

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Prindex 8 mg  
tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 8 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu, čo zodpovedá 6,676 mg perindoprilu.

Pomocná látka so známym účinkom: 125,56 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biela okrúhla bikonvexná tableta, s označením „PP“ na jednej strane tablety a „8“ na druhej strane.  
Rozmery:  $8 \pm 0,10$  mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia

Liečba hypertenzie.

Stabilné ochorenie koronárnych artérií

Zníženie rizika srdcových príhod u pacientov s anamnézou infarktu myokardu a/alebo revaskularizácie.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Dávka má byť individualizovaná v závislosti od profilu pacienta (pozri časť 4.4) a odpovede krvného tlaku na liečbu.

Hypertenzia

Perindopril sa môže používať v monoterapii alebo v kombinácii s antihypertenzívami iných skupín (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Odporúčaná počiatočná dávka je 4 mg podávaná jedenkrát denne ráno.

U pacientov so silno aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón (hlavne s renovaskulárnou hypertenziou, depléciou solí a/alebo objemu, srdcovou dekompenzáciou alebo ťažkou hypertenziou) môže po podaní počiatočnej dávky dôjsť k nadmernému poklesu krvného tlaku. U takýchto pacientov sa odporúča počiatočná dávka 2 mg a liečba sa má začať pod lekárskeho dohľadom.

Po jednom mesiaci liečby sa táto dávka môže zvýšiť na 8 mg jedenkrát denne.

Po začatí liečby perindoprilom sa môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia a jej výskyt je pravdepodobnejší u pacientov, ktorí sú súbežne liečení diuretikami. Z tohto dôvodu sa odporúča opatrnosť, pretože títo pacienti môžu trpieť depléciou objemu a/alebo solí.

Ak je to možné, diuretikum sa má vysadiť 2 až 3 dni pred začatím liečby perindoprilom (pozri časť 4.4).

U hypertenzných pacientov, u ktorých nie je možné diuretikum vysadiť, sa má liečba perindoprilom začať dávkou 2 mg. Je potrebné monitorovať funkciu obličiek a hladiny draslíka v sére. Následná dávka perindoprilu sa má upraviť podľa odpovede krvného tlaku na liečbu. V prípade potreby je možné znova začať liečbu diuretikom.

U starších pacientov sa má liečba začať dávkou 2 mg, ktorá sa po jednom mesiaci môže postupne zvýšiť na 4 mg a potom, v prípade potreby, na 8 mg, a to v závislosti od funkcie obličiek (pozri nižšie uvedenú tabuľku).

#### Stabilné ochorenie koronárnych artérií

Liečba perindoprilom sa má začať dávkou 4 mg jedenkrát denne počas dvoch týždňov, ktorá sa potom zvýši na 8 mg jedenkrát denne, a to v závislosti od funkcie obličiek a pod podmienkou, že 4 mg dávka je dobre tolerovaná.

Starší pacienti majú užívať 2 mg jedenkrát denne počas jedného týždňa, potom 4 mg denne počas ďalšieho týždňa pred tým, ako sa dávka zvýši až na 8 mg jedenkrát denne v závislosti od funkcie obličiek (pozri tabuľku 1 „Úprava dávky pri poruche funkcie obličiek“). Dávka sa má zvýšiť iba vtedy, ak je predchádzajúca nižšia dávka dobre tolerovaná.

Osobitné populácie:

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Dávka u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má určiť podľa klírensu kreatinínu, ako je uvedené nižšie v tabuľke 1:

Tabuľka 1: Úprava dávky pri poruche funkcie obličiek

Klírens 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 klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

U pacientov na hemodialýze sa má dávka užívať po dialýze.

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospelých vo veku do 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Preto sa použitie u detí a dospelých neodporúča.

#### **Spôsob podávania**

Na perorálne použitie.

Užívanie tabliet perindoprilu sa odporúča jedenkrát denne, ráno pred jedlom.

#### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo, na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na ktorýkoľvek iný ACE inhibítor.
- Anamnéza angioedému súvisiaceho s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítorom (pozri časť 4.4).
- Dedičný alebo idiopatický angioneurotický edém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežné používanie perindoprilu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Súbežné užívanie so sakubtrilom/valsartanom. Perindopril sa nesmie pridať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubtrilu/valsartanu (pozri 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 jednej funkčnej obličky (pozri časť 4.4).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Stabilné ochorenie koronárnych artérií

Ak sa počas prvého mesiaca liečby perindoprilom vyskytne epizóda nestabilnej anginy pectoris (bez ohľadu na to, či je alebo nie je závažná), pred pokračovaním liečby sa má vykonať dôkladné zhodnotenie pomeru medzi rizikom a prínosom.

##### Hypotenzia

ACE inhibítory môžu spôsobiť pokles krvného tlaku. U pacientov s nekomplikovanou hypertenziou je symptomatická hypotenzia pozorovaná zriedkavo a jej výskyt je pravdepodobnejší u pacientov, ktorí trpia depléciou objemu, napríklad v dôsledku diuretickej liečby, diéty s obmedzeným príjmom soli, dialýzy, hnačky alebo dávenia, alebo ktorí majú ťažkú renín-dependentnú hypertenziu (pozri časti 4.5 a 4.8). U pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhaním s pridruženou renálnou insuficienciou alebo bez nej bola pozorovaná symptomatická hypotenzia. Jej výskyt je najpravdepodobnejší u pacientov so závažnejšími stupňami srdcového zlyhania, ktoré si vyžaduje používanie vysokých dávok slučkových diuretík, u pacientov s hyponatriémiou alebo poruchou funkcie obličiek. U pacientov vystavených zvýšenému riziku vzniku symptomatickej hypotenzie je potrebné dôkladne monitorovať začiatok liečby a úpravu dávky (pozri časti 4.2 a 4.8). Podobné opatrenia sa vzťahujú na pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by nadmerný pokles krvného tlaku mohol viesť k infarktu myokardu alebo k cerebrovaskulárnej príhode.

Ak dôjde k hypotenzii, pacient má byť uložený do polohy ležmo na chrbte a v prípade potreby má dostať intravenóznú infúziu roztoku 9 mg/ml chloridu sodného (0,9 %). Prechodná hypotenzná reakcia nie je kontraindikáciou pre podávanie ďalších dávok, ktoré je možné podať zvyčajne bez ťažkostí, len čo sa po zvýšení objemu krvný tlak zvýši.

U niektorých pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním, ktorí majú normálny alebo nízky krvný tlak, môže po podaní perindoprilu dôjsť k ďalšiemu zníženiu systémového krvného tlaku. Takýto účinok sa očakáva a zvyčajne nie je dôvodom na prerušenie liečby. Ak sa hypotenzia stane symptomatickou, môže byť potrebné zníženie dávky perindoprilu alebo jeho vysadenie.

##### Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne / hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako iné ACE inhibítory, perindopril sa má podávať opatrne pacientom so stenózou mitrálnej chlopne a obštrukciou výtokového traktu ľavej komory, ako je aortálna stenóza alebo hypertrofická kardiomyopatia.

#### Porucha funkcie obličiek

V prípade poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) sa má počiatočná dávka perindoprilu upraviť podľa pacientovho klírensu kreatinínu (pozri časť 4.2) a potom v závislosti od pacientovej odpovede na liečbu. U takýchto pacientov je rutinné monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu súčasťou bežného lekárskeho postupu (pozri časť 4.8).

U pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhaním môže hypotenzia, ku ktorej dôjde po začatí liečby ACE inhibítormi, viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek. V takejto situácii bolo hlásené akútne, zvyčajne reverzibilné zlyhanie obličiek.

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitérnej obličky, ktorí boli liečení ACE inhibítormi, bolo pozorované zvýšenie hladiny močoviny v krvi a kreatinínu v sére, ktoré bolo zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby. Toto je obzvlášť pravdepodobné u pacientov s renálnou insuficienciou. Ak je prítomná aj renovaskulárna hypertenzia, existuje zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie. U takýchto pacientov sa má liečba začať pod prísny lekársky dohľadom, a to s nízkymi dávkami a opatrnou titráciou dávky. Vzhľadom k tomu, že liečba diuretikami môže byť prispievajúcim faktorom k vzniku vyššie uvedených stavov, diuretiká sa majú vysadiť a počas prvých týždňov liečby perindoprilom je potrebné sledovať funkciu obličiek.

U niektorých hypertenzných pacientov bez zjavného už existujúceho renovaskulárneho ochorenia došlo k zvyčajne miernemu a prechodnému zvýšeniu hladiny močoviny v krvi a kreatinínu v sére, obzvlášť vtedy, keď sa perindopril podával súbežne s diuretikom.

Výskyt tohto je pravdepodobnejší u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek. Môže byť potrebné zníženie dávky a/alebo vysadenie diuretika a/alebo perindoprilu.

#### Hemodialyzovaní pacienti

U pacientov dialyzovaných pomocou vysoko priepustných membrán a súbežne liečených ACE inhibítormi boli hlásené anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov sa má zväziť použitie iného druhu dialyzačnej membrány alebo podanie antihypertenzíva inej skupiny.

#### Transplantácia obličiek

Nie sú k dispozícii skúsenosti týkajúce sa použitia perindoprilu u pacientov, ktorí nedávno podstúpili transplantáciu obličiek.

#### Renovaskulárna hypertenzia

Existuje zvýšené riziko hypotenzie alebo renálnej insuficiencie u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, liečených ACE inhibítormi (pozri časť 4.3). Liečba diuretikami môže byť podporný faktor. Strata renálnej funkcie sa môže objaviť len s minimálnymi zmenami sérového kreatinínu dokonca u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie.

#### Precitlivosť/angioedém

U pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane perindoprilu, bol zriedkavo hlásený angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.8). Tento sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch sa má perindopril ihneď vysadiť a má sa začať náležité monitorovanie, v ktorom sa má pokračovať až dovtedy, kým nedôjde k úplnému vymiznutiu príznakov. V prípadoch, v ktorých opuch zasiahol tvár a pery, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, aj keď antihistaminiká boli pri zmiernení príznakov užitočné.

Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť smrteľný. V prípadoch, v ktorých je zasiahnutý jazyk, hlasivky alebo hrtan, s pravdepodobnou obštrukciou dýchacích ciest, sa musí ihneď poskytnúť urgentná liečba. Táto môže zahŕňať podanie adrenalínu a/alebo udržiavanie priechodnosti dýchacích ciest. Pacient má zostať pod prísny lekárskym dohľadom až dovtedy, kým nedôjde k úplnému a trvalému vymiznutiu príznakov.

Pacienti s anamnézou angioedému nesúvisiaceho s liečbou ACE inhibítorom môžu byť vystavení zvýšenému riziku vzniku angioedému počas užívania ACE inhibítora (pozri časť 4.3).

U pacientov liečených ACE inhibítormi bol zriedkavo zaznamenaný intestinálny angioedém. Títo pacienti mali bolesti brucha (s alebo bez nevoľnosti alebo vracania); v niektorých prípadoch bez predchádzajúceho angioedému tváre, pričom hladiny C-1 esterázy boli v norme. Angioedém bol diagnostikovaný prostredníctvom vyšetrení zahŕňajúcich CT brucha alebo ultrazvuku alebo pri chirurgickom zákroku a symptómy ustúpili po zastavení podávania ACE inhibítora.

Intestinálny angioedém má byť zahrnutý do diferenciálnej diagnózy pacientov s bolesťou brucha, ktorí užívajú ACE inhibítory.

Súbežné užívanie ACE inhibítora so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Pokiaľ je liečba sakubitrilom/valsartanom ukončená, liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

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

#### Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL aferéza)

U pacientov liečených ACE inhibítormi počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL aferézy) so síranom dextránu sa zriedkavo vyskytli život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám sa predišlo dočasným vysadením liečby ACE inhibítormi pred každou aferézou.

#### Anafylaktické reakcie počas desenzibilizačnej liečby

U pacientov liečených ACE inhibítormi počas desenzibilizačnej liečby (napríklad jedom blanokrídlavcov) sa vyskytli anafylaktoidné reakcie. U takýchto pacientov sa týmto reakciám predišlo dočasným vysadením ACE inhibítora, ale pri náhodnom opätovnom podaní lieku sa tieto reakcie vyskytli znovu.

#### Zlyhanie pečene

Podávanie ACE inhibítora sa v zriedkavých prípadoch spájalo so vznikom syndrómu, ktorý sa začína cholestatickou žltáčkou a progreduje do fulminantnej nekrózy pečene a (niekedy) úmrtia.

Mechanizmus zodpovedný za tento syndróm nie je známy. Pacienti, u ktorých sa počas liečby ACE inhibítormi rozvinie žltáčka alebo nastane výrazné zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, majú vysadiť ACE inhibítora a zostať pod náležitým lekárskym dohľadom (pozri časť 4.8).

#### Neutropénia/Agranulocytóza/Trombocytopenia/Anémia

U pacientov liečených ACE inhibítormi bola hlásená neutropénia/agranulocytóza, trombocytopenia a anémia. 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 liečených imunosupresívami, u pacientov liečených alopurinolom alebo prokaínamidom alebo u pacientov s kombináciou týchto komplikujúcich faktorov, obzvlášť pri prítomnosti už existujúcej poruchy funkcie obličiek. U niektorých z týchto

pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v niekoľkých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa perindopril používa u takýchto pacientov, odporúča sa pravidelné monitorovanie počtu leukocytov a pacienti majú byť poučení, aby hlásili akýkoľvek príznak infekcie (napr. bolesť hrdla, horúčka).

#### Rasa

ACE inhibítory spôsobujú vyšší výskyt angioedému u pacientov čiernej pleti ako u pacientov inej rasy.

Tak ako iné ACE inhibítory, perindopril môže byť menej účinný v znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej pleti ako u pacientov inej rasy, možno kvôli vyššej prevalencii stavov s nízkou hladinou renínu v hypertenznej populácii čiernej pleti.

#### Kašeľ

Pri používaní ACE inhibítorov bol hlásený kašeľ. Tento kašeľ je typicky neproduktívny, perzistentný a vymizne po prerušení liečby. Kašeľ vyvolaný ACE inhibítormi má byť považovaný za súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa.

#### Operácia/anestézia

U pacientov, ktorí podstupujú závažný chirurgický zákrok, alebo počas anestézie látkami, ktoré vyvolávajú hypotenziu, môže perindopril blokovať tvorbu angiotenzínu II sekundárne po kompenzačnom uvoľnení renínu. Liečba sa má prerušiť jeden deň pred chirurgickým zákrokom. Ak dôjde k hypotenzii a je považovaná za dôsledok tohto mechanizmu, možno ju korigovať zvýšením objemu.

#### Hladiny draslíka v sére

ACE inhibítory môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Avšak hyperkaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo u pacientov užívajúcich doplnky draslíka (vrátane náhrad solí), draslík šetriace diuretiká, trimetoprim alebo kotrimoxazol, tiež známy ako trimetoprim/sulfametoxazol a najmä antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. Diuretiká šetriace draslík a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich ACE inhibítory a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

#### Diabetickí pacienti

U diabetických pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom musí byť počas prvého mesiaca liečby ACE inhibítorom pozorne monitorovaná glykemická kompenzácia (pozri časť 4.5).

#### Lítium

Kombinácia lítia a perindoprilu sa zvyčajne neodporúča (pozri časť 4.5).

#### Lieky šetriace draslík, doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík

Kombinácia perindoprilu a liekov šetriacich draslík, doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík sa vo všeobecnosti neodporúča (pozri časť 4.5).

#### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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

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

#### Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom vo všeobecnosti nebudú odpovedať na antihypertenzívnu liečbu pôsobiacu prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Preto sa užívanie tohto lieku neodporúča.

#### Gravidita

ACE inhibítory sa nemajú začať podávať počas tehotenstva. Pokiaľ je pokračujúca liečba ACE inhibítormi nevyhnutná, pacientky plánujúce otehotnieť majú prejsť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má overený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Ak je gravidita diagnostikovaná, liečba ACE inhibítormi musí byť okamžite zastavená, a ak je to vhodné, má sa začať s alternatívnou liečbou (pozri časti 4.3 a 4.6).

#### Pomocné látky

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Lieky zvyšujúce riziko angioedému

Súbežné používanie ACE inhibítorov so sakubitriolom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa zvyšuje riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súbežné používanie ACE inhibítorov s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

#### *Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)*

Údaje z klinických štúdií preukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) prostredníctvom kombinovaného použitia ACE inhibítorov, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu je spojená s vyššou frekvenciou nežiaducich príhod, ako je hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím jedného liečiva pôsobiaceho na RAAS (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

#### Lieky indukujúce hyperkaliémiu

Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskiren, draselné soli, draslík šetriace diuretiká, inhibítory ACE, antagonisty receptorov angiotenzínu-II, NSA, heparíny, imunosupresíva ako cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim. Kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko hyperkaliémie.

#### Kontraindikované súbežné použitie (pozri časť 4.3)

#### Aliskiren

U diabetických pacientov alebo pacientov s poruchou funkcie obličiek sa zvyšuje riziko hyperkaliémie, zhoršenia funkcie obličiek a kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

#### Extrakorporálne terapie

Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi, ako dialýza alebo hemofiltrácia s určitými vysoko-priepustnými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteínov s nízkou hustotou so síranom dextránu v dôsledku zvýšeného rizika závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Pokiaľ je táto liečba potrebná, má sa zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

#### Sakubitril/valsartan

Súbežné používanie perindoprilu so sakubitriplom/valsartanom je kontraindikované, pretože súbežná inhibícia neprilyzínu (NEP) a ACE môže zvyšovať riziko angioedému. Liečba sakubitriplom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitriplu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča (pozri časť 4.4)

##### Aliskiren

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, srdcovým zlyhaním 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 samotnej látky systému renín-angiotenzín-aldosterón. Duálna inhibícia (napr. kombinácia inhibítora ACE s antagonistom receptorov angiotenzínu II) sa má obmedziť na individuálne definované prípady s dôkladným monitorovaním renálnych funkcií, hladín draslíka a krvného tlaku.

##### Estramustín

Riziko zvýšenia nežiaducich účinkov ako angioneurotický edém (angioedém).

##### Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostáva v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených perindoprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, triamterén, amilorid.), doplnkov draslíka alebo náhrad soli obsahujúcich draslík môže viesť k významnému zvýšeniu hladín draslíka v sére. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní perindoprilu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, ako je trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid. Preto sa kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak sa súbežná liečba začne, musia sa používať s opatrnosťou a je potrebné časté monitorovanie draslíka v sére. Kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liekmi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je indikované ich súbežné užívanie, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa často sledovať hladiny draslíka v sére. Použitie spironolaktónu pri srdcovom zlyhaní, pozri nižšie.

##### Lítium

Počas súbežného podávania lítia s ACE inhibítormi bolo hlásené reverzibilné zvýšenie koncentrácií lítia v sére a jeho toxicity. Použitie perindoprilu spolu s lítiom sa neodporúča, ale ak sa potvrdí, že táto kombinácia je nevyhnutná, má sa pristúpiť k dôkladnému monitorovaniu hladín lítia v sére (pozri časť 4.4).

#### Súbežné použitie, ktoré si vyžaduje osobitnú starostlivosť

##### Cyklosporín

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

##### Heparín

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

##### Antidiabetiká (inzulíny, perorálne hypoglykemizujúce látky)

Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné podávanie inhibítorov ACE a antidiabetík (inzulíny,



perorálne hypoglykemiká) môže spôsobiť zvýšenie 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 k nadmernému poklesu krvného tlaku po začatí liečby inhibítorom ACE. Možnosť hypotenzných účinkov sa môže znížiť vysadením diuretika, zvýšením objemu alebo príjmu solí pred začatím liečby nízkymi a postupne sa zvyšujúcimi 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 srdcovom zlyhaní liečenom diuretikom* sa má začať liečba inhibítorom ACE s 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.

#### Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), vrátane kyseliny acetylsalicylovej, $\geq 3$ g/deň

Pri podávaní inhibítorov ACE súbežne s nesteroidnými antiflogistikami (t.j. kyselina acetylsalicylová pri protizápalovom dávkovaní, inhibítory COX-2 a neselektívne NSA) sa môže oslabiť antihypertenzný účinok. Súbežné používanie inhibítorov ACE a NSA môžu viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie, vrátane možného akútneho renálneho zlyhania a zvýšenia sérovej hladiny draslíka, predovšetkým u pacientov so slabou preexistujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa má podávať opatrne, najmä u starších pacientov. Pacienti majú byť adekvátne hydratovaní a je potrebné zvážiť monitorovanie renálnej funkcie po začatí súbežnej liečby a potom pravidelne.

#### *Súbežné použitie, ktoré vyžaduje určitú starostlivosť*

##### Antihypertenzíva a vazodilatanciá

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

##### Gliptíny (linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín)

Zvýšené riziko angioedému, vzhľadom na dipeptidylpeptidázu IV (DPP-IV) znížená aktivita gliptínu u pacientov súbežne liečených inhibítorom ACE.

##### Tricyklické antidepresíva/Antipsychotiká/Anestetiká

Súbežné používanie niektorých anestetík, tricyklických antidepresív a antipsychotík spolu s ACE inhibítormi môže viesť k ďalšiemu zníženiu krvného tlaku (pozri časť 4.4).

##### Sympatomimetiká

Sympatomimetiká môžu znížiť antihypertenzné účinky ACE inhibítorov.

##### Zlato

U pacientov, ktorí sa súbežne liečili injekčne podávaným zlatom (aurotiomalát sodný) a ACE inhibítormi vrátane perindoprilu (boli hlásené nitritoidné reakcie (príznaky zahŕňajú sčervenanie tváre, nevoľnosť, vracanie a hypotenziu).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Používanie ACE inhibítorov sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4).

Používanie 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 inhibítorom počas prvého trimestra gravidity neboli presvedčivé; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť.

Pokiaľ je pokračujúca liečba ACE inhibítormi nevyhnutná, pacientky plánujúce otehotnieť majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má overený bezpečnostný profil pre použitie v tehotenstve. Ak je tehotenstvo diagnostikované, liečba ACE inhibítormi sa musí okamžite prerušiť, a ak je to vhodné, má sa začať s alternatívnou liečbou.

Je známe, že dlhodobjšie vystavenie ACE inhibítorom počas druhého a tretieho trimestra tehotenstva vyvoláva u ľudí fetotoxicitu (znížená renálna funkcia, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak by došlo k expozícii ACE inhibítorom od druhého trimestra gravidity, odporúča sa vykonať ultrazvukovú kontrolu renálnych funkcií a lebky. Dojčatá, ktorých matky užívali ACE inhibítory, sa majú dôkladne pozorovať pre možnosť hypotenzie (pozri tiež časti 4.3 a 4.4).

### Dojčenie

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa použitia perindoprilu počas dojčenia, Perindopril sa neodporúča užívať u dojčiacich žien a uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom, najmä u dojčenia novorodencov alebo u predčasne narodených detí.

### Fertilita

Nie je žiadny účinok na reprodukciu alebo fertilitu.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Prindex nemá žiadny priamy vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ale najmä na začiatku liečby alebo v kombinácii s inými antihypertenznými liekmi sa môžu v súvislosti s nízkym tlakom u pacientov objaviť individuálne reakcie.

Ich dôsledkom môže byť porušená schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### a. Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil perindoprilu je zhodný s bezpečnostným profilom inhibítorov ACE:

Medzi najčastejšie nežiaduce účinky hlásené v klinických skúšaníach 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

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované počas klinických skúšaní s perindoprilom a/alebo po uvedení lieku na trh a sú zoradené podľa nasledujúcich kategórií frekvencie:

veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia
--------	------------------	------------

<b>Systém orgánových tried</b>		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Eozinofília	Menej časté*
	Agranulocytóza alebo pancytopenia	Veľmi zriedkavé
	Znížené hladiny hemoglobínu a hematokritu	Veľmi zriedkavé
	Leukopénia/neutropénia	Veľmi zriedkavé
	U pacientov s vrodeným deficitom G-6PDH bola hlásená hemolytická anémia (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 časť 4.4 a 4.5)	Veľmi zriedkavé
	Hyperkaliémia, reverzibilná po vysadení liečby (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	Závraty	Časté
	Bolesť hlavy	Časté
	Parestézia	Časté
	Vertigo	Časté
	Somnolencia	Menej časté*
	Synkopa	Menej časté*
	Zmätenosť	Veľmi zriedkavé
Poruchy oka	Poruchy videnia	Časté
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	Časté
Poruchy srdca a poruchy srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté*
	Tachykardia	Menej časté*
	Angina pectoris (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé
	Arytmia	Veľmi zriedkavé
	Infarkt myokardu, ktorý je u vysokorizikových pacientov možno sekundárnym dôsledkom výraznej hypotenzie (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé
Poruchy ciev	Hypotenzia (a účinky súvisiace s hypotenziou)	Časté
	Vaskulitída	Menej časté*
	Začervenanie	Zriedkavé
	Cievna 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
	Bronchospasmus	Menej časté
	Eozinofilná pneumónia	Veľmi zriedkavé
	Rinitída	Veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho	Bolesť brucha	Časté

traktu	Zápcha	Časté
	Hnačka	Časté
	Dysgeúzia	Časté
	Dyspepsia	Časté
	Nauzea	Časté
	Vracanie	Časté
	Sucho v ústach	Menej časté
	Pankreatitída	Veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest	Hepatitída, cytolytická alebo cholestatická (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritis	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 močovej sústavy	Renálna insuficiencia	Menej časté
	Anúria/oligúria	Zriedkavé
	Akútne renálne zlyhanie	Zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Erektálna disfunkcia	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Časté
	Bolesť na hrudníku	Menej časté*
	Nevoľnosť	Menej časté*
	Periférny edém	Menej časté*
	Pyrexia	Menej časté*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšeniu hladiny močoviny v krvi	Menej časté*
	Zvýšeniu hladiny kreatinínu v krvi	Menej časté*
	Zvýšeniu hladiny bilirubínu v krvi	Zriedkavé
	Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov	Zriedkavé
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Pád	Menej časté*

\* Frekvencia vypočítaná z klinických štúdií nežiaducich účinkov zistených zo spontánných hlásení

Boli hlásené prípady SIADH s inými ACE inhibítormi. SIADH môže byť považovaný za veľmi zriedkavú, ale možnú komplikáciu spojenú s liečbou ACE inhibítormi, vrátane perindoprilu.

#### Klinické skúšania

Počas obdobia náhodne pridelenej liečby v štúdiu EUROPA boli zaznamenané iba závažné nežiaduce udalosti. Nízky počet pacientov mal závažné nežiaduce udalosti: u 16 (0,3 %) z 6 122 pacientov liečených perindoprilom a u 12 (0,2 %) z 6 107 pacientov liečených placebom. U pacientov liečených perindoprilom bola hypotenzia pozorovaná u 6 pacientov, angioedém u 3 pacientov a náhle zastavenie srdca u 1 pacienta. Kvôli kašľu, hypotenzii alebo inej neznášanlivosti bolo zo štúdie predčasne vyradených viac pacientov liečených perindoprilom ako pacientov liečených placebom, 6,0 % (n=366) oproti 2,1 % (n=129).

### 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**

K dispozícii sú obmedzené údaje o predávkovaní u ľudí. Príznaky súvisiace s predávkovaním ACE inhibítormi môžu zahŕňať hypotenziu, obehový šok, poruchy elektrolytov, zlyhanie obličiek, hyperventiláciu, tachykardiu, palpitácie, bradykardiu, závrat, úzkosť a kašeľ.

Odporúčaná liečba predávkovania pozostáva z podania intravenózneho infúzie 9 mg/ml roztoku chloridu sodného (0,9 %). Ak dôjde k hypotenzii, pacient má byť uložený do protišokovej polohy. Môže sa zvažovať aj liečba infúziou angiotenzínu II a/alebo intravenóznym podaním katecholamínov, ak je k dispozícii. Perindopril je možné odstrániť zo systémového obehu hemodialýzou (pozri časť 4.4). Kardiostimulačná liečba je indikovaná pri bradykardii nereagujúcej na liečbu. Je potrebné nepretržité monitorovanie životných funkcií, koncentrácií elektrolytov a kreatinínu v sére.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibítory, perindopril.

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 vazokonstrikčne pôsobiaci angiotenzín II a zároveň spôsobuje rozklad vazodilatančne pôsobiaceho bradykinínu na neaktívny heptapeptid.

Inhibícia ACE vedie k zníženiu hladiny angiotenzínu II v plazme, čo má za následok zvýšenie aktivity renínu v plazme (inhibíciou negatívnej spätnej väzby uvoľnenia renínu) a zníženie sekrécie aldosterónu. Keďže ACE inaktivuje bradykinín, inhibícia ACE má za následok aj zvýšenie aktivity cirkulujúceho a lokálneho systému kalikreín-kinín (a tým zároveň aktiváciu prostaglandínového systému). Je možné, že tento mechanizmus prispieva k účinku ACE inhibítorov na zníženie krvného tlaku a je čiastočne zodpovedný za niektoré z ich vedľajších účinkov (napr. kašeľ).

Perindopril účinkuje prostredníctvom svojho aktívneho metabolitu, perindoprilátu. Ďalšie metabolity nevykazujú *in vitro* žiadnu inhibíciu ACE aktivity.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### Hypertenzia

Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie: ľahkej, stredne ťažkej, ťažkej; pozorované je zníženie systolického a diastolického krvného tlaku v polohe ležmo na chrbte, aj v stoji.

Perindopril znižuje periférnu cievnu rezistenciu, čo vedie k zníženiu krvného tlaku. V dôsledku toho sa zvýši periférny prietok krvi, a to bez účinku na srdcovú frekvenciu.

Prietok krvi obličkami sa spravidla zvyšuje, pričom rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) je zvyčajne nezmenená.

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

K zníženiu krvného tlaku dochádza rýchlo. U pacientov odpovedajúcich na liečbu sa normalizácia krvného tlaku dosiahne v priebehu jedného mesiaca a pretrváva bez výskytu tachyfyaxie.

Ukončenie liečby nevedie k rebound fenoménu.

Perindopril redukuje hypertrofiu ľavej komory.

U človeka boli preukázané vazodilatačné vlastnosti perindoprilu. Zlepšuje elasticitu veľkých artérií a znižuje pomer média: lúmen malých artérií.

Prídavná liečba tiazidovým diuretikom vedie k synergii aditívneho typu. Kombinácia ACE inhibítora a tiazidu taktiež znižuje riziko hypokaliémie vyvolanej liečbou diuretikom.

#### Pacienti so stabilným ochorením koronárnych artérií

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

Dvanásťtisícdivoosemnaštom (12 218) pacientom starším ako 18 rokov bola náhodne pridelená liečba perindoprilom v dávke 8 mg (čo zodpovedá 10 mg perindoprilarginínu) (n=6110) alebo placebom (n=6108).

Populácia v štúdiu mala preukázané ochorenie koronárnych artérií bez výskytu klinických príznakov srdcového zlyhania. Celkovo 90 % pacientov malo v anamnéze infarkt myokardu a/alebo predchádzajúcu koronárnu revaskularizáciu. Väčšina pacientov dostávala skúšaný liek navyše ku konvenčnej liečbe zahŕňajúcej inhibitory krvných doštičiek, 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 (ekvivalent 10 mg perindoprilarginínu) jedenkrát denne viedla k významnému absolútnemu zníženiu primárneho cieľového ukazovateľa o 1,9 % (zníženie relatívneho rizika o 20 % (95 % IS [9,4; 28,6]- p<0,001). U pacientov s anamnézou infarktu myokardu a/alebo revaskularizáciou bolo v porovnaní s placebom pozorované absolútne zníženie primárneho cieľového ukazovateľa o 2,2 % zodpovedajúce zníženiu relatívneho rizika o 22,4 % (95 % IS [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 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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.

#### Údaje z klinických skúšaní duálnej inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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 ACE inhibítora 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 diabetes 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 ACE inhibítory a blokátory receptorov angiotenzínu II.

ACE inhibítory 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 aliskirenu k štandardnej liečbe ACE inhibítormi alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

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

Perindopril je prodrug. Dvadsaťsedem percent podanej dávky perindoprilu dosiahne krvné riečisko ako účinný metabolit perindoprilát. Okrem aktívneho perindoprilátu, perindopril tvorí ešte ďalších päť metabolitov, všetky neaktívne. Maximálne plazmatické koncentrácie perindoprilátu sa dosiahnu počas 3 až 4 hodín.

Keďže príjem potravy znižuje konverziu na perindoprilát, a tým aj biologickú dostupnosť, perindopril sa má podávať perorálne v jednorazovej dennej dávke ráno pred jedlom.

Medzi dávkou perindoprilu a jeho obsahom v plazme je preukázaná lineárna súvislosť.

### Distribúcia

Distribučný objem je približne 0,2 l/kg pre neviazaný perindoprilát. Väzba perindoprilátu na plazmatické bielkoviny je 20 %, principiálne na enzým konvertujúci angiotenzín, ale je závislý od koncentrácie.

### Eliminácia

Perindoprilát sa eliminuje močom a terminálny polčas neviazanej frakcie je približne 17 hodín, rovnovážny stav sa dosiahne počas 4 dní.

### Osobitné populácie

Vylučovanie perindoprilátu je znížené u starších pacientov a taktiež u pacientov so srdcovým alebo renálnym zlyhaním. Pri renálnej insuficiencii sa dávka upravuje podľa stupňa poruchy obličiek (klírens kreatinínu).

Dialyzačný klírens perindoprilátu sa rovná 70 ml/min.

U pacientov s cirhózou je kinetika perindoprilu zmenená: hepatálny klírens pôvodnej molekuly je znížený o polovicu. Množstvo vytvoreného perindoprilátu však nie je znížené a preto nie je potrebná úprava dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V štúdiách chronickej perorálnej toxicity (na potkanoch a opiciach) boli cieľovým orgánom obličky, u ktorých došlo k reverzibilnému poškodeniu.

V štúdiách *in vitro* alebo *in vivo* nebola pozorovaná mutagenita.

Štúdie reprodukčnej toxicity (na potkanoch, myšiach, králikoch a opiciach) nepreukázali žiadne znaky embryotoxicity alebo teratogenity. Bolo však dokázané, že inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, ako skupina, majú u hlodavcov a králikov nežiaduci účinok na neskorý vývoj plodu, následkom ktorého je úmrtie plodu a vrodené chyby: boli pozorované renálne lézie a zvýšená perinatálna a postnatálna mortalita. Fertilita nebola poškodená, ani u samíc, ani u samcov potkana.

V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach nebola pozorovaná karcinogenita.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

oxid kremičitý, koloidný, hydrofóbny  
celulóza, mikrokryštalická  
laktóza, monohydrát  
stearát horečnatý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Al/Al blistre.

Veľkosť balenia: 14, 20, 28, 30, 56 a 60 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.



**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2b  
140 78 Praha 4  
Česká republika

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

58/0425/08-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. augusta 2008  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. septembra 2013

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2022