

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Perindopril-ratiopharm 4 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta
Biela podlhovastá bikonvexná tableta so skosenými hranami a s ryhou na jednej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia:

Liečba hypertenzie.

Srdcové zlyhanie:

Liečba symptomatického srdcového zlyhania.

Stabilné ochorenie koronárnej artérie:

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka má byť individualizovaná v závislosti na profile pacienta (pozri časť 4.4) a miery poklesu krvného tlaku.

Hypertenzia:

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

Odporúčaná počiatočná dávka je 4 mg podaná jedenkrát denne ráno.

U pacientov so silne aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón (najmä renovaskulárna hypertenzia, deplécia solí a/alebo objemu, srdcová dekompenzácia alebo ťažká hypertenzia) môže po počiatočnej dávke dôjsť k rozsiahlejšiemu poklesu tlaku krvi. U takýchto pacientov sa odporúča počiatočná dávka 2 mg a začiatok liečby treba vykonať pod dohľadom lekára.

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

Po začatí liečby perindoprilom sa môže vyvinúť symptomatická hypotenzia; táto sa častejšie vyskytne u pacientov súbežne liečených diuretikami.

Z tohto dôvodu sa preto odporúča zvýšená opatrnosť, pretože pacienti môžu mať depléciu objemu a/alebo solí.

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

U hypertenzných pacientov, ktorým nie je možné prerušiť podávanie diuretík, sa musí začať liečba perindoprilom 2 mg dávkou. Treba monitorovať renálne funkcie a hladiny draslíka v sére. Dodatočnú dávku perindoprilu treba nastaviť podľa miery poklesu tlaku krvi. Ak je to potrebné, s diuretickou liečbou treba pokračovať.

Liečba starších pacientov sa má začať 2 mg dávkou, ktorá sa môže po jednom mesiaci postupne zvýšiť na 4 mg a potom, ak je to nutné, na 8 mg, v závislosti od renálnej funkcie (pozri tabuľku nižšie).

Symptomatické srdcové zlyhanie:

Odporúča sa, aby bol perindopril, vo všeobecnosti spájaný s diuretikami nešetriacimi draslík a/alebo digoxínom a/alebo betablokátormi, podaný pacientovi pod dohľadom lekára s odporúčanou počiatočnou dávkou 2 mg ráno. Táto dávka sa môže byť po 2 týždňoch zvýšená na 4 mg denne, ak je dobre tolerovaná. Úprava dávky sa musí zakladať na individuálnej klinickej odpovedi pacienta. Pri závažnom srdcovom zlyhaní a u iných pacientov považovaných za vysokorizikových (pacienti s poškodenou renálnou funkciou a tendenciou k poruchám elektrolytov, pacienti so súbežnou liečbou diuretikami a/alebo liečbou vazodilatačnými liečivami), treba začať liečbu pod dohľadom lekára (pozri časť 4.4).

Pacienti s vysokým rizikom symptomatickej hypotenzie napr. pacienti s depléciou solí s hyponatriémiou alebo bez nej, pacienti s hypovolémiou alebo pacienti, ktorí dostávali silnú diuretickú liečbu, musia mať, ak je to možné, tento stav upravený ešte pred začiatkom liečby perindoprilom. Tlak krvi, renálne funkcie a hladiny draslíka v sére treba pred, aj počas liečby perindoprilom pozorne monitorovať (pozri časť 4.4).

Stabilné ochorenie srdcovej artérie:

Perindopril má byť uvedený v dávke 4 mg jedenkrát denne počas dvoch týždňov a potom zvýšený na 8 mg jedenkrát denne, v závislosti na renálnej funkcii a za predpokladu, že 4 mg dávka je dobre tolerovaná.

Starší pacienti majú dostávať 2 mg jedenkrát denne po dobu jedného týždňa, potom 4 mg jedenkrát denne ďalší týždeň, predtým, než sa dávka zvýši na 8 mg jedenkrát denne v závislosti od renálnej funkcie (pozri Tabuľku 1: Úprava dávky pri poškodení obličiek). Dávku je možné zvýšiť len vtedy, ak je predchádzajúca nižšia dávka dobre tolerovaná.

Osobitné skupiny pacientov:

Pacienti s poruchou funkcie obličiek:

Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má zakladať na klírense kreatinínu, ako je naznačené nižšie v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Úprava dávky pri poruche funkcie obličiek

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

* Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min. Pacienti na hemodialýze majú užívať dávku po skončení dialýzy.

Pacienti s poruchou funkcie pečene:

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť perindoprilu u detí a dospievajúcich 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.

Perindopril-ratiopharm 4 mg sa odporúča užívať raz denne ráno pred jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku uvedených v časti 6.1 alebo iný ACE inhibítor.
- Angioedém súvisiaci s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítormi v anamnéze;
- Hereditárny alebo idiopatický angioneurotický edém.
- Druhý a tretí trimester tehotenstva (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežné použitie Perindoprilu-ratiopharm 4 mg s liekmi obsahujúcimi aliskiren 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 perindoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitriplu/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 ochorenie srdcovej artérie:

Ak sa počas prvých mesiacov liečby perindoprilom objaví epizóda nestálej anginy pectoris (závažnej alebo nie), treba pred pokračovaním v liečbe starostlivo zhodnotiť prínos/riziko liečby.

Hypotenzia:

ACE inhibítory môžu vyvolať pokles tlaku krvi. Symptomatická hypotenzia sa zriedkavo vyskytne u hypertenzných pacientov bez komplikácií a s väčšou pravdepodobnosťou sa vyskytne u pacientov s hypovolémiou spôsobenou napr. diuretickou liečbou, diétou s obmedzením solí, dialýzou, hnačkami alebo vracaním, alebo u pacientov, ktorí majú závažnú renín-dependentnú hypertenziu (pozri časti 4.5 a 4.8). U pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhaním s pridruženou renálnou insuficienciou alebo bez nej bola pozorovaná symptomatická hypotenzia. Táto sa s väčšou pravdepodobnosťou vyskytne u pacientov so závažnejším stupňom srdcového zlyhania, čo sa odráža v užívaní vysokých dávok kľúčkových diuretík, pri hyponatriémii alebo funkčnej poruche obličiek. U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie treba začiatok liečby a úpravu dávky pozorne monitorovať (pozri časti 4.2 a 4.8). Podobná opatrnosť sa vyžaduje aj u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo s cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých výrazný pokles krvného tlaku môže viesť k infarktu myokardu alebo náhlejšej cievnej mozgovej príhode.

Ak sa objaví hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy ležmo a ak je to nutné má dostať intravenóznú infúziu roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Prechodná hypotenzná odpoveď nie je kontraindikáciou ďalších dávok, ktoré sa po zvýšení tlaku krvi objemovou expanziou môžu, zvyčajne bez problémov, podávať ďalej.

U niektorých pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním, ktorí majú normálny alebo nízky tlak krvi sa môže pri užívaní perindoprilu objaviť ďalšie zníženie systémového tlaku krvi. Tento účinok sa

predpokladá a zvyčajne to nie je dôvod na prerušenie liečby. Ak sa však hypotenzia stane symptomatickou, môže byť potrebné znížiť dávku alebo perindopril vysadiť.

Stenóza aortálnej alebo mitrálnej chlopne, hypertrofická kardiomyopatia:

Podobne ako iné ACE inhibítory, aj perindopril sa má používať s opatrnosťou u pacientov s mitrálnou stenózou chlopne a obštrukciou prítoku ľavej komory, ako je aortálna stenóza alebo hypertrofická kardiomyopatia.

Porucha funkcie obličiek:

Pri poruche obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) sa má úvodná dávka perindoprilu upraviť podľa pacientovho klírensu kreatinínu (pozri časť 4.2) a potom upravovať podľa pozorovanej odpovede pacienta na liečbu. Bežná starostlivosť o pacientov s ochorením obličiek má zahŕňať pravidelné monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu (pozri časť 4.8).

U pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhaním môže hypotenzia spájajúca sa so začiatkom liečby ACE inhibítormi viesť k ďalšiemu poškodeniu obličkových funkcií. V tejto situácii bolo hlásené akútne renálne zlyhanie, ktoré je však zvyčajne reverzibilné.

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnych artérií alebo so stenózou artérie solitárnej obličky liečených ACE inhibítormi bolo hlásené zvýšenie močoviny krvi a sérového kreatinínu, ktoré sú zvyčajne po vysadení liečby reverzibilné. Toto je najpravdepodobnejšie u pacientov s renálnou insuficienciou. Ak je taktiež prítomná aj renovaskulárna hypertenzia, existuje zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie. Liečba týchto pacientov sa má začať pod prísny lekárskym dohľadom nízkymi dávkami a opatrnou úpravou dávky. Keďže liečba diuretikami môže byť prispievajúcim je faktorom k hore uvedenému, je potrebné ich vysadiť a počas prvých týždňov liečby perindoprilom sledovať funkciu obličiek.

Občas sa pozorovalo zvyčajne mierne a prechodné zvýšenie močoviny v krvi a sérových hladín kreatinínu u pacientov s hypertenziou, ktorí nemali zjavné renovaskulárne ochorenie pred liečbou, a to hlavne v prípade súbežného použitia perindoprilu a diuretika. Pravdepodobnejší je však výskyt u pacientov s už prítomnou poruchou funkcie obličiek. Môže byť nutné zníženie a/alebo prerušenie dávky diuretika a/alebo perindoprilu.

Hemodialyzovaní pacienti:

U pacientov dialyzovaných s vysokopriepustnými membránami a súbežne liečených ACE inhibítormi boli zaznamenané anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov je potrebné zvážiť použitie iného druhu dialyzačnej membrány alebo liek z inej triedy antihypertenzív.

Transplantácia obličky:

Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním perindoprilu pacientom, ktorí sa podrobili 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 objaviť len s minimálnymi zmenami sérového kreatinínu dokonca u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie.

Precitlivosť/angioneurotický edém:

U pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane perindoprilu, sa zriedkavo pozoroval angioneurotický edém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.8). Môžu sa vyskytnúť kedykoľvek v priebehu liečby. V takýchto prípadoch sa má perindopril okamžite vysadiť a treba začať primerané sledovanie, v ktorom je potrebné pokračovať až do úplného

vymiznutia príznakov. V prípadoch, kedy bol opuch obmedzený len na tvár a pery, ťažkosti zvyčajne ustúpili bez liečby, avšak pri potlačení týchto príznakov sa ukázali byť užitočné antihistaminiká.

Angioneurotický edém v spojení s edémom hrtana môže byť fatálny. Keď postihnutie jazyka, hlasiviek alebo hrtana predstavuje riziko obštrukcie dýchacích ciest, okamžite je potrebné začať s urgentnou liečbou. Táto liečba môže zahŕňať podanie adrenalínu a/alebo opatrenia na udržanie priechodnosti dýchacích ciest. Pacient má byť pod prísnyim lekársnym dohľadom až dovtedy, kým nedôjde k úplnému a definitívnemu odzneniu príznakov.

Pacienti s anamnézou angioneurotického edému nesúvisiaceho s liečbou ACE inhibítormi môžu mať počas užívania ACE inhibítora zvýšené riziko angioneurotického edému (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 sakubitriolom/valsartanom je kontraindikovaná v dôsledku zvýšeného rizika angioedému (pozri časť 4.3). Sakubitriol/valsartan nesmie byť podaný skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Ak je liečba sakubitriolom/valsartanom ukončená, liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitriolu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné používanie ACE inhibítormi s NEP inhibítormi (napr. racekadotril), 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 inhibítormi, je potrebná opatrnosť.

Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínmi s nízkou hustotou (LDL-aferézy):

Zriedkavo dôjde u pacientov liečených ACE inhibítormi počas LDL (low-density lipoprotein) aferézy s dextrán sulfátom k vzniku život ohrozujúcich anafylaktoidných reakcií. Týmto reakciám sa dá predísť dočasným vysadením liečby ACE inhibítormi pred jednotlivým cyklom aferézy.

Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie:

Pacienti užívajúci ACE inhibítormi počas desenzibilizačnej liečby (napr. s jedom hmyzu z radu *Hymenoptera*) mali anafylaktoidné reakcie. U týchto istých pacientov sa týmto reakciám predišlo dočasným vysadením liečby ACE inhibítormi, ale môžu sa znova objaviť pri neúmyselnom opätovnom podaní.

Zlyhanie pečene:

Zriedkavo bola liečba ACE inhibítormi spojená so syndrómom, ktorý začína s cholestatickou žltáčkou a progredoval do fulminantnej nekrózy pečene a (niekedy) končil smrteľne. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Pacienti užívajúci ACE inhibítormi a u ktorých dôjde k vzniku žltáčky alebo významnému zvýšeniu pečeňových enzýmov, je potrebné ACE inhibítormi vysadiť a pacient má zostať pod primeraným lekársnym dohľadom (pozri časť 4.8).

Neutropénia, agranulocytóza, trombocytopenia, anémia:

U pacientov užívajúcich ACE inhibítormi boli hlásené neutropénia/agranulocytóza, trombocytopenia a anémia. Neutropénia je zriedkavá u pacientov s normálnou funkciou obličiek, ktorí nemajú ďalšie komplikujúce faktory. Perindopril sa má používať s mimoriadnou opatrnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, imunosupresívnou liečbou, liečbou alopurinolom alebo

prokaínamidom, alebo kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, hlavne ak je už predtým prítomné poškodenie obličiek. U niektorých z týchto pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v niektorých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa používa perindopril u týchto pacientov, odporúča sa pravidelne monitorovať počet bielych krviniek a pacientov upozorniť na potrebu hlásenia akýchkoľvek príznakov infekcie (napr.: bolesť hrdla, horúčka).

Účinky podmienené rasou:

Angioneurotický edém vyvolaný ACE inhibítormi sa vyskytuje viac u pacientov čiernej rasy než u pacientov iných rás. Tak ako aj iné ACE inhibítory, aj perindopril môže byť pre zníženie tlaku krvi u ľudí čiernej rasy menej účinný než u pacientov iných rás, pravdepodobne kvôli vyššiemu výskytu stavov s nízkou hladinou renínu u populácie pacientov čiernej rasy s hypertenziou.

Kašeľ:

Počas liečby ACE inhibítormi bol zaznamenaný kašeľ. Pre kašeľ je charakteristické, že je neproduktívny, pretrvávajúci a ustupuje po ukončení liečby. Kašeľ indukovaný ACE inhibítormi je potrebné zobrať do úvahy ako súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa.

Chirurgické výkony, anestézia:

U pacientov podrobujúcich sa veľkým chirurgickým zákrokom alebo celkovej anestézii s liekmi vyvolávajúcimi hypotenziu môže perindopril blokovať tvorbu angiotenzínu II, ktorá je dôsledkom kompenzačného uvoľnenia renínu. Preto sa má liečba na jeden deň pred chirurgickým zákrokom prerušiť. Ak sa objaví hypotenzia, u ktorej sa predpokladá takýto mechanizmus vzniku, dá sa korigovať doplnením objemu.

Hladiny draslíka v sére

Zvýšenie hladín draslíka v sére bolo pozorované u niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane perindoprilu, ACE inhibítory 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 solných 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 solných 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 diuretiká 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 pacientov s diabetom liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom sa má starostlivo sledovať glykemická kontrola počas prvého mesiaca liečby ACE inhibítormi (pozri časť 4.5).

Lítium:

Kombinované použitie lítia a perindoprilu sa vo všeobecnosti neodporúča (pozri časť 4.5).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. 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 antihypertenznú 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) na tabletu, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Duálna inhibícia 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 sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa môže zvyšovať riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4). Liečba sakubitrilom/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 sakubitrilu/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 sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskiren, draselné soli, draslík šetriace diuretiká (napr. 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 s vyššie

uvedenými liekmi sa preto neodporúča. Ak je indikované súbežné užívanie, 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 zvážiť 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 zlyhania, pozri nižšie.

Lítium:

Počas súbežného podávania lítia a ACE inhibítorov boli zaznamenané reverzibilný vzostup sérových koncentrácií lítia a toxicita. Užívanie perindoprilu s lítiom sa neodporúča, ak sa však liečba ukáže nevyhnutná, treba starostlivo sledovať sérové hladiny lítia (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 zlyhaní liečenom diuretikom sa má začať liečba inhibítorom ACE s veľmi nízkou dávkou, prípadne po znížení dávky pridaného diuretika nešetriaceho draslík. Vo všetkých prípadoch sa musí monitorovať funkcia obličiek (hladiny kreatinínu) počas prvých niekoľkých týždňov liečby inhibítorom ACE.

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 zlyhania 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 acetylsalicylovej kyseliny $\geq 3\text{g}/\text{deň}$:

Ak sú ACE inhibítory podávané súbežne s nesteroidovými antiflogistikami (tj. kyselina acetylsalicylová v protizápalovej dávke, COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID) môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Súbežné užívanie ACE inhibítorov a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, a zvýšeniu hladín sérového draslíka, najmä u pacientov so slabou pre-existujúcou funkciou obličiek. Táto kombinácia sa má podávať opatrne, predovšetkým u starších pacientov. Pacienti by mali byť primerane hydratovaní a je potrebné zväziť monitorovanie renálnych funkcií po začatí súbežnej liečby a ďalej v pravidelných intervaloch.

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje určitú starostlivosť:

Antihypertenzíva a vazodilatancia:

Súbežné používanie týchto liekov môže zvyšovať hypotenzný účinok perindoprilu. Súbežné užívanie s nitroglycerínom a inými nitrátmi alebo inými vazodilatátormi môže viesť ďalšiemu zníženiu tlaku krvi.

Tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/anestetiká:

Súbežné používanie určitých anestetík, tricyklických antidepresív a antipsychotík s ACE inhibítorom môže vyústiť do ďalšieho zníženia tlaku krvi (pozri časť 4.4).

Sympatomimetiká:

Sympatomimetiká môžu oslabiť antihypertenzné účinky ACE inhibítorov.

Zlato:

Nitritoidné reakcie (medzi príznaky patria začervenanie v tvári, nevoľnosť, vracanie a hypotenzia) boli hlásené zriedkavo u pacientov na liečbe injekčným zlatom (aurotiomalát sodný) a súbežnej liečby ACE inhibítormi, 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 antihypertenznú 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 expozícia liečbe 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 perindoprilu 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 4 mg počas dojčenia, užívanie Perindoprilu ratiopharm 4 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 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Perindopril ratiopharm 4 mg 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 skúšaniach 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 perindoprilom boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky, ktoré sú zoradené podľa nasledujúcej frekvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)
Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$)

Veľmi zriedkavé (<1/10 000)
neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Eozinofília	Menej časté*
	Agranulocytóza alebo pancytopenia	Veľmi zriedkavé
	Zníženie hemoglobínu a hematokritu	Veľmi zriedkavé
	Leukopénia/neutropénia	Veľmi zriedkavé
	Hemolytická anémia u pacientov s kongenitálnou	Veľmi zriedkavé
	Trombocytopenia	Veľmi zriedkavé
Poruchy endokrinného systému	Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH, , Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)	Zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5)	Menej časté*
	Hyperkaliémia, reverzibilná po vysadení (pozri časť 4.4)	Menej časté*
	Hyponatriémia	Menej časté*
Psychické poruchy	Depresia	Menej časté*
	Poruchy nálady	Menej časté
	Poruchy spánku	Menej časté
Poruchy nervového systému	Závrat	Časté
	Bolesť hlavy	Časté
	Parestézia	Časté
	Vertigo	Časté
	Somnolencia	Menej časté*
	Synkopa	Menej časté*
	Zmätenosť	Veľmi zriedkavé
Poruchy oka	Poruchy zraku	Časté
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté*
	Tachykardia	Menej časté*
	Angína pectoris (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé
	Arytmia	Veľmi zriedkavé
	Infarkt myokardu, pravdepodobne sekundárny v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé
Poruchy ciev	Hypotenzia (a účinky súvisiace s hypotenziou)	Časté
	Vaskulitída	Menej časté*
	Začervenanie	Zriedkavé*
	Mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé

	Raynaudov fenomén	Neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Časté
	Dyspnoe	Časté
	Bronchospazmus	Menej časté
	Eozinofilná pneumónia	Veľmi zriedkavé
	Rinitída	Veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha	Časté
	Zápcha	Časté
	Hnačka	Časté
	Dysgeúzia	Časté
	Dyspepsia	Časté
	Nauzea	Časté
	Vracanie	Časté
	Sucho v ústach	Menej časté
	Pankreatitída	Veľmi zriedkavé
Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia
Poruchy pečene a žlčových ciest	Hepatitída, buď cytolytická alebo cholestatická (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus	Časté
	Vyrážka	Časté
	Urtikária (pozri časť 4.4)	Menej časté
	Angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.4)	Menej časté
	Fotosenzitívne reakcie	Menej časté*
	Pemfigoid	Menej časté*
	Hyperhidróza	Menej časté
	Zhoršenie psoriázy	Zriedkavé*
	Multiformný erytém	Veľmi zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalové kŕče	Časté
	Artralgia	Menej časté
	Myalgia	Menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Renálna insuficiencia	Menej časté
	Akútne zlyhanie obličiek	Zriedkavé
	Anúria/Oligúria	Zriedkavé*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Erektálna dysfunkcia	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Časté
	Bolesť na hrudi	Menej časté*
	Nevoľnosť	Menej časté*
	Periférny edém	Menej časté*
	Pyrexia	Menej časté*

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie močoviny v krvi	Menej časté*
	Zvýšenie kreatinínu v krvi	Menej časté*
	Zvýšenie bilirubínu v krvi	Zriedkavé
	Zvýšenie pečeňových enzýmov	Zriedkavé
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Pád	Menej časté*

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

Klinické skúšanie:

Počas randomizovaného obdobia skúšania EUROPA boli zozbierané iba závažné nežiaduce účinky. Niekoľko pacientov malo skúsenosť so závažným nežiaducim účinkom: 16 (0,3 %) zo 6122 pacientov liečených perindoprilom a 12 (0,2 %) z 6107 pacientov s placebo. U perindoprilom liečených pacientov bola hypotenzia pozorovaná u 6 pacientov, angioneurotický edém u 3 pacientov a náhla zástava srdca u jedného pacienta. Viacero pacientov bolo vyradených zo štúdie v dôsledku kašľa, hypotenzie alebo inej intolerancie ku perindoprilu ako ku placebo, 6,0 % (n=366) verus 2,1 % (n=129).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

O predávkovaní u ľudí sú dostupné len obmedzené údaje. Príznaky spájajúce sa s predávkovaním ACE inhibítormi zahŕňajú hypotenziu, cirkulačný šok, poruchy elektrolytov, renálne zlyhanie, hyperventiláciu, tachykardiu, palpitácie, bradykardiu, závrate, úzkosť a kašeľ.

Odporúčaná liečba pri predávkovaní je intravenózna infúzia roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Ak sa objaví hypotenzia, pacient sa má uložiť do protišokovej polohy. Podľa dostupnosti sa môže zväziť liečba angiotenzínom II a/alebo intravenóznymi katecholamínmi. Perindoprilát sa môže odstrániť zo systémovej cirkulácie hemodialýzou (pozri časť 4.4). Kardiostimulačná liečba je indikovaná u bradykardie rezistentnej na liečbu. Potrebné je kontinuálne sledovať známky vitálnych funkcií, sérové elektrolyty a koncentrácie kreatinínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibítormi, samotný, ATC kód: C09AA04

Mechanizmus účinku

Perindopril je inhibítormi enzýmu, ktorý mení angiotenzín I na angiotenzín II (angiotenzín konvertujúci enzým – ACE). Konvertujúci enzým alebo kináza je exopeptidáza, ktorá umožňuje konverziu angiotenzínu I na vazokonstrikčnú látku, angiotenzín II, ako aj spôsobuje degradáciu vazodilatátora bradykinínu na inaktívny heptapeptid. Inhibícia ACE spôsobuje zníženie angiotenzínu II v plazme, čo vedie k zvýšeniu plazmatickej renínovej aktivity (inhibíciou negatívnej spätnej väzby uvoľňovania renínu) a zníženej sekrécii aldosterónu. Keďže ACE inaktivuje bradykinín, inhibícia ACE zvyšuje aktivitu cirkulujúcich a lokálnych kalikreín-kinínových systémov (a tak aktivuje prostaglandínový

system). Je možné, že tento mechanizmus sa podieľa na účinku ACE inhibítorov na zníženie tlaku krvi a že tento mechanizmus je čiastočne zodpovedný za niektoré z ich vedľajších účinkov (napr. kašeľ). Perindopril pôsobí prostredníctvom jeho účinného 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 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; účinok pred podaním nasledujúcej dávky zodpovedá približne 87 - 100% percentám účinku v čase maximálnej účinnosti.

Pokles tlaku krvi sa objavuje náhle. U pacientov, ktorí odpovedajú na liečbu, sa normalizácia tlaku krvi dosiahne v priebehu mesiaca a účinok pretrváva bez výskytu tachyfyxiacie.

Vysadenie liečby nebýva spojené s „rebound“ fenoménom.

Perindopril zmiernuje hypertrofiu ľavej komory.

U človeka sa potvrdili vazodilatačné vlastnosti perindoprilu. Perindopril zlepšuje elasticitu veľkých artérií a v malých artériách znižuje pomer médiu a lumenu.

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

Srdcové zlyhanie

Perindopril znižuje prácu srdca znížením pre-loadu a after-loadu.

Štúdie u pacientov so srdcovým zlyhaním ukázali:

- pokles plniacich tlakov pravej a ľavej komory,
- zníženie celkovej periférnej vaskulárnej rezistencie,
- zvýšenie srdcového výdaja a zlepšenie srdcového indexu.

V porovnávacích štúdiách s placebom nebolo prvé podanie 2 mg počiatočnej dávky perindoprilu pacientom s miernym až stredne závažným zlyhaním srdca spojené so žiadnym signifikantným poklesom krvného tlaku.

Pacienti so stabilnou chorobou koronárnej artérie:

Štúdia EUROPA bola multicentrálna, internacionálna, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická skúška trvajúca 4 roky.

Dvanásťtisícdivostoosemnásť (12218) pacientov nad 18 rokov bolo náhodne rozdelených na perindopril 8 mg (n=6110) a placebo (n=6108).

Skúšaná populácia mala dokázanú chorobu srdcovej artérie bez klinických príznakov srdcového infarktu. Celkovo, 90 % pacientov prekonalo infarkt myokardu a/alebo koronárnu revaskularizáciu.

Väčšina pacientov počas štúdie bola liečená aj konvenčnou terapiou, vrátane antiagregačných látok, hypolipidemík a beta-blokátorov. Hlavným kritériom účinnosti bola kombinácia kardiovaskulárnej mortality, nefatálneho infarktu myokardu a/alebo zástavy 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 infarktom myokardu a/alebo revaskularizáciou v anamnéze bolo zaznamenané absolútne zníženie v porovnaní s placebom s výsledným ukazovateľom 2,2%, zodpovedajúce zníženiu relatívneho rizika (RRR) o 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] - p<0,001).

Pediatrická populácia

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 m², dostávali pacienti perindopril v priemernej dávke 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 predtým neliečených.

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 prekursor. 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 perinatalnej mortality. Fertilita nebola narušená ani u samcov, ani u samic potkanov. V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach nebola pozorovaná karcinogenita.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza (E460)
hydrogenuhličitan 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 neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu proti vlhkosti.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVDC/Al blistrové balenie so 7, 10, 14, 20, 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 REGISTRÁCII

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0254/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. júna 2006
Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. mája 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2023