

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Perindopril ratiopharm 8 mg  
tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 8 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu, čo zodpovedá 6,68 mg perindoprilu.

Pomocné látky so známym účinkom: Každá tableta obsahuje 137,33 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biela okrúhla mierne bikonvexná tableta so skosenými okrajmi, s deliacou ryhou na jednej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké polovice.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

*Hypertenzia*

Liečba hypertenzie.

*Stabilná choroba koronárnej artérie*

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

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávku je potrebné určiť individuálne podľa klinického stavu každého pacienta (pozri časť 4.4.) a zmien tlaku krvi ako odpoveď na liečbu.

*Hypertenzia:*

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

Odporúčaná úvodná dávka je 4 mg jedenkrát 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 úvodnej dávke. U takýchto pacientov sa odporúča úvodná dávka 2 mg a s liečbou treba začínať pod lekárske dohľadom.

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

Po začatí liečby perindoprilom môže dôjsť k symptomatickej hypotenzii; najmä u pacientov súbežne liečených diuretikami. Odporúča sa zvýšená opatrnosť, pretože títo pacienti môžu mať depléciu solí

a/alebo objemu.

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

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

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

#### *Stabilná choroba koronárnej artérie*

Liečba perindoprilom sa má začať dávkou 4 mg jedenkrát denne počas dvoch týždňov, potom sa má zvýšiť na 8 mg jedenkrát denne, v závislosti na funkcii obličiek a za predpokladu, že je 4 mg dávka dobre tolerovaná.

Starší pacienti majú užívať 2 mg jedenkrát denne počas jedného týždňa, potom 4 mg jedenkrát denne počas ďalšieho týždňa pred zvýšením dávky na 8 mg jedenkrát denne – v závislosti od renálnej funkcie (pozri Tabuľku 1. Odporúčané dávkovanie pri poškodení funkcie obličiek). Dávka sa má zvyšovať iba vtedy, ak pacient predošlú nižšiu dávku dobre toleroval.

Osobitné skupiny pacientov:

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek:

Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má upraviť podľa klirensu kreatinínu ako je uvedené v tabuľke 1. ( $Cl_{CR}$ ).

**Tabuľka 1.** Odporúčané dávkovanie pri poruche funkcie obličiek.

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

\* Dialyzačný klirens perindoprilátu je 70 ml/min. Hemodialyzovaným pacientom sa má dávka podávať po dialýze.

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene:

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

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť perindoprilu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Použitie u detí a dospievajúcich sa preto neodporúča.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Odporúča sa užívať Perindopril ratiopharm 8 mg jedenkrát denne ráno pred jedlom.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo, na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. alebo na akýkoľvek iný ACE inhibítor;
- Angioedém súvisiaci s predchádzajúcou liečbou inhibítorom ACE v anamnéze;
- Dedičný alebo idiopatický angioneurotický edém;
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

- Súbežné používanie Perindoprilu ratiopharm 8 mg s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Súbežná liečba sakubitriolom/valsartanom. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitriolu/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**

##### *Stabilná choroba koronárnej artérie*

Ak sa v priebehu prvého mesiaca liečby perindoprilom objaví epizóda nestabilnej anginy pectoris (závažná alebo nie), pred pokračovaním v liečbe sa má starostlivo zvážiť miera prínosu voči riziku.

##### *Hypotenzia*

ACE inhibítory môžu spôsobiť náhly pokles tlaku krvi. Symptomatická hypotenzia je zriedkavá u pacientov s hypertenziou bez komplikácií a s väčšou pravdepodobnosťou k nej môže dôjsť u pacientov so zníženým objemom, napr. po liečbe diuretikami, obmedzením príjmu soli v potrave, dialýzou, hnačkou alebo vracaním, alebo u pacientov, so závažnou renín-dependentnou hypertenziou (pozri časti 4.5 a 4.8). U pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhaním so sprievodnou renálnou insuficienciou alebo bez nej bola pozorovaná symptomatická hypotenzia. Najväčšia pravdepodobnosť jej vzniku je u pacientov s vážnejšími stupňami srdcového zlyhania, teda liečených vysokými dávkami slučkových diuretík, u pacientov s hyponatriémiou alebo s funkčným poškodením obličiek. U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie sa začiatok liečby a úprava dávkovania majú 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 na chrbte a ak je to potrebné, podať intravenóznú infúziu roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Prechodná hypotenzná odpoveď nie je kontraindikáciou na podávanie ďalších dávok, ktoré sa dajú podať zvyčajne bez ťažkostí, keď sa tlak krvi zvýši po zväčšení objemu.

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

##### *Aortálna a mitrálna stenóza/hypertrofická kardiomyopatia*

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

##### *Porucha funkcie obličiek*

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

U pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhaním môže hypotenzia po začatí terapie ACE inhibítormi viesť k ďalšiemu porušeniu obličkových funkcií. V takejto situácii bolo zaznamenané akútne, zvyčajne reverzibilné zlyhanie obličiek.

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou renálnej artérie u jednej funkčnej obličky, ktorí boli liečení ACE inhibítormi, boli zaznamenané zvýšené hladiny hodnôt urey

v krvi a sérového kreatinínu, ktoré boli zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby. Toto je zvlášť pravdepodobné u pacientov s renálnou insuficienciou. Ak je prítomná aj renovaskulárna hypertenzia, je zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie. U týchto pacientov je potrebné liečbu začať pod prísny lekárskym dohľadom nízkymi dávkami a opatrne titrovať dávky. Vzhľadom na to, že liečba diuretikami môže napomáhať vzniku vyššie uvedených prejavov, diuretiká sa majú vysadiť a počas prvých týždňov liečby perindoprilom sa má monitorovať funkcia obličiek.

U niektorých hypertonikov bez zjavného už existujúceho renovaskulárneho ochorenia došlo k zvýšeniu hladín urey v krvi a sérového kreatinínu, ktoré bolo zvyčajne mierne a prechodné, najmä ak bol perindopril podávaný súčasne s diuretikom. To je pravdepodobnejšie u pacientov s preexistujúcim poškodením obličiek. Môže byť potrebné zníženie dávky a/alebo vysadenie diuretika a/alebo perindoprilu.

#### *Hemodialyzovaní pacienti*

Boli zaznamenané anafylaktoidné reakcie u pacientov dialyzovaných pomocou vysoko priepustných membrán a súbežne liečených ACE inhibítormi. U týchto pacientov treba zväziť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo antihypertenzíva inej triedy.

#### *Transplantácia obličky*

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

#### *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 vyskytnúť pri len malých zmenách sérového kreatinínu u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie.

#### *Precitlivosť/angioedém*

Boli hlásené zriedkavé prípady angioedému tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtanu u pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane perindoprilu (pozri časť 4.8). Toto sa môže prejavovať 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 symptómov.

V prípadoch, kde sa opuch obmedzil na oblasť tváre a pier, sa stav zvyčajne upraví bez liečby, hoci sa antihistaminiká ukázali byť pri zmierňovaní symptómov užitočné.

Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť fatálny. Ak je postihnutý jazyk, hlasivky alebo hrtan s pravdepodobnou obštrukciou dýchacích ciest, okamžite treba poskytnúť akútnu liečbu. Tá môže zahŕňať podanie adrenalínu a/alebo zachovanie priechodnosti dýchacích ciest. Pacient má byť pod starostlivým lekársnym dohľadom až do úplného a trvalého vymiznutia symptómov.

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

Črevný angioneurotický edém vyvolaný ACE inhibítormi sa vyskytuje zriedkavo. Títo pacienti uvádzali abdominálnu bolesť (s alebo bez nauzey alebo vracaním); v niektorých prípadoch nebol predchádzajúci faciálny angioneurotický edém a hladiny C-1 esterázy boli v norme. Angioneurotický edém bol diagnostikovaný postupmi zahŕňajúcimi abdominálne CT alebo ultrazvukom alebo chirurgicky a symptómy ustúpili po vysadení liečby ACE inhibítormi. Črevný angioneurotický edém by mal byť zahrnutý v diferenciálnej diagnóze u pacientov užívajúcich ACE inhibítormi uvádzajúcimi bolesť brucha.

Kombinácia perindoprilu so sakubitriľom/valsartanom je kontraindikovaná v dôsledku zvýšeného rizika angioedému (pozri časť 4.3). Sakubitriľ/valsartan nesmie byť podaný skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Ak je liečba sakubitriľom/valsartanom ukončená, liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitriľu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5). Súbežné používanie ACE inhibítorov s NEP inhibítormi (napr. racekadotriľ), mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín)

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 gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) u pacientov, ktorí už užívajú ACE inhibítora, je potrebná opatrnosť.

#### *Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínmi s nízkou hustotou (LDL)*

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

#### *Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie*

Pacienti užívajúci ACE inhibítora počas desenzibilizácie (napr. Hymenoptera venom) zažili anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov sa predišlo spomínaným reakciám dočasným vysadením ACE inhibítora, ale pri náhodnej opätovnej expozícii sa tieto objavili znova.

#### *Zlyhanie pečene*

Užívanie ACE inhibítora 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 inhibítora, u ktorých sa rozvinie žltáčka alebo výrazné zvýšenie pečenej enzýmov, je potrebné ukončiť podávanie ACE inhibítora a majú byť pod vhodným lekárskej dohľadom (pozri časť 4.8).

#### *Neutropénia/agranulocytóza/trombocytopénia/anémia*

Neutropénia, agranulocytóza, trombocytopénia a anémia boli zaznamenané u pacientov užívajúcich ACE inhibítora. 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, u pacientov liečených alopurinolom alebo prokaínamidom, alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak je známe už existujúce poškodenie renálnych funkcií. U niektorých z týchto pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v ojedinelých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa u takýchto pacientov používa perindopril, odporúča sa pravidelne monitorovať počet leukocytov a pacientov poučiť, aby oznámili akúkoľvek známku infekcie (napr. bolesť hrdla, horúčka).

#### *Rasa*

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

#### *Kašeľ*

Pri používaní ACE inhibítora bol zaznamenaný kašeľ. Tento kašeľ je charakteristicky neproduktívny, trvalý a ustupuje po ukončení liečby. Kašeľ vyvolaný ACE inhibítora sa má brať do úvahy ako súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa.

#### *Operácia/Anestézia*

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

#### *Hyperkaliémia*

Zvýšenie hladín draslíka v sére bolo pozorované u niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane perindoprilu, ACE inhibítora môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Medzi rizikové faktory výskytu hyperkaliémie patria renálna insuficiencia, zhoršenie funkcie obličiek, vek (>

70 rokov), diabetes mellitus, pridružené udalosti, obzvlášť dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza a súbežné užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka; alebo pacienti užívajúci iné lieky spôsobujúce zvýšenie hladín draslíka v sére (napr. heparín, kotrimoxazol, známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol) a najmä antagonisty aldosterónu alebo blokátory angiotenzínových receptorov. Použitie doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretík alebo soľných náhrad s obsahom draslíka môže hlavne u pacientov s poruchou funkcie obličiek viesť k významnému nárastu draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť závažné, niekedy fatálne arytmie. Draslík šetriace diuretík a blokátory angiotenzínových receptorov sa majú používať opatrne u pacientov užívajúcich ACE inhibítory a majú sa monitorovať sérové hladiny draslíka a funkcia obličiek.

Ak sa súbežné použitie vyššie uvedených látok považuje za potrebné, majú sa užívať s opatrnosťou a s častým sledovaním hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

#### *Diabetickí pacienti*

U diabetických pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom sa musí počas prvého mesiaca liečby ACE inhibítormi starostlivo monitorovať glykémia (pozri časť 4.5).

#### *Lítium*

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

#### *Draslík šetriace lieky, doplnky draslíka alebo soľné náhrady s obsahom draslíka*

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

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

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

Liečba ACE inhibítormi sa nemá začínať počas gravidity. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe ACE inhibítormi nepovažuje za esenciálne, pacientkam plánujúcim graviditu sa má liečba zmeniť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Po potvrdení gravidity sa má liečba ACE inhibítormi okamžite zastaviť a pokiaľ je to vhodné, začať s alternatívnou liečbou (pozri časti 4.3 a 4.6).

#### *Pomocné látky*

##### *Laktóza*

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

##### *Sodík*

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

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### *Dvojitá blokáda systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)*

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu 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 zvyšujúce riziko angioedému**

Súbežné používanie ACE inhibítorov so sakubitriolom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa môže zvyšovať riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4). Liečba sakubitriolom/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 sakubitriolu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.4). Súbežné používanie ACE inhibítorov s racekadotrilom, mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

### **Lieky indukujúce hyperkaliémiu**

Hoci sérový draslík zvyčajne zostáva v normálnych hladinách, u niektorých pacientov liečených Perindoprilom ratiopharm 8 mg sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskiren, draselné soli, draslík šetriace diuretiká (spironolaktón, triamterén alebo amilorid), inhibítory ACE, antagonisty receptorov angiotenzínu-II, NSAID, heparíny, imunosupresíva ako cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim / sulfametoxazol), pretože je známe, že trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum ako amilorid. Kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko hyperkaliémie. Kombinácia Perindoprilu ratiopharm 8 mg s vyššie uvedenými liekmi sa preto neodporúča. Ak je indikované súbežné použitie, majú sa užívať opatrne a s častým monitorovaním draslíka v sére.

### **Kontraindikované súbežné použitie (pozri časti 4.3)**

#### *Aliskiren*

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 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 zväziť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

### **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 zlyhávaním 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 blokáda (napr. kombinácia inhibítora ACE s antagonistom receptorov angiotenzínu II) sa má obmedziť na individuálne definované prípady s dôkladným monitorovaním funkcie obličiek, hladín draslíka a krvného tlaku.

#### *Estramustín*

Riziko zvýšenia nežiaducich účinkov ako angioneurotický edém (angioedém).

#### *Draslík šetriace diuretiká (napr. triamterén, amilorid,...), soli draslíka*

Hyperkaliémia (potenciálne smrteľná), najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívne hyperkaliemické účinky). Kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liekmi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je ich súbežné použitie rovnako indikované, majú byť používané s opatrnosťou a pri častom monitorovaní hladín draslíka v sére. Pre použitie spironolaktónu u srdcového zlyhávania, pozri nižšie.

#### *Lítium*

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

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

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

Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné podávanie inhibítorov ACE a antidiabetík (inzulíny, perorálne hypoglykemizujúce látky) 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 zlyhávaní 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.

#### *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 srdcového zlyhávania triedy II - IV (NYHA) s ejekčnou frakciou < 40 % a predtým 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 $\geq 3$ g/deň*

Ak sa inhibítory ACE podávajú súbežne s nesteroidnými antiflogistikami (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Súbežné užívanie inhibítorov ACE a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek, vrátane možnosti akútneho renálneho zlyhania, a k zvýšeniu sérových hladín draslíka, predovšetkým u pacientov s preexistujúcim oslabením funkcie obličiek. Táto kombinácia sa má podávať opatrne, predovšetkým u starších pacientov. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zväziť monitorovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby a potom v pravidelných intervaloch.



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

### *Antihypertenzíva a vazodilatanciá*

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

### *Tricyklické antidepresíva/Antipsychotiká/Anestetiká*

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

### *Sympatomimetiká*

Sympatomimetiká môžu znížiť antihypertenzný účinok inhibítorov ACE.

### *Zlato*

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

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### *Gravidita*

Použitie ACE inhibítorov sa v prvom trimestri gravidity neodporúča (pozri časť 4.4). Použitie ACE inhibítorov je v druhom a tretom trimestri gravidity kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).
--

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity neboli presvedčivé, ale malé zvýšenie rizika aj tak nemožno vylúčiť. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe ACE inhibítormi nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce tehotenstvo majú prejsť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Ak sa tehotenstvo potvrdí, liečbu ACE-inhibítormi musíte ihneď ukončiť a, ak je to vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že dlhodobjšie vystavenie ACE inhibítorom v druhom a treťom trimestri vyvoláva fetotoxicitu (zníženie renálnych funkcií, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak by došlo k expozícii inhibítorom ACE od druhého trimestra gravidity, odporúča sa vykonať ultrazvukovú kontrolu renálnych funkcií a lebky. Dojčatá, ktorých matky užívali ACE inhibítory, treba starostlivo pozorovať kvôli hypotenzii (pozri časti 4.3 a 4.4).

### *Dojčenie*

Keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje o užívaní Perindoprilu ratiopharm 8 mg počas dojčenia, užívanie Perindoprilu ratiopharm 8 mg sa neodporúča a je vhodnejšie použiť alternatívnu liečbu s lepšie zavedeným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

### *Fertilita*

Nepozoroval sa žiadny účinok na reprodukčnú schopnosť alebo fertilitu.

## **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Perindopril nemá priamy vplyv na schopnosť viesť a obsluhovať stroje, ale individuálne reakcie spojené so znížením tlaku krvi sa môžu vyskytnúť u niektorých pacientov, najmä na začiatku liečby alebo v kombinácii s inou antihypertenznou liečbou. V dôsledku toho, schopnosť viesť a obsluhovať stroje môže byť znížená.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### 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.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )
Časté ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Menej časté ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )
Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )
Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )
neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	Eozinofília	Menej časté*
	Agranulocytóza alebo pancytopenia	Veľmi zriedkavé
	Zníženie hemoglobínu a hematokritu	Veľmi zriedkavé
	Leukopénia/neutropénia	Veľmi zriedkavé
	Hemolytická anémia u pacientov s kongenitálnou deficienciou G-6PDH (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé
	Trombocytopenia	Veľmi zriedkavé
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH, Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)	Zriedkavé
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	Hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5)	Menej časté*
	Hyperkaliémia, reverzibilná po vysadení (pozri časť 4.4)	Menej časté*
	Hyponatriémia	Menej časté*
<b>Psychické poruchy</b>	Depresia	Menej časté*
	Poruchy nálady	Menej časté
	Poruchy spánku	Menej časté
Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia
<b>Poruchy nervového systému</b>	Závrat	Časté
	Bolesť hlavy	Časté
	Parestézia	Časté
	Vertigo	Časté
	Somnolencia	Menej časté*
	Synkopa	Menej časté*
	Zmätenosť	Veľmi zriedkavé
<b>Poruchy oka</b>	Poruchy zraku	Časté
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	Tinnitus	Časté
<b>Poruchy srdca a srdcovej</b>	Palpitácie	Menej časté*

<b>činnosti</b>	Tachykardia	Menej časté*
	Angína pectoris (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé
	Arytmia	Veľmi zriedkavé
	Infarkt myokardu, pravdepodobne sekundárny v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé
<b>Poruchy ciev</b>	Hypotenzia (a účinky súvisiace s hypotenziou)	Časté
	Vaskulitída	Menej časté*
	Začervenanie	Zriedkavé*
	Mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé
	Raynaudov fenomén	Neznáme
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	Kašeľ	Časté
	Dyspnoe	Časté
	Bronchospazmus	Menej časté
	Eozinofilná pneumónia	Veľmi zriedkavé
	Rinitída	Veľmi zriedkavé
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Bolesť brucha	Časté
	Zápcha	Časté
	Hnačka	Časté
	Dysgeúzia	Časté
	Dyspepsia	Časté
	Nauzea	Časté
	Vracanie	Časté
	Sucho v ústach	Menej časté
	Pankreatitída	Veľmi zriedkavé
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	Hepatitída, buď cytolytická alebo cholestatická (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	Pruritus	Časté
	Vyrážka	Časté
	Urtikária (pozri časť 4.4)	Menej časté
	Angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.4)	Menej časté
<b>Trieda orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Nežiaduce účinky</b>	<b>Frekvencia</b>
	Fotosenzitívne reakcie	Menej časté*
	Pemfigoid	Menej časté*
	Hyperhidróza	Menej časté
	Zhoršenie psoriázy	Zriedkavé*
	Multiformný erytém	Veľmi zriedkavé
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	Svalové kŕče	Časté
	Artralgia	Menej časté
	Myalgia	Menej časté
<b>Poruchy obličiek</b>	Renálna insuficiencia	Menej časté

<b>a močových ciest</b>	Akútne zlyhanie obličiek	Zriedkavé
	Anúria/Oligúria	Zriedkavé*
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	Erektálna dysfunkcia	Menej časté
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Asténia	Časté
	Bolesť na hrudi	Menej časté*
	Nevolnosť	Menej časté*
	Periférny edém	Menej časté*
	Pyrexia	Menej časté*
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	Zvýšenie močoviny v krvi	Menej časté*
	Zvýšenie kreatinínu v krvi	Menej časté*
	Zvýšenie bilirubínu v krvi	Zriedkavé
	Zvýšenie pečenejových enzýmov	Zriedkavé
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>	Pád	Menej časté*

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

#### Klinické štúdie

Počas randomizovaného obdobia skúšania EUROPA sa zaznamenávali iba závažné nežiaduce účinky. Niekoľko pacientov malo skúsenosť so závažným nežiaducim účinkom: 16 (0,3 %) z 6 122 pacientov, ktorým bol podávaný perindopril a 12 (0,2 %) z 6 107 pacientov, ktorým bolo podávané placebo. U pacientov liečených perindoprilom sa hypotenzia vyskytla u 6 pacientov, angioedém u 3 pacientov a náhla srdcová zástava u 1 pacienta. Viacero pacientov bolo vyradených zo štúdie pre kašeľ, hypotenziu alebo intoleranciu na perindopril ako ku placebo, (6,0 % vs. 2,1 %, n=366 vs. 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

O predávkovaní u ľudí sú k dispozícii len obmedzené údaje. Potenciálne symptómy súvisiace s predávkovaním ACE inhibítormi môžu zahŕňať hypotenziu, obehový šok, poruchy elektrolytov, zlyhanie obličiek, hyperventiláciu, tachykardiu, palpitácie, bradykardiu, závraty, úzkosť a kašeľ.

Odporúčaná liečba predávkovania je podanie roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) intravenóznou infúziou. Ak sa objaví hypotenzia, pacienta treba dať do protišokovej polohy. Ak sú dostupné, treba zvážiť liečbu infúziou angiotenzínu II a/alebo intravenózne podanie katecholamínov. Perindopril a perindoprilát je možné odstrániť zo systémovej cirkulácie hemodialýzou (pozri časť 4.4.). Liečba kardiostimulátorom sa indikuje pri bradykardii rezistentnej na liečbu. Nepretržite sa majú monitorovať životne dôležité funkcie, sérové elektrolyty a koncentrácia kreatinínu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibítor, samotný.  
ATC skupina: 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 ako aj spôsobuje degradáciu vazodilatátora bradykinínu na inaktívny 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 zvyšuje aktivitu obehového a lokálneho kalikreín-kinínového systému v tkanivách (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 niektoré z ich vedľajších účinkov (napr. kašeľ). Perindopril pôsobí prostredníctvom svojho aktívneho metabolitu, perindoprilátu. U ostatných metabolitov sa neukázala *in vitro* žiadna inhibícia ACE aktivity.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### *Hypertenzia*

Perindopril je účinný u všetkých stupňov hypertenzie: miernej, stredne závažnej, závažnej.; znižuje systolický a diastolický tlak krvi v ležiacej aj stojacej polohe. Perindopril znižuje periférnu cievnu rezistenciu, čo vedie k poklesu systematického tlaku krvi. Dôsledok je zvýšenie periférneho prietoku krvi bez účinku na srdcový rytmus.

Pravidlom býva zvýšenie prietoku krvi obličkami, pričom rýchlosť glomerulárnej filtrácie (RGF) zostáva zvyčajne nezmenená. Antihypertenzný účinok je maximálny medzi 4 a 6 hodinou po podaní jednotlivej dávky a udržiava sa aspoň počas 24 hodín; zostatkový účinok predstavuje približne 87 – 100 % účinku v čase maximálnej účinnosti.

Pokles tlaku krvi sa objavuje náhle. U reagujúcich pacientov sa normalizácia tlaku dosiahne v priebehu jedného mesiaca a pretrváva bez výskytu tachyfyliaxie.

Vysadenie liečby nebýva spojené s „rebound“ fenoménom.

Perindopril redukuje hypertrofiu ľavej komory.

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

Pridavná liečba tiazidovými diuretikami spôsobuje aditívny typ synergizmu. Kombinácia ACE inhibítora a tiazidu taktiež znižuje riziko hypokaliémie indukovanej diuretikom.

#### *Pacienti so stabilnou chorobou koronárnej artérie*

Štúdia EUROPA bola multicentrálna, medzinárodná, randomizovaná, dvojito slepá, placebom kontrolovaná klinická skúška trvajúca 4 roky.

Dvanásťtisíc dvesto osemnásť (12 218) pacientov vo veku nad 18 rokov bolo náhodne rozdelených, aby užívali perindopril 8 mg (n = 6110) alebo placebo (n = 6108).

U skúmanej populácie sa potvrdila choroba koronárnej artérie bez dôkazu klinického zlyhania srdca. Celkovo 90 % pacientov prekonalo infarkt myokardu a/alebo koronárnu revaskularizáciu. Väčšina pacientov počas štúdie bola liečená aj konvenčnou terapiou, vrátane antiagregačných látok, hypolipidemík a betablokátorov. Hlavným kritériom účinnosti bola kombinácia kardiovaskulárnej úmrtnosti, nefatálneho infarktu myokardu a/alebo zástava srdca s úspešnou resuscitáciou. Liečba perindoprilom v dávke 8 mg raz denne viedla k výraznému zníženiu absolútneho rizika s výsledným ukazovateľom 1,9 % (zníženie relatívneho rizika o 20 %, 95 % CI [9,4; 28,6] – p < 0,001).

U pacientov s anamnézou infarktu myokardu a/alebo revaskularizácie bola v primárnom koncovom bode v porovnaní s placebom pozorované absolútne zníženie o 2,2 %, zodpovedajúce RRR 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 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 inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s 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 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 aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom 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 placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po perorálnom podaní je absorpcia perindoprilu rýchla a maximálna koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 hodiny. Plazmatický polčas perindoprilu je 1 hodina. Perindopril je prekurzor. Dvadsaťsedem percent podanej dávky perindoprilu sa dostane do krvného obehu ako aktívny metabolit perindoprilát. Okrem aktívneho perindoprilátu poskytuje perindopril ďalších päť metabolitov, ktoré sú všetky neaktívne. Maximálna plazmatická koncentrácia perindoprilátu sa dosiahne v priebehu 3 až 4 hodín. Keďže požitie jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biodostupnosť, perindoprilarginín sa má podávať perorálne v jednorazovej dennej dávke ráno pred jedlom. Bol dokázaný lineárny vzťah medzi dávkou perindoprilu a jeho expozíciou v plazme.

### Distribúcia

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

### Eliminácia

Perindoprilát sa eliminuje močom a konečný polčas neviazanej frakcie je približne 17 hodín, takže rovnovážny stav sa dosiahne v priebehu 4 dní.

### Osobitné skupiny pacientov

Vylučovanie perindoprilátu je znížené u starších osôb, a tiež u pacientov so srdcovým alebo renálnym zlyhaním. Úprava dávkovania pri renálnej insuficiencii sa vyžaduje v závislosti od stupňa poruchy (klírensu kreatinínu). Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min. Kinetika perindoprilu je modifikovaná u pacientov s cirhózou: hepatálny klírens pôvodnej molekuly je znížený o polovicu.

Množstvo vytvoreného perindoprilátu však nie je znížené, a preto nie je nutná 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 nebola pozorovaná v in vitro, ani v in vivo štúdiách. Reprodukčné toxikologické štúdie (na potkanoch, myšiach, králikoch a opiciach) nepreukázali žiadne známky embryotoxicity alebo teratogenity. Pri inhibítoroch angiotenzín-konvertujúceho enzýmu ako skupine sa však potvrdilo, že vyvolávajú nežiaduce účinky na neskorý vývoj plodu, čo pri hlodavcoch a králikoch vedie k úmrtiu plodu a vrodeným defektom: boli pozorované renálne lézie a zvýšenie peria postnatálnej mortality. Fertilita nebola narušená ani u samcov, ani u samíc potkanov. V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach nebola pozorovaná karcinogenita.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza (E460)  
hydrogénuhličitan sodný  
koloidný oxid kremičitý bezvodý  
stearát horečnatý (E572)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

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

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

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

Blister (PVC/PE/PVDC/Al) so 7, 14, 28, 30, 50, 60, 90 alebo 100 tabletami v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm  
Nemecko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

58/0613/08-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 14. novembra 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. mája 2011

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2022