

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

PËRMBLEDHJA E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Prenessa® 2 mg tableta

Prenessa® 4 mg tableta

Prenessa® 8 mg tableta

2. PËRBËRJA KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE

Prenessa 2 mg tableta

1 tabletë përmban 2 mg perindopril tert-butilamin, që është ekuivalent me 1,669 mg perindopril.

Prenessa 4 mg tableta

1 tabletë përmban 4 mg perindopril tert-butilamin, që është ekuivalent me 3,338 mg perindopril.

Prenessa 8 mg tableta

1 tabletë përmban 8 mg perindopril tert-butilamin, që është ekuivalent me 6,676 mg perindopril.

Eksipientët me efekt të njohur:

Prenessa 2 mg tableta

1 tabletë përmban 30,2 mg laktozë (në formë të monohidrat laktozës).

Prenessa 4 mg tableta

1 tabletë përmban 60,4 mg laktozë (në formë të monohidrat laktozës).

Prenessa 8 mg tableta

1 tabletë përmban 120,8 mg laktozë (në formë të monohidrat laktozës).

Për një listë të të gjithë eksipientëve, shiqoni seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACUETIKE

Tableta

Tabletat prej 2 mg janë të bardha deri gati të bardha, të rrumbullakëta dhe lehtë bikonvekse me skaje të pjerrëta.

Tabletat prej 4 mg janë të bardha deri gati të bardha, ovale, lehtë bikonvekse dhe të shtypura në njërën anë me skaje të pjerrëta. Tableta mund të ndahet në doza të barabarta.

Tabletat prej 8 mg janë të bardha deri gati të bardha, të rrumbullakëta, lehtë bikonvekse dhe të shtypura në njërën anë, me skaje të pjerrëta. Linja ndarëse shërben vetëm për të ndarë tabletën për shkak të gjëllitjes më të lehtë dhe jo për ta ndarë në dy doza të barabarta.

4. VEÇORITË KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Hipertension

Trajtimi i hipertensionit.

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Insuficijencë e zemrës

Trajtimi simptomatik i insuficijencës së zemrës.

Sulm

Në kombinim me indapamid për parandalimin e përsëritjes së sulmit te pacientët me një histori të sëmundjeve cerebrovaskulare.

Sëmundje stabile e arterieve koronare

Ulje e rrezikut të ngjarjeve kardiale te pacientët me një histori të infarktit të miokardit dhe / ose revaskularizim.

4.2 Mënyra dhe metoda e administrimit

Dozimi

Doza duhet të jetë e individualizuar në bazë të profilin të pacientit (shihni seksionin 4.4) dhe përgjigjen e tensionit të gjakut.

Hipertensioni

Perindopril mund të përdoret në monoterapi ose në kombinim me barna të tjera antihipertensive (shih seksionet 4.3, 4.4, 4.5 dhe 5.1).

Doza e rekomanduar fillestare është 4 mg një herë në ditë, në mëngjes.

Pacientët me një sistem aktiv të fort reninë-angiotenzinë-aldosteron (p.sh. në hipertension renovaskular, humbje të lëngjeve dhe / ose kripës, dekomensim kardial apo hipertension i rëndë) mund të përjetojnë një rënie të madhe të tensionit të gjakut në fillim të trajtimit. Një dozë fillestare prej 2 mg rekomandohet te pacientë të tillë dhe fillimi i trajtimit duhet të mbahet nën mbikëqyrje mjekësore.

Pas një muaji të trajtimit, doza mund të rritet në 8 mg një herë në ditë.

Marrja e inhibitorëve të konvertimit të enzimës angiotenzinë te pacientë që janë duke marrë një diuretik mund të shkaktojë hipotension simptomatik. Rekomandohet kujdes te këta pacientë pasi që mund të vie deri te humbja e lëngjeve dhe / ose kripës. Prandaj, rekomandohet që diuretiku të ndërpritet 2 deri në 3 ditë para fillimit të terapisë me perindopril (shih seksionin 4.4).

Te pacientët hipertenziv te të cilët nuk do të mund të ndërpritet diuretiku para fillimit të terapisë, doza fillestare është 2 mg një herë në ditë. Funkzioni i veshkave dhe kaliumi në serum duhet të monitorohet. Doza pasuese e perindoprilit duhet të përshtatet sipas nivelit të tensionit të gjakut. Nëse është e nevojshme trajtimi me diuretik mund të vazhdohet.

Te pacientët e moshuar, trajtimi duhet të iniciohet në një dozë prej 2 mg. Pas një muaji, kjo mund të rritet në 4 mg dhe, nëse është e nevojshme, në 8 mg një herë në ditë. Dozimi te pacientët e moshuar duhet të bazohet në funksionin e tyre renal (shih tabelën më poshtë).

Insuficienca simptomatike e zemrës

Rekomandohet që perindopril i kombinuar me diuretik që kursejnë kaliumin dhe / ose digoksin dhe / ose një beta bllokatorë, të jetë nën vëzhgimin e mjekut me dozën fillestare të rekomanduar 2 mg në mëngjes. Kjo dozë mund të rritet me rritje prej 2 mg në intervale prej jo më pak se 2 javë në 4 mg një herë në ditë nëse tolerohet. Dozimi i perindoprilit duhet të përshtatet sipas nivelit të tensionit të gjakut të pacientit.

Në insuficijencën e rëndë të zemrës dhe te pacientët e tjerë që konsiderohen të jenë në rrezik të lartë (pacientët me funksion të dëmtuar të veshkave dhe një tendencë që të kenë çrregullime të elektrolitëve, pacientët që marrin trajtim të njëkohshëm me diuretik dhe / ose trajtim me vazodilatatorë), trajtimi duhet të fillojë nën mbikëqyrje të kujdesshme (shih seksionin 4.4).

Pacientët në rrezik të lartë të hipotensionit simptomatik p.sh. pacientët me humbje të kripës me ose pa hiponatremi, pacientët me hipovolemi ose pacientët të cilët kanë marrë terapi të fuqishme me diuretik

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

duhet të korigjojnë këto gjendje, nëse është e mundur, para se të fillojë trajtimi me Prenessa. Tensioni i gjakut, funksioni i veshkave dhe kaliumi në serum duhet të monitorohet nga afër, si para dhe gjatë trajtimit me perindopril (shih seksionin 4.4).

Parandalimi i përsëritjes së sulmit

Doza fillestare ditore e perindoprilit për pacientët me një anamnezë të sëmundjeve cerebrovaskulare është 2 mg. Pas dy javësh, doza duhet të rritet në 4 mg në ditë dhe administrohet edhe për dy javë para se të merret indapamidi.

Trajtimi mund të iniciohet në çdo kohë, nga dy javë deri disa vjet pas sulmit të parë.

Sëmundje e qëndrueshme e arteries koronare:

Perindopril duhet të merret në një dozë prej 4 mg njëherë ditë për dy javë, pastaj të rritet në 8 mg një herë në ditë, në varësi të funksionit renal dhe me kusht që doza 4 mg të jetë toleruar mirë.

Pacientët e moshuar duhet të marrin 2 mg një herë në ditë për një javë, pastaj 4 mg një herë në ditë javën e ardhshme, para se të rritet doza deri në 8 mg një herë në ditë në varësi të funksionit renal (shih Tabelën 1 "Rregullimi i dozës në dëmtim renal"). Doza duhet të rritet vetëm në qoftë se doza e ulët e mëparshme tolerohet mirë.

Pacientët me dëmtim të veshkave

Te pacientët me dëmtim renal, doza e perindoprilit duhet të rregullohet sipas shkallës së dëmtimit renal. Monitorimi i gjendjes së pacientit zakonisht përfshin edhe matjen e rregullt të nivelt të kaliumit dhe kreatininës në serum.

Table 1: Rregullimi i dozës në dëmtimin renal

Klirensi i kreatininës	Doza e rekomanduar
Klirensi i kreatininës ≥ 60 ml/min (1 ml/s)	4 mg në ditë
Klirensi i kreatininës mes 30 ml/min (0,5 ml/s) dhe 60 ml/min (1 ml/s)	2 mg në ditë
Klirensi i kreatininës mes 15 ml/min (0,25 ml/s) dhe 30 ml/min (0,5 ml/s)	2 mg çdo tjetër ditë
Pacientët me hemodializë (klirensi i kreatininës më pak se 15 ml/min (0,25 ml/s))	2 mg në ditën e dializës

Klirensi i dializës së perindoprilatit është 70 ml / min (1,17 ml/s). Për pacientët në hemodializë, doza duhet të merret pas dializës.

Pacientët me dëmtim të mëlçisë

Nuk është i nevojshëm rregullimi i dozës te pacientët me dëmtim hepatic (shih seksionet 4.4 dhe 5.2).

Përdorimi pediatrik

Siguria dhe efikasiteti i barit Prenessa te fëmijët dhe adoleshentët nën moshën 18 vjeçare nuk është vërtetuar.

Të dhënat e disponueshme aktualisht janë përshkruar në seksionin 5.1, por nuk mund të jepet rekomandim për dozimin.

Prandaj nuk rekomandohet aplikimi te fëmijët dhe adoleshentët.

Metoda e administrimit

Aplikimi oral

Rekomandohet marrja e këtij bari një herë në ditë, në mëngjes para ushqimit.

4.3 Kundërindikimet

Mbindjeshmëria ndaj supstancës aktive, ose ndaj çfarëdo ACE inhibitorë tjetër ose ndaj çfarëdo supstance ndihmëse të dhënë në seksionin 6.1.

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Anamneza e angioedemës pas administrimi të ACE inhibitorëve tjerë (shihni seksionin 4.4).

Angioedema e trashëguar ose idiopatike.

Trimestri i dytë dhe i tretë i shtatzënisë (shih seksionet 4.4 dhe 4.6).

Përdorimi i njëkohshëm i Prenessa me produktet që përmbajnë aliskiren është i kundërlinduar te pacientët me diabet mellitus ose dëmtim renal (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (shih seksionet 4.5 dhe 5.1).

Aplikimi i njëkohshëm me barnat sacubitril/valsartan. Bari Prenessa duhet të merret pas 36 orëve pas marrjes së dozës së fundit të barit sacubitril/valsartan (shihni seksionin 4.4 dhe 4.5);

Trajtimi ekstrakorporal që sjell deri te kontakti i gjakut me sipërfaqet negativisht të elektrizuara (shihni seksionin 4.5).

Stenoza e rëndësishme bilaterale e arteries së veshkave ose stenoza e arteries deri te njëra veshkë funksionale (shihni seksionin 4.4).

4.4 Përkujdesjet gjatë përdorimit

Sëmundje e qëndrueshme të arterie koronare

Nëse ndodh një episod i angina pectoris jostabile (i madh ose jo) gjatë muajit të parë të trajtimit me perindopril, një vlerësim i kujdesshëm i benefitit / rrezikut duhet të kryhet para se të vazhdohet trajtimi.

Hipotension

ACE inhibitorët mund të shkaktojnë një rënie të tensionit të gjakut. Hipotensioni simptomatik pas dozës fillestare është parë rrallë te pacientët me hipertension të pakomplikuar. Kjo ka më shumë gjasa të ndodhë te pacientët të cilët kanë humbje të lëngjeve për shkak të terapisë me diuretik, dietës me kufizim të kripës, dializë, diare ose vjellje (shih seksionet 4.5 dhe 4.8). Hipotensioni simptomatik mund të ndodhë te pacientët me insuficijencë të zemrës, me ose pa insuficijencë renale shoqëruese.

Kjo ndodh më shpesh te pacientët me insuficijencë të rëndë të zemrës që përdorin doza të larta të diuretikëve, pacientët me hiponatremi apo me insuficijencë të veshkave. Këta pacientë duhet të monitorohen në fillim të terapisë dhe gjithashtu kur përshtatet doza e tyre. E njëjta gjë vlen edhe për pacientët me ishemi të zemrës apo sëmundje cerebrovaskulare te të cilët një rënie e madhe e tensionit të gjakut mund të rezultojë në një infarkt miokardi apo aksident cerebrovaskular.

Nëse ndodh hipotensioni, pacienti duhet të vendoset në pozicionin e shtrirë në shpinë dhe, nëse është e nevojshme, të marrë një infuzion intravenoz prej 0,9% tretësirë klorur natriumi (9mg/ml) për të zgjeruar vëllimin në plazmë. Hipotensioni i rastit nuk është një kundërlindikacion i trajtimit me perindopril. Pas korigjimit të tensionit të gjakut dhe vëllimit në plazmë, pacientët zakonisht tolerojnë mirë doza të mëtejshme.

Te disa pacientë me insuficijencë të zemrës të cilët kanë tension normal ose të ulët të gjakut, mund të ndodh ulje shtesë e tensionit të gjakut gjatë trajtimit me perindopril. Ky efekt është parashikuar dhe zakonisht nuk është një arsye për të mos vazhduar trajtimin. Nëse hipotensioni bëhet simptomatik, një reduktim i dozës dhe / ose ndërprerja e diuretikut dhe / ose perindoprilit janë të detyrueshme.

Stenoza e aortës ose valvulës mitrale /kardiomiopati hipertrofike

Si me ACE inhibitorët e tjerë, perindopril duhet të jepet me kujdes te pacientët me stenoze të valvulës mitrale dhe ventricular pengim i majtë rrjedhje traktit (stenoze aortës valvulave dhe kardiomiopati hipertrofike).

Dëmtimi renal

Te pacientët me dëmtim të veshkave (klirens të kreatininës më pak se 60 ml/min (1 ml/s)), doza duhet të rregullohet në bazë të klirensit të kreatininës (shih seksionin 4.2) dhe pastaj në bazë të përgjigjes së trajtimit. Nivelet e kreatininës dhe kaliumit në serum duhet të monitorohen rregullisht (shih seksionin 4.8).

Te pacientët me insuficijencë të zemrës, hipotensioni në fillim të terapisë mund të çojë në dëmtim të funksionit renal. Insuficienca akute renale, zakonisht e kthyeshme, është raportuar te këta pacientë.

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Te disa pacientë me stenoze bilaterale të arteries renale ose stenoze të arteries së një veshke që janë trajtuar me ACE inhibitorë, janë parë rritje të kthyeshmë të uresë dhe kreatininës në serum (pas ndërprerjes së terapisë).

Rritja e nivelit të uresë dhe kreatininës në serum ndodh më shpesh te pacientët me insuficijencë renale. Te pacientët me hipertension renovaskular, ka një rritje të rrezikut të hipotensionit të rëndë dhe insuficijencës renale. Te këta pacientë, trajtimi duhet të fillojë nën vëzhgimin e mjekut me doza të ulëta dhe titrim të kujdesshëm të dozës. Pasi që trajtimi me diuretik mund të jetë një faktor kontributiv për gjendjet e më sipërme, trajtimit duhet të ndërpritet dhe funksioni i veshkave duhet të monitorohet gjatë javëve të para të terapisë perindopril.

Te disa pacientë hipertenziv me asnjë sëmundje të dukshme para-ekzistuese të veshkave të cilët morën perindopril njëkohësisht me një diuretik, ndodhin rritje të vogla dhe të përkohshme të nivelit të uresë dhe kreatininës në serum. Kjo ka më shumë gjasa të ndodhë te pacientët me sëmundje para-ekzistuese renale. Në këtë rast, duhet të bëhet reduktimi i dozës së ACE inhibitorëve ose ndërprerja e diuretikut.

Pacientët në hemodializë

Reaksione anafilaktoide janë raportuar te pacientët në dializë me membrana të fluksit të lartë dhe që trajtohen njëkohësisht me ACE inhibitorë. Nëse hemodializa është e nevojshme, një lloj i ndryshëm i membranës së dializës duhet të përdoret.

Transplantimi renal

Nuk ka asnjë përvojë në lidhje me administrimin e perindopril të pacientët me një transplantim të veshkave të kohëve të fundit.

Mbindjeshmëria /angioedema

Angioedema e fytyrës, gjymtyrës, buzëve, mukozës, gjuhës, glotisit dhe/ose laringut është raportuar rrallë te pacientët e trajtuar me ACE inhibitor, duke përfshirë perindopril (shih seksionin 4.8). Kjo mund të ndodhë në çdo kohë gjatë terapisë. Nëse ndodh angioedema, trajtimi duhet të ndërpritet menjëherë dhe pacienti të monitorohet derisa të gjitha simptomat të kenë kaluar. Angioedema e fytyrës dhe buzëve zakonisht nuk kërkon trajtim; antihistaminat mund të përdoren për të lehtësuar simptomat e pacientit.

Angioedema e laringut mund të jetë fatale. Në angioedemën e gjuhës, glotisit ose laringut, e cila mund të shkaktojë pengim të rrugëve të frymëmarrjes, adrenalina duhet të administrohet menjëherë dhe të sigurohet një rrugë ajrore. Pacienti duhet të monitorohet deri sa të gjitha simptomat të kenë kaluar. ACE inhibitorët shkaktojnë një normë më të lartë të angioedemës te pacientët e zi, sesa në pacientët jo të zi.

Pacientët me një anamnezë të sëmundjes së angioedemës që nuk është e lidhur me marrjen e ACE inhibitorëve mund të jenë në rritje të rrezikut të sëmundjes së angioedemës gjatë marrjes së ACE inhibitorëve (shih seksionin 4.3).

Angioedema intestinale është raportuar rrallë te pacientët e trajtuar me ACE inhibitor. Këta pacientë kanë pasur dhimbje barku (me ose pa nauze ose të vjella); në disa raste nuk kishte angioedemë të fytyrës dhe C-1 nivelet e esterazës ishin normal. Angioedema u diagnostikua me procedurat duke përfshirë CT e barkut, apo me ultrazë, ose në operacion dhe simptomat kaluan pas ndërprerjes së ACE inhibitorëve. Angioedema intestinale duhet të përfshihet në diagnozën diferenciale të pacientëve me ACE inhibitorë të paraqitur me dhimbje të barkut.

Aplikimi i njëkohshëm i ACE inhibitorëve me sakubitril /valsartan është i kontrainskuar për shkak të rrezikut të shtuar nga angioedema. Trajtimi me sakubitril /valsartan nuk guxon të fillohet para 36 orëve prej marrjes së dozës së fundit me sakubitril /valsartan (shihni seksionet 4.3 dhe 4.5).

Aplikimi i njëkohshëm me ACE inhibitorëve me racecadotril, mTOR inhibitorë (p.sh. sirolimus, everolimus, temsirolimus) dhe vildagliptin mund të shkaktojë rritje të rrezikut nga angioedema (p.sh.

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

enjtje të rrugëve të frymëmarrjes ose gjuhës, me ose pa dëmtime të rrugëve të frymëmarrjes) (shihni seksionin 4.5). Duhet patur kujdes të aplikimi i racecadotril, mTOR inhibitorëve (p.sh. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) dhe vildagliptinit te pacientët të cilat marrin ACE inhibitorë.

Reaksionet anafilaktoide gjatë aferezës së lipoproteinave me densitet të ulët (LDL Afereza)

Pacientët që marrin ACE inhibitor gjatë aferezës së lipoproteinave me densitet të ulët (LDL) me sulfat dekstran rrallë mund të përjetojnë reaksione anafilaktoide të rrezikshme për jetën. Këto reaksione mund të shmangen duke ndërprerë përkohësisht terapinë me ACE inhibitor para secilës aferezë.

Reaksionet anafilaktoide gjatë desensitizimit

Pacientët që marrin ACE inhibitor gjatë desensitizimit me helm grenze apo blete rrallë mund të përjetojnë reaksione anafilaktoide të rrezikshme për jetën. Këto reaksione mund të shmangen duke ndërprerë përkohësisht terapinë me ACE inhibitor para secilit desensitizim.

Dëmtimi hepatic

Gjatë trajtimit me ACE inhibitor, rrallë mund të ndodh një sindrom që fillon me verdhëz kolestatike dhe përparon në nekrozë fulminante hepatike dhe (ndonjëherë) vdekje. Mekanizmi i këtij sindromi nuk është kuptuar. Nëse gjatë trajtimit me ACE inhibitor janë shënuar verdhëza apo rritje të enzimeve të mëlçisë, trajtimi duhet të ndërpritet menjëherë, pacienti të monitorohet nga afër dhe të trajtohet, nëse është e nevojshme (shih seksionin 4.8).

Neutropenia / agranulocitoza / trombocitopenia / anemia

Neutropenia / agranulocitoza, trombocitopenia dhe anemia janë raportuar te pacientët që marrin ACE inhibitorët. Te pacientët me funksion renal normal dhe që nuk kanë komplikime të tjera, neutropenia ndodh rrallë. Perindopril duhet të përdoren me kujdes të madh te pacientët me sëmundje vaskulare të kolagjenit (p.sh. lupus sistemik eritematoz, skleroderma), terapi shoqëruese me imunosupresant, trajtim me alopurinol ose prokainamid, ose një kombinim i këtyre faktorëve, veçanërisht në qoftë se ka pasur dëmtim të funksionit të veshkave. Disa prej këtyre pacientëve mund të zhvillojnë infeksione të rënda, të cilat nganjëherë nuk përgjigjen në terapinë intensive me antibiotikë. Nëse perindopril përdoret te pacientët e tillë, monitorimi periodik i qelizave të bardha të gjakut këshillohet. Pacientët duhet të udhëzohen për të raportuar ndonjë shenjë të infeksionit (p.sh. dhimbje të fytyrës, ethe).

Dallimet etnike

ACE inhibitorët shkaktojnë një normë më të lartë të angioedemës te pacientët e zi se sa në pacientët jo- të zi.

Si me ACE inhibitorët e tjerë, perindopril është më pak efektiv në uljen e tensionit të gjakut te njerëzit e racës së zezë se te raca e bardhë, ndoshta për shkak të një prevalencë më të lartë të nivelit të ulët të reninës në popullsinë e zezë hipertensive.

Kollë

Gjatë trajtimit me ACE inhibitor mund të paraqitet kollë i vazhdueshëm jo produktiv, i cili kalon pas ndërprerjes së terapisë. Kolla e cila paraqitet me marrjen e ACE inhibitorëve duhet të konsiderohet si pjesë e diagnozës diferenciale të kollës.

Kirurgjia / anestezioni

Te pacientët që i nënshtrohen një operacioni të madh ose gjatë anestezionit me barna që prodhojnë hipotension, ACE inhibitorët, duke përfshirë perindopril, mund të bllokojnë formimin e angiotenzinës II për shkak të lirimit kompensues të reninës. Trajtimi duhet të ndërpritet përkohësisht një ditë para operacionit. Nëse ACE inhibitorët nuk mund të tërhiqen, hipotensioni që ndodh për shkak të mekanizmit të përmendur mund të korrigjohet me zgjerimin e vëllimit.

Kaliumi në serum

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

ACE inhibitorët mund të shkaktojnë hiperkalemi sepse inhibojnë lirimën e aldosteronit. Efekti zakonisht nuk është i rëndësishëm te pacientët me funksion normal të veshkave. Faktorët e rrezikut për zhvillimin e hiperkalemisë përfshijnë insuficijencën renale, përkeqësimin e funksionit renal, moshën (> 70 vjet), diabet mellitus, ngjarjet interkurente, në veçanti dehidrimin, dekomensimin akut kardial, acidozën metabolike dhe përdorimin shoqërues të diuretikëve që kursejnë kaliumin (p.sh. spironolakton, eplerenon, triamteren, ose amilorid), suplemente të kaliumit ose zëvendësues të kripës me kalium; ose ata pacientë që marrin barnatë tjera që lidhen me rritjen e kaliumit në serum (p.sh. heparin, trimetoprim ose ko-trimoksazol, gjithashtu të njohur si trimetoprim/sulfametoksazol dhe posaçërisht antagonistët e aldosteronit ose bllokatorët e receptorëve të angiotenzinës). Përdorimi i suplementeve të kaliumit, diuretikët që kursejnë kaliumin, ose zëvendësuesit e kripës që përmbajnë kalium veçanërisht te pacientët me funksion të dëmtuar të veshkave mund të çojë në një rritje të konsiderueshme të kaliumit në serum. Hiperkalemia mund të shkaktojë aritmi të rëndë nganjëherë fatale.

Diuretikët të cilët ruajnë kaliumin, bllokatorët e receptorëve të angiotenzinës dhe barnat e lartëpërmendura duhet të përdoren me kujdes te pacientët të cilët marrin ACE inhibitorë, kurse kaliumi në serum dhe funksioni i veshkave duhet të mbikëqyren (shihni seksionin 4.5).

Pacientët diabetik

Te pacientët diabetik të trajtuar me antidiabetik oral ose insulinë, nivelet e sheqerit në gjak duhet të monitorohen nga afër gjatë disa muajve të para të trajtimit shoqërues me ACE inhibitor (shih seksionin 4.5).

Litium

Kombinimi i litium dhe perindoprilin në përgjithësi nuk rekomandohet (shih seksionin 4.5).

Diuretikët që kursejnë kaliumin, suplementet e kaliumit ose zëvendësuesit e kripës që përmbajnë kalium

Kombinimi i perindoprilin dhe diuretikëve që kursejnë kaliumin, suplementet e kaliumit ose zëvendësuesit e kripës që përmbajnë kalium në përgjithësi nuk rekomandohen (shih seksionin 4.5).

Aldosteronizmi primar

Pacientët me hiperaldosteronizëm primar kryesisht nuk do të reagojnë ndaj barnave antihipertenzive të cilët veprojnë me inhibimin e sistemit renin-angiotenzin. Për këtë arsye përdorimi i këtij bari nuk rekomandohet.

Dual bllokada e sistemit reninë angiotenzinë aldosteron (RAAS)

Ka dëshmi se përdorimi i njëkohshëm i ACE-inhibitorëve, bllokatorëve të receptorëve të angiotenzinës II ose aliskirenit rrit rrezikun e hipotensionit, hiperkalemisë dhe ul funksionin e veshkave (duke përfshirë insuficijencën akute renale). Prandaj nuk rekomandohet dual bllokada e RAAS përmes përdorimit të kombinuar të ACE-inhibitorëve, bllokatorëve të receptorëve të angiotenzinës II ose barit aliskiren (shih seksionet 4.5 dhe 5.1).

Nëse konsiderohet terapia me dual bllokadë absolutisht e nevojshme, kjo duhet të ndodhë vetëm nën mbikëqyrje të specializuar dhe me një monitorim të shpeshtë të afërt të funksionit renal, elektrolitëve dhe tensionit të gjakut.

ACE-inhibitorët dhe bllokatorët e receptorëve të angiotenzinës II nuk duhet të përdoren njëkohësisht te pacientët me nefropati diabetike.

Shtatzënësi

Trajtimi me antagonistët e receptorëve të angiotenzinës II (AIIRAs) nuk duhet të iniciohet gjatë shtatzënisë. Përveç nëse konsiderohet thelbësorë vazhdimi i trajtimit me barnat e grupit AIIRAs, pacientet që planifikojnë shtatzëninë duhet të kalojnë në trajtimin antihipertenziv alternativ të cilat kanë një profil të vërtetuar të sigurisë për përdorim në shtatzëni. Kur shtatzënia diagnostifikohet, trajtimi me AIIRAs duhet të ndërprehet menjëherë, dhe, në qoftë se është e mundur duhet të fillohet me terapi të përshtatshme, alternative (shih seksionet 4.3 dhe 4.6).

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Laktoza

Prenessa përmban laktozë. Pacientët me probleme të rralla trashëguese të intolerancës ndaj galaktozës, mungesë totale të laktazës ose malapsorbimin e glukozës dhe galaktozës nuk guxojnë ta marrin këtë bar.

4.5 Ndërveprimet me barna të tjerë dhe ndërveprime të tjera

Të dhënat e hulumtimeve klinike kanë treguar se bllokimi i dyfishtë i sistemit reninë-angiotenzinë-aldosteron (RAAS) përmes përdorimit të kombinuar të ACE-inhibitorëve, bllokatorëve të receptorëve të angiotenzinës II ose barit aliskiren është i lidhur me një frekuencë më të lartë të efekteve anësore të tilla si hipotension, hiperkalemi dhe ulje të funksionit renal (duke përfshirë insuficiencën akute renale) në krahasim me përdorimin e një bari të vetëm RAAS-agjent veprues (shih seksionet 4.3, 4.4 dhe 5.1).

Barnat të cilat përfshijnë hiperkaleminë

Disa barna ose klasa terapeutike mund të rritin paraqitjen e hiperkalemisë: aliskireni, kripërat e kaliumit, diuretikët të cilët ruajnë kaliumin, ACE inhibitorët, antagonistët e receptorëve të angiotenzinës-II, NSAID-et, heparina, imunosupresivët siç janë ciklosporina ose takrolimusi, trimetoprim, ko-trimoksazoli (trimetoprim) / sulfametoksazoli). Kombinimi i këtyre barnave rrit rrezikun nga hiperkalemia.

Përdorimi i njëkohshëm është i kontrainskuar (shihni seksionin 4.3):

Aliskireni

Te pacientët me diabet ose sëmundje të veshkave, rritet rreziku nga hiperkalemia, përkeqësimi i funksionit të veshkave dhe morbiditeti dhe mortaliteti kardiovaskular.

Trajtimi ekstrakorporal

Trajtimi ekstrakorporal që sjell deri te kontakti i gjakut me sipërfaqet e elektrizuara negativisht siç janë dializa ose hemofiltrimi me membrana të caktuara të fluksit të lartë (p.sh. membrana e poliakrilonitritit) dhe afereza e lipoproteinës së dendësisë së ulët me dekstran sulfat për shkak të rrezikut të shtuar nga reagimet e rënda anafilaktoide (shihni seksionin 4.3). Nëse trajtimi i tillë është i nevojshëm, duhet të shqyrtohet mundësia e përdorimit të llojit tjetër të membranës së dializës ose ndonjë klase tjetër të barit antihipertenziv.

Sacubitril/valsartan

Përdorimi i njëkohshëm i ACE inhibitorëve me sacubitril/valsartan është i kontrainskuar për shkak të rrezikut të shtuar nga angioedema (shihni seksionin 4.3 dhe 4.4).

Aplikimi i njëkohshëm nuk rekomandohet (shihni seksionin 4.4):

Aliskireni

Te pacientët me diabet ose funksion të dëmtuar të veshkave, rritet rreziku nga hiperkalemia, përkeqësimi i funksionit të veshkave dhe morbiditeti dhe mortaliteti kardiovaskular.

Terapia e njëkohshme me ACE inhibitorë dhe bllokatorë të receptorëve të angiotenzinës

Të dhënat nga literatura kanë treguar se te pacientët me arteriosklerozë të përcaktuar, insuficiencë të zemrës ose me diabet me dëmtim të organeve të caktuara, terapia e njëkohshme me ACE inhibitorë dhe bllokatorë të receptorëve të angiotenzinës është e lidhur me frekuencën e shtuar të hipertensionit, sinkopës, hiperkalemisë dhe përkeqësimin e funksionit të veshkave (duke përfshirë insuficiencën akute të veshkave) në krahasim me aplikimin e vetëm një bari i cili vepron në sistemin renin-angiotenzin-

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

aldosteron. Bllokada e dyfishtë (p.sh. kombinimi i ACE inhibitorëve me antagonistët e receptorëve të angiotenzinës II) duhet të jetë i kufizuar me rastet individuale duke përcjellur me kujdes funksionin e veshkave, koncentrimin e kaliumit dhe vlerat e tensionit të gjakut.

Estramustini

Rrit rrezikun nga efektet e padëshirueshme siç është edema angioneurotike (angioedema).

Kotrimoksazoli (trimetoprim/sulfametoksazol)

Pacientët të cilët njëkohësisht aplikojnë kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mund të kenë rrezik të shtuar nga hiperkalemia (shihni seksionin 4.4).

Diuretikët të cilët kursejnë kaliumin, suplementet e kaliumit ose zëvendësuesit e kripës që përmbajnë kalium

Edhe pse nivelet e kaliumit në serum zakonisht mbeten në kufinj të normales, mund të paraqitet hiperkalemia (potencialisht letale), posaçërisht në kombinim me dëmtimin e funksionit të veshkave (efekt aditiv hiperkalemik). Diuretikët që kursejnë kaliumin (p.sh. spironolaktoni, tramtereni ose amiloridi) suplementet e kaliumit ose zëvendësuesit e kripës që përmbajnë kalium mund të shkaktojnë rritje të dukshme të kaliumit në serum. Duhet patur kujdes gjithashtu kur perindoprili merret bashkë me barna të tjera të cilat rritin kaliumin në serum, siç është trimetoprimi dhe ko-trimoksazoli (trimetoprim/sulfametoksazol) pasi që është e njohur se trimetoprimi vepron si diuretik që kursen kaliumin si amiloridi. Prandaj, kombinimi i perindoprilit me barnat e lartëpërmendura nuk rekomandohet. Nëse rekomandohet përdorimi i njëkohshëm, ato duhet të merren me kujdes dhe me përcjelljen e shpeshtë të kaliumit në serum.

Për përdorimin e spironolaktonit tek insuficienca e zemrës, shihni më poshtë:

Litiumi

Është vënë re rritja reverzibile e koncentrimin të litiumit në serum dhe paraqitja e toksicitetit, të përdorimit të njëkohshëm të litiumit me ACE inhibitorë. Nuk rekomandohet aplikimi i njëkohshëm i perindoprilit me litium por nëse aplikimi i këtij kombinimi është i domosdoshëm, koncentrimi i litiumit në serum duhet përcjellur me kujdes (shihni seksionin 4.4).

Aplikimi i njëkohshëm që kërkon kujdes të posaçëm:

Antidiabetikët (insulina, barnat orale hipoglikemike)

Studimet epidemiologjike kanë sugjeruar se administrimi shoqëruar i ACE inhibitorëve dhe antidiabetikëve (insulinës ose antidiabetikëve oral) mund të shkaktojë hipoglicemi. Hipoglicemia ka më shumë gjasa të ndodhë gjatë javëve të para të trajtimit të kombinuar të pacientëve me dëmtim të veshkave.

Baklofeni

Efekt i shtuar antihipertenziv. Duhet të bëhet përcjellja e vlerave të tensionit të gjakut dhe përshtatshmëria e dozës së medikamentit antihipertenziv, nëse është e nevojshme.

Diuretikët të cilët nuk kursejnë kaliumin

Pacientët të cilët marrin diuretikë, posaçërisht ata të cilët është i zvogëluar vëllimi i lëngjeve dhe/ose koncentrimi i elektroliteve, mund të vënë re zvogëlim të tensionit të gjakut pas fillimit të terapisë me ACE inhibitorë. Mundësia e paraqitjes së efektit hipotenziv mund të zvogëlohet me ndërprerjen e aplikimit të diuretikëve, me rritjen e shtuar të lëngjeve ose kripës para fillimit të terapisë me doza të mëdha dhe të rritura të perindoprilit.

Tek hipertensioni arterial, kur terapia paraprake me diuretikë mund të shkaktojë zvogëlim të vëllimit/koncentrimin të elektroliteve, diuretikët duhet të ndërpriten nga përdorimi para fillimit të terapisë me ACE inhibitorë. Në këtë rast, diuretikët të cilët kursejnë kaliumin mund të vonë përsëri të futen në terapi ose dozimi i me ACE inhibitorë të fillohet me doza më të vogla të cilat rriten

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

gradualisht.

Kur në terapinë e insuficiencës kongjestive të zemrës aplikohet diuretikut, terapia me ACE inhibitorë duhet të fillohet me doza shumë të vogla, nëse është e mundur pas zvogëlimit të dozës së diuretikëve të cilët nuk kursejnë kaliumin. Në çdo rast, funksioni i veshkave (vlera e kreatininit) duhet të rritet në disa javët e para të terapisë me ACE inhibitorë.

Diuretikët që kursen kalium (eplerenoni, spironolaktoni)

Eplerenon ose spironolakton në dozë në mes të 12,5 mg dhe 50 mg në ditë me dozë të vogël të ACE inhibitorëve:

Te pacientët me shkallën II-IV të insuficiencës së zemrës (NYHA) me fraksion të ejeksionit < 40%, të cilët më parë kanë qenë në terapi me ACE inhibitorë dhe diuretikë të Lakut Henle, është i rritur rreziku nga hiperkalemia, potencialisht letale, posaçërisht në rast të mospërmbajtjes së rekomandimeve të përshkruara për këtë kombinim. Para fillimit të aplikimit të këtij kombinimi, duhet të përjashtohet prezenca e hiperkalemisë dhe dëmtimi i funksionit të veshkave.

Rekomandohet përcjellja e kujdesshme e kalemisë dhe kreatininemisë nga muaji i parë i terapisë një herë në javë në fillim, pastaj një herë në muaj.

Barnat antiinflatore josteroide (NSAIL-et), duke përfshirë acidin acetilsalicilik ≥ 3 g /ditë

Kur ACE inhibitorët aplikohen njëkohësisht me barna josteroide antiinflatore (p.sh. acidi acetilsalicilik në dozë antiinflatore, COX-2 inhibitorët dhe NSAIL-et josteroide), mund të vijë deri te dobësimi i efektit antihipertenziv. Aplikimi i njëkohshëm i ACE inhibitorëve dhe NSAIL-ëve mund të shkaktojë rrezik të shtuar nga përkeqësimi i funksionit të veshkave, duke përfshirë insuficiencën e mundshme akute të veshkave. Këtë kombinim duhet aplikuar me kujdes te pacientët e moshuar. Pacientët duhet të jenë të hidratuar në mënyrë adekuate dhe duhet të shqyrtohet përcjellja e funksionit të veshkave pas fillimit të terapisë së njëkohshme dhe periodikisht gjatë terapisë.

Barnat të cilat rritin rrezikun nga angioedema:

Aplikimi i njëkohshëm i ACE inhibitorëve me racecadotril, mTOR inhibitorë dhe vildagliptin mund të rritë rrezikun nga angioedema (shihni seksionin 4.4).

Aplikimi i njëkohshëm që kërkon kujdes të posaçëm:

Barnat antihipertenzive dhe vazodilatorët

Aplikimi i njëkohshëm i këtyre barnave mund të rritë efektin antihipertenziv të perindoprilin. Aplikimi i njëkohshëm i këtyre barnave mund të rritë efektin hipertenziv të perindoprilin. Aplikimi i njëkohshëm me nitroglicerinë dhe nitrate të tjera, ose me vazodilatorë të tjerë mundet edhe më tepër të zbritë tensionin e gjakut.

Gliptina (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin)

Rreziku i shtuar nga angioedema për shkak të aktivitetit të zvogëluar të dipeptidil peptidazës IV (DPP-IV) të shkaktuar nga gliptinet, te pacientët të cilët aplikojnë ACE inhibitorë.

Antidepresivët triciklik / antipsikotikët / anestetikët

Përdorimi i njëkohshëm i anestetikëve të caktuar, antidepresivëve triciklik dhe antipsikotikëve me ACE inhibitor mund të rezultojë në uljen e mëtejshme të tensionit të gjakut (shih seksionin 4.4).

Simptomimetikët

Simptomimetikët mund të reduktojnë efektet antihipertensive të ACE inhibitorëve.

Ari:

Reaksionet nitritoide (simptomat përfshijnë skuqje të fytyrës, nauze, të vjella dhe hipotension) janë raportuar rrallë te pacientët me terapinë kombinuëse të preparateve të arit (aurotiomalat natriumi) dhe ACE inhibitorëve përfshirë perindoprilin.

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Ciklosporinet:

Hiperkalemia mund të paraqitet gjatë aplikimit të njëkohshëm të ACE inhibitorëve me ciklosporinë. Rekomandohet përcjellja e kaliumit në serum.

Heparina:

Hiperkalemia mund të paraqitet gjatë aplikimit të njëkohshëm të ACE inhibitorëve me heparinë. Rekomandohet përcjellja e kaliumit në serum.

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe të ushqyerit me gji

Shtatzënësi

Përdorimi i ACE inhibitorëve nuk rekomandohet gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë (shih seksionin 4.4). Përdorimi i ACE inhibitorëve është i kundërlinduar gjatë trimesterit të dytë dhe të tretë të shtatzënisë (shih seksionet 4.3 dhe 4.4).

Dëshmia epidemiologjike në lidhje me rrezikun e teratogjenetikës gjatë ekspozimit ndaj ACE inhibitorëve gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë nuk ka qenë bindëse; megjithatë, një rritje e vogël e rrezikut nuk mund të përjashtohet. Përveç nëse konsiderohet thelbësore vazhdimi i terapisë me ACE inhibitor, pacientët që planifikojnë shtatzëninë duhet të kalojnë në trajtime antihipertenzive alternative të cilat kanë një profil të sigurisë të vërtetuar për përdorim në shtatzëni. Kur shtatzënia diagnostifikohet, trajtimi me ACE inhibitor duhet ndërprerë menjëherë, dhe, nëse është e mundur duhet filluar me terapi të përshtatshme, alternative.

Është e njohur se ekspozimi i terapisë me ACE inhibitor gjatë trimesterit të dytë dhe të tretë shkaktonë efekt toksik në fetus njerëzor (dobësim i funksionit renal, oligohidramnion, ngadalësim i osifikimit të kockave të kafkës) dhe toksicitet neonatal (insuficijencia renale, hipotension, hiperkalemi) (shih seksionin 5.3).

Nëse ekspozimi ndaj ACE inhibitor ndodh nga tremujori i dytë të shtatzënisë, rekomandohet kontroll në ultrazë të funksionit renal dhe të kockave të kokës.

Foshnjat nënat e të cilëve kanë marrë ACE inhibitor duhet të përcjellen nga afër për hipotension (shih seksionet 4.3 dhe 4.4).

Të ushqyerit me gji

Pasi që nuk ka ndonjë informacion në lidhje me përdorimin e peronoprilit gjatë ushqyerjes me gji, perindoprili nuk rekomandohet dhe trajtimet alternative me profile të përcaktuara më mirë të sigurisë gjatë ushqyerjes me gji janë të preferueshme, veçanërisht te të porsalindurit ose te të lindurit parakohe.

Fertiliteti

Nuk ka pasur efekt në aftësinë riprodiktive ose në fertilitet.

4.7 Efektet në aftësinë për të drejtuar automjete dhe për të përdorur makineri

Perindopril nuk ka ndikim të drejtpërdrejtë në aftësinë për të drejtuar automjete dhe për të përdorur makineri, por reaksionet individuale të lidhura me tensionin e ulët të gjakut mund të ndodhin te disa pacientë veçanërisht në fillim të trajtimit ose në kombinim me një tjetër mjekim antihipertensiv. Si rezultat aftësia për të drejtuar automjetin ose për të përdorur makineri mund të jetë çvlerësuar.

4.8 Efektet anësore

a. Karakteristikat e profilit të sigurisë

Profili i sigurisë së perindoprilit është në përputhje me profilin e sigurisë së ACE inhibitorëve:

Efektet e padëshirueshme më të shpeshta të cilat janë shënuar në studimet klinike dhe të cilat janë

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

vënë re te perindoprili janë: mundimi, kokëdhembja, parestezia, marramendja, çrregullimet e shikimit, tinitusi, hipotensioni, kollitja, dispnea, dhimbja abdominale, opstipacioni, diarrea, disgesia, dispepsia, mundimi, vjellja, pruriti, puçrrat, grçet e muskujve dhe astenia.

b. Lista e efekteve të padëshirueshme

Efektet anësore që mund të ndodhin gjatë trajtimit me perindopril klasifikohen në grupet e mëposhtme sipas shpeshtësisë:

- shumë të shpeshta: >1/10,
- të zakonshme: >1/100 <1/10,
- jo të zakonshme: >1/1 000 <1/100,
- të rralla: >1/10 000 <1/1 000,
- shumë të rralla: <1/10 000 duke përfshirë rastet e izoluar.

Brenda çdo grupim të frekuencave, efektet anësore janë paraqitur në mënyrë të zvogëlimit të seriozitetit.

Frekuenca e efekteve të padëshirueshme të listuara nga sistemet individuale të organeve:

Çrregullime të gjakut dhe të sistemit limfatik

- periodikisht*: eozinofilia
- shumë të rralla: ulje të vlerave të hemoglobinës dhe hematokritit, trombocitopenia, leukopenia / neutropenia, agranulocitoza, pancitopenia, anemi hemolitike te pacientët me deficit kongjenital G-6PDH (shihni seksionin 4.4).

Çrregullime të metabolizmit dhe të të ushqyerit:

- periodikisht*: hipoglicemia (vshihni seksionet 4.4 dhe 4.5) hiperkalemia, reverzibile pas ndërprerjes (shihni seksionin 4.4), hiponatremia.

Çrregullime psikiatrike

- jo të zakonshme: çrregullimi i disponimit, çrregullimi i gjumit.

Çrregullime të sistemit nervor

- jo të zakonshme: dhimbje koke, marramendje, vertigo, paraestezia;
- periodikisht*: pagjumësia, sinkopa
- shumë të rralla: konfuzion.

Çrregullime në sy

- të zakonshme: shqetësime vizuale.

Çrregullime të veshit dhe të qendrës së ekuilibrit

- të zakonshme: tinitus.

Çrregullime kardiake

- periodikisht*: palpitacionet, takikardia
- shumë të rralla: aritmia, angina pectoris (shihni seksionin 4.4), dhe infarkt miokardi, i mundshëm hipotension sekondar deri në ekstensiv te pacientët me rrezik të lartë (shih seksionin 4.4).

Çrregullime vaskulare

- të zakonshme: hipotension dhe efektet e lidhura me hipotension;
- periodikisht*: vaskuliti
- shumë të rralla: sulm në tru i mundshëm për shkak të hipotensionit sekondar deri në ekstensiv te pacientët me rrezik të lartë (shih seksionin 4.4).
- të panjohura: fenomeni Reynau

Çrregullime të frymëmarrjes, torakale dhe mediastinale

- të zakonshme: kollë, vështirësi në frymëmarrje;
- jo të zakonshme: bronkospazmë;
- shumë të rralla: rinitit, pneumoni eozinofilike.

Çrregullime gastrointestinale

- të zakonshme: nauze, të vjella, dhimbje barku, disgesia, dispepsia, diare, konstipacion;
- jo të zakonshme: tharje e gojës;
- të rralla: pankreatit.

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Çrregullime hepatobiliare

- shumë të rralla: hepatit - citolitik ose kolestatik (shih seksionin 4.4).

Çrregullime të lëkurës dhe të indit nënlëkurorë

- të zakonshme: skuqe, kruarje;
- jo të zakonshme: angioedema e fytyrës, ekstremiteteve, buzëve, mukozës, gjuhës, glotisit dhe / ose laringut, urtikarie (shih seksionin 4.4);
- periodikisht*: reagimet e fotosenzitiviteti, pemfigoid
- rrallë: përkeqësimi i psoriazës
- shumë të rralla: eritemë multiforme.

Çrregullime muskuloskeletale dhe indit lidhor

- të zakonshme: dhimbje të muskujve.
- periodikisht*: artralgjiaa, mialgjia

Çrregullime renale dhe urinare

- jo të zakonshme: insuficijencë renale;
- shumë të rralla: dështim akut renal.

Çrregullime të sistemit riprodhues dhe të gjirit

- jo të zakonshme: disfunksioni erektil.

Çrregullime të përgjithshme dhe reaksionet në vendin e administrimit

- të zakonshme: dobësi e përgjithshme;
- periodikisht*: dhimbje në gjoks, rraskapitje, edem periferike, pireksia.

Hulumtimet

- periodikisht*: urea e rritur në gjak, kreatinina e rritur në gjak
- rrallë: bilirubina e rritur në gjak, enzimet e rritura të mëlçisë.

Lëndimet, toksikimi dhe komplikimet procedurale

- periodikisht*: rënie.

* *Frekuenca e llogaritur nga studimet klinike të efekteve të padëshirueshme nga paraqitjet spontane*
Rastet e SIADH janë paraqitur me rastin e aplikimit të ACE inhibitorëve tjerë. SIADH mund të konsiderohet shumë e rrallë, por mund të jetë komplikim i lidhur me aplikimin e ACE inhibitorëve, duke përfshirë perindoprilin.

Hulumtimet klinike:

Gjatë periudhës së randomizuar të studimit EUROPA, janë mbledhur vetëm ngjarjet serioze negative. Pak pacientë përjetuan ngjarje të rënda negative: 16 (0,3%) nga 6122 pacientë me perindopril dhe 12 (0,2%) nga 6107 të pacientëve me placebo. Te pacientët e trajtuar me perindopril, hipotensioni është vërejtur te 6 pacientë, angioedema te 3 pacientë dhe arrestim të papritur kardiak te 1 pacient. Më shumë pacientë u tërhoqën për shkak të kollës, hipotensionit ose të tjera intoleranca në perindopril se sa në placebo, 6,0% (n = 366), kundrejt 2,1% (n = 129) respektivisht.

Raportimi i efekteve të padëshirueshme të dyshimta

Raportimi i dyshimeve për efekte të padëshirueshme pas marrjes së lejes së barit është e rëndësishme. Kjo mundëson përcjelljen e vazhdueshme të marrëdhënies së dobisë dhe rrezikut ndaj barit. Punëtorët shëndetësor duhet të raportojnë çdo dyshim për efekte të padëshirueshme ndaj këtij bari nëpërmjet sistemit nacional për raportim.

4.9 Mbidozimi

Të dhëna në dispozicion janë të kufizuara për mbidozim të njerëzit.

Simptomat që lidhen me mbidozimin e ACE inhibitorëve mund të përfshijnë hipotension, shok të qarkullimit, çrregullime të elektrolitëve, insuficijencë renale, hiperventilim, takikardi, palpitacione, bradikardi, marramendje, ankth dhe kollë.

Trajtimet që rekomandohet për mbidozim është infuzion intravenoz të tretësirës fiziologjike natrium klorid 9 mg/ml (0,9%). Nëse ndodh hipotensioni, pacienti duhet të vendoset në pozitën e shtrirë. Nëse

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

është e mundur pacientit ti ipet infuzioni me angiotensin II dhe/ose katekolamina. Perindopril mund të tërhiqet nga qarkullimi sistematik me hemodializë (shih seksionin 4.4). Te bardikardia rezistente në trajtim mund të indikohet një pejsmejker. Duhet të monitorohen vazhdimisht shenjat vitale, elektrolitët në serum dhe përqendrime të kreatininës.

5. VEÇORITË FARMAKOLOGJIKE

5.1 Veçoritë farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: ACE inhibitorët.

ATC: C09AA04.

Mekanizmi i veprimit

Perindopril është një inhibitor i enzimës së konvertimit të angiotenzinës (ACE), enzima që shndërron angiotenzinën I në angiotenzinën II. Enzima e konvertimit të angiotenzinës, ose kininazë II, është një eksopeptidazë që lejon konvertimin e angiotenzinës I në vazokonstriktor të angiotenzinës II duke shkaktuar degradimin e vazodilatatorëve të bradikininës në një heptapeptid inaktiv. Inhibimi i ACE rezulton në një reduktim të angiotenzinës II në plazma, i cili çon në rritje të aktivitetit reninë në plazmë (përmes inhibimit të reaksioneve negative të lirimit reninë) dhe sekretimit të atenuar të aldosteronit. Pasi që ACE deaktivizon bradikininën, inhibimi i ACE gjithashtu rezulton në një aktivitet të rritur të qarkullimit dhe sistemeve lokale kallikrein-kinin (dhe kështu aktivizon sistemin e prostaglandinës). Është e mundur që ky mekanizëm kontribuon në veprimin antihipertensiv të ACE inhibitorëve dhe është pjesërisht përgjegjës për disa efekte të padëshiruara të këtyre barnave (p.sh. kollë).

Perindopril vepron nëpërmjet metabolitit të tij aktiv, perindoprilat. Metabolitët e tjerë nuk tregojnë inhibimin e aktivitetit ACE *in vitro*.

Efektet farmakodinamike

Hipertension

Perindopril është aktiv në të gjitha klasat e hipertensionit: i lehtë, i moderuar dhe i rëndë. Vërehet një zvogëlim në tensionin sistolik dhe diastolik të gjakut si në pozitë të shtrirë ashtu edhe në këmbë. Perindopril zvogëlon rezistencën vaskulare periferike, duke çuar në uljen e tensionit të gjakut. Si pasojë, rrjedhja e qarkullimit periferik të gjakut rritet me asnjë efekt në ritmin e zemrës. Rrjedhja e gjakut në veshkave rritet si rregull, ndërsa shkalla e filtrimit glomerular është zakonisht e pandryshuar.

Efkti maksimal antihipertensiv arrihet në 4 deri 6 orë pas një doze të vetme të perindoprilat; efekti mbahet për 24 orë dhe pas 24 orë bari ka ende nga 87% deri në 100% efekt maksimal.

Rënia e tensionit të gjakut ndodh shpejt. Te pacientët që reagojnë pozitivisht në trajtim, normalizimi arrihet brenda një muaji dhe vazhdon pa paraqitjen takifilaksës.

Ndërpërja e trajtimit nuk do të çojë në një efekt hipertenziv.

Perindopril redukton hipertrofinë e ventrikulit të majtë.

Perindopril është konfirmuar të ketë veti vazodilatatore. Ai përmirëson elasticitetin e arterieve të mëdha, eliminon ndryshimet strukturore të arterieve të vogla dhe redukton hipertrofinë e ventrikulit të majtë.

Në kombinim me diuretikët tiazidik prodhon një sinergji. Kombinimi i një ACE inhibitori dhe një diuretiki tiazidik gjithashtu zvogëlon rrezikun e hipokalemisë së shkaktuar nga diuretikët.

Insuficienca e zemrës

Perindopril redukton punën e zemrës duke ulur para ngarkesën dhe pas ngarkesën (pre-load dhe after-load) e zemrës.

Studime te pacientët me insuficiencë të zemrës kanë treguar:

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

- ulje të presionit të mbushjes në ventrikulin e majtë dhe të djathtë,
- reduktim i rezistencës totale periferike vaskulare,
- rrit punën e zemrës dhe përmirëson indeksin kardiak.

Në studimet krahasuese me placebo ose ACE inhibitorë të tjerë, doza fillestare e perindopril 2 mg te pacientët me insuficijencë të lehtë në të moderuar nuk u shoqërua me ndonjë reduktim statistikiqsh të rëndësishëm të presionit të gjakut në krahasim me placebo.

Pacientët me sëmundje të qëndrueshme të arterieve koronare

Studimi EUROPA ishte një hulumtim klinik multicentrik, ndërkombëtar, i randomizuar, dyfish i verbër, placebo i kontrolluar që zgjati 4 vjet.

Dymbëdhjetë mijë e dyqind e tetëmbëdhjetë (12 218) pacientë të moshës mbi 18 ishin të randomizuar në perindopril 8 mg (n=6110) ose placebo (n=6108).

Pacientët në hulumtim kishin sëmundje të arteries koronare me asnjë dëshmi të shenjave klinike të insuficijencës së zemrës. Në përgjithësi, 90% e pacientëve kishte një infarkt miokardi të mëparshëm dhe / ose një revaskularizim të mëparshëm koronar. Shumica e pacientëve që morrën perindopril morrën edhe inhibitor të trombociteve, barna për uljen e lipideve dhe beta bllokator.

Kriteri kryesor i përcjelljes së efikasitetit ishte zvogëlimi i mortalitetit kardiovaskular, infarkti jofatal të miokardit dhe / ose arrestit kardiak me reanimim të suksesshëm. Trajtimi me perindopril 8 mg një herë në ditë rezultoi në një reduktim të ndjeshëm absolut në qëllimin primar prej 1,9% (ulje të rrezikut relativ prej 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - p <0,001).

Te pacientët me një histori të infarkt të miokardit dhe / ose revaskularizim, një ulje absolute prej 2,2% i korrespondon një RRR prej 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] - p <0,001) qëllimit primar në krahasim me placebo.

Pacientët me histori të sëmundjeve cerebrovaskular

Një studim multicentrik, ndërkombëtar, dyfish i verbër, i randomizuar, placebo i kontrolluar vlerësoj efektet e dobishme të një trajtim aktiv 4-vjeçar me perindopril si monoterapi ose në kombinim me indapamid diuretik mbi rrezikun e sulmit rekurent te pacientët me një histori të sëmundjeve cerebrovaskulare (sulum ose atake ishemike transiente në 5 vitet e fundit). Rezultati kryesor ishte sulmi. Pas një mesatare të përcjellur të 3,9 vjetëve të tensioinit sistolik dhe diastolik të gjakut u reduktuan me një mesatare prej 9,0 / 4,0 mm Hg. Te pacientët e trajtuar, rreziku i sulmit rekurent, ishemik, si dhe hemorragjik, ishte gjithashtu i ulur ndjeshëm, dmth nga 28%, në krahasim me placebo (10,1% kundrejt 13,8%).

Në përgjithësi, reduktimi i përgjithshëm i konsiderueshëm i rrezikut është vërejtur:

- 33% të reduktimit të rrezikut në sulm fatal apo sulm paaftësi,
- 26% të reduktimit të rrezikut në ngjarje të mëdha kardiovaskulare (mortalitet kardiovaskular, infarkt miokardi jofatal dhe sulm jofatal),
- 34% të reduktimit në rrezik në sulm të lidhur me demencë dhe 45% të reduktimit të rrezikut në sulm të lidhur me sëmundje kognitive të rënda,
- 26% të reduktimit të rrezikut në ngjarje të mëdha të arterieve koronare, duke përfshirë infarkt miokardi jofatal apo mortalitetin nga sëmundjet e arterie koronare.

Përfitimet e mësipërme u vërejtën nëse pacientët kishin hipertension apo tension normal të gjakut dhe pavarësisht nga mosha, gjinia, lloji i sulmit apo prania e diabetit. Rezultatet e studimit tregojnë se një trajtim 5-vjeçar mund të parandalojë një sulm në tru për 23 pacientë dhe një ngjarje të madhe kardiovaskulare për 18 pacientë.

Dy studime të mëdha të randomizuara të kontrolluara (ONTARGET (në vazhdim Telmisartan i vetëm dhe në kombinim me Ramipril Global Endpoint Trial) dhe VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) kanë shqyrtuar përdorimin e kombinimit të ACE-inhibitorëve me bllokatorët e receptorëve angiotenzinë II.

ONTARGET është një studim i kryer te pacientët me anamnezë të sëmundjeve kardiovaskulare apo cerebrovaskulare, ose me diabet mellitus tip 2 të shoqëruar në fund me dëmtim të organeve. VA NEPHRON-D është një studim te pacientët me diabet mellitus tip 2 dhe nefropati diabetike.

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Këto studime nuk kanë treguar asnjë efekt të rëndësishëm pozitiv në rezultatet renale dhe / ose kardiovaskulare dhe vdekshmëri, ndërsa është vërejtur një rritje të rrezikut të hiperkalemisë, lëndimeve akute të veshkave dhe / ose hipotension në krahasim me monoterapi. Duke pasur parasysh karakteristikat e tyre të ngjashme farmakodinamike, këto rezultate janë gjithashtu të rëndësishme për ACE inhibitorë të tjerë dhe bllokatorë të receptorëve angiotenzinë II.

Prandaj ACE-inhibitorët dhe bllokatorët e receptorëve angiotenzinë II nuk duhet të përdoren njëkohësisht te pacientët me nefropati diabetike.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ishte një studim i projektuar për të provuar benefitin duke shtuar aliskiren për një terapi standarde të një ACE-inhibitori ose një bllokatori të receptorëve angiotenzinë II te pacientët me diabet mellitus tip 2 dhe sëmundje kronike të veshkave, sëmundje kardiovaskulare, ose të dyja. Studimi është ndërprerë herët për shkak të një rritje të rrezikut të rezultateve negative. Vdekja kardiovaskulare dhe sulmi të dy ishin numerikisht më të shpeshta në grupin aliskiren se në grupin placebo dhe efektet anësore dhe efektet anësore serioze të interesit (hiperkalemi, hipotensioni dhe mosfunksionimi i veshkave) janë raportuar më shpesh në grupin aliskiren se në grupin placebo.

Përdorimi në pediatri

Siguria dhe efikasiteti i përdorimit të perindoprilin te fëmijët dhe adoleshentët e moshës nën 18 vjet nuk janë të vërtetuara.

Në një studim të hapur jokomparativ me 62 pacientë hipertenziv të moshës prej 2 deri 15 vjet me shpejtësi të filtrimit glomerular $> 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, pacientët kanë marrë perindopril në dozë mesatare prej 0,07 mg/kg. Këto doza janë të individualizuara në përputhje me profilin e pacientit dhe përgjigjen e tensionit të gjakut deri në dozën maksimale prej 0,135 mg/kg/ditë.

59 pacientë kanë kaluar studimin në periudhën prej 3 muajve, kurse 36 pacientë kanë marrë pjesë në studim të zgjatur, dmth, kanë qenë të përcjellur për më së paku 24 muaj (kohëzgjatja mesatare e studimit: 44 muaj).

Tensioni i gjakut sistolik dhe diastolik ka mbetur stabil nga fillimi deri në vlerësimin e fundit tek pacientët të cilët më parë kanë marrë terapi antihipertenzive dhe është zvogëluar te pacientët e trajtuar më parë.

Më shumë se 75% e fëmijëve kanë pasur tensionin sistolik dhe diastolik nën 95 percentil në vlerësimin e fundit.

Siguria ka qenë në përputhje me profilin e njohur të sigurisë së perindoprilin.

5.2 Veçoritë farmakokinetike

Absorbimi dhe biotransformimi

Pas administrimit oral, absorbimi i perindoprilin është i shpejtë dhe përqëndrimi maksimal arrihet brenda 1 ore. Gjysmë-jeta në plazmë e perindoprilin është e barabartë me 1 orë.

27% e dozës së perindoprilin të administruar arrin në gjak si metabolit aktiv perindoprilat. Përveç perindoprilatit aktiv, perindopril jep pesë metabolit, të gjithë joaktiv. Përqëndrimi maksimal në plazmë i perindoprilatit arrihet brenda 3 deri në 4 orë.

Pasi që gjëllitja e ushqimit zvogëlon konvertimin e perindoprilin në perindoprilat dhe në biodisponueshmëri, perindopril duhet të merret në mënyrë orale si një dozë e vetme ditore, para mëngjesit.

Është demonstruar një marrëdhënie lineare ndërmjet dozës së perindoprilin dhe ekspozimit të tij në plazmë.

Distribucioni

Vëllimi i distribuimit është rreth 0,2 l/kg për perindoprilat të palidhur. Shkalla e lidhjes së perindoprilat për proteina të plazmës është 20%, kryesisht për angiotenzin konvertuese, por është varur nga përqëndrimi.

Eliminimi

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Perindoprilat eliminohet në urinë dhe gjysmë-jeta e eliminimit të perindoprilatit të palidhur është rreth 17 orë, duke rezultuar në gjendje të qëndrueshme brenda 4 ditëve.

Eliminimi i perindoprilatit është i ulur te të moshuarit, dhe te pacientët me insuficijencë të zemrës dhe renale. Rregullimi i dozës në insuficijencën renale është i këshillueshëm, në varësi të shkallës së zhvlerësimit (klirensi i kreatininës).

Klirensi i dializës së perindoprilatit është i barabartë me 70 ml/min.

Të moshuarit

Eliminimi i perindoprilatit është i ngadalësuar te pacientët e moshuar dhe te pacientët me dëmtim të zemrës ose veshkave.

Dëmtimi i veshkave

Rekomandohet përshtatshmëria ndaj dozës te insuficienca e veshkave, varësisht nga shkalla e dëmtimit (klirensi i kreatininës).

Klirensi i dializës së perindoprilazës është e barabartë me 70 ml/min.

Dëmtimi i mëlçisë

Kinetika e perindoprilatit është modifikuar te pacientët me cirozë: klirensi hepatic i molekulës mëmë është përgjysmuar. Megjithatë, sasia e perindoprilatit të formuar nuk është zvogëluar dhe për këtë arsye, nuk ka është i nevojshëm rregullimi i dozës (shih seksionet 4.2 dhe 4.4).

5.3 Të dhënat paraklinike

Në studimet kronike të toksiciteti oral te minj të mëdhenj dhe majmunët, dëmtimi i kthyeshëm i veshkave është vërejtur.

Nuk është vërejtur mutagenitet në studimet *in vitro* dhe në studimet *in vivo*.

Studimet e toksicitetit të riprodhimit te minj të mëdhenj, lepuj, minj dhe majmunë nuk treguan shenja të embriotoksicitetit të drejtpërdrejtë ose teratogjeneciteti. ACE inhibitorët janë treguar të shkaktojnë efekte anësore në fazën e vonë të zhvillimit të fetusit në brejtës (dëmtim i veshkave, rritje e vdekjes së fetusit dhe mortalitetit postnatal).

Nuk është vërejtur karcinogjenecitet në studimet afatgjata te minj të mëdhenj dhe minj.

6. VEÇORITË FARMACEUTIKE

6.1 Lista e eksipientëve

kalسيوم klorid heksahidrati
monohidrat laktoze
krospovidon
celulozë mikrokristaline
silikat koloidal anhidroz
stearat magnezi

6.2 Papajtueshmëritë

Nuk ka të dhëna.

6.3 Afati i përdorimit

3 vjet.

6.4 Përkujdesje të veçanta gjatë ruajtjes

1.3.1	Perindopril erbumine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO

Të ruhet në temperaturë deri në 30°C.
Ruajeni në paketim origjinal të mbrojtur nga lagështia.

6.5 Lloji dhe përmbajtja e ambalazhit

Blistera (OPA/Alu/PVC film, Alu folie): 30 tableta (3 blistera me nga 10 tableta), në kuti.

6.6 Përkujdesjet për dispenzimin e materialit i cili duhet të hudhet pas përdorimit të barit.

Nuk ka kërkesa të posaçme për deponim.

7. MBAJTËSI I AUTORIZIM MARKETINGUT

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slloveni

8. NUMRI(AT) I AUTORIZIM MARKETINGUT

Prenessa 2 mg tableta: MA-2069-180311, RMA 632/31/03/2016

Prenessa 4 mg tableta: MA-2070/180311, RMA 633/31/03/2016

Prenessa 8 mg tableta: MA-2068/180311, RMA 634/31/03/2016

9. DATA E AUTORIZIMIT/RIPËRTRIRJES SË PARË

Data e autorizimit të parë: 18.03.2011

Data e ripërtrirjes së fundit: 31.03.2016

10. DATA E REVIDIMIT TË TEKSTIT

05/2021.