

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Perineva 4 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 4 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu, čo zodpovedá 3,338 mg perindoprilu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 60,4 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Tablety sú biele až takmer biele oválne (dĺžka 8,5 mm, hrúbka 2,8 – 3,9 mm) mierne bikonvexné s deliacou ryhou na jednej strane so skosenými hranami. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia

Liečba hypertenzie.

Zlyhávanie srdca

Liečba symptomatického zlyhávania srdca.

Stabilné formy ischemickej choroby srdca

Zníženie rizika srdcových príhod u pacientov s infarktomyokardu 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 zvýšenou aktiváciou systému 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 začiatkovej dávke. U týchto pacientov je odporúčaná začiatková dávka 2 mg a liečbu treba začínať pod lekárskeho 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 sa má vysadiť 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 upraviť podľa odpovede tlaku krvi. Ak je to potrebné, môže sa znovu začať s diuretickou liečbou.

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

Symptomatické zlyhávanie srdca

Odporúča sa začať liečbu perindoprilom, ktorá sa zvyčajne podáva v kombinácii s diuretikom nešetriacim draslík a/alebo digoxínom a/alebo betablokátorom, pod starostlivým lekárske dohľadom odporúčanou začiatočnou dávkou 2 mg užívanou ráno. Táto dávka sa môže zvýšiť najskôr po 2 týždňoch na dávku 4 mg jedenkrát denne, ak je táto dávka tolerovaná.

Dávka sa má upravovať podľa klinickej odpovede jednotlivého pacienta.

Pri závažnom zlyhávaní srdca a u ďalších pacientov považovaných za vysokorizikových (pacienti s poruchou funkcie obličiek a náchylní k vzniku nerovnováhy elektrolytov, pacienti súbežne užívajúcí diuretiká a/alebo vazodilatanciá) sa má liečba začať pod starostlivým dohľadom (pozri časť 4.4).

Pacienti s vysokým rizikom vzniku symptomatickej hypotenzie, napr. pacienti s depléciou solí s hyponatriémiou alebo bez nej, pacienti s hypovolémiou alebo pacienti, ktorí dostávajú intenzívnu liečbu diuretikami, majú byť korigovaní, ak je to možné, ešte pred začiatkom liečby perindoprilom. Pred začiatkom a počas liečby perindoprilom je potrebné pozorne monitorovať krvný tlak, funkciu obličiek a hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.4).

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 dostávať 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 „Odporúčané dávkovanie pri poruche funkcie obličiek“). Dávka sa má zvyšovať iba v prípade, ak je predchádzajúca nižšia dávka dobre tolerovaná.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má dávkovanie upraviť podľa klírensu kreatinínu (Cl_{CR}), ako je uvedené v nasledujúcej Tabuľke č. 1.

Tabuľka č.1: Odporúčané dávkovanie 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. 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 Perinevy u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov nebola doteraz stanovená. 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.

Odporúča sa užívať perindopril raz denne ráno pred jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo, na ktorýkoľvek iný ACE inhibítor alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- 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 podávanie Perinevy 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 sakubitriplom/valsartanom. Liečba Perinevou sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/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 jednej 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 (závažná alebo aj menej závažná), má sa pred pokračovaním v liečbe starostlivo zväziť miera prínosu/rizika.

Hypotenzia

ACE inhibitory 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 s hypovolémiou, napr. spôsobenou liečbou 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. Najvyššia pravdepodobnosť jej vzniku je u pacientov so závažnejšími stupňami zlyhávania srdca, ako dôsledok liečby vysokými dávkami slučkových diuretik, alebo u pacientov s hyponatriémiou alebo s poruchou renálnych funkcií. U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie sa má začiatok liečby a úprava 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 pre 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 perindoprilu.

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 iné ACE inhibítory, perindopril má byť podávaný opatrne pacientom so stenózou mitrálnej chlopne alebo obštrukciou prietoku 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 poruchou funkcie obličiek. 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 dohľad nízkymi dávkami a dávky zvyšovať opatrne. Vzhľadom na to, že liečba diuretikami môže prispievať k 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 zväžiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo antihypertenzíva z inej skupiny.

Transplantácia obličky

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

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 takomto prípade sa musí perindopril okamžite vysadiť 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 zmierňovaní príznakov.

Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť fatálny. Ak je postihnutý jazyk, hlasivky alebo hrtan, čo môže pravdepodobne 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 inhibítormov (pozri časť 4.3).

U pacientov liečených ACE inhibítormi bol zriedkavo hlásený intestinálny angioedém. Títo pacienti udávali bolesť brucha (s nauzeou a vracaním alebo bez nich); v niektorých prípadoch bez predchádzajúceho angioedému tváre, pričom hladiny C-1 esterázy boli v norme. Angioedém bol diagnostikovaný vyšetreniami zahŕňajúcimi CT brucha alebo ultrazvuk, alebo pri chirurgickom zákroku a príznaky ustúpili po ukončení podávania ACE inhibítormov. Črevný angioedém má byť zahrnutý do diferenciálnej diagnostiky pacientov s bolesťou brucha užívajúcich inhibítory ACE.

Súbežné užívanie inhibítormov 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 používanie inhibítormov 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 dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú ACE inhibítory, je potrebná opatrnosť.

Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov 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 inhibítormov, ale pri náhodnej opätovnej expozícii sa tieto opäť objavili.

Porucha funkcie pečene

Užívanie ACE inhibítormov 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 užívanie ACE inhibítora a ostať pod náležitým lekárskej dohľadom (pozri časť 4.8).

Neutropénia/agranulocytóza/trombocytopénia/anémia

Neutropénia, agranulocytóza, trombocytopénia a anémia boli hlásené u pacientov užívajúcich inhibítory ACE. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a bez ďalších komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Perindopril sa má používať s najvyššou opatrnosťou 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 známa už existujúca porucha renálnych funkcií. U niektorých pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v ojedinelých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa u týchto pacientov používa perindopril, odporúča sa pravidelne monitorovať počet leukocytov a pacientov poučiť, aby oznámili akýkoľvek prejav 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 inhibítorom má byť považovaný za súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa.

Operácia/anestézia

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

Draslík v sére

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 renálnej funkcie, vek (>70 rokov), nekontrolovaný diabetes mellitus, pridružené udalosti, obzvlášť dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia a metabolická acidóza alebo súbežné užívanie draslík šetriacich diuretík, doplnkov draslíka alebo sol'ných náhrad s obsahom draslíka; alebo užívanie iných liekov spôsobujúcich zvýšenie hladín draslíka v sére (napr. heparín, trimetoprim, kotrimoxazol známy aj ako trimetoprim/sulfametoxazol a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu).

Hyperkaliémia môže spôsobiť závažné, niekedy fatálne arytmie. Draslík šetriace diuretiká, blokátory receptorov angiotenzínu a vyššie uvedené liečivá sa majú používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (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).

Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo sol'né náhrady s obsahom draslíka

Všeobecne sa kombinácia perindoprilu a draslík šetriacich diuretík, doplnkov draslíka alebo sol'ných náhrad s obsahom draslíka neodporúča (pozri časť 4.5).

Primárny aldosteronizmus

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

Laktóza

Tablety Perinevy obsahujú laktózu (ako monohydrát laktózy). Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Gravidita

Inhibítory ACE sa nemajú začať podávať počas gravidity. Ak je však pokračovanie v liečbe inhibítormi ACE považované za 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, nesteroidné 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 zväziť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo liečivo z inej triedy antihypertenzív.

Sakubitril/valsartan

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

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča (pozri časť 4.4)

Aliskirén

U iných pacientov, ako sú diabetickí pacienti alebo 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, zlyháváním 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. 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).

Kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

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

Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rozmedzí normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených perindoprilom, najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (prídavný

hyperkaliemický účinok), sa môže vyskytnúť hyperkaliémia (potenciálne letálna). Užívanie draslík šetriacich diuretik (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad solí 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, napríklad trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže 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 používať s opatrnosťou a častým monitorovaním hladín draslíka v sére.

Užívanie 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 je táto kombinácia nutná, majú sa starostlivo monitorovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).

Súbežné použitie vyžadujúce osobitnú starostlivosť

Antidiabetiká (inzulíny, perorálne hypoglykemiká)

Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné podávanie inhibítorov ACE a antidiabetík (inzulíny, perorálne hypoglykemiká) 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, najmä u pacientov s depléciou objemu a/alebo solí, môže dôjsť k nadmernému poklesu krvného tlaku po začatí liečby inhibítorom ACE. Možnosť hypotenzných účinkov sa dá znížiť vysadením diuretika, zväčšením objemu alebo príjmu solí pred začatím liečby nízkymi a postupne sa zvyšujúcimi dávkami perindoprilu.

Pri arteriálnej hypertenzii, kedy predchádzajúca liečba diuretikom mohla 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 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 predchádzajúcou 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

Počas súbežného podávania ACE inhibítorov a nesteroidných antiflogistík (t.j. kyselina acetylsalicylová v dávkových 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 má sa zväziť monitorovanie renálnych funkcií po začatí súbežnej liečby, a potom v pravidelných intervaloch.

Lieky zvyšujúce riziko angioedému

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

Súbežné použitie vyžadujúce určitú starostlivosť

Antihypertenzíva a vazodilatanciá

Súbežné použitie týchto liekov môže zosilniť 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 inhibítorom ACE je zvýšené riziko angioedému následkom zníženia aktivity dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4) gliptínom.

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

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

Cyklosporín

Pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s 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

Použitie ACE inhibítorov sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie 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, avšak nemožno vylúčiť malé zvýšenie rizika. Ak sa však pokračovanie liečby ACE inhibítormi nepovažuje za nevyhnutné, pacientkam plánujúcim graviditu sa liečba má zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Ak je gravidita potvrdená, liečba ACE inhibítormi sa má ihneď ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia ACE inhibítorom počas druhého a tretieho trimestra môže vyvolať humánu fetotoxicitu (znížené renálne funkcie, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak by došlo k expozícii ACE inhibítorom od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola renálnych funkcií a lebky plodu. Novorodenci, ktorých matky užívali ACE inhibítory, majú byť pozorne sledovaní pre možnosť hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Keďže nie sú k dispozícii žiadne informácie týkajúce sa používania perindoprilu počas dojčenia, perindopril sa neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie preukázaným profilom bezpečnosti počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Fertilita

Nepozoroval sa žiadny účinok na reprodukčnú schopnosť alebo fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Perineva nemá žiadny alebo len zanedbateľný 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 sa zhoduje s bezpečnostným profilom inhibítorov ACE: Medzi najčastejšie pozorované nežiaduce účinky hlásené v klinických skúšaniach pri perindopriľe patria: závrat, bolesť hlavy, parestézia, vertigo, poruchy zraku, tinitus, hypotenzia, kašeľ, dyspnoe, bolesť brucha, zápcha, hnačka, dysgeúzia, dyspepsia, nauzea, vracanie, pruritus, vyrážka, svalové kŕče a asténia.

b. Zoznam nežiaducich reakcií

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené podľa frekvencie (počet pacientov, u ktorých sa očakáva výskyt reakcie) s použitím nasledujúcich kategórií:

- 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 frekvencie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy krvi a lymfatického systému:

Menej časté: eozinofília.

Veľmi zriedkavé: pokles hemoglobínu a hematokritu, trombocytopenia, leukopénia/neutropénia, agranulocytóza alebo pancytopenia, hemolytická anémia u pacientov s vrodenou deficienciou G-6PDH (pozri časť 4.4).

Poruchy endokrinného systému:

Zriedkavé: syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH).

Poruchy metabolizmu a výživy:

Menej časté*: hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5), hyperkaliémia, reverzibilná po prerušení liečby (pozri časť 4.4), hyponatriémia.

Psychické poruchy:

Menej časté: poruchy nálady, poruchy spánku, depresia.

Poruchy nervového systému:

Časté: bolesti hlavy, závrat, vertigo a parestézia.

Menej časté*: somnolencia, synkopa.

Veľmi zriedkavé: zmätenosť.

Poruchy oka:

Časté: poruchy videnia.

Poruchy ucha a labyrintu:

Časté: tinitus.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti:

Menej časté*: palpitácie, tachykardia.

Veľmi zriedkavé: arytmia, angína pectoris (pozri časť 4.4), infarkt myokardu, pravdepodobne sekundárne v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4).

Poruchy ciev:

Časté: hypotenzia (a účinky súvisiace s hypotenziou).

Menej časté*: vaskulitída.

Zriedkavé: začervenanie.

Veľmi zriedkavé: cievna mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárne v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4).

Neznáme: Raynaudov fenomén.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Časté: kašeľ, dyspnoe.

Menej časté: bronchospazmus.

Veľmi zriedkavé: eozinofilná pneumónia, rinitída.

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Časté: nauzea, vracanie, abdominálna bolesť, poruchy chuti, dyspepsia, hnačka a zápcha.

Menej časté: sucho v ústach.

Veľmi zriedkavé: pankreatitída.

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Veľmi zriedkavé: cytolytická alebo cholestatická hepatitída (pozri časť 4.4).

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Časté: vyrážka, pruritus.

Menej časté: angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana, žihľavka (pozri časť 4.4).

Menej časté*: fotosenzitívne reakcie, pemfigoid.

Zriedkavé: zhoršenie psoriázy.

Veľmi zriedkavé: multiformný erytém.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Časté: svalové kŕče.

Menej časté*: artralgia, myalgia.

Poruchy obličiek a močových ciest:

Menej časté: renálna insuficiencia.

Zriedkavé: anúria/oligúria, akútne zlyhanie obličiek.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

Menej časté: erektilná dysfunkcia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Časté: asténia.

Menej časté*: bolesť na hrudi, nevoľnosť, periférny edém, pyrexia.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia:

Menej časté*: zvýšenie močoviny v krvi, zvýšenie kreatinínu v krvi.

Zriedkavé: zvýšenie bilirubínu v krvi, zvýšenie pečenných enzýmov.

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu:

Menej časté*: pád.

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

Klinické skúšania:

Počas randomizovanej fázy štúdie EUROPA boli zaznamenávané len závažné nežiaduce udalosti. Niekoľko pacientov malo závažné nežiaduce udalosti: 16 (0,3 %) zo 6 122 pacientov 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 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 podozrenie na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

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

Liečba

Odporúčanou liečbou predávkovania je intravenózna infúzia roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Ak dôjde k hypotenzii, pacienta treba uložiť do polohy ležmo s vyvýšenými dolnými končatinami (protišoková poloha). Ak sú dostupné, môže sa zvážiť liečba infúziou angiotenzínu II a/alebo intravenózne podanie katecholamínov. Perindoprilát sa môže zo systémového krvného obehu odstrániť hemodialýzou (pozri časť 4.4). Pri bradykardii rezistentnej na liečbu je indikovaná kardiovitalizácia. Nepretržite majú byť monitorované životne dôležité funkcie, sérové elektrolyty a koncentrácia kreatinínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, samotné,
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 obehového a lokálneho 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 závažnej, závažnej; spôsobuje pokles systolického a diastolického tlaku krvi v polohe ležmo aj v stoji. Perindopril znižuje periférnu cievnú 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.

Anti hypertenzný účinok je maximálny medzi 4 a 6 hodinou po podaní jednej 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 tachyfyaxie.

Ukončenie liečby nevedie k rebound fenoménu.

Perindopril redukuje hypertrofiu ľavej komory.

U človeka sa potvrdili vazodiláčne 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 diuretikom.

Zlyhávajúce srdca

Perindopril znižuje prácu srdca znížením preloadu a afterloadu.

Štúdie u pacientov so zlyhávaním srdca preukázali:

- zníženie plniaceho tlaku ľavej a pravej komory,
- zníženie celkovej periférnej cievnej rezistencie,
- zvýšenie srdcového výdaja a zlepšenie kardiálneho indexu.

V porovnávajúcich štúdiách podanie prvej 2 mg dávky perindoprilu pacientom s miernym až stredne závažným zlyhávaním srdca nevedlo k žiadnemu významnému zníženiu tlaku krvi v porovnaní s placebom.

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 randomizovaných 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. Väčšina pacientov počas štúdie bola liečená aj konvenčnou terapiou, vrátane antiagregačných liečiv, hypolipidémik a betablokátorov. Hlavným hodnotiacim 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 predchádzajúcej liečby.

Viac ako 75 % detí malo pri poslednom hodnotení systolický a diastolický krvný tlak pod 95. percentilom.

Bezpečnosť sa zhodovala so známym bezpečnostným profilom perindoprilu.

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 diabetom 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 cievnych 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 a biotransformácia

Po perorálnom podaní sa perindopril absorbuje rýchlo a maximálna koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 hodiny. Plazmatický polčas perindoprilu je 1 hodina.

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

Vzhľadom na to, že príjem stravy 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 expozíciou v plazme bol dokázaný lineárny vzťah.

Distribúcia

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

Eliminácia

Perindoprilát sa vylučuje močom a terminálny polčas nenaviazanej frakcie je približne 17 hodín, takže rovnovážny stav sa dosiahne v priebehu 4 dní.

Starší ľudia

Vylučovanie perindoprilátu je u starších ľudí znížené, ako aj u pacientov so zlyhávaním srdca alebo zlyhaním obličiek.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávkovania pri renálnej insuficiencii sa odporúča v závislosti od stupňa poruchy funkcie obličiek (podľa klírensu kreatinínu).

Dializačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

Porucha funkcie pečene

Kinetika perindoprilu je u pacientov s cirhózou 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.

Štúdie reprodukčnej toxicity (na potkanoch, myšiach, králikoch a opiciach) nezistili žiadne prejavy embryotoxicity alebo teratogenity. Napriek tomu sa pri inhibítoroch angiotenzín-konvertujúceho enzýmu ako skupiny potvrdilo, že spôsobujú 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

hexahydrát chloridu vápenatého
monohydrát laktózy
krospondón typ A
mikrokryštalická celulóza
koloidný oxid kremičitý bezvodý
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (OPA/Alu/PVC film, Al fólia) s 10, 14, 28, 30, 50, 56, 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

58/0044/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. januára 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. januára 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2022

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).