma, i krvni pritisak.

Estramustin:

Rizik od povećanje neželjenih efekata kao što su angioneurotski edem (angioedem).

Ko-trimoksazol (trimetoprim / sulfametoksazol):

Pacijenti koji uzimaju istovremeno ko-trimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu imati povećan rizik za hiperkalemiju (pogledati dio 4.4).

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

Iako nivo kalijuma u serumu obično ostane u normalnim granicama, hiperkalemija se može pojaviti kod pacijenata na terapiji sa perindoprilom. Hiperkalemija (potencijalno letalna), može se javiti naročito u sprezi sa oštećenjem bubrega (dodatni hiperkalemični efekti).

Diuretici koji štede kalijum (npr.spironolakton, triamteren ili amilorid), suplementi kalijuma, ili zamjene za so koje sadrže kalijum mogu dovesti do značajnog povećanja nivoa kalijuma u serumu. Sa oprezom treba primjenjivati perindopril zajedno sa drugim lijekovima koji povećavaju nivo kalijuma u serumu kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), jer je poznato da se trimetoprim ponaša kao diuretik koji štedi kalijum kao što je amilorid. Zbog svega navedenog, kombinacija perindoprila sa gore pomenutim lijekovima se ne preporučuje (pogledati dio 4.4). Ukoliko je istovremena primjena kombinacije indikovana, primjena treba da bude uz poseban oprez i sa čestim praćenjem koncentracije kalijuma u serumu.

Za upotrebu spirinolaktona kod srčane slabosti pogledati niže.

Litijum:

Reverzibilni porast koncentracije i toksičnosti litijuma u serumu opisan je tokom istovremene primjene litijuma i ACE inhibitora. Primjena litijuma sa perindoprilom ne preporučuje se, ali u slučaju da je istovremeno liječenje neophodno potrebno, treba pažljivo nadzirati nivo litijuma u serumu (pogledati dio 4.4).

***Istovremena primjena koja zahtjeva poseban oprez:***

Antidijabetički lijekovi (insulin, oralni hipoglikemijski lijekovi):

Epidemiološke studije upućuju na to da istovremena primjena ACE inhibitora i antidijabetičkih lijekova (insulin, oralni hipoglikemijski lijekovi) može povećati efekat sniženja glukoze u krvi sa rizikom od hipoglikemije.

Pojava ovog fenomena vjerovatnija je tokom prvih sedmica istovremenog liječenja u pacijenata sa insuficijencijom bubrega.

Baklofen:

Povećan antihipertenzivni efekat. Potrebno je pratiti krvni pritisak i prilagoditi antihipertenzivnu dozu ako je potrebno.

Diuretici koji ne štede kalijum

Pacijenti koji primaju diuretike, osobito oni koji su hipovolemični ili koji imaju smanjeni unos soli, mogu iskusiti jako sniženje krvnog pritiska nakon započinjanja liječenja ACE inhibitorom. Vjerovatnoća pojave hipotenzivnih efekata može se smanjiti prekidom liječenja diureticima, povećanjem unosa tekućine ili soli prije započinjanja liječenja sa malim i progresivnim dozama perindoprila.

*Kod arterijske hipertenzije*, kada je prethodna terapija diuretikom izazvala hipovolemiju ili smanjeni unos soli, potrebno je prekinuti terapiju diuretikom prije početka ACE inhibitora, u kom slučaju diuretik koji ne štedi kalijum može se ponovo uvesti nakon toga ili terapija ACE inhibitorom mora se pokrenuti sa niskom dozom i progresivno povećavati.

*Kod kongestivne srčane slabosti tretiranu diuretikom*, ACE inhibitora treba pokrenuti na vrlo niskom dozom, po mogućnosti nakon smanjenja doze pridružnog diuretika koji ne štedi kalijum.

U svim slučajevima, funkcija bubrega (nivo kreatinina) mora se pratiti tokom prvih nekoliko nedjelja terapije ACE inhibitorima.

Diuretici koji štede kalijum (eplerenon, spironolakton):

Sa eplerenonom ili spironolaktonom u dozama od 12,5 mg do 50 mg dnevno i sa niskim dozama ACE inhibitora:  
U liječenju insuficijencije srca (NYHA) klase II-IV sa frakcijom izbacivanja <40%, a prethodno tretirana ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, rizik od hiperkalijemije, potencijalno smrtonosna, posebno u slučajevima nepoštovanja preporuka o ovu kombinaciju. Prije početka kombinacije, potrebno je provjeriti odsustvo hiperkalijemije i oštećenje bubrega. Pažljivo praćenje kalemije i kreatininemije se preporučuje u prvom mjesecu tretmana jednom nedjeljno na početku i jednom mjesečno nakon toga.

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL), uključujući aspirin 3 g/dnevno

Kod istovremene primjene ACE-inhibitora sa nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (kao acetilsalicilne kiseline u dozama antiinflamatornog djelovanja, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL) može doći do smanjenja antihipertenzinog efekta. Istovremena primjena ACE-inhibitora i NSAIL može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja renalne funkcije, uključujući mogućnost akutne insuficijencije bubrega, te porasta serumskog kalijuma, osobito kod pacijenata sa već postojećom slabom funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju treba primjenjivati sa oprezom, osobito kod starijih osoba. Pacijente treba adekvatno hidrirati uz pomno nadziranje funkcije bubrega nakon započinjanja istovremene terapije, te periodično nakon toga.

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Istovremena upotreba ACE inhibitora sa racecadotrilom, inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika za nastanak angioedema (pogledati dio 4.4).

Postoji povećan rizik od pojave angioedema, zbog smanjene aktivnosti dipeptidil peptidaze IV (DPP-IV) od strane gliptina, kod pacijenata koji su istovremeno na terapiji sa ACE inhibitorima.

**Ciklosporin**

Hiperkalijemija se može primjetiti tokom istovremene upotrebe ACE inhibitora sa ciklosporinima. Preporučeno je praćenje serumskog kalijuma.

**Heparin**

Hiperkalijemija se može primjetiti tokom istovremene upotrebe ACE inhibitora sa heparinom. Preporučeno je praćenje serumskog kalijuma

***Istovremena primjena koja zahtjeva neki oprez:***

Antihipertenzivni lijekovi i vazodilatatori

Istovremena primjena ovih lijekova može povećati hipotenzivni efekat perindoprila. Istovremena primjena nitroglicerina i drugih nitrata, ili drugih vazodilatatora, može još više sniziti krvni pritisak.

Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetici

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

Simpatomimetici:

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivni efekat ACE inhibitora.

Zlato:

Nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica, mučninu, povraćanje i hipotenziju) su rijetko prijavljivane kod pacijenata na terapiji injektabilnim zlatom (natrijev aurotiomalat) i istovremenom terapijom ACE inhibitorom, ukjučujući perindopril.

**4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

*Trudnoća*

Primjena ACE inhibitora se ne preporučuje tokom prvog tromjesečja trudnoće (pogledati dio 4.4).

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

Epidemiološki dokaz koji se odnosi na rizik od teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tokom prvog tromjesečja trudnoće nije uvjerljiv; dakako, mali porast rizika se ne može isključiti.

Osim u slučaju kada se nastavak liječenja ACE inhibitorom smatra neophodnim, kod liječenja pacijentica koje planiraju trudnoću treba primijeniti alternativno antihipertenzivno liječenje, koje ima utvrđen profil sigurnosti za primjenu tokom trudnoće. Kada se ustanovi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti te uključiti alternativno liječenje, ukoliko je odgovarajuće.

Poznato je da izloženost terapiji ACE inhibitorom tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće inducira fetotoksičnost kod ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporavanje okoštavanja lobanje) i neonatalnu toksičnost (insuficijenciju bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (pogledati dio 5.3). Ako je došlo do izloženosti ACE inhibitoru od drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i kostiju lobanje. Djeca majki, koje su uzimale ACE inhibitore, trebaju se pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojave hipotenzije (pogledati dijelove 4.3. i 4.4).

*Dojenje*

Obzirom na nedostupnost informacija o primjeni perindoprila za vrijeme dojenja, perindopril se tokom dojenja ne preporučuje, te prednost treba dati alternativnim terapijama sa bolje utvrđenim profilom sigurnosti za vrijeme dojenja, osobito ako se radi o novorođenčetu ili prijevremeno rođenom djetetu.

*Plodnost*

Nije bilo nikakvog uticaja na reproduktivne sposobnosti ili fertilnosti.

**4.7 Uticaj na sposobnosti upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Lijek Relika nema direktnog uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama, ali individualne reakcije povezane sa niskim krvnim pritiskom mogu se javiti kod pojedinih pacijenata, osobito na početku liječenja ili u kombinaciji sa drugim antihpertenzivnim lijekovima. Rezultat toga može biti smanjenje sposobnosti upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

**4.8 Neželjena djelovanja**

Sažetak sigurnosnog profila

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

Najčešća neželjena djelovanja prijavljena u kliničkim ispitivanjima i zabilježena sa perindoprilom su: vrtoglavica, glavobolja, parestezije, vertigo, smetnje vida, tinitus, hipotenzija, kašalj, dispneja, bol u trbuhu, konstipacija, proliv, dizguzija, dispepsija, mučnina, povraćanje, svrbež, osip, grčevi u mišićima i astenija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sljedeće neželjene reakcije koje su primjećene tokom kliničkih studija i/ili postmarketinške upotrebe perindoprila su navedene prema učestalosti u sljedećim kategorijama: vrlo često (> 1/10); često (≥1/100 i <1/10); povremeno (≥1/1.000 i <1/100); rijetko (≥1/10.000 i <1/1.000) i vrlo rijetko (<1/10.000); nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Klasifikacija po organskih sistema** | **Neželjena djelovanja** | **Učestalost** |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | eozinofilija | Povremeno\* |
| agranulocitoza ili pancitopenija | Vrlo rijetko |
| smanjenje hemoglobina i hematokrita | Vrlo rijetko |
| leukopenija/neutropenija | Vrlo rijetko |
| hemolitička anemija kod pacijenata sa kongenitalnom deficijencijom G-6PDH (pogledati dio 4.4) | Vrlo rijetko |
| trombocitopenija | Vrlo rijetko |
| Endokrini poremećaji | Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH, eng. syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) | Rijetko |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | hipoglikemija (pogledati dijelove 4.4 i 4.5) | Povremeno\* |
| hiperkalijemija koja je reverzibilna po prekidu uzimanja lijeka (pogledati dio 4.4) | Povremeno\* |
| hiponatremija | Povremeno\* |
| Psihijatrijski poremećaji | poremećaji raspoloženja | Povremeno |
| poremećaji spavanja | Povremeno |
| depresija | Povremeno |
| Poremećaji nervnog sistema | vrtoglavica | Često |
| glavobolja | Često |
| parestezije | Često |
| vertigo | Često |
| pospanost | Povremeno\* |
| sinkopa | Povremeno\* |
| konfuzija | Vrlo rijetko |
| Poremećaji oka | poremećaj vida | Često |
| Poremećaji uha i labirinta | tinitus | Često |
| Srčani poremećaji | palpitacije | Povremeno\* |
| tahikardija | Povremeno\* |
| angina pektoris (pogledati dio 4.4) | Vrlo rijetko |
| aritmija | Vrlo rijetko |
| infarkt miokarda, ponekad sekundarno nakon jake hipotenzije u visokorizičnih pacijenata (pogledati dio 4.4) | Vrlo rijetko |
| Vaskularni poremećaji | hipotenzija (i efekti povezani sa hipotenzijom) | Često |
| vaskulitis | Povremeno\* |
| moždani udar koji može biti posljedica izrazite hipotenzije kod visokorizičnih pacijenata (pogledati dio 4.4). | Vrlo rijetko |
| crvenilo lica | Rijetko |
| Rejnaudov fenomen | Nepoznato |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | kašalj | Često |
| dispneja | Često |
| bronhospazam | Povremeno |
| eozinofilna pneumonija | Vrlo rijetko |
| rinitis | Vrlo rijetko |
| Gastrointestinalni poremećaji | abdominalna bol | Često |
| opstipacija | Često |
| proliv | Često |
| poremećaj osjeta okusa | Često |
| dispepsija | Često |
| mučnina | Često |
| povraćanje | Često |
| suhoća usta | Povremeno |
| pankreatitis | Vrlo rijetko |
| Hepatobilijarni poremećaji | citolitički ili holestatski hepatitis (pogledati dio 4.4) | Vrlo rijetko |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | svrbež | Često |
| osip | Često |
| koprivnjača (pogledati dio 4.4) | Povremeno |
| angioedem lica, ekstremiteti, usana, sluznica, jezika, glotisa i/ili grkljana (pogledati dio 4.4) | Povremeno |
| fotosenzitivne reakcije | Povremeno\* |
| pemfigoid | Povremeno\* |
| pogoršanje psorijaze | Rijetko\* |
| hiperhidroza | Povremeno |
| erithema multiforme | Vrlo rijetko |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva | mišićni grčevi | Često |
| artralgija | Povremeno\* |
| mijalgija | Povremeno\* |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema | insuficijencija bubrega | Povremeno |
| akutna insuficijencija bubrega | Rijetko |
| anurija/oligurija | Rijetko |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki | erektilna disfunkcija | Povremeno |
| Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene | astenija | često |
| bol u grudima | Povremeno\* |
| slabost | Povremeno\* |
| periferni edemi | Povremeno\* |
| pireksija | Povremeno\* |
| Pretrage | porast nivoa ureje u krvi | Povremeno\* |
| porast nivoa kreatinina u krvi | Povremeno\* |
| porast bilirubin u krvi | Rijetko |
| porast hepatalnih enzima | Rijetko |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije | pad | Povremeno\* |

*\* Učestalost izračunata iz kliničkih ispitivanja za neželjene događaje izspontanih izvještaja*

Klinička ispitivanja

Tokom randimizacionim periodom u studiji EUROPA prikupljeni su samo podaci o pojavi teških neželjenih djelovanja. Mali broj pacijenata je iskusio teška neželjena djelovanja: 16 (0,3%) od 6.122 pacijenata koji su primali perindopril i 12 (0,2%) od 6.107 pacijenata koji su primali placebo. Među pacijentima liječenim perindoprilom hipotenzija je primjećena u 6 pacijenta, angioedem u 3 pacijenta i iznenadni zastoj rada srca u 1 pacijent. Veći broj pacijenta prestao je sa liječenjem zbog kašlja, hipotenzije ili drugih oblika nepodnošljivosti lijeka u skupini liječenoj perindoprilom nego u onoj liječenoj placebom, 6,0% (n=366) u odnosu na 2,1% (n=129).

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

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

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

* posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
* posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

**4.9 Predoziranje**

Dostupni podaci o predoziranju kod ljudi su limirani. Simptomi povezani sa predoziranjem ACE inhibitorima uključuju hipotenziju, cirkulacijski šok, poremećaj elektrolita, insuficijencija bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitatcije, bradikardiju, omaglice, anksioznost i kašalj.

Preporučeno liječenje predoziranja sastoji se od intravenske infuzije 9 mg/ml (0,9%) rastvora natrijum hlorida. Ako dođe do hipotenzije, pacijenta treba staviti u šok položaj. Ako postoji mogućnost, treba razmotriti liječenje infuzijom angiotenzina II i/ili intravenoznom primjenom kateholamina. Perindopril se iz sistema cirkulacije može ukloniti hemodijalizom (pogledati 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. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

**5.1 Farmakodinamičke karakteristike**

Farmako-terapeutska grupa: ACE inhibitori, čisti,

ATC kod: C09AA04

Mehanizam djelovanja

Perindopril je inhibitor enzima koji pretvara angiotenzin 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 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 sa otpuštanjem renina) i smanjenom sekrecijom aldosterona. Budući da ACE inaktivira bradikinin, inhibicija enzima ACE takođe dovodi do povećane aktivnosti cirkulirajućih i lokalnih kalikrein-kinin sistema (čime se aktivira sistem prostaglandina). Moguće je da ovaj mehanizam doprinosi dejstvu ACE inhibitora na snižavanje krvnog pritiska i da je djelomično odgovoran za njihova određena neželjena djelovanja (kašalj).

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

Klinička efikasnost i bezbjednost

*Hipertenzija*

Perindopril je aktivan u svim stupnjevima hipertenzije: blagoj, umjerenoj, teškoj; primjećeno je sniženje i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u položaju na leđima i u uspravnom položaju. Perindopril smanjuje periferni vaskularni otpor, dovodeći do sniženja krvnog pritiska. Posljedično, periferni protok krvi raste bez efekta na srčani puls.

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

Antihipertenzivna aktivnost je najveća između 4 i 6 sati nakon jedne doze i održava se najmanje 24 sata; prolazni efekti su oko 87% do 100% od maksimalnog efekta.

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

Prekid liječenja ne dovodi do rebound efekta.

Perindopril smanjuje hipertrofiju lijeve komore.

Potvrđeno je da kod muškaraca perindopril ima vazodilatacijska svojstva. On poboljšava elastičnost velikih arterija i smanjuje medij: omjer lumena malih arterija.

Dodatno liječenje sa tiazidnim diureticima dovodi do aditivne sinergije. Kombinacija ACE inhibitora i tiazida takođe smanjuje rizik od hipokalemije inducirane diureticima.

*Srčana slabost*

Perindopril smanjuje srčani rad smanjujući njegovo *pre-* i *after-load* opterećenje.

Studije kod pacijenata sa srčanom slabošću pokazale su:

1. sniženi pritisak punjenja lijeve i desne komore,
2. smanjeni ukupni periferni vaskularni otpor,
3. povećan srčani izbačaj i poboljšan srčani indeks.

U komparativnim studijama prva primjena početne doze od 2 mg perindoprila pacijentima sa blagom do umjerenom srčanom slabošću nije bila povezana sa značajnijim sniženjem krvnog pritiska u usporedbi sa placebom.

*Pacijenti sa stabilnom koronarnom bolesti:*

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

Dvanaest hiljada dvije stotine i osamnaest (12.218) pacijenta starijih od 18 godina bili su metodom randomizacije razvrstani u grupu koja je liječena sa 8 mg perindopril tert-butilamina (n=6.110) ili placebom (n=6.108).

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

Glavna odrednica efikasnosti (primarni ishod ispitivanja) bila je kardiovaskularna smrtnost, nesmrtonosni infarkt miokarda i/ili srčani zastoj sa uspješnim oživljavanjem. Liječenje sa 8 mg perindopril ter-butilamina 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).

Kod pacijenata sa anamnezom infarkta miokarda i/ili revaskularizacijom zabilježeno je apsolutno sniženje od 2,2% što odgovara relativnom sniženju rizika od 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] – p<0,001) za primarni ishod u usporedbi sa placebom.

Pedijatrijska upotreba:

Bezbjednost i efikasnost perindoprila kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđeni.  
Otvorena, ne-komparativna klinička studija obuhvatila je 62 hipertenzivne djece uzrasta od 2-15 godina sa glomerularnom filtracijom> 30 ml/min/1,73 m2, i pacijenti su primali prosječnu dozu perindoprila 0,07 mg/kg. Doza je individualizirana prema profilu pacijenta i odgovor krvnog pritiska do maksimalne doze od 0,135 mg/kg/dan.

Pedeset i devet pacijenata završio je period od tri mjeseca, a 36 pacijenata završilo je produženje perioda studije, odnosno bili su praćeni najmanje 24 mjeseca (srednje trajanje studija: 44 mjeseci).  
Sistolni i dijastolni krvni pritisak ostao je stabilan od uključivanja do posljednje procjene kod pacijenata prethodno tretiranih sa drugim antihipertenzivnim tretmanima, a smanjen kod pacijenata koji nisu tretirani sa drugim antihipertenzivnim tretmanima.

Više od 75% djece imala je sistolni i dijastolni krvni pritisak ispod 95 procenata od posljednje procjene.  
Bezbjednost je bila u skladu sa poznatim bezbjednosnim profilom perindoprila.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS), podaci iz kliničkih ispitivanja:

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 sa blokatorom angiotenzin II receptora.

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

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi sa monoterapijom. 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 kod pacijenata sa 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 kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i hroničnom 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 grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

**5.2 Farmakokinetičke karakteristike**

*Apsorpcija*

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

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

*Raspodjela*

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

Dokazan je linearan odnos između doze perindoprila i njegove prisutnosti u plazmi.

*Biotransformacija*

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

*Izlučivanje*

Perindoprilat se izlučuje mokraćom i terminalno poluvrijeme nevezane frakcije iznosi oko 17 sati, što rezultira ravnotežnim stanjem (steady-state) unutar 4 dana.

Posebne populacije

Izlučivanje perindoprilata smanjeno je kod starijih osoba i kod pacijenata sa srčanom slabosti ili insuficijencijom bubrega. Kod insuficijencije bubrega savjetuje se prilagođavanje doze zavisno o stepenu poremećaja (klirens kreatinina).

Dijalizni klirens perindoprilata iznosi 70 ml/min.

Kinetika perindoprila promjenjena je kod pacijenata sa cirozom: hepatički klirens ishodišne molekule smanjenje za polovinu. Međutim, količina nastalog perindoprilata nije smanjena, i prilagođavanje doze nije neophodna (pogledati dijelove 4.2 i 4.4).

**5.3 Neklinički podaci o bezbjednosti primjene**

U studijama hronične oralne toksičnosti provedenih na pacovima i majmunima, bubreg je bio ciljni organ sa reverzibilnim oštećenjem.

Mutagenost nije primjećena u *in vitro* ili *in vivo* studijama.

Studije reproduktivne toksičnosti (na pacovima, miševima, zečevima i majmunima) nisu pokazale znakove embriotoksičnosti ili teratogenosti. Usprkos tome, pokazano je da inhibitori angiotenzin konvertaze, kao klasa, dovode do neželjenih efekata u kasnim stadijima razvoja ploda, kod glodara i zečeva ovi efekti dovode do smrti i kongenitalnih efekta ploda: zabilježena su bubrežna oštećenja i peri i postnatalni mortalitet. Fertilnost nije bila poremećena ni kod muških ni kod ženskih pacova.

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

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1 Popis pomoćnih supstanci**

Laktoza, bezvodna

Silicijum-dioksid, hidrofobni, koloidni, bezvodni

Celuloza, mikrokristalna

Magnezijum-stearat.

**6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

**6.3 Rok trajanja**

Tri (3) godine.

**6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek treba čuvati na temperaturi do 25°C.

Lijek treba čuvati u originalnom pakovanju, blistere čuvati u laminantnoj kesici da bi se zaštitili od vlage. Lijek upotrijebiti u roku 60 dana od otvaranja kesice.

Pakovanje sadrži desekant (sredstvo za upijanje vlage), koje se ne smije gutati!

**6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara**

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVdC/Al blister. Svaki blister sadrži 10 tableta. Blisteri su spakovani u troslojnoj plastificiranoj kesici zajedno sa silika gel kesicom.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 1 kesicu sa 3 blistera (30 tableta), uz priloženo Uputstvo za pacijenta.

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

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišten lijek ili ambalažu odlagati prema lokalnim propisima za odlaganje farmaceutskog otpada.

**6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

**7. PROIZVOĐAČ**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

ALKALOID d.o.o. Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Tableta 30 x 2 mg: 04-07.3-2-7963/16 od 14.03.2017.

Tableta 30 x 4 mg: 04-07.3-2-7962/16 od 14.03.2017.

Tableta 30 x 8 mg: 04-07.3-2-7964/16 od 14.03.2017.

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Septembar, 2022.