

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Perindopril FMK 4 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Terc-butylamónium-perindoprilu 4,000 mg (množstvo zodpovedajúce 3,338 mg perindoprilu v jednej tablete).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.
Biele šošovkovité tablety s deliacou ryhou, s priemerom 8 mm.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia
Liečba hypertenzie.

Srdcové zlyhanie
Liečba symptomatického srdcového zlyhania.

Stabilné formy ischemickej choroby srdca
Zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod u pacientov so stabilnými formami ischemickej choroby srdca.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie
Dávku je potrebné určiť individuálne podľa profilu pacienta (pozri časť 4.4) a miery poklesu tlaku krvi.

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

Úvodná odporúčaná dávka je 4 mg raz denne ráno.

U pacientov so silno aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón (najmä s renovaskulárnou hypertenziou, depléciou solí a/alebo objemu, srdcovou dekompenzáciou alebo závažnou hypertenziou) môže dôjsť po úvodnej dávke k nadmernému poklesu tlaku krvi. U takýchto pacientov sa odporúča úvodná dávka 2 mg a liečbu treba začať pod lekárskeho dohľadom.

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

Po začatí liečby perindoprilom môže dôjsť k symptomatickej hypotenzii; najmä u pacientov súčasne liečených diuretikami. Preto sa odporúča zvýšená opatrnosť, keďže títo pacienti môžu mať depléciu solí a/alebo objemu.

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

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

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

Symptomatické srdcové zlyhanie

Odporúča sa, aby sa liečba perindoprilom, zvyčajne v kombinácii spolu s draslík-nešetriacimi diuretikami a/alebo digoxínom a/alebo betablokátorom, začala pod starostlivým lekárske dohľadom v odporúčanej úvodnej dávke 2 mg ráno. Táto dávka môže byť zvýšená pridaním 2 mg najmenej v dvojtýždňovom intervale na 4 mg raz denne, ak je táto dávka dobre znášaná. Úprava dávkovania má byť založená na klinickej odpovedi každého pacienta.

Pri závažnom srdcovom zlyhaní a u ďalších pacientov považovaných za vysokorizikových (pacienti s poruchou funkcie obličiek a tendenciou k vzniku nerovnováhy elektrolytov, pacienti súčasne užívajúci diuretiká a/alebo vazodilatanciá), sa má liečba začať 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 perindoprilom. Pozorne sa má sledovať tlak krvi, renálne funkcie a hladinu draslíka v sére pred začatím a počas liečby perindoprilom (pozri časť 4.4).

Stabilné formy ischemickej choroby srdca

Perindopril FMK sa má začať podávať v dávke 4 mg raz denne počas dvoch týždňov, potom zvýšiť na 8 mg raz denne v závislosti od stavu renálnych funkcií a za predpokladu, že dávka 4 mg je dobre tolerovaná.

Starší pacienti majú dostať 2 mg raz denne počas jedného týždňa, potom 4 mg raz denne ďalší týždeň, pred zvýšením dávky až na 8 mg raz denne v závislosti od renálnych funkcií (pozri Tabuľku č. 1 “Úprava dávkovania pri poruche funkcie obličiek”). Dávka sa má zvýšiť, len ak je predchádzajúca nižšia dávka dobre tolerovaná.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má dávka upraviť podľa hodnôt klirensu kreatinínu, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Tabuľka č.1: Úprava dávkovania 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. Hemodialyzovaným pacientom má byť dávka podávaná 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

Účinnosť a bezpečnosť použitia u detí a dospelých (mladších ako 18 rokov) nebola stanovená. Preto sa použitie u detí a dospelých neodporúča.

Spôsob podávania

Perindopril FMK sa odporúča užívať raz denne ráno pred jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na perindopril alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na akýkoľvek iný ACE inhibítor;
- Angioneurotický edém v súvislosti s predchádzajúcou liečbou inhibítorom ACE v anamnéze;
- Dedičný alebo idiopatický angioneurotický edém;
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6);
- Súbežné používanie Perindoprilu FMK 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).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Stabilná ischemická choroba srdca

Ak sa počas prvého mesiaca liečby perindoprilom vyskytne príhoda nestabilnej angíny pectoris (závažná alebo nezávažná), má sa pred ďalším pokračovaním v liečbe vykonať starostlivé prehodnotenie pomeru prínos/riziko.

Hypotenzia

Inhibítory ACE môžu spôsobiť náhly pokles tlaku krvi. Symptomatická hypotenzia je zriedkavá u pacientov s hypertenziou bez komplikácií a s väčšou pravdepodobnosťou k nej môže dôjsť u pacientov so zníženým objemom, napr. po liečbe diuretikami, obmedzením príjmu soli v potrave, dialýzou, hnačkou alebo vracaním, alebo u pacientov so závažnou renín-dependentnou hypertenziou (pozri časti 4.5 a 4.8). U pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhaním so sprievodnou renálnou insuficienciou, alebo bez nej, bola zaznamenaná symptomatická hypotenzia. Najväčšia pravdepodobnosť jej výskytu je u pacientov s vážnejšími stupňami srdcového zlyhania, teda liečených vysokými dávkami slučkových diuretík alebo u pacientov s hyponatriémiou, alebo s poruchou renálnych funkcií. U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie sa začiatok liečby a úprava dávkovania má starostlivo monitorovať (pozri časti 4.2 a 4.8). Podobné opatrenia platia pre pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by výrazný pokles tlaku krvi mohol vyústiť do infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody.

Ak dôjde k hypotenzii, pacienta treba uložiť do polohy ležmo a ak je to nutné, aplikovať intravenóznou infúziou fyziologického roztoku (infúzny roztok 9 mg/ml chloridu sodného (0,9 %)). Prechodná hypotenzná odpoveď nie je kontraindikáciou na podávanie ďalších dávok, ktoré je možno podať zvyčajne bez ťažkostí, keď sa tlak krvi zvýši po zväčšení objemu.

U niektorých pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním, ktorí majú normálny alebo nízky tlak krvi, môže pri liečbe perindoprilom nastať ďalšie zníženie celkového tlaku krvi. Takýto účinok sa predpokladá a zvyčajne nie je dôvodom na ukončenie liečby. Ak sa hypotenzia stane symptomatickou, môže byť potrebné dávku znížiť alebo Perindopril FMK vysadiť.

Aortálna a mitrálna stenóza/hypertrofická kardiomyopatia

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

Porucha funkcie obličiek

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

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

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou renálnej artérie solitárnej obličky, ktorí boli liečení inhibítormi ACE, boli zaznamenané zvýšené hladiny hodnôt urey v krvi a sérového kreatinínu, ktoré boli zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby. Toto je zvlášť pravdepodobné u pacientov s renálnou insuficienciou. Ak je prítomná aj renovaskulárna hypertenzia, riziko závažnej hypotenzie a renálneho zlyhania je zvýšené. U týchto pacientov je potrebné začať liečbu pod prísny lekársky dohľad nízкими dávkami a dávky zvyšovať opatrne. Vzhľadom na to, že liečba diuretikami môže napomáhať vzniku vyššie uvedených prejavov, diuretiká sa majú vysadiť a počas prvých týždňov liečby perindoprilom má byť monitorovaná funkcia obličiek.

U niektorých hypertonikov bez zjavného preexistujúceho renovaskulárneho ochorenia došlo k zvýšeniu hladín urey v krvi a sérového kreatinínu, ktoré bolo zvyčajne mierne a prechodné, najmä ak sa perindopril podával súčasne s diuretikom. S väčšou pravdepodobnosťou k tomu môže dôjsť u pacientov s preexistujúcou poruchou funkcie obličiek. Môže byť potrebné zníženie dávky a/alebo vysadenie diuretika a/alebo Perindoprilu FMK

Hemodialyzovaní pacienti

Boli zaznamenané anafylaktoidné reakcie u pacientov dialyzovaných pomocou vysokopriepustných membrán a súčasne liečených inhibítormi ACE. U týchto pacientov treba zväziť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej skupiny antihypertenzív.

Transplantácia obličiek

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

Precitlivosť/angioedém

U pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane perindoprilu boli zriedkavo pozorované prípady angioedému tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtanu (pozri časť 4.8). Tieto prípady sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takomto prípade sa má perindopril okamžite vysadiť a má sa začať primerané monitorovanie až do úplného vymiznutia symptómov. V prípadoch, kde sa opuch obmedzil na oblasť tváre a pier, sa stav zvyčajne upraví bez liečby, hoci antihistaminiká môžu byť pri zmiernení symptómov užitočné.

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

Inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu spôsobujú vyššie percento výskytu angioedému u pacientov čiernej rasy než u príslušníkov iných rás.

Pacienti s anamnézou angioedému nesúvisiaceho s liečbou inhibítormi ACE, môžu mať riziko angioedému pri užívaní inhibitorov ACE zvýšené (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 brucha alebo ultrazvuk, alebo pri chirurgickom

zákroku a symptómy ustúpili po ukončení podávania inhibítorov ACE. Intestinálny angioedém sa má zahrnúť do diferenciálnej diagnózy pacientov s bolesťou brucha užívajúcich inhibítory ACE.

Súbežné použitie inhibítorov mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacienti súbežne užívajúci liečbu inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) môžu mať zvýšené riziko angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5).

Anafylaktické reakcie počas aferézy lipoproteínmi s nízkou hustotou (LDL)

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

Anafylaktické reakcie počas desenzibilizácie

U pacientov užívajúcich inhibítormi ACE počas desenzibilizácie (napr. hymenoptera venom) sa zaznamenali anafylaktické reakcie. U týchto pacientov sa predišlo spomínaným reakciám dočasným vysadením inhibítorov ACE, ale pri náhodnej opätovnej expozícii sa objavili znova.

Zlyhanie pečene

Užívanie inhibítorov ACE zriedkavo súviselo so vznikom syndrómu, ktorý sa začínal cholestatickou žltackou a progredoval do fulminantnej pečenej nekrózy a (niekedy) úmrtia. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. U pacientov užívajúcich inhibítory ACE, u ktorých sa rozvinie žltacka alebo výrazné zvýšenie pečenej enzýmov, je potrebné ukončiť podávanie inhibítora ACE a 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 užívajúcich imunosupresívnu liečbu, ktorí sú liečení alopurinolom alebo prokaínamidom, alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak má pacient preexistujúcu poruchu renálnych funkcií. U niektorých pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v ojedinelých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa u takýchto pacientov používa perindopril, odporúča sa pravidelne monitorovať počet leukocytov a pacientov poučiť, aby oznámili akýkoľvek náznak infekcie (napr. zápal hrdla, horúčka).

Rasa

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

Kašeľ

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

Operácia/anestézia

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

Hyperkaliémia

Zvýšenie hladiny draslíka v sére bolo pozorované u niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane perindoprilu. Medzi rizikové faktory pre rozvoj hyperkaliémie patria renálna insuficiencia,

zhoršenie renálnych funkcií, vek (>70 rokov), diabetes mellitus, pridružené udalosti, najmä dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza a súčasné užívanie draslík-šetriacich diuretik (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén, alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka, ako aj užívanie iných liekov spojených so zvýšením draslíka v sére (napr. heparín). Použitie doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretik alebo soľných náhrad s obsahom draslíka môže, najmä u pacientov s poškodenou renálnou funkciou, viesť k významnému nárastu draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť vážne, niekedy fatálne arytmie. Ak sa súčasné použitie vyššie uvedených látok považuje za potrebné, odporúča sa pravidelne monitorovať hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Diabetickí pacienti

U pacientov s diabetom mellitus, liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom, musí 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).

Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo soľné náhrady s obsahom draslíka

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

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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

Gravidita

Inhibítory ACE sa nemajú začínať užívať počas gravidity. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe inhibítormi ACE nepovažuje za nevyhnutné, pacientkam plánujúcim graviditu sa má liečba zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Po potvrdení gravidity sa má liečba inhibítormi ACE okamžite ukončiť a pokiaľ je to vhodné, začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia 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 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 cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim. Kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko hyperkaliémie.

Kontraindikované súbežné použitie

Aliskiren

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

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča (pozri časť 4.4)

Aliskiren

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

Súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptorov angiotenzínu

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

Estramustín

Riziko zvýšenia nežiaducich účinkov ako angioneurotický edém (angioedém).

Racekadotril

Inhibítory ACE (napr. perindopril) sú známe tým, že môžu spôsobiť angioedém. Toto riziko sa môže zvýšiť pri súbežnom používaní s racekadotrilom (liek používaný proti akútnej hnačke).

Inhibítory mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacienti súbežne užívajúci liečbu inhibítormi mTOR môžu mať zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.4).

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 sa používať s opatrnosťou a pri častom monitorovaní hladín draslíka v sére.

Lítium

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

Súbežné použitie, ktoré si vyžaduje osobitnú starostlivosť

Antidiabetiká (inzulíny, perorálne hypoglykemizujúce látky)

Epidemiologické štúdie naznačili, že súčasné podávanie inhibítorov ACE a antidiabetík (inzulínu, perorálne hypoglykemizujúcich látok) môže vyvolať zvýšenie účinku na zníženie glukózy v krvi s rizikom hypoglykémie. Tento účinok sa zdá byť pravdepodobnejší počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s renálnou poruchou.

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 soli 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 predchádzajúcou liečbou ACE inhibítormi 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 (NSA) vrátane kyseliny acetylsalicylovej ≥ 3 g/deň

Počas súbežného podávania ACE inhibítorov a nesteroidových antiflogistík (t.j. kyselina acetylsalicylová v dávkovacích režimoch antiflogistík, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Súbežné použitie inhibítorov ACE a NSA môže zvýšiť riziko zhoršenia renálnych funkcií, vrátane možného akútneho renálneho zlyhania a zvýšenia draslíka v sére, obzvlášť u pacientov s preexistujúcim oslabením renálnej funkcie. Táto kombinácia sa má podávať opatrne, obzvlášť u starších ľudí. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zväziť monitorovanie renálnych funkcií po začatí súbežnej liečby a potom v pravidelných intervaloch.

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje určitú starostlivosť

Antihypertenzíva a vazodilatancia

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

Gliptíny (linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín)

U pacientov súbežne liečených inhibítorom ACE je vzhľadom na zníženie aktivity dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4) gliptínom, zvýšené riziko angioedému.

Tricyklické antidepresíva/Antipsychotiká/Anestetiká

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

Sympatomimetiká

Sympatomimetiká môžu znížiť antihypertenzný účinok inhibítorov ACE.

Zlato

U pacientov liečených injekčným zlatom (nátriumaurotiomalát) a súbežne inhibítormi ACE vrátane perindoprilu boli zriedkavo hlásené nitritoidné reakcie (symptómy zahŕňajú sčervenanie tváre, nauzeu, vracanie a hypotenziu).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Užívanie inhibítorov ACE sa neodporúča v prvom trimestri gravidity (pozri časť 4.4). Užívanie inhibítorov ACE je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity neboli presvedčivé; napriek tomu nemožno vylúčiť malé zvýšenie rizika. Ak sa však pokračovanie liečby inhibítormi ACE nepovažuje za nevyhnutné, pacientkam, ktoré plánujú graviditu sa má liečba zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Po potvrdení gravidity sa má liečba inhibítorom ACE okamžite ukončiť a ak je to vhodné, začať s alternatívnou liečbou.

Je známe, že dlhodobjšie vystavenie plodu inhibítorom ACE v druhom a treťom trimestri spôsobuje humánnu fetotoxicitu (zníženie obličkových funkcií, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak by došlo k expozícii inhibítorom ACE od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola obličkových funkcií a lebky plodu. Novorodenci, ktorých matky užívali ACE inhibítory, sa majú starostlivo sledovať pre možnosť hypotenzie (pozri tiež časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Keďže nie sú k dispozícii žiadne informácie o užívaní perindoprilu počas dojčenia, užívanie Perindoprilu FMK sa neodporúča a odporúča sa alternatívna liečba s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, a to najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Fertilita

Nezistil sa žiadny účinok na reprodukčné správanie alebo fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri vedení vozidiel alebo obsluhovaní strojov je potrebné pamätať na to, že príležitostne sa môžu vyskytnúť závraty alebo malátnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu:

Bezpečnostný profil perindoprilu je zhodný s bezpečnostným profilom inhibítorov ACE: najčastejšie nežiaduce účinky hlásené v klinických skúšaniach a pozorované pri podávaní perindoprilu sú: závrat, bolesť hlavy, parestézia, vertigo, poruchy zraku, tinnitus, hypotenzia, kašeľ, dyspnoe, bolesť brucha, zápcha, hnačka, dysgeúzia, dyspepsia, nauzea, vracanie, asténia, pruritus, vyrážka, svalové kŕče.

b. Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas klinických skúšaní a/alebo uvedenia lieku 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 (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Agranulocytóza alebo pancytopenia	Veľmi zriedkavé
	Pokles hemoglobínu a	Veľmi zriedkavé

	hematokritu	
	Leukopénia/neutropénia	Veľmi zriedkavé
	Hemolytická anémia u pacientov s kongenitálnou deficienciou G-6PDH (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé
	Trombocytopénia	Veľmi zriedkavé
	Eozinofília	Menej časté*
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 prerušení liečby (pozri časť 4.4)	Menej časté*
	Hyponatriémia	Menej časté*
Psychické poruchy	Zmeny nálady	Menej časté
	Poruchy spánku	Menej časté
	Depresia	Menej časté
Poruchy nervového systému	Závrat	Časté
	Bolesť hlavy	Časté
	Parestézie	Časté
	Vertigo	Časté
	Zmätenosť	Veľmi zriedkavé
	Somnolencia	Menej časté*
	Synkopa	Menej časté*
Poruchy oka	Porucha zraku	Časté
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Angína pectoris (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé
	Arytmia	Veľmi zriedkavé
	Infarkt myokardu pravdepodobne sekundárny ako dôsledok výraznej hypotenzie u vysoko rizikových pacientov (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé
	Palpitácie	Menej časté*
	Tachykardia	Menej časté*
Poruchy ciev	Hypotenzia (a účinky súvisiace s hypotenziou)	Časté
	Začervenanie	Zriedkavé
	Cievna mozgová príhoda pravdepodobne sekundárna ako dôsledok výraznej hypotenzie u vysoko rizikových pacientov (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé
	Vaskulitída	Menej časté*
	Raynaudov fenomén	Neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Časté
	Dyspnoe	Časté
	Bronchospazmus	Menej časté
	Eozinofilová 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
Poruchy pečene a žlčových ciest	Cytolytická alebo cholestatická hepatitída (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus	Časté
	Vyrážka	Časté
	Urtikária (pozri časť 4.4)	Menej časté
	Pemfigoid	Menej časté*
	Hyperhidróza	Menej časté*
	Zhoršenie psoriázy	Zriedkavé
	Angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.4)	Menej časté
	Multiformný erytém	Veľmi zriedkavé
	Fotosenzitívne reakcie	Menej časté*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalové kŕče	Časté
	Bolesť kĺbov	Menej časté
	Bolesť svalov	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
	Nevoľnosť	Menej časté*
	Bolesť na hrudníku	Menej časté*
	Periférny edém	Menej časté*
	Pyrexia	Menej časté*
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Pád	Menej časté*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie hladiny močoviny v krvi	Menej časté*
	Zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi	Menej časté*
	Zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov	Zriedkavé
	Zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi	Zriedkavé

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

Klinické štúdie:

Počas randomizovanej fázy štúdie EUROPA boli zaznamenávané iba závažné nežiaduce udalosti. Závažné nežiaduce udalosti sa vyskytli u niekoľkých pacientov: u 16 (0,3 %) z 6122 pacientov liečených perindoprilom a u 12 (0,2 %) z 6107 pacientov liečených placebo. U pacientov liečených

perindoprilom bola hypotenzia pozorovaná u 6 pacientov, angioedém u 3 pacientov a náhle zastavenie srdca u 1 pacienta. Kvôli kašľu, hypotenzii alebo inej neznášanlivosti prerušilo liečbu viac pacientov liečených perindoprilom ako pacientov liečených placebom, 6,0 % (n=366) oproti 2,1 % (n=129).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

Odporúčanou liečbou pri predávkovaní je intravenózna infúzia fyziologického roztoku. Ak dôjde k hypotenzii, pacienta treba uložiť do protišokovej polohy. Ak sú dostupné, môže byť zvažovaná liečba infúziou angiotenzínu II a/alebo intravenózne podanie katecholamínov. Perindopril je možné odstrániť zo systémového krvného obehu hemodialýzou (pozri časť 4.4). Kardiostimulačná liečba sa indikuje pri bradykardii rezistentnej na liečbu. Nepretržite majú byť monitorované životne dôležité funkcie, sérové elektrolyty a koncentrácia kreatinínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, ATC skupina: C09AA04.

Mechanizmus účinku

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

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

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 stoji.

Perindopril znižuje periférnu cievnu rezistenciu, čo vedie k zníženiu tlaku krvi. Dôsledkom toho sa zvyšuje periférny prietok krvi bez účinku na srdcovú frekvenciu.

Spravidla sa zvyšuje prietok krvi obličkami, kým rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) sa zvyčajne nemení. Antihypertenzný účinok je maximálny medzi 4 a 6 hodinou po podaní jednej dávky a pretrváva najmenej 24 hodín: účinok v čase minimálnej účinnosti predstavuje približne 87 – 100 % účinku v čase maximálnej účinnosti.

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

Ukončenie liečby nevedie k rebound fenoménu.

Perindopril redukuje hypertrofiu ľavej komory.

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

Súčasná terapia tiazidovými diuretikami má aditívny synergický účinok. Kombinácia inhibítora ACE a tiazidu znižuje tiež riziko hypokaliémie vyvolanej liečbou diuretikami.

Srdcové zlyhanie

Perindopril znižuje prácu srdca znížením *preloadu a afterloadu*.

Štúdie u pacientov so srdcovým zlyhaním preukázali:

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

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

Stabilné formy ischemickej choroby srdca:

Účinky perindoprilu boli porovnávané s placebom u pacientov so stabilnými formami ischemickej choroby srdca bez klinických známk srdcového zlyhania.

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

Z 12 218 pacientov starších ako 18 rokov bolo zaradených 6 110 pacientov na perindopril 8 mg a 6 108 pacientov na placebo. Hlavné hodnotiace kritérium bolo zložené z kardiovaskulárnej mortality, nefatálneho infarktu myokardu, a/alebo zastavenia srdca s úspešnou resuscitáciou.

Populácia v štúdiu mala potvrdenú ischemickú chorobu srdca, preukázanú predchádzajúcim infarktom myokardu najmenej 3 mesiace pred skríningom, koronárnou revaskularizáciou najmenej 6 mesiacov pred skríningom, angiograficky potvrdenou stenózou (najmenej 70 % zúženie jednej alebo viacerých hlavných koronárnych artérií), alebo pozitívnym záťažovým testom u mužov s anamnézou bolesti na hrudníku.

Sledovaná liečba bola pridávaná ku konvenčnej terapii, ktorá zahŕňala lieky používané na liečbu hyperlipidémie, hypertenzie a diabetu mellitus. Väčšina pacientov počas štúdie dostávala antiagregačné látky, hypolipidemiká a betablokátory. Na konci štúdie boli percentá pacientov, ktorí dostávali uvedenú sprievodnú liečbu nasledovné: 91 % – antiagregačné látky, 69 % – hypolipidemiká a 63 % – betablokátory.

Po sledovaní v priemere 4,2 roka, viedla liečba perindoprilom 8 mg raz denne k významnému zníženiu relatívneho rizika pôvodne skombinovaného hlavného hodnotiaceho kritéria o 20 % (95 % interval spoľahlivosti [9,4; 28,6]): kardiovaskulárne príhody sa vyskytli u 488 (8,0 %) pacientov v skupine užívajúcej perindopril v porovnaní so 603 (9,9 %) pacientami v skupine užívajúcej placebo ($p=0,0003$). Prínos liečby bol zvlášť výrazný v súvislosti s nefatálnym infarktom myokardu ako jednej zo zložiek hlavného hodnotiaceho kritéria.

Zníženie rizika bolo konzistentné bez ohľadu na to, či pacienti mali alebo nemali hypertenziu, diabetes mellitus; a bez ohľadu na vek, pohlavie alebo anamnézu infarktu myokardu.

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

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

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

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

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

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe 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 sa perindopril absorbuje rýchlo a maximálna koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 hodiny. Biologická dostupnosť je 65 až 70 %.

Asi 20 % celkového množstva absorbovaného perindoprilu sa konvertuje na perindoprilát, aktívny metabolit. Okrem aktívneho perindoprilátu má perindopril päť ďalších metabolitov, všetky sú neaktívne. Plazmatický polčas perindoprilu je 1 hodina. Maximálna koncentrácia perindoprilátu v plazme sa dosiahne v priebehu 3 až 4 hodín.

Vzhľadom na to, že príjem potravy spomaľuje konverziu perindoprilu na perindoprilát, a teda aj jeho biologickú dostupnosť, perindopril sa má užívať perorálne v jednej dennej dávke ráno pred jedlom.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 0,2 l/kg pre nenaviazaný perindoprilát. Väzba na bielkoviny je nízka (väzba perindoprilátu na angiotenzín-konvertujúci enzým je menšia než 30 %), avšak závisí od koncentrácie.

Eliminácia

Perindoprilát sa vylučuje močom a polčas nenaviazanej frakcie je približne 3 až 5 hodín. Disociácia perindoprilátu naviazaného na angiotenzín-konvertujúci enzým vedie k „efektívnemu“ eliminačnému polčasu 25 hodín, vyúsťujúceho po 4 dňoch do rovnovážneho stavu.

Po opakovanom podaní sa nezistila kumulácia perindoprilu.

Osobitné skupiny pacientov

Eliminácia perindoprilátu je u starších pacientov znížená, rovnako ako u pacientov so srdcovým zlyhaním alebo zlyhaním obličiek. Úprava dávkovania pri renálnej insuficiencii je vhodná v závislosti od stupňa poruchy funkcie obličiek (podľa klírensu kreatinínu).

Klírens perindoprilátu pri dialýze je 70 ml/min (1,17 ml/s).

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách chronickej perorálnej toxicity (na potkanoch a opiciach) sú cieľovým orgánom obličky s reverzibilným poškodením.

Mutagenita sa v *in vitro* alebo *in vivo* štúdiách nepozorovala.

Reprodukčné toxikologické štúdie (na potkanoch, myšiach, králikoch a opiciach) nezistili žiadne známky embryotoxicity alebo teratogenity. Pri inhibítorm angiotenzín-konvertujúceho enzýmu ako skupiny sa potvrdilo, že majú nežiaduci vplyv na neskoré štádiá vývoja plodu, čo vedie k úmrtiu plodu a vrodeným defektom pri hlodavcoch a králikoch; boli pozorované renálne lézie a zvýšená perinatálna a postnatálna mortalita.

Fertilita nebola porušená ani u samcov ani u samíc potkanov.
V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach nebola pozorovaná karcinogenita.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
oxid horečnatý ľahký
sodná soľ kroskarmelózy
manitol
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (ALU/ALU), papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa

Veľkosti balenia: 30 tabliet (3x10 tabliet)
 60 tabliet (6x10 tabliet)
 90 tabliet (9x10 tabliet)
 100 tabliet (10x10 tabliet)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Farmak International Sp. z o.o.
Aleja Jana Pawła II 22
00-133 Varšava
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0222/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2023/02995-TR
Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2023/02939-Z1B

Dátum prvej registrácie: 28. mája 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. mája 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023