

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Pricoron 5 mg  
Pricoron 10 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Pricoron 5 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg perindopril-arginínu, čo zodpovedá 3,395 mg perindoprilu.

Pricoron 10 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg perindopril-arginínu, čo zodpovedá 6,790 mg perindoprilu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Pricoron 5 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 116,38 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Pricoron 10 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 232,75 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Pricoron 5 mg: Svetlozelená, oválna, bikonvexná filmom obalená tableta s dĺžkou  $10,0 \pm 0,50$  mm a šírkou  $4,75 \pm 0,24$  mm s obojstrannou deliacou ryhou. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Pricoron 10 mg: Zelená až mramorovo zelená, okrúhla, bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom  $9,0 \pm 0,45$  mm s vyrazeným označením na jednej strane „10“.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Hypertenzia

Liečba hypertenzie.

##### Srdcové zlyhávanie (iba Pricoron 5 mg)

Liečba symptomatického srdcového zlyhávania.

##### Stabilná ischemická choroba srdca

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

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Dávka sa má určiť individuálne podľa profilu pacienta (pozri časť 4.4) a odpovede krvného tlaku na liečbu.

##### Hypertenzia

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

Odporúčaná začiatková dávka je 5 mg podávaná jedenkrát denne ráno.

U pacientov so silne aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón (hlavne s renovaskulárnou hypertenziou, depléciou solí a/alebo objemu, srdcovou dekompenzáciou alebo ťažkou hypertenziou) môže po podaní začiatkovej dávky dôjsť k nadmernému poklesu krvného tlaku. U takýchto pacientov sa odporúča začiatková dávka 2,5 mg a liečba sa má začať pod lekárskeho dohľadom.

Po jednom mesiaci liečby sa dávka môže zvýšiť na 10 mg jedenkrát denne.

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

Ak je to možné, diuretikum sa má vysadiť 2 až 3 dni pred začatím liečby Pricoronom (pozri časť 4.4). U hypertenzných pacientov, u ktorých nie je možné diuretikum vysadiť, sa má liečba Pricoronom začínať dávkou 2,5 mg. Majú sa monitorovať funkcie obličiek a hladina draslíka v sére. Ďalšie dávkovanie Pricoronu má byť upravené podľa odpovede krvného tlaku. Ak je to potrebné, môže sa znovu začať s diuretickou liečbou.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov sa má liečba začať dávkou 2,5 mg, ktorú je možné po jednom mesiaci postupne zvýšiť na 5 mg, a potom v prípade potreby na 10 mg v závislosti od funkcie obličiek (pozri tabuľku nižšie).

#### Symptomatické zlyhávanie srdca (iba Pricoron 5 mg)

Odporúča sa, aby sa liečba perindopril-arginínom, ktorá sa zvyčajne kombinuje s diuretikom nešetriacim draslík a/alebo digoxínom a/alebo betablokátorom, začala pod starostlivým lekárskeho dohľadom odporúčanou začiatkovou dávkou 2,5 mg užitou ráno. Ak je táto dávka dobre znášaná, môže byť po 2 týždňoch zvýšená na 5 mg jedenkrát denne. Úprava dávky má byť založená na klinickej odpovedi konkrétneho pacienta.

Pri závažnom zlyhávaní srdca a u ďalších pacientov považovaných za vysokorizikových (s poruchou funkcie obličiek a tendenciou k vzniku nerovnováhy elektrolytov, pacienti súbežne užívajúci diuretiká a/alebo vazodilatanciá) sa má liečba začínať pod starostlivým dohľadom (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 užívali intenzívnu liečbu diuretikami, majú byť stabilizovaní pokiaľ možno ešte pred začatím liečby Pricoronom. Má sa pozorne monitorovať tlak krvi, funkcie obličiek a draslík v sére, a to pred aj počas liečby Pricoronom (pozri časť 4.4).

#### Stabilná ischemická choroba srdca

Liečba Pricoronom sa má začínať dávkou 5 mg jedenkrát denne počas dvoch týždňov, potom sa môže zvýšiť na 10 mg jedenkrát denne, a to v závislosti od funkcie obličiek a za predpokladu, že dávka 5 mg je dobre znášaná.

Starší pacienti majú užívať 2,5 mg jedenkrát denne počas jedného týždňa, potom ďalší týždeň 5 mg jedenkrát denne, pred zvýšením dávky až na 10 mg jedenkrát denne v závislosti od funkcie obličiek (pozri tabuľku č. 1 „Úprava dávkovania pri poruche funkcie obličiek“). Dávka sa má zvýšiť, len ak je predchádzajúca nižšia dávka dobre znášaná.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Porucha funkcie obličiek*

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

Tabuľka 1: úprava dávkovania pri poruche funkcie obličiek

Klírens kreatinínu (ml/min)	Odporúčaná dávka
-----------------------------	------------------

$Cl_{Cr} \geq 60$	5 mg/deň
$30 < Cl_{Cr} < 60$	2,5 mg/deň
$15 < Cl_{Cr} < 30$	2,5 mg každý druhý deň
Hemodialyzovaní pacienti*	
$Cl_{Cr} < 15$	2,5 mg v deň dialýzy

\* Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

Hemodialyzovaní pacienti majú dávku užiť po dialýze.

#### *Porucha 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 pre dávkovanie.

Preto sa použitie u detí a dospievajúcich neodporúča.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Pricoron sa odporúča užívať jedenkrát denne ráno pred jedlom.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo, na ktorýkoľvek iný inhibítor ACE alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Angioedém v súvislosti s predchádzajúcou liečbou inhibítorom ACE v anamnéze (pozri časť 4.4).
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežné užívanie Pricoronu s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Súbežné užívanie so sakubitriplom/valsartanom. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke 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**

#### Stabilná ischemická choroba srdca

Ak sa počas prvého mesiaca liečby perindoprilom vyskytne epizóda nestabilnej angíny pectoris (závažná alebo nie), má sa pred pokračovaním v liečbe starostlivo zvážiť miera prínosu/rizika.

#### Hypotenzia

Inhibitory ACE môžu spôsobiť náhly pokles tlaku krvi. Symptomatická hypotenzia je zriedkavo pozorovaná u pacientov s hypertenziou bez komplikácií a s väčšou pravdepodobnosťou sa môže objaviť u pacientov s hypovolémiou, napr. spôsobenou diuretikami, obmedzením príjmu soli v strave, dialýzou, hnačkou alebo vracaním, alebo u pacientov so závažnou renín-dependentnou hypertenziou (pozri časti 4.5 a 4.8). U pacientov so symptomatickým zlyhávaním srdca, so sprievodnou renálnou insuficienciou alebo bez nej, bola pozorovaná symptomatická hypotenzia. Táto sa s väčšou pravdepodobnosťou vyskytuje u pacientov s vážnejšími stupňami zlyhávania srdca, teda pacientov liečených vysokými dávkami slučkových diuretík, u pacientov s hyponatriémiou alebo s poruchou funkcie obličiek. U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie sa má začiatok liečby a úprava dávky 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 viesť k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode. Ak dôjde k hypotenzii,

pacient sa má uložiť do polohy ležmo, a ak je to nutné, má sa mu podať intravenózna infúzia roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Prechodná hypotenzná odpoveď nie je kontraindikáciou pre podávanie ďalších dávok, ktoré je možné podať zvyčajne bez ťažkostí, keď sa tlak krvi zvýši po zväčšení objemu. U niektorých pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, ktorí majú normálny alebo nízky tlak krvi, môže dôjsť pri liečbe perindopril-arginínom k ďalšiemu zníženiu systémového tlaku krvi. Takýto účinok sa dá očakávať a zvyčajne nie je dôvodom na ukončenie liečby. Ak sa hypotenzia stane symptomatickou, môže byť potrebné znížiť dávku alebo prerušiť liečbu Pricoronom.

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

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

#### Porucha funkcie obličiek

V prípade poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) sa má začiatkové dávkovanie perindoprilu upraviť podľa klírensu 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 zlyhávaním srdca môže viesť hypotenzia na začiatku liečby navodená inhibítorom ACE k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek. V takejto situácii bolo hlásené akútne, zvyčajne reverzibilné renálne zlyhanie.

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou renálnej artérie solitérnej obličky, ktorí boli liečení inhibítormi ACE, boli zaznamenané zvýšené hladiny urey v krvi a kreatinínu v sére, ktoré boli zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby. K tomuto môže dôjsť najmä u pacientov s renálnou insuficienciou. Ak je prítomná aj renovaskulárna hypertenzia, existuje zvýšené riziko vzniku závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie. U týchto pacientov sa má liečba začať pod prísny lekársky dohľadom nízkymi dávkami a dávky zvyšovať opatrne. Vzhľadom na to, že liečba diuretikami môže prispievať k vzniku vyššie uvedených prejavov, diuretiká sa majú vysadiť a počas prvých týždňov liečby Pricoronom sa má monitorovať funkcia obličiek.

U niektorých hypertonikov bez zjavného existujúceho renovaskulárneho ochorenia, najmä ak bol perindopril-arginín podávaný súbežne s diuretikom, došlo k zvýšeniu hladín urey v krvi a kreatinínu v sére, ktoré boli zvyčajne mierne a prechodné. Toto sa s väčšou pravdepodobnosťou vyskytuje u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek. Môže byť potrebné znížiť dávku a/alebo prerušiť liečbu diuretikom a/alebo Pricoronom.

#### Hemodialyzovaní pacienti

Boli zaznamenané anafylaktoidné reakcie u pacientov dialyzovaných pomocou vysokopriepustných membrán a súbežne liečených inhibítorom ACE. U týchto pacientov je potrebné zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo liečiva z inej skupiny antihypertenzív.

#### Transplantácia obličky

S podávaním perindopril-arginínu pacientom po nedávnej transplantácii obličky nie sú žiadne skúsenosti.

#### Renovaskulárna hypertenzia

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

#### Precitlivosť/angioedém

U pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane perindopril-arginínu, bol zriedkavo hlásený angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.8). Toto sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby.

V týchto prípadoch sa má Pricoron okamžite vysadiť a má sa začať primerané monitorovanie až do úplného vymiznutia príznakov. V prípadoch, kde sa opuch obmedzil na oblasť tváre a pier, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, hoci antihistaminiká boli pri zmierňovaní príznakov užitočné.

Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť fatálny. Ak je postihnutý jazyk, hlasivky alebo hrtan, čo môže spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest, má sa okamžite poskytnúť pohotovostná liečba. Tá môže spočívať v podaní adrenalínu a/alebo v zabezpečení priechodnosti dýchacích ciest. Pacient má byť pod starostlivým lekárskej dohľadom do úplného a trvalého vymiznutia príznakov.

Pacienti s anamnézou angioedému nesúvisiaceho s liečbou inhibítormi ACE môžu mať zvýšené riziko angioedému počas užívania inhibítorov ACE (pozri časť 4.3).

U pacientov liečených inhibítormi ACE bol zriedkavo hlásený intestinálny angioedém. Títo pacienti mali bolesti brucha (s nauzeou a vracaním alebo bez nich); v niektorých prípadoch bez predchádzajúceho angioedému tváre, pričom hladiny C-1 esterázy boli v norme. Angioedém bol diagnostikovaný pri vyšetreniach zahŕňajúcich CT alebo ultrazvuk brucha, alebo pri chirurgickom zákroku a príznaky ustúpili po ukončení podávania inhibítorov ACE. Intestinálny angioedém má byť súčasťou diferenciálnej diagnostiky pacientov s bolesťou brucha užívajúcich inhibítory ACE.

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

Súbežné užívanie inhibítorov ACE a inhibítorov neprilyzínu (NEP) (napr. racekadotril), mTOR inhibítorov (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínu môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuchu dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Preto je u pacientov, ktorí už užívajú inhibítory ACE, potrebná opatrnosť pri začínaní liečby inhibítormi neprilyzínu (NEP) (napr. racekadotril), mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom.

Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (low-density lipoproteins, LDL)  
Zriedkavo sa u pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) dextránsulfátom vyskytli život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám sa predišlo dočasným prerušením liečby inhibítormi ACE pred každou aferézou.

#### *Anafylaktické reakcie počas desenzibilizácie*

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas desenzibilizácie (napr. jedom blanokrídlavcov - Hymenoptera venom) boli zaznamenané anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov sa predišlo spomínaným reakciám dočasným vysadením inhibítorov ACE, ale pri náhodnej opätovnej expozícii sa tieto reakcie znova objavili.

#### Hepatálne zlyhanie

Užívanie inhibítorov ACE bolo zriedkavo spojené so syndrómom, ktorý začínal cholestatickou žltáčkou a progredoval do fulminantnej hepatálnej nekrózy a (niekedy) úmrtia. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Pacienti užívajúci inhibítory ACE, u ktorých sa rozvinie žltáčka alebo dôjde k výraznému zvýšeniu hepatálnych enzýmov, majú ukončiť užívanie inhibítora ACE a majú zostať pod náležitým lekárskej dohľadom (pozri časť 4.8).

#### Neutropénia/agranulocytóza/trombocytopenia/anémia

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE bola zaznamenaná neutropénia/agranulocytóza, trombocytopenia a anémia. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a bez ďalších komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Perindopril sa má používať s najvyššou opatrnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, u pacientov na imunosupresívnej liečbe, užívajúcich alopurinol alebo prokaínamid, alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak je prítomná už existujúca porucha funkcie obličiek. U niektorých z týchto pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v niekoľkých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa perindopril používa u takýchto pacientov, odporúča sa pravidelne monitorovať počet leukocytov a pacientov poučiť, aby oznámili akýkoľvek prejav infekcie (napr. bolesť hrdla, horúčku).

### Rasa

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

### Kašeľ

Pri užívaní inhibítorov ACE bol zaznamenaný kašeľ. Tento kašeľ je zvyčajne neproduktívny, pretrvávajúci a ustupuje po ukončení liečby. Kašeľ vyvolaný inhibítorom ACE sa má brať do úvahy ako súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa.

### Operácia/anestézia

U pacientov, ktorí sa podrobujú väčšiemu chirurgickému zákroku alebo počas anestézie látkami vyvolávajúcimi hypotenziu, môže perindopril-arginín blokovat' sekundárnu tvorbu angiotenzínu II po kompenzačnom uvoľnení renínu. Liečba sa má ukončiť jeden deň pred chirurgickým zákrokom. Ak sa vyskytne hypotenzia, ktorá je považovaná za dôsledok tohto mechanizmu, je možné ju korigovať zvýšením cirkulujúceho objemu.

### Hyperkaliémia

Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu v dôsledku inhibície uvoľňovania aldosterónu. U pacientov s normálnou funkciou obličiek zvyčajne nie je tento účinok výrazný. Medzi rizikové faktory vzniku hyperkaliémie patria renálna insuficiencia, zhoršená funkcia 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 náhrad solí s obsahom draslíka; alebo užívanie iných liekov spôsobujúce zvýšenie hladín draslíka v sére (napr. heparín, kotrimoxazol známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol) a najmä antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. Použitie doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretík alebo náhrad solí s obsahom draslíka môže najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek viesť k významnému nárastu draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť vážne, niekedy fatálne arytmie. Ak sa súbežné použitie vyššie uvedených liečiv považuje za potrebné, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa často monitorovať hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

### Diabetickí pacienti

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

### Lítium

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

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

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

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

### Primárny aldosteronizmus

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

### Gravidita

Inhibítory ACE sa nemajú začať užívať počas gravidity. Ak sa nepovažuje pokračovanie v liečbe inhibítorom ACE za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený profil bezpečnosti pre použitie v gravidite. Po potvrdení gravidity sa má liečba inhibítormi ACE okamžite ukončiť, a ak je to vhodné, začať s alternatívnou liečbou (pozri časti 4.3 a 4.6).

#### Pomocné látky

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

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**

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

#### Lieky indukujúce hyperkaliémiu

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

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

##### *Aliskirén*

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

##### *Extrakorporálne terapie*

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

##### *Sakubitril/valsartan*

Súbežné užívanie ACE inhibítorov so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože to zvyšuje 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 použitie, ktoré sa neodporúča (pozri časť 4.4)

##### *Aliskirén*

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

##### *Súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptorov angiotenzínu*

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

### *Estramustín*

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

### *Kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)*

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

### *Draslík šetriace diuretiká (napr. triamterén, amilorid,...), soli draslíka, doplnky draslíka alebo náhrady solí s obsahom draslíka*

Hoci hladina draslíka v sére zvyčajne zostáva v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených perindoprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia, najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívne hyperkaliemické účinky).

Draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík môžu viesť k významnému zvýšeniu draslíka v sére. Preto sa kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je indikované súbežné použitie, majú sa používať s opatrnosťou a má sa často monitorovať draslík v sére. O použití spironolaktónu pri srdcovom zlyhávaní pozri nižšie.

### *Lítium*

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

### Súbežné použitie, ktoré si vyžaduje osobitnú starostlivosť

#### *Antidiabetiká (inzulíny, perorálne hypoglykemiká)*

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

### *Baklofén*

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

### *Diuretiká nešetriace draslík*

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

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

*Pri kongestívnom zlyhávaní srdca liečenom diuretikom* sa má začať liečba inhibítorom ACE veľmi nízkou dávkou, prípadne po znížení dávky súbežne užívaného 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 alebo spironolaktón v dávkach 12,5 mg až 50 mg denne s nízkymi dávkami ACE inhibítorov:

Pri liečbe zlyhávania srdca triedy II-IV (NYHA) s ejekčnou frakciou <40 % a predchádzajúcou liečbou inhibítormi ACE a slučkovými diuretikami je riziko hyperkaliémie, potenciálne smrteľné, najmä v prípade nedodržania preskripčných odporúčaní týkajúcich sa tejto kombinácie. Pred začatím liečby touto kombináciou skontrolujte absenciu hyperkaliémie a poruchy funkcie obličiek. Dôkladné



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

*Nesteroidové antiflogistiká (NSAID) vrátane kyseliny acetylsalicylovej  $\geq 3$  g/deň*

Ak sa inhibítory ACE podávajú súbežne s nesteroidovými 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 zvýšiť riziko zhoršenia funkcie obličiek, vrátane možnosti akútneho renálneho zlyhania a zvýšenia draslíka v sére, najmä u pacientov s už existujúcou slabou funkciou obličiek. Táto kombinácia sa má podávať opatrne, najmä u starších ľudí. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zväziť monitorovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby, a potom v pravidelných intervaloch.

*Racekadotril*

Je známe, že ACE inhibítory (napr. perindopril) spôsobujú angioedém. Toto riziko môže byť zvýšené, ak sa používa súbežne s racekadotrilom (liek používaný proti akútnej hnačke) (pozri časť 4.4).

*Inhibítory mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)*

U pacientov súbežne liečených inhibítormi mTOR môže byť zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.4).

*Cyklosporín*

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

*Heparín*

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

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje určitú starostlivosť

*Antihypertenzíva a vazodilatanciá*

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

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

Zvýšené riziko angioedému v dôsledku zníženej aktivity dipeptidylpeptidázy IV (DPP-IV) gliptínom u pacientov súbežne liečených ACE inhibítormi.

*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 znižovať antihypertenzívne účinky ACE inhibítorov.

*Zlato*

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

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

Gravidita

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

Používanie inhibítorov ACE je kontraindikované počas 2. a 3. trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity nebol presvedčivý; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Ak sa pokračovanie v liečbe inhibítorom ACE nepovažuje za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu, majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený profil bezpečnosti pre použitie v gravidite. V prípade potvrdenej gravidity sa má liečba inhibítormi ACE okamžite ukončiť a ak je to vhodné, začať s alternatívnou liečbou.

Je známe, že expozícia liečbe inhibítorom ACE počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva fetotoxicitu u ľudí (znížené funkcie obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak by došlo k expozícii inhibítorom ACE od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola funkcie obličiek a lebky. U dojčiat, ktorých matky užívali inhibítory ACE, sa má starostlivo sledovať hypotenzia (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### Dojčenie

Keďže nie sú dostupné informácie týkajúce sa užívania perindopril-arginínu počas dojčenia, užívanie Pricoronu sa neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie preukázaným profilom bezpečnosti počas dojčenia, a to 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-arginín nemá žiadny priamy vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ale u niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť individuálne reakcie súvisiace s nízkym tlakom krvi, najmä na začiatku liečby alebo v kombinácii s inými antihypertenzívami.

V dôsledku toho môže byť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje 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, tinitus, 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 použitia perindoprilu po uvedení na trh boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky, ktoré sú zoradené podľa nasledujúcej frekvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

<b>Trieda orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Nežiaduce účinky</b>	<b>Frekvencia</b>
<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 (Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)	zriedkavé
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5)	menej časté*
	hyperkaliémia, reverzibilná po prerušení liečby (pozri časť 4.4)	menej časté*
	hyponatriémia	menej časté*
<b>Psychické poruchy</b>	poruchy nálady	menej časté
	poruchy spánku	menej časté
	depresia	menej časté
<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>	tinitus	časté
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	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
<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
	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 a močových ciest</b>	renálna insuficiencia	menej časté
	anúria/oligúria	zriedkavé
	akútne zlyhanie obličiek	zriedkavé
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	erektilná dysfunkcia	menej časté
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	asténia	časté
	bolesť na hrudi	menej časté*
	malátnosť	menej časté*
	periférny edém	menej časté*
	pyrexia	menej časté*
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	zvýšenie hladiny močoviny v krvi	menej časté*
	zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi	menej časté*
	zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi	zriedkavé
	zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov	zriedkavé
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>	pád	menej časté*

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

#### Klinické skúšania

Počas randomizovanej fázy štúdie EUROPA boli zaznamenávané len závažné nežiaduce udalosti. Závažné nežiaduce udalosti sa vyskytli u niekoľkých pacientov: 16 (0,3 %) zo 6 122 pacientov užívajúcich perindopril a 12 (0,2 %) zo 6 107 pacientov užívajúcich placebo. U pacientov liečených perindoprilom sa hypotenzia pozorovala u 6 pacientov, angioedém u 3 pacientov a náhle zastavenie srdca u 1 pacienta. V dôsledku kašľa, hypotenzie alebo inej intolerancie prerušilo liečbu viac pacientov užívajúcich perindopril v porovnaní s placebom, 6,0 % (n = 366) verus 2,1 % (n = 129), v uvedenom poradí.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

#### Príznaky

O predávkovaní u ľudí sú k dispozícii len obmedzené údaje. Medzi príznaky spojené s predávkovaním inhibítormi ACE môže patriť hypotenzia, obehový šok, poruchy elektrolytov, zlyhanie obličiek, hyperventilácia, tachykardia, palpácie, bradykardia, závrat, úzkosť a kašeľ.

#### Liečba

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, samotné; ATC kód: C09AA04

#### Mechanizmus účinku

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

Perindopril pôsobí prostredníctvom svojho aktívneho metabolitu, perindoprilátu. Ostatné metabolity nemajú *in vitro* žiadnu ACE inhibičnú aktivitu.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### *Hypertenzia*

Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie: miernej, stredne ťažkej, ťažkej; spôsobuje zníženie systolického a diastolického tlaku krvi v polohe ležmo aj v stoj.

Perindopril znižuje periférnu cievnu rezistenciu, čo vedie k zníženiu tlaku krvi. Dôsledkom toho sa zvyšuje periférny prietok krvi bez ovplyvnenia srdcovej frekvencie.

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

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

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

Ukončenie liečby nevedie k rebound efektu. Perindopril redukuje hypertrofiu ľavej komory.

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

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

##### *Zlyhávanie srdca (iba perindopril-arginín 5 mg)*

Perindopril znižuje prácu srdca znížením preloadu a afterloadu. Štúdie u pacientov so zlyhávaním srdca preukázali

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

V porovnávajúcich štúdiách nevedlo podanie prvej dávky 2,5 mg perindopril-arginínu pacientom s miernym až stredne závažným zlyhávaním srdca k žiadnemu významnému zníženiu tlaku krvi v porovnaní s placebom.

#### *Pacienti so stabilnou ischemickou chorobou srdca*

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

Z 12 218 pacientov vo veku nad 18 rokov bolo randomizovaných 6 110 pacientov na 8 mg terc-butylamínovej soli perindoprilu (ekvivalentných s 10 mg perindopril-arginínu) (n=6 110) a 6 108 pacientov na placebo (n = 6 108).

Populácia v štúdiu mala potvrdenú ischemickú chorobu srdca bez klinických prejavov zlyhávania srdca. Celkovo 90 % pacientov prekonalo v minulosti infarkt myokardu a/alebo boli po koronárnej revaskularizácii. Väčšine pacientov bol skúšaný liek pridaný ku konvenčnej liečbe zahŕňajúcej antiagregačné liečivá, hypolipidemiká a betablokátoary.

Hlavné hodnotiace kritérium účinnosti bol kompozit kardiovaskulárnej mortality, nefatálneho infarktu myokardu a/alebo zastavenia srdca s úspešnou resuscitáciou. Liečba dávkou 8 mg terc-butylamínovej soli perindoprilu (ekvivalentných s 10 mg perindopril-arginínu) raz denne viedla k významnému absolútnemu zníženiu primárneho cieľového ukazovateľa o 1,9 % (zníženie relatívneho rizika o 20 %, 95 % IS [9,4; 28,6] – p<0,001).

U pacientov s infarktomyokardu a/alebo revaskularizáciou v anamnéze bolo v porovnaní s placebom pozorované absolútne zníženie primárneho cieľového ukazovateľa o 2,2 %, zodpovedajúce zníženiu relatívneho rizika (RRR) o 22,4 % (95 % IS [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 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 predtým liečení inými antihypertenzívami, a znížil sa u pacientov bez skúsenosti s liečbou.

Viac ako 75 % detí malo pri poslednom hodnotení systolický a diastolický tlak krvi nižší ako 95. percentil. Bezpečnosť bola zhodná so známym bezpečnostným profilom perindoprilu.

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

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

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

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické

vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

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

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

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. 27 % podanej dávky perindoprilu sa dostáva do krvného obehu vo forme aktívneho metabolitu perindoprilátu. Okrem aktívneho perindoprilátu poskytuje perindopril ďalších 5 metabolitov, všetky sú neaktívne. Maximálna koncentrácia perindoprilátu v plazme sa dosiahne v priebehu 3 až 4 hodín.

Keďže príjem jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biologickú dostupnosť, perindopril-arginín sa má užívať perorálne v jednej dennej dávke ráno pred jedlom.

Medzi dávkou perindoprilu a jeho expozíciou v plazme bol dokázaný lineárny vzťah.

### Distribúcia

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

### Eliminácia

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

### Osobitné skupiny pacientov

Vylučovanie perindoprilátu je znížené u starších ľudí, a tiež u pacientov so zlyhávaním srdca alebo obličiek. U pacientov s renálnou insuficienciou sa odporúča úprava dávkovania v závislosti od stupňa poruchy funkcie obličiek (podľa klírensu kreatinínu).

Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

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

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách chronickej perorálnej toxicity (na potkanoch a opiciach) sú cieľovým orgánom obličky s reverzibilným poškodením. Mutagenita nebola pozorovaná v *in vitro*, ani v *in vivo* štúdiách.

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

plodu, čo pri hlodavcoch a králikoch viedlo k úmrtiu plodu a vrodeným abnormalitám: boli pozorované renálne lézie a zvýšenie perinatálnej a postnatálnej 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**

#### Jadro tablety

Laktóza, monohydrát  
Škrob, predželatinovaný  
Karboxymetylškrob, sodná soľ  
Oxid kremičitý, koloidný, hydrofóbny  
Stearát horečnatý

#### Obal tablety

Hypromelóza 2910  
Uhličitan vápenatý  
Makrogol 3350  
Triacylglyceroly, so stredne dlhým reťazcom  
Mastenec  
Hliníkový lak chinolínovej žltej (E104)  
Žltý oxid železitý (E172)  
Hliníkový lak brilantnej modrej FCF (E133)  
Čierny oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

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

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

OPA/Alu/PVC//Alu alebo PVC/PVDC biele//Alu blistre.

Veľkosti balenia:

Pricoron 5 mg: 15, 30 alebo 90 filmom obalených tablet

Pricoron 10 mg: 30 alebo 90 filmom obalených tablet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

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



Zentiva, k.s.  
U kabelovny 130  
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy  
Česká republika

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

Pricoron 5 mg: 58/0211/22-S  
Pricoron 10 mg: 58/0212/22-S

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

Dátum prvej registrácie: 01. augusta 2022

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2023