

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Prenessa 8 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 8 mg perindopriliumbromidu, čo zodpovedá 6,68 mg perindoprilu.

Pomocná látka so známym účinkom: laktóza
137,33 mg monohydrátu laktózy/tableta.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biele okrúhle bikonvexné tablety so skosenými hranami s deliacou ryhou na jednej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia
Liečba hypertenzie.

Stabilné formy ischemickej choroby srdca
Zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod u pacientov s infarktom myokardu a/alebo revaskularizáciou v anamnéze.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávku je potrebné určiť individuálne podľa klinického stavu jednotlivého pacienta (pozri časť 4.4) a odpovede krvného tlaku.

Hypertenzia

Perindopril môže byť používaný v monoterapii alebo v kombinácii s inými triedami antihypertenzív (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Odporúčaná začiatková dávka je 4 mg podaná raz denne ráno.

U pacientov so silno aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón (najmä s renovaskulárnou hypertenziou, depléciou solí a/alebo objemu, srdcovou dekompenzáciou alebo závažnou hypertenziou) môže dôjsť k nadmernému poklesu tlaku krvi po úvodnej dávke. U takýchto pacientov je odporúčaná začiatková dávka 2 mg a s liečbou treba začínať pod lekárske dohľadom.

Po jednom mesiaci liečby môže byť dávka zvýšená na 8 mg raz denne.

Po začatí liečby perindoprilom môže dôjsť k symptomatickej hypotenzii, toto je pravdepodobnejšie u pacientov súbežne liečených diuretikami. Odporúča sa zvýšená opatrnosť, pretože títo pacienti môžu mať depléciu solí a/alebo objemu.

Ak je to možné, diuretikum má byť vysadené 2-3 dni pred začatím liečby perindoprilom (pozri časť 4.4).

U hypertenzných pacientov, u ktorých nie je možné diuretikum vysadiť, sa má liečba perindoprilom začínať dávkou 2 mg. Renálne funkcie a hladina draslíka v sére sa majú monitorovať. Ďalšie dávkovanie perindoprilu sa má prispôbiť miere poklesu tlaku krvi. Ak je to potrebné, môže sa znovu začať s diuretickou liečbou.

U starších pacientov sa má liečba začínať dávkou 2 mg, ktorú je možné postupne zvýšiť na 4 mg po jednom mesiaci, v prípade potreby až na 8 mg v závislosti od renálnych funkcií (pozri tabuľku uvedenú nižšie).

Stabilné formy ischemickej choroby srdca

Perindopril sa má začať podávať v dávke 4 mg raz denne počas dvoch týždňov, potom sa má zvýšiť na 8 mg raz denne v závislosti od stavu renálnych funkcií a za predpokladu, že 4 mg dávka je dobre tolerovaná.

Starší pacienti majú dostať 2 mg raz denne počas jedného týždňa, potom 4 mg raz denne ďalší týždeň, pred zvýšením dávky až na 8 mg raz denne v závislosti od renálnych funkcií (pozri Tabuľka č. 1 „Úprava dávkovania pri poruche funkcie obličiek“). Dávka sa má zvyšovať iba v prípade, ak je predchádzajúca nižšia dávka dobre znášaná.

Osobitné skupiny pacientov:

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek má byť dávkovanie upravené podľa hodnôt klirensu kreatinínu, ako je uvedené v tabuľke č. 1 uvedenej nižšie:

Tabuľka č.1: Úprava dávkovania pri poruche funkcie obličiek

Klirens kreatinínu (ml/min)	Odporúčaná dávka
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg denne
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg denne
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg každý druhý deň
hemodialyzovaní pacienti *, $Cl_{CR} < 15$	2 mg v deň dialýzy

* Dialyzačný klirens perindoprilátu je 70 ml/min. Hemodialyzovaní pacienti majú dávku užiť po dialýze.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť perindoprilu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov sa nestanovovala. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Použitie u detí a dospievajúcich sa preto neodporúča.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Perindopril sa odporúča užívať raz denne ráno pred jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na perindopril, na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na akýkoľvek iný inhibítor ACE;
- Angioedém v súvislosti s predchádzajúcou liečbou inhibítorom ACE v anamnéze (pozri časť 4.4);
- Dedičný alebo idiopatický angioedém;
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6);
- Súbežné používanie Prenessy s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1);
- Súbežná liečba sakubitriлом/valsartanom. Liečba Prenessou sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitriľu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5);
- Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5);
- Významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza artérie jedinej funkčnej obličky (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Stabilné formy ischemickej choroby srdca

Ak sa v priebehu prvého mesiaca liečby perindoprilom objaví epizóda nestabilnej angíny pectoris (závažnejšia alebo aj menej závažná), pred pokračovaním liečby sa má starostlivo zvážiť miera prínosu/rizika.

Hypotenzia

ACE inhibítory môžu spôsobiť náhly pokles tlaku krvi. Symptomatická hypotenzia je pozorovaná zriedkavo u pacientov s hypertenziou bez komplikácií a s väčšou pravdepodobnosťou sa môže objaviť u pacientov so zníženým objemom, napr. po liečbe diuretikami, obmedzením príjmu soli v strave, dialýzou, hnačkou alebo vracaním, alebo u pacientov, so závažnou renín-dependentnou hypertenziou (pozri časti 4.5 a 4.8). U pacientov so symptomatickým zlyhávaním srdca so sprievodnou renálnou insuficienciou alebo bez nej bola zaznamenaná symptomatická hypotenzia. Najväčšia pravdepodobnosť jej vzniku je u pacientov s vážnejšími stupňami zlyhávania srdca, ako dôsledok liečby vysokými dávkami slučkových diuretík, alebo u pacientov s hyponatriémiou alebo s poruchou renálnych funkcií. U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie treba začiatok liečby a úpravu dávkovania starostlivo monitorovať (pozri časti 4.2 a 4.8). Podobné opatrenia platia pre pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by výrazný pokles tlaku krvi mohol vyústiť do infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody.

Ak dôjde k hypotenzii, pacienta treba uložiť do polohy ležmo a ak je to nutné, aplikovať intravenóznou infúziou roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Prechodná hypotenzná odpoveď nie je kontraindikáciou na podávanie ďalších dávok, ktoré je možno podať zvyčajne bez ťažkostí, keď sa tlak krvi zvýši po zväčšení objemu.

U niektorých pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, ktorí majú normálny alebo nízky tlak krvi, môže pri liečbe perindoprilom nastať ďalšie zníženie systémového tlaku krvi. Takýto účinok sa očakáva a zvyčajne nie je dôvodom na ukončenie liečby. Ak sa hypotenzia stane symptomatickou, môže byť nutné zníženie dávky, alebo vysadenie perindopriľu.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Aortálna a mitrálna stenóza, hypertrofická kardiomyopatia

Rovnako ako aj iné ACE inhibítory, perindopril má byť podávaný opatrne pacientom so stenózou mitrálnej chlopne a obštrukciou výtokovej časti ľavej komory (ako je aortálna stenóza alebo hypertrofická kardiomyopatia).

Porucha funkcie obličiek

V prípade poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu <60 ml/min) má byť začiatkové dávkovanie perindoprilu upravené podľa pacientovho klírensu kreatinínu (pozri časť 4.2) a následne podľa pacientovej odpovede na liečbu. U týchto pacientov je rutinné monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu súčasťou bežnej lekárskej praxe (pozri časť 4.8).

U pacientov so symptomatickým zlyháváním srdca môže hypotenzia po začatí terapie ACE inhibítormi viesť k ďalšej poruche obličkových funkcií. V takejto situácii bolo zaznamenané akútne, zvyčajne reverzibilné zlyhanie obličiek.

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou renálnej artérie solitárnej obličky, ktorí boli liečení ACE inhibítormi, boli zaznamenané zvýšené hladiny hodnôt urey v krvi a sérového kreatinínu, ktoré boli zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby. Toto je zvlášť pravdepodobné u pacientov s renálnou insuficienciou. Ak je prítomná aj renovaskulárna hypertenzia, je tu zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie. U týchto pacientov je potrebné liečbu začať pod prísny lekársky dohľadom nízkymi dávkami a dávky zvyšovať opatrne. Vzhľadom na to, že liečba diuretikami môže napomáhať vzniku vyššie uvedených prejavov, diuretiká sa majú vysadiť a počas prvých týždňov liečby perindoprilom má byť monitorovaná funkcia obličiek.

U niektorých pacientov s hypertenziou bez zjavného existujúceho renovaskulárneho ochorenia došlo k zvýšeniu hladín urey v krvi a sérového kreatinínu, ktoré bolo zvyčajne mierne a prechodné, najmä ak bol perindopril podávaný súbežne s diuretikom. S väčšou pravdepodobnosťou k tomu môže dôjsť u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek. Môže byť potrebné zníženie dávky a/alebo vysadenie diuretika a/alebo perindoprilu.

Hemodialyzovaní pacienti

Boli zaznamenané anafylaktoidné reakcie u pacientov dialyzovaných pomocou vysokoprietokových membrán a súbežne liečených ACE inhibítormi. U týchto pacientov treba zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo antihypertenzíva z inej skupiny.

Transplantácia obličky

Nie sú skúsenosti s podávaním perindoprilu pacientom po nedávnej transplantácii obličky.

Precitlivenosť/angioedém

Boli hlásené zriedkavé prípady angioedému tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana u pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane perindoprilu (pozri časť 4.8). Toto sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch musí byť perindopril okamžite vysadený a má sa začať príslušné monitorovanie a pokračovať v ňom až do úplného vymiznutia príznakov. V prípadoch, kde sa opuch obmedzil na oblasť tváre a pier, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, hoci sa antihistaminiká ukázali byť prospešné pri zmiernení príznakov.

Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť fatálny. Ak je postihnutý jazyk, hlasivky alebo hrtan, čo môže s pravdepodobnosťou spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest, okamžite treba poskytnúť pohotovostnú liečbu. Tá môže zahŕňať podanie adrenalínu a/alebo zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest. Pacient má byť pod starostlivým lekárske dohľadom do úplného a trvalého vymiznutia príznakov.

Pacienti s anamnézou angioedému, nesúvisiaceho s liečbou ACE inhibítormi, môžu mať zvýšené riziko angioedému pri užívaní ACE inhibítorov (pozri časť 4.3).

U pacientov liečených ACE inhibítormi bol zriedkavo hlásený intestinálny angioedém. Títo pacienti mali bolesti brucha (s nauzeou a vracaním alebo bez nich); v niektorých prípadoch bez

predchádzajúceho angioedému tváre a s hladinami C-1 esterázy v norme. Angioedém bol diagnostikovaný pri vyšetreniach zahŕňajúcich CT brucha alebo ultrazvuk, alebo pri chirurgickom zákroku a príznaky ustúpili po ukončení podávania ACE inhibítorov. Intestinálny angioedém sa má zahrnúť do diferenciálnej diagnózy pacientov s bolesťou brucha užívajúcich ACE inhibítory.

Súbežné užívanie inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky perindoprilu. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú inhibítora ACE, je potrebná opatnosť.

Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínmi s nízkou hustotou (LDL)

Zriedkavo sa u pacientov užívajúcich ACE inhibítory počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) síranom dextransu vyskytli život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám sa predišlo dočasným vysadením liečby ACE inhibítormi pred každou aferézou.

Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie

U pacientov užívajúcich ACE inhibítory počas desenzibilizácie (napr. jedom blanokrídlavcov) sa zaznamenali anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov sa predišlo spomínaným reakciám dočasným prerušením užívania ACE inhibítorov, ale pri náhodnej opätovnej expozícii sa tieto opäť objavili.

Porucha funkcie pečene

Užívanie ACE inhibítorov zriedkavo súviselo so vznikom syndrómu, ktorý sa začínal cholestatickou žltáčkou a progredoval do fulminantnej pečenej nekrózy a (niekedy) úmrtia. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. U pacientov užívajúcich ACE inhibítory, u ktorých sa rozvinie žltáčka alebo výrazné zvýšenie pečenej enzýmov, je potrebné ukončiť podávanie ACE inhibítora a zostať pod náležitým lekársnym dohľadom (pozri časť 4.8).

Neutropénia/agranulocytóza/trombocytopenia/anémia

Neutropénia/agranulocytóza, trombocytopenia a anémia boli zaznamenané u pacientov užívajúcich ACE inhibítory. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a bez ďalších komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Perindopril sa má používať s najvyššou opatnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, u pacientov užívajúcich imunosupresívnu liečbu, ktorí sú liečení alopurinolom alebo prokaínamidom, alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak je prítomná už existujúca porucha renálnych funkcií. U niektorých pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v ojedinelých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa u takýchto pacientov používa perindopril, odporúča sa pravidelne monitorovať počet leukocytov a pacientov poučiť, aby oznámili akúkoľvek známku infekcie (napr. bolesť hrdla, horúčka).

Rasa

ACE inhibítory spôsobujú vyššie percento angioedému u pacientov čiernej rasy, než u pacientov iných rás. Podobne ako iné ACE inhibítory, aj perindopril môže byť menej účinný v znižovaní tlaku krvi u pacientov čiernej rasy v porovnaní s inými rasami, možno z dôvodu vyššej prevalencie stavov s nízkou hladinou renínu v hypertenznej černošskej populácii.

Kašeľ

Pri používaní ACE inhibítorov bol zaznamenaný kašeľ. Tento kašeľ je zvyčajne neproduktívny, pretrvávajúci a ustupuje po ukončení liečby. Kašeľ vyvolaný ACE inhibítormi má byť braný do úvahy ako súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa.

Operácia/anestézia

U pacientov, ktorí sa podrobujú závažnému chirurgickému zákroku, alebo počas anestézie s látkami vyvolávajúcimi hypotenziu, môže perindopril blokovat' tvorbu angiotenzínu II sekundárne po kompenzačnom uvoľnení renínu. Liečbu treba vysadiť jeden deň pred chirurgickým zákrokom. Ak sa vyskytne hypotenzia, ktorá je považovaná za dôsledok tohto mechanizmu, je možné korigovať ju zvýšením cirkulujúceho objemu.

Hyperkaliémia

Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Medzi rizikové faktory rozvoja hyperkaliémie patria renálna insuficiencia, zhoršenie renálnych funkcií, vek (>70 rokov), diabetes mellitus, pridružené udalosti, najmä dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza a súbežné užívanie draslík-šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka, ako aj užívanie iných liekov spojených so zvýšením draslíka v sére (napr. heparín, trimetoprim alebo kotrimoxazol známy aj ako trimetoprim/sulfametoxazol) a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. Použitie doplnkov draslíka, draslík-šetriacich diuretík alebo soľných náhrad s obsahom draslíka môže, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, viesť k významnému nárastu draslíka v sére.

Hyperkaliémia môže spôsobiť vážne, niekedy fatálne arytmie. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek. Ak sa súbežné použitie vyššie uvedených látok považuje za potrebné, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa často kontrolovať hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Diabetickí pacienti

U pacientov s diabetom, liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom, musí byť počas prvého mesiaca liečby ACE inhibítorom starostlivo monitorovaná glykémia (pozri časť 4.5).

Lítium

Všeobecne sa kombinácia lítia a perindoprilu neodporúča (pozri časť 4.5).

Lieky šetriace draslík, doplnky draslíka alebo soľné náhrady s obsahom draslíka

Všeobecne sa kombinácia perindoprilu a liekov šetriacich draslík, doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka neodporúča (pozri časť 4.5).

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom, vo všeobecnosti nebudú odpovedať na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície systému renín-angiotenzín. Preto sa užívanie tohto lieku neodporúča.

Laktóza

Prenessa obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Gravidita

Inhibítory ACE sa nemajú začať podávať počas gravidity. Ak nie je pokračovanie v liečbe inhibítormi ACE nevyhnutné, pacientkam plánujúcim graviditu sa má liečba zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Po potvrdení gravidity sa má liečba inhibítormi ACE okamžite ukončiť a ak je to vhodné, začať s alternatívnou liečbou (pozri časti 4.3 a 4.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lieky indukujúce hyperkaliémiu

Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskirén, draselné soli, draslík šetriace diuretiká, inhibítory ACE, antagonisty receptorov angiotenzínu II, nesteroidové antiflogistiká (NSAID), heparíny, imunosupresíva ako cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim, kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol). Kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko hyperkaliémie.

Kontraindikované súbežné použitie (pozri časti 4.3)

Aliskirén

U diabetických pacientov alebo pacientov s poruchou funkcie obličiek sa zvyšuje riziko hyperkaliémie, zhoršuje funkcia obličiek a kardiovaskulárna morbidita a mortalita.

Extrakorporálne terapie

Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi ako je dialýza alebo hemofiltrácia určitými vysokopriepustnými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a nízkodenzitná lipoproteínová aferéza dextránsulfátom pre zvýšené riziko závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Ak je táto liečba potrebná, má sa zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo liečivo z inej triedy antihypertenzív.

Sakubitril/valsartan

Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa zvyšuje riziko angioedému (pozri časť 4.3 a 4.4).

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča (pozri časť 4.4)

Aliskirén

U iných pacientov, ako sú diabetickí pacienti a pacienti s poruchou funkcie obličiek, sa zvyšuje riziko hyperkaliémie, zhoršuje funkcia obličiek a kardiovaskulárna morbidita a mortalita.

Súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptorov angiotenzínu

V literatúre sa zaznamenalo, že u pacientov s preukázaným aterosklerotickým ochorením, zlyhávaním srdca alebo diabetom s poškodením cieľových orgánov sa súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptorov angiotenzínu spája s vyššou frekvenciou hypotenzie, synkopy, hyperkaliémie a zhoršenia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím samotného liečiva pôsobiaceho na systém renín-angiotenzín-aldosterón. Duálna inhibícia (napr. kombináciou inhibítora ACE s antagonistom receptorov angiotenzínu II) sa má obmedziť na individuálne definované prípady s dôkladným monitorovaním renálnych funkcií, hladiny draslíka a tlaku krvi.

Estramustín

Riziko zvýšenia nežiaducich účinkov ako je angioneurotický edém (angioedém).

Racekadotril

ACE inhibítory (napr. perindopril) sú známe tým, že môžu spôsobiť angioedém. Toto riziko sa môže zvýšiť pri súbežnom užívaní s racekadotrilom (liek používaný proti akútnej hnačke).

Inhibítory mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacienti súbežne užívajúci liečbu inhibítormi mTOR môžu mať zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.4).

Kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

Pacienti užívajúci súbežne kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) môžu mať zvýšené riziko hyperkaliémie (pozri časť 4.4).

Draslík šetriace diuretiká (napr. triamterén, amilorid), doplnky draslíka alebo soľné náhrady s obsahom draslíka

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rozmedzí normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených perindoprilom, najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívny hyperkaliemický účinok), sa môže vyskytnúť hyperkaliémia (potenciálne smrteľná). Užívanie draslík šetriacich diuretik (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť k významnému zvýšeniu hladiny draslíka v sére. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní perindoprilu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, napríklad trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), pretože trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid. Preto sa užívanie perindoprilu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je indikované ich súbežné užívanie, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa často sledovať hladiny draslíka v sére. Pre použitie spironolaktónu pri zlyhávaní srdca, pozri nižšie.

Lítium

Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE boli zaznamenané reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Použitie perindoprilu spolu s lítiom sa neodporúča, ale ak sa potvrdí, že táto kombinácia je nutná, majú sa starostlivo monitorovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).

Súbežné použitie vyžadujúce osobitnú starostlivosť

Antidiabetiká (inzulíny, perorálne hypoglykemizujúce látky)

Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné podávanie inhibítorov ACE a antidiabetík (inzulíny, perorálne hypoglykemizujúce látky) môže spôsobiť zosilnenie účinku na zníženie hladiny glukózy v krvi s rizikom vzniku hypoglykémie. Tento jav sa zdá byť pravdepodobnejší počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Baklofén

Zvýšený antihypertenzný účinok. Monitorovanie krvného tlaku a v prípade potreby úprava dávky antihypertenzíva.

Diuretiká nešetriace draslík

U pacientov užívajúcich diuretiká a najmä u tých, ktorí majú depléciu objemu a/alebo solí, môže dôjsť po začatí liečby inhibítorom ACE k nadmernému zníženiu tlaku krvi. Možnosť hypotenzných účinkov sa dá znížiť vysadením diuretika, zvýšením objemu alebo príjmu solí pred začatím liečby nízkymi a postupne zvyšovanými dávkami perindoprilu.

Pri arteriálnej hypertenzii, kedy predchádzajúca liečba diuretikom môže spôsobiť depléciu solí/objemu, sa buď musí pred začatím liečby inhibítorom ACE vysadiť diuretikum, a v takom prípade sa potom môže znovu použiť diuretikum nešetriace draslík, alebo sa musí začať liečba inhibítorom ACE s nízkou a postupne sa zvyšujúcou dávkou.

Pri kongestívnom zlyhávaní srdca liečenom diuretikom sa má začať liečba inhibítorom ACE veľmi nízkou dávkou, prípadne po znížení dávky pridaného diuretika nešetriaceho draslík.

Vo všetkých prípadoch sa musí monitorovať funkcia obličiek (hladiny kreatinínu) počas prvých niekoľkých týždňov liečby inhibítorom ACE.

Draslík šetriace diuretiká (eplerenón, spironolaktón)

Eplerenón a spironolaktón v dávkach medzi 12,5 mg až 50 mg denne a nízke dávky inhibítorov ACE:

Pri liečbe zlyhávania srdca triedy II-IV (NYHA) s ejekčnou frakciou <40 % a prechádzajúcou liečbou inhibítormi ACE a slučkovými diuretikami je riziko hyperkaliémie, potenciálne smrteľné, najmä v prípade nedodržania preskripčných odporúčaní týkajúcich sa tejto kombinácie.

Pred začatím liečby touto kombináciou skontrolujte absenciu hyperkaliémie a poruchy funkcie obličiek.

Dôkladné monitorovanie kaliémie a kreatinémie sa odporúča v prvom mesiaci liečby raz týždenne na začiatku a potom raz za mesiac.

Nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane kyseliny acetylsalicylovej ≥ 3 g/deň

Ak sa ACE inhibítory podávajú súbežne s nesteroidnými antiflogistikami (t.j. kyselina acetylsalicylová v dávkovacích režimoch antiflogistík, COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Súbežné použitie ACE inhibítorov a NSAID môže zvýšiť riziko zhoršenia renálnych funkcií, vrátane možného akútneho renálneho zlyhania a zvýšenia draslíka v sére, najmä u pacientov s predošlou slabou renálnou funkciou. Kombinácia sa má podávať opatrne, najmä u starších ľudí. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a po začatí súbežnej liečby a potom v pravidelných intervaloch sa má zväziť monitorovanie renálnych funkcií.

Súbežné použitie vyžadujúce určitú starostlivosť

Antihypertenzíva a vazodilatanciá

Súbežné použitie týchto liekov môže zvyšovať hypotenzný účinok perindoprilu. Súbežné použitie s nitroglycerínom a inými nitrátmi alebo inými vazodilatanciami môže viesť k ďalšiemu zníženiu tlaku krvi.

Gliptíny (linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín)

U pacientov súbežne liečených inhibítormi ACE je vzhľadom na zníženie aktivity dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4) gliptínom, zvýšené riziko angioedému.

Tricyklické antidepresíva/ antipsychotiká/anestetiká

Súbežné použitie určitých anestetík, tricyklických antidepresív a antipsychotík spolu s ACE inhibítormi môže viesť k ďalšiemu zníženiu tlaku krvi (pozri časť 4.4).

Sympatomimetiká

Sympatomimetiká môžu oslabiť antihypertenzný účinok ACE inhibítorov.

Zlato

U pacientov liečených injekčným zlatom (aurotiomalát sodný) a súbežne ACE inhibítormi, vrátane perindoprilu, boli zriedkavo hlásené nitritoidné reakcie (príznaky zahŕňajú začervenanie tváre, nauzeu, vracanie a hypotenziu).

Cyklosporín

Pri súbežnom užívaní inhibítorov ACEs cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Heparín

Hyperkaliémia sa môže vyskytnúť pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s heparínom. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Užívanie ACE inhibítorov sa neodporúča v prvom trimestri gravidity (pozri časť 4.4). Užívanie ACE inhibítorov je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity neboli presvedčivé, napriek tomu nemožno vylúčiť malé zvýšenie rizika. Ak sa

však pokračovanie liečby ACE inhibítormi nepovažuje za nevyhnutné, pacientkam, ktoré plánujú graviditu sa má liečba zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Po potvrdení gravidity sa má liečba ACE inhibítormi okamžite ukončiť a, ak je to vhodné, začať s alternatívnou liečbou.

Je známe, že dlhodobé vystavenie plodu ACE inhibítormi v druhom a treťom trimestri spôsobuje humánnu fetotoxicitu (zníženie obličkových funkcií, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak by došlo k expozícii ACE inhibítormi od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola obličkových funkcií a lebky plodu. Novorodenci, ktorých matky užívali ACE inhibítory, majú byť pozorne sledovaní kvôli hypotenzii (pozri časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Keďže nie sú dostupné informácie o užívaní Prenessy počas dojčenia, užívanie Prenessy sa neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, a to najmä v prípade novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Fertilita

Nepozoroval sa žiadny účinok na reprodukčnú schopnosť alebo fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Prenessa nemá žiadny priamy vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ale u niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť individuálne reakcie súvisiace s nízkym tlakom krvi, obzvlášť na začiatku liečby alebo pri kombinácii s iným antihypertenzným liekom.

Dôsledkom toho môže byť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje znížená.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil perindoprilu je zhodný s bezpečnostným profilom inhibítormi ACE:

Medzi najčastejšie nežiaduce účinky hlásené v klinických skúšaní a pozorované pri perindopriľe patria: závrat, bolesť hlavy, parestézia, vertigo, poruchy zraku, tinnitus, hypotenzia, kašeľ, dyspnoe, bolesť brucha, zápcha, hnačka, dysgeúzia, dyspepsia, nauzea, vracanie, pruritus, vyrážka, svalové kŕče a asténia.

b. Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas klinických skúšaní a/alebo postmarketingového použitia perindoprilu boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky, ktoré sú zoradené podľa nasledujúcej frekvencie:

- veľmi časté ($\geq 1/10$);
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$);
- menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$);
- zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$);
- veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$);
- neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Nežiaduce účinky sú v rámci každej skupiny frekvencií uvedené v poradí so znižujúcou sa závažnosťou.

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	eozinofília	menej časté*
	agranulocytóza alebo pancytopenia	veľmi zriedkavé
	zníženie hemoglobínu a hematokritu	veľmi zriedkavé

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia
	leukopénia/neutropénia	veľmi zriedkavé
	hemolytická anémia u pacientov s kongenitálnou deficienciou G-6PDH (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé
	trombocytopenia	veľmi zriedkavé
Poruchy endokrinného systému	Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH, Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)	zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5)	menej časté*
	hyperkaliémia, reverzibilná po vysadení (pozri časť 4.4)	menej časté*
	hyponatriémia	menej časté*
Psychické poruchy	poruchy nálady	menej časté
	poruchy spánku	menej časté
	depresia	menej časté
Poruchy nervového systému	závrat	časté
	bolesť hlavy	časté
	parestézia	časté
	vertigo	časté
	somnolencia	menej časté*
	synkopa	menej časté*
	zmätenosť	veľmi zriedkavé
Poruchy oka	poruchy zraku	časté
Poruchy ucha a labyrintu	tinnitus	časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie	menej časté*
	tachykardia	menej časté*
	angína pectoris (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé
	arytmia	veľmi zriedkavé
	infarkt myokardu, pravdepodobne sekundárny v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé
Poruchy ciev	hypotenzia (a účinky súvisiace s hypotenziou)	časté
	vaskulitída	menej časté*
	začervenanie	zriedkavé
	mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé
	Raynaudov fenomén	neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ	časté
	dyspnoe	časté
	bronchospazmus	menej časté
	eozinofilná pneumónia	veľmi zriedkavé
	rinitída	veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha	časté
	zápcha	časté
	hnačka	časté
	dysgeúzia	časté
	dyspepsia	časté
	nauzea	časté
	vracanie	časté
	sucho v ústach	menej časté
	pankreatitída	veľmi zriedkavé

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia
Poruchy pečene a žlčových ciest	hepatitída, buď cytolytická alebo cholestatická (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus	časté
	vyrážka	časté
	urtikária (pozri časť 4.4)	menej časté
	angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.4)	menej časté
	fotosenzitívne reakcie	menej časté*
	pemfigoid	menej časté*
	hyperhidróza	menej časté
	zhoršenie psoriázy	zriedkavé
	multiformný erytém	veľmi zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové kŕče	časté
	artralgia	menej časté*
	myalgia	menej časté*
Poruchy obličiek a močových ciest	renálna insuficiencia	menej časté
	anúria/oligúria	zriedkavé
	akútne zlyhanie obličiek	zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	erektilná dysfunkcia	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia	časté
	bolesť na hrudi	menej časté*
	nevoľnosť	menej časté*
	periférny edém	menej časté*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie močoviny v krvi	menej časté*
	zvýšenie kreatinínu v krvi	menej časté*
	zvýšenie bilirubínu v krvi	zriedkavé
	zvýšenie pečeňových enzýmov	zriedkavé
Úrazy, otravy, komplikácie liečebného postupu	pád	menej časté*

* Frekvencia vypočítaná z klinických skúšaní pre nežiaduce účinky zistené zo spontánnych hlásení

Klinické skúšania:

Počas randomizovanej fázy štúdie EUROPA boli zaznamenané len závažné nežiaduce udalosti. Niekoľko pacientov malo závažné nežiaduce udalosti: 16 (0,3 %) zo 6 122 užívajúcich perindopril a 12 (0,2 %) zo 6 107 pacientov užívajúcich placebo. U pacientov liečených perindoprilom sa hypotenzia vyskytla u 6 pacientov, angioedém u 3 pacientov a náhle zastavenie srdca u 1 pacienta. Viac pacientov bolo vyradených zo štúdie v dôsledku kašľa, hypotenzie alebo inej intolerancie perindoprilu v porovnaní s placebom, (6,0 % (n=366) verus 2,1 % (n=129)) v uvedenom poradí.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

O predávkovaní u ľudí sú k dispozícii len obmedzené informácie. Medzi symptómy súvisiace s predávkovaním ACE inhibítormi môžu patriť hypotenzia, obehový šok, poruchy elektrolytov, zlyhanie obličiek, hyperventilácia, tachykardia, palpitácie, bradykardia, závraty, úzkosť a kašeľ.

Liečba

Odporúčanou liečbou pri predávkovaní je intravenózna infúzia roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Ak dôjde k hypotenzii, pacienta treba uložiť do protišokovej polohy. Ak sú dostupné, môže sa tiež zväziť liečba infúziou angiotenzínu II a/alebo intravenózne podanie katecholamínov. Perindopril sa môže zo systémového krvného obehu odstrániť hemodialýzou (pozri časť 4.4). Pri bradykardii rezistentnej na liečbu je indikovaná kardiostimulačná liečba. Nepretržite sa majú monitorovať životne dôležité funkcie, sérové elektrolyty a koncentrácia kreatinínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá pôsobiace na systém renín-angiotenzín, ACE inhibítor, samotný, ATC kód: C09AA04.

Mechanizmus účinku

Perindopril je inhibítor enzýmu, ktorý konvertuje angiotenzín I na angiotenzín II (angiotenzín-konvertujúci enzým, ACE). Konvertujúci enzým alebo kináza je exopeptidáza, ktorá umožňuje konverziu angiotenzínu I na vazokonstrikčný angiotenzín II a zároveň spôsobuje rozpad vazodilatačného bradykinínu na neaktívny heptapeptid. Inhibícia ACE vedie k redukcii angiotenzínu II v plazme, čo vedie k zvýšenej aktivite plazmatického renínu (inhibíciou negatívnej spätnej väzby uvoľnenia renínu) a zníženej sekrécii aldosterónu. Keďže ACE inaktivuje bradykinín, inhibícia ACE vedie zároveň k zvýšenej aktivite cirkulujúceho a tkanivového kalikreín-kinínového systému (a tým aj k aktivácii prostaglandínového systému). Je možné, že tento mechanizmus prispieva k účinku ACE inhibítorov na zníženie tlaku krvi a čiastočne je zodpovedný za ich vedľajšie účinky (napr. kašeľ). Perindopril pôsobí prostredníctvom svojho aktívneho metabolitu, perindoprilátu. Ostatné metabolity nemajú *in vitro* žiadnu ACE inhibičnú aktivitu.

Farmakodynamické účinky

Hypertenzia

Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie: miernej, stredne ťažkej, ťažkej; spôsobuje zníženie systolického a diastolického tlaku krvi v polohe ležmo aj v stoj. Perindopril znižuje periférnu cievnu rezistenciu, čo vedie k zníženiu systémového tlaku krvi. Dôsledkom toho sa zvyšuje periférny prietok krvi bez účinku na srdcovú frekvenciu.

Spravidla sa zvyšuje prietok krvi obličkami, kým rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) sa zvyčajne nemení.

Antihypertenzný účinok je maximálny medzi 4 a 6 hodinou po podaní jednorazovej dávky a pretrváva najmenej 24 hodín: účinok v čase minimálnej účinnosti predstavuje približne 87-100 % účinku v čase maximálnej účinnosti.

K zníženiu tlaku krvi dochádza rýchlo. U reagujúcich pacientov sa normalizácia tlaku dosiahne v priebehu jedného mesiaca a pretrváva bez výskytu tachyfyliaxie.

Ukončenie liečby nevedie k *rebound* fenoménu.

Perindopril redukuje hypertrofiu ľavej komory.

U ľudí boli potvrdené vazodilatačné vlastnosti perindoprilu. Perindopril zlepšuje elasticitu veľkých artérií a znižuje pomer média : lúmen malých artérií.

Súbežná terapia tiazidovými diuretikami má aditívny synergický účinok. Kombinácia ACE inhibítora a tiazidu znižuje tiež riziko hypokaliémie vyvolanej diuretikami.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pacienti so stabilnými formami ischemickej choroby srdca

Štúdia EUROPA bola multicentrická, medzinárodná, randomizovaná, dvojito zaslepená a placebom kontrolovaná klinická štúdia, ktorá trvala 4 roky.

Z 12 218 pacientov starších ako 18 rokov bolo zaradených 6 110 pacientov na perindopril 8 mg a 6 108 pacientov na placebo.

Populácia v štúdiu mala potvrdenú ischemickú chorobu srdca bez potvrdených klinických prejavov zlyhávania srdca. Celkovo 90 % pacientov v minulosti prekonalo infarkt myokardu a/alebo boli po koronárnej revaskularizácii. Väčšine pacientov bol skúšaný produkt pridaný ku konvenčnej liečbe zahŕňajúcej antiagregačné liečivá, hypolipidemiká a betablokátory. Hlavným kritériom účinnosti bola kombinácia kardiovaskulárnej mortality, nefatálneho infarktu myokardu a/alebo zastavenia srdca s úspešnou resuscitáciou. Liečba perindoprilom v dávke 8 mg raz denne viedla k signifikantnému absolútnemu zníženiu primárneho cieľového ukazovateľa o 1,9 % (zníženie relatívneho rizika o 20 %, 95 % CI [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

U pacientov s infarktomyokardu a/alebo revaskularizáciou v anamnéze bolo v porovnaní s placebom zaznamenané absolútne zníženie primárneho cieľového ukazovateľa o 2,2 %, zodpovedajúce zníženiu relatívneho rizika (RRR) o 22,4 % (95 % CI [12,0; 31,6] - $p < 0,001$).

Použitie v pediatrickej populácii

Bezpečnosť a účinnosť perindoprilu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená. V otvorenej neporovnávacej klinickej štúdiu u 62 detí s hypertenziou vo veku 2 až 15 rokov s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, dostávali pacienti perindopril s priemernou dávkou 0,07 mg/kg. Dávka bola individualizovaná podľa profilu pacienta a odpovede krvného tlaku až do maximálnej dávky 0,135 mg/kg/deň.

59 pacientov dokončilo obdobie troch mesiacov a 36 pacientov dokončilo predĺžené obdobie štúdie, t.j. boli sledovaní najmenej 24 mesiacov (priemerné trvanie štúdie: 44 mesiacov).

Systolický a diastolický krvný tlak zostal stabilný od zaradenia do štúdie až po posledné hodnotenie u pacientov, ktorí boli už liečení inými antihypertenzívami a znížil sa u pacientov bez skúsenosti s liečbou.

Viac ako 75 % detí malo pri poslednom hodnotení systolický a diastolický krvný tlak pod 95. percentilom. Bezpečnosť bola zhodná so známym bezpečnostným profilom perindoprilu.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) - údaje z klinických skúšaní

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievných mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní je absorpcia perindoprilu rýchla a maximálna koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 hodiny. Plazmatický polčas perindoprilu je 1 hodina.

Biotransformácia

Perindopril je prekursor. 27 % podanej dávky perindoprilu sa dostáva do krvného obehu vo forme aktívneho metabolitu perindoprilátu. Okrem aktívneho perindoprilátu má perindopril päť ďalších metabolitov, všetky sú neaktívne. Maximálna koncentrácia perindoprilátu v plazme sa dosiahne v priebehu 3 až 4 hodín.

Vzhľadom na to, že príjem potravy spomaľuje konverziu perindoprilu na perindoprilát, a teda aj jeho biologickú dostupnosť, perindopril sa má užívať perorálne v jednej dennej dávke ráno pred jedlom.

Medzi dávkou perindoprilu a jeho plazmatickou expozíciou bol preukázaný lineárny vzťah.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 0,2 l/kg pre nenaviazaný perindoprilát. Miera väzby perindoprilátu na plazmatické bielkoviny je 20 %, najmä na angiotenzín-konvertujúci enzým, ale je závislá od koncentrácie.

Eliminácia

Perindoprilát sa vylučuje močom a terminálny polčas neviazanej frakcie je približne 17 hodín, čo vedie k stabilizácii v priebehu 4 dní.

Starší ľudia

Vylučovanie perindoprilátu je znížené u starších osôb a tiež u pacientov so zlyhávaním srdca alebo obličiek.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s obličkovou nedostatočnosťou sa odporúča úprava dávky v závislosti od stupňa poruchy funkcie obličiek (podľa klírensu kreatinínu).

Perindoprilát je možné odstrániť z obehu dialýzou a jeho dialyzačný klírens je 70 ml/min.

Porucha funkcie pečene

Kinetika perindoprilu je u pacientov s cirhózou pečene zmenená: hepatálny klírens pôvodnej molekuly je znížený o polovicu. Avšak množstvo vytvoreného perindoprilátu nie je znížené, a preto nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách chronickej perorálnej toxicity (na potkanoch a opiciach) sú cieľovým orgánom obličky s reverzibilným poškodením.

Mutagenita sa v *in vitro* alebo *in vivo* štúdiách nepozorovala.

Reprodukčné toxikologické štúdie (na potkanoch, myšiach, králikoch a opiciach) nezistili žiadne prejavy embryotoxicity alebo teratogenity. Napriek tomu sa pri inhibítoroch angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, ako skupiny, potvrdilo, že vyvolávajú nežiaduce účinky v neskorých štádiách vývoja plodu.

U hlodavcov a králikov to viedlo k úmrtiu plodu a vrodeným abnormalitám (renálne lézie) ako aj k zvýšenej perinatálnej a postnatálnej mortalite.

V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach nebola pozorovaná karcinogenita.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy

mikrokryštalická celulóza (E460)

hydrogénuhličitan sodný

koloidný oxid kremičitý bezvodý
stearát horečnatý (E470b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (PVC/PE/PVCD/Alu fólia) so 7, 14, 28, 30, 50, 60, 90 alebo 100 tabletami v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0310/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. jún 2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. február 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2021

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <http://www.sukl.sk>.