

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Perindopril Viatris 4 mg  
Perindopril Viatris 8 mg  
tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Perindopril Viatris 4 mg: Každá tableta obsahuje 4 mg *terc*-butylamónium-perindoprilu, čo zodpovedá 3,338 mg perindoprilu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje tiež 54,050 mg laktózy.

Perindopril Viatris 8 mg: Každá tableta obsahuje 8 mg *terc*-butylamónium-perindoprilu, čo zodpovedá 6,676 mg perindoprilu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 8 mg tableta obsahuje tiež 108,100 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Perindopril Viatris 4 mg sú fľakato zelené tablety kapsulovitého tvaru s rozmerom 8,3 mm x 4,4 mm, bikonvexné, so zárezom po strane, s vytlačeným „PT4“ na jednej strane tablety a „M“ na druhej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Perindopril Viatris 8 mg sú 8 mm, fľakato zelené okrúhle, bikonvexné tablety s vytlačeným „PT8“ na jednej strane tablety a „M“ na druhej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia:

Liečba hypertenzie.

Srdcové zlyhanie:

Liečba symptomatického srdcového zlyhania. (*iba Perindopril Viatris 4 mg*)

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:

*Terc*-butylamónium-perindoprilu 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 4 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 mg a liečba sa má začať pod lekárskeho dohľadom. Po jednom mesiaci liečby sa dávka môže zvýšiť na 8 mg jedenkrát denne.

Po začatí liečby *terc*-butylamónium-perindoprilu sa môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia a jej výskyt je pravdepodobnejší u pacientov, ktorí sú súbežne liečení diuretikami. Z tohto dôvodu sa odporúča opatrnosť, pretože títo pacienti môžu trpieť depléciou objemu a/alebo solí. Ak je to možné, diuretikum sa má vysadiť 2 až 3 dni pred začatím liečby *terc*-butylamónium-perindoprilu (pozri časť 4.4).

U hypertenzných pacientov, u ktorých nie je možné použitie diuretík ukončiť, sa má liečba *terc*-butylamónium-perindoprilu začať dávkou 2 mg. Je potrebné monitorovať funkciu obličiek a hladiny draslíka v sére. Následná dávka *terc*-butylamónium-perindoprilu sa má upraviť podľa odpovede krvného tlaku na liečbu. V prípade potreby je možné v liečbe diuretikom pokračovať.

U starších pacientov sa má liečba začať dávkou 2 mg, ktorá sa po jednom mesiaci, ak je to potrebné, môže postupne zvýšiť na 4 mg a potom v prípade potreby na 8 mg v závislosti od funkcie obličiek (Tabuľka 1 „Úprava dávkovania pri poruche funkcie obličiek“, pozri nižšie).

### Symptomatické srdcové zlyhanie (*iba Perindopril Viatris 4 mg*)

Odporúča sa, aby sa liečba *terc*-butylamónium-perindoprilu, zvyčajne v kombinácii s diuretikom nešetriacim draslík a/alebo digoxínom a/alebo betablokátorom, začala pod prísny lekárskeho dohľadom odporúčanou začiatkovou dávkou 2 mg užívanou ráno. Táto dávka sa môže zvýšiť po 2 týždňoch na dávku 4 mg jedenkrát denne, pokiaľ je táto dávka tolerovaná.

Dávka sa má upravovať podľa klinickej odpovede jednotlivého pacienta. (*iba Perindopril Viatris 4 mg*)

U pacientov s ťažkým srdcovým zlyhaním a u ďalších pacientov považovaných za vysokorizikových (pacienti s poruchou funkcie obličiek a náchylní k vzniku porúch elektrolytov, pacienti súbežne liečení diuretikami a/alebo vazodilatanciami) sa má liečba začať pod starostlivým dohľadom (pozri časť 4.4). (*iba Perindopril Viatris 4 mg*)

U pacientov s vysokým rizikom vzniku symptomatickej hypotenzie, napr. pacienti s depléciou solí s hyponatriémiou alebo bez nej, pacienti s hypovolémiou alebo pacienti, ktorí dostávajú intenzívnu liečbu diuretikami, majú byť tieto stavy korigované, ak je to možné, ešte pred začiatkom liečby *terc*-butylamónium-perindoprilu. Pred začiatkom a počas liečby *terc*-butylamónium-perindoprilu je potrebné pozorne monitorovať krvný tlak, funkciu obličiek a hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.4). (*iba Perindopril Viatris 4 mg*)

### Stabilná ischemická choroba srdca

Liečba *terc*-butylamónium-perindoprilu sa má začať dávkou 4 mg jedenkrát denne a po dvoch týždňoch sa má zvýšiť na 8 mg jedenkrát denne a to v závislosti od funkcie obličiek a pod podmienkou, že dávka 4 mg je dobre znášaná.

Starší pacienti majú užívať 2 mg jedenkrát denne počas jedného týždňa, potom 4 mg jedenkrát denne počas ďalšieho týždňa pred tým, ako sa dávka zvýši až na 8 mg jedenkrát denne v závislosti od funkcie obličiek (pozri nižšie tabuľku 1 „Úprava dávky pri poruche funkcie obličiek“).

Dávka sa má zvýšiť iba vtedy, ak je predchádzajúca nižšia dávka dobre znášaná.

### Osobitné skupiny pacientov

#### Porucha funkcie obličiek

Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek má byť založené na klírense kreatinínu, ako je uvedené v nasledujúcej tabuľke 1:

Tabuľka 1: Úprava dávkovania pri poruche funkcie obličiek

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

\* Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

U pacientov na hemodialýze sa má dávka užívať po dialýze.

#### Porucha funkcie pečene

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

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť použitia u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú popísané v časti 5.1, avšak nemožno odporučiť dávkovanie. Preto sa použitie u detí a dospievajúcich neodporúča.

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

*Terc*-butylamónium-perindoprilu sa odporúča užívať jedenkrát denne ráno pred jedlom.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. alebo na ktorýkoľvek iný ACE inhibítor.
- Anamnéza angioedému súvisiaceho s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítorom.
- Súbežné užívanie so sakubitriľom/valsartanom. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitriľu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežné používanie *terc*-butylamónium-perindoprilu s liekmi obsahujúcimi aliskiren u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1)
- 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 (bez ohľadu na to, či je alebo nie je závažná), pred pokračovaním liečby sa má vykonať dôkladné zhodnotenie pomeru medzi rizikom a prínosom.

##### Hypotenzia

ACE inhibítory môžu spôsobiť pokles krvného tlaku. U pacientov s nekomplikovanou hypertenziou sa symptomatická hypotenzia vyskytuje zriedkavo a jej výskyt je pravdepodobnejší u pacientov s hypovolémiou spôsobenou napríklad diuretickou liečbou, diétou s obmedzením soli, dialýzou, hnačkou alebo vracaním, alebo u pacientov, ktorí majú ťažkú renín-dependentnú hypertenziu (pozri časti 4.5 a 4.8). U pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhaním, s pridruženou renálnou insuficienciou alebo bez nej, bola pozorovaná symptomatická hypotenzia. Jej výskyt je najpravdepodobnejší u pacientov so závažnejším srdcovým zlyhaním, ktoré si vyžaduje užívanie vysokých dávok slučkových diuretík, u pacientov s hyponatriémiou alebo poruchou funkcie obličiek. U pacientov vystavených zvýšenému riziku vzniku symptomatickej hypotenzie je potrebné dôkladne monitorovať začiatok liečby a úpravu dávky (pozri časti 4.2 a 4.8). Podobné preventívne opatrenia sa vzťahujú tiež na pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by nadmerný pokles krvného tlaku mohol viesť k infarktu myokardu alebo k cerebrovaskulárnej príhode.

Ak dôjde k hypotenzii, pacient sa má uložiť do polohy ležmo na chrbte a v prípade potreby má dostať intravenóznú infúziu roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Prechodná hypotenzná reakcia nie je kontraindikáciou pre podávanie ďalších dávok, ktoré je možné podať zvyčajne bez ťažkostí, keď sa krvný tlak zvýši po zvýšení objemu.

U niektorých pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním, ktorí majú normálny alebo nízky krvný tlak, môže po podaní *terc*-butylamónia-perindoprilu dôjsť k ďalšiemu zníženiu systémového krvného tlaku. Takýto účinok sa očakáva a zvyčajne nie je dôvodom na prerušenie liečby. Ak sa hypotenzia stane symptomatickou, môže byť potrebné zníženie dávky *terc*-butylamónia-perindoprilu alebo jeho vysadenie.

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

Tak ako iné ACE inhibítory, *terc*-butylamónium-perindoprilu sa má podávať opatrne pacientom so stenózou mitrálnej chlopne a obštrukciou odtoku z ľavej komory, ako je aortálna stenóza alebo hypertrofická kardiomyopatia.

##### 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 zlyhávania 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.

##### Porucha funkcie obličiek

V prípade poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) sa má začiatková dávka perindoprilu upraviť podľa pacientovho klírensu kreatinínu (pozri časť 4.2) a potom v závislosti od pacientovej odpovede na liečbu. U takýchto pacientov je rutinné monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu súčasťou bežného lekárskeho postupu (pozri časť 4.8).

U pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhaním môže hypotenzia nasledujúca po začatí liečby ACE inhibítormi, viesť k zhoršeniu funkcie obličiek. V takejto situácii bolo hlásené akútne, zvyčajne reverzibilné zlyhanie obličiek.

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnych artérií alebo stenózou artérie solitárnej obličky, ktorí boli liečení ACE inhibítormi, bolo pozorované zvýšenie hladiny močoviny v krvi a kreatinínu v sére, ktoré bolo zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby. Toto je obzvlášť pravdepodobné u pacientov s renálnou insuficienciou. Ak je prítomná aj renovaskulárna hypertenzia, existuje zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie. U takýchto pacientov sa má liečba začať pod prísny lekársky dohľad, a to s nízkymi dávkami a opatrnou titráciou dávky. Vzhľadom k tomu, že liečba diuretikami môže byť faktorom zvyšujúcim riziko vyššie uvedených stavov, diuretiká sa majú vysadiť a počas prvých týždňov liečby *terc*-butylamóniom-perindoprilu je potrebné sledovať funkciu obličiek.

U niektorých hypertenzných pacientov bez zjavného už existujúceho renovaskulárneho ochorenia došlo k zvyčajne miernemu a prechodnému zvýšeniu hladiny močoviny v krvi a kreatinínu v sére, obzvlášť vtedy, keď sa *terc*-butylamóniom-perindoprilu podávalo súbežne s diuretikom. Toto môže pravdepodobnejšie nastať u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek. Môže byť potrebné zníženie dávky a/alebo vysadenie diuretika a/alebo *terc*-butylamónia-perindoprilu.

#### Hemodialyzovaní pacienti

U pacientov dialyzovaných pomocou vysokopriepustných membrán a súbežne liečených ACE inhibítormi boli hlásené anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov je potrebné zvážiť použitie iného druhu dialyzačnej membrány alebo podanie antihypertenzíva inej skupiny.

#### Transplantácia obličiek

Nie sú k dispozícii skúsenosti týkajúce sa použitia *terc*-butylamónia-perindoprilu u pacientov, ktorí nedávno podstúpili transplantáciu obličiek.

#### Renovaskulárna hypertenzia

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

#### Hypersenzitivita/angioedém

U pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane *terc*-butylamónia-perindoprilu, bol zriedkavo hlásený angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.8). Tento sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch sa má *terc*-butylamóniom-perindoprilu ihneď vysadiť a má sa začať náležité monitorovanie, v ktorom sa má pokračovať až dovtedy, kým nedôjde k úplnému vymiznutiu príznakov. V prípadoch, v ktorých opuch zasiahol tvár a pery, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, aj keď antihistaminiká boli pri zmierňovaní príznakov užitočné.

Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť smrteľný. V prípadoch, v ktorých je zasiahnutý jazyk, hlasivky alebo hrtan, čo môže spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest, sa musí ihneď poskytnúť záchranná liečba. Táto môže zahŕňať podanie adrenalinu a/alebo udržiavanie priechodnosti dýchacích ciest. Pacient má zostať pod prísny lekársky dohľad až dovtedy, kým nedôjde k úplnému a trvalému vymiznutiu príznakov.

Pacienti s anamnézou angioedému nesúvisiaceho s liečbou ACE inhibítormi môžu byť vystavení zvýšenému riziku vzniku angioedému počas užívania ACE inhibítora (pozri časť 4.3).

U pacientov liečených ACE inhibítormi bol zriedkavo hlásený intestinálny angioedém. Títo pacienti mali bolesti brucha (s nauzeou a vracaním alebo bez nich); v niektorých prípadoch bez

predchádzajúceho angioedému tváre a s hladinami C-1 esterázy v norme. Angioedém bol diagnostikovaný pri vyšetreniach zahŕňajúcich CT brucha alebo ultrazvuk, alebo pri chirurgickom zákroku a symptómy ustúpili po ukončení podávania ACE inhibítorov. Intestinálny angioedém sa má zahrnúť do diferenciálnej diagnózy pacientov s bolesťou brucha užívajúcich ACE inhibítory.

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

Súbežné užívanie ACE inhibítorov s racekadotrilom, mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú ACE inhibítory, je potrebná opatnosť.

#### Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL aferéza)

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

#### Anafylaktické reakcie počas desenzibilizácie

U pacientov užívajúcich ACE inhibítory počas desenzibilizácie (napr. jedom blanokrídlovcov), sa zaznamenali anafylaktoidné reakcie. U tých istých pacientov sa týmto reakciám podarilo vyhnúť dočasným vysadením ACE inhibítorov, ale pri náhodnej opakovanej expozícii sa objavili znova.

#### Zlyhávanie pečene

Zriedkavo boli ACE inhibítory spojené so vznikom syndrómu, ktorý sa začína cholestatickou žltackou a progreduje do fulminantnej nekrózy pečene a (niekedy) úmrtia. Mechanizmus zodpovedný za tento syndróm nie je dosiaľ známy. Pacienti, u ktorých sa počas liečby ACE inhibítormi rozvinie žltacka alebo nastane výrazné zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, majú ukončiť liečbu ACE inhibítormi a majú byť pod náležitým lekárskeym dohľadom (pozri časť 4.8).

#### Neutropénia/agranulocytóza/trombocytopénia/anémia

U pacientov liečených ACE inhibítormi bola hlásená neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia a anémia. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a bez ďalších komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Perindopril sa má používať s najvyššou opatnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, u pacientov liečených imunosupresívami, u pacientov liečených alopurinolom alebo prokaínamidom alebo u pacientov s kombináciou týchto komplikujúcich faktorov, obzvlášť v prítomnosti už existujúcej poruchy funkcie obličiek. U niektorých z týchto pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v niekoľkých málo prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa perindopril používa u takýchto pacientov, odporúča sa pravidelné monitorovanie počtu leukocytov a pacienti majú byť poučení, aby hlásili akýkoľvek príznak infekcie (napr. bolesť hrdla, horúčka).

#### Rasa

ACE inhibítory spôsobujú vyšší výskyt angioedému u pacientov čiernej pleti ako u pacientov inej rasy. Tak ako iné ACE inhibítory, perindopril môže byť menej účinný v znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej pleti ako u pacientov inej rasy, pravdepodobne kvôli vyššej prevalencii stavov s nízkym renínom v hypertenznej populácii čiernej pleti.

#### Kašeľ

Pri používaní ACE inhibítorov bol hlásený kašeľ. Tento kašeľ je typicky neproduktívny, perzistentný a vymizne po prerušení liečby. Kašeľ vyvolaný ACE inhibítormi má byť považovaný za súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa.

### Operácia/anestézia

U pacientov, ktorí podstupujú závažný chirurgický zákrok, alebo počas anestézie látkami, ktoré vyvolávajú hypotenziu, môže *terc*-butylamónium-perindoprilu blokovať sekundárnu tvorbu angiotenzínu II po kompenzačnom uvoľnení renínu. Liečba sa má prerušiť jeden deň pred chirurgickým zákrokom. Ak dôjde k hypotenzii a je považovaná za dôsledok tohto mechanizmu, možno ju korigovať zvýšením cirkulujúceho objemu.

### Hladiny draslíka v sére

ACE inhibítory môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Avšak hyperkaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo u pacientov užívajúcich doplnky draslíka (vrátane náhrad solí), draslík šetriace diuretiká, trimetoprim alebo kotrimoxazol, známy aj ako trimetoprim/sulfametoxazol a najmä antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich ACE inhibítory a u týchto pacientov má sa sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

### Diabetickí pacienti

U diabetických pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom sa má počas prvého mesiaca liečby ACE inhibítorom pozorne monitorovať glykémia (pozri časť 4.5).

### Lítium

Kombinácia lítia a perindoprilu sa zvyčajne 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).

### Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom vo všeobecnosti nebudú odpovedať na antihypertenzívnu liečbu pôsobiacu prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Preto sa užívanie tohto lieku neodporúča.

### Gravidita

Liečba ACE inhibítormi sa nemá začínať počas gravidity. Ak nie je pokračovanie liečby ACE inhibítormi nevyhnutné, pacientkam plánujúcim graviditu sa má liečba zameniť za alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre užívanie počas gravidity. Pokiaľ sa potvrdí gravidita, liečba ACE inhibítormi sa má ihneď zastaviť a pokiaľ je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba. (Pozri časti 4.3 a 4.6).

### Pomocné látky

Kvôli prítomnosti laktózy pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú 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, blokátory 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 vyvolávajúce hyperkaliémiu

Niektoré lieky alebo terapeutické triedy môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskiren, soli obsahujúce draslík, draslík šetriace diuretiká, ACE inhibítory, antagonisty receptorov angiotenzínu II, nesteroidné antireumatiká, heparíny, imunosupresívne látky, ako sú cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim. Kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko hyperkaliémie.

#### Kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

Pacientom na súbežnej liečbe kotrimoxazolom (trimetoprim/sulfametoxazol) môže hroziť vyššie riziko hyperkaliémie (pozri časť 4.4).

*Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3):*

#### Aliskiren

U diabetikov alebo pacientov s poruchou funkcie obličiek sa zvyšuje riziko hyperkaliémie, zhoršenie funkcie obličiek, kardiovaskulárna morbidita a úmrtnosť.

#### Extrakorporálne terapie

Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi, ako dialýza alebo hemofiltrácia s určitými vysoko-priepustnými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteínov s nízkou hustotou so síranom dextransu v dôsledku zvýšeného rizika závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Ak je takáto liečba potrebná, má sa zväžiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

*Súbežné používanie nie je odporúčané (pozri časť 4.4):*

#### Aliskiren

U pacientov, okrem diabetikov alebo pacientov s poruchou funkcie obličiek, sa zvyšuje riziko hyperkaliémie, zhoršenie funkcie obličiek, kardiovaskulárna morbidita a úmrtnosť.

#### Súbežná liečba ACE inhibítorom a blokátorom receptora angiotenzínu

V literatúre sa zaznamenalo, že u pacientov s diagnostikovaným aterosklerotickým ochorením, srdcovým zlyhaním alebo s diabetom s poškodením cieľových orgánov, sa súbežná liečba ACE inhibítorom a blokátorom receptora angiotenzínu spája s vyššou frekvenciou hypotenzie, synkopy, hyperkaliémie a zhoršením funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím systému renín-angiotenzín-aldosterón v monoterapii. Duálnu inhibíciu (napr. kombináciou ACE inhibítora s antagonistom receptora angiotenzínu II) treba obmedziť na individuálne definované prípady s dôkladným sledovaním funkcie obličiek, hladín draslíka a krvného tlaku.

#### Lieky zvyšujúce riziko angioedému

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

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

#### Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostáva v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených perindoprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Užívanie draslík šetriacich diuretik (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť k významnému zvýšeniu hladín draslíka v sére. Je tiež potrebná opatrnosť pri súbežnom podávaní perindoprilu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, ako je trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid. Preto sa užívanie perindoprilu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je indikované ich súbežné užívanie, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa často sledovať hladiny draslíka v sére.



### Cyklosporín

Počas súbežného užívania ACE inhibítorov s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladín draslíka v sére.

### Heparín

Počas súbežného užívania ACE inhibítorov s heparínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladín draslíka v sére.

### Estramustín

Riziko zvýšeného výskytu nežiaducich účinkov ako je angioneurotický edém (angioedém).

### Lítium

Počas súbežného podávania lítia s ACE inhibítormi bolo hlásené reverzibilné zvýšenie koncentrácií lítia v sére a jeho toxicita. Použitie perindoprilu spolu s lítiom sa neodporúča, ale ak sa potvrdí, že táto kombinácia je nevyhnutná, hladiny lítia v sére sa majú dôkladne monitorovať (pozri časť 4.4).

*Súbežné používanie vyžadujúce osobitnú starostlivosť:*

### Antidiabetiká (inzulíny, perorálne hypoglykemiká)

Epidemiologické štúdie poukázali na to, že súbežné podávanie ACE inhibítorov a antidiabetík (inzulínov, perorálnych hypoglykemík) môže spôsobiť zvýšenie hypoglykemizujúceho účinku s rizikom vzniku hypoglykémie. Výskyt tohto účinku sa zdal byť pravdepodobnejší počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

### Baklofen

Zvýšený antihypertenzný účinok. Monitorujte krvný tlak a v prípade potreby upravte dávkovanie antihypertenzíva.

### Diuretiká nešetriace draslík

U pacientov, ktorí užívajú diuretiká a obzvlášť u pacientov, ktorí trpia depléciou objemu a/alebo solí, môže po začatí liečby ACE inhibítorom dôjsť k nadmernému zníženiu krvného tlaku. Možnosť vzniku hypotenzných účinkov môže byť znížená vysadením diuretika, zvýšením objemu alebo príjmom solí pred začiatkom liečby a potom začatím liečby nízkymi a postupne sa zvyšujúcimi dávkami perindoprilu.

Pri arteriálnej hypertenzii, kde mohla predchádzajúca liečba diuretikom spôsobiť stratu soli/objemu, treba ukončiť podávanie diuretika pred začatím liečby ACE inhibítorom, pričom v tomto prípade možno následne opäť podávať diuretikum nešetriace draslík alebo je nutné začať liečbu ACE inhibítorom s nízkou dávkou a postupne dávkou zvyšovať.

Pri kongestívnom srdcovom zlyhaní liečenom diuretikami sa má liečba ACE inhibítorom začať s veľmi nízkymi dávkami, podľa možnosti po znížení dávkovania pridruženého diuretika nešetriaceho draslík.

Vo všetkých prípadoch musí byť funkcia obličiek (hladiny kreatinínu) v priebehu prvých niekoľkých týždňov liečby ACE inhibítorom monitorovaná.

### Diuretiká šetriace draslík (eplerenón, spironolaktón)

S eplerenónom alebo spironolaktónom v dávkach medzi 12,5 mg až 50 mg za deň a s nízkymi dávkami ACE inhibítorov:

Pri liečbe srdcového zlyhania triedy II-IV (NYHA) s ejekčnou frakciou < 40 % , už liečeného ACE inhibítormi a kľúčovými diuretikami, je potenciálne smrtiace riziko hyperkaliémie, najmä v prípade nedodržania odporúčaní pri stanovení tejto kombinovanej liečby.

Pred začatím kombinovanej liečby skontrolujte neprítomnosť hyperkaliémie a poruchy funkcie obličiek.

Starostlivé sledovanie kaliémie a kreatinémie sa odporúča v prvom mesiaci liečby raz za týždeň a neskôr raz za mesiac.

Nesteroidné antiflogistiká (NSAID), vrátane kyseliny acetylsalicylovej  $\geq 3$  g/deň

Ak sa ACE inhibítory podávajú súbežne s nesteroidnými antiflogistikami (t.j. kyselina acetylsalicylová v dávkovacích režimoch antiflogistík, COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID), môže sa vyskytnúť zoslabenie antihypertenzného účinku. Súbežné použitie ACE inhibítorov a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnych funkcií, vrátane možného akútneho renálneho zlyhania a zvýšenia draslíka v sére, najmä u pacientov s preexistujúcou nedostatočnou renálnou funkciou. Táto kombinácia sa má, najmä u starších pacientov, podávať s opatrnosťou. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a po začatí súbežnej liečby a potom v pravidelných intervaloch sa má zvážiť monitorovanie renálnych funkcií.

Súbežné používanie, ktoré si vyžaduje starostlivosť:

Antihypertenzíva a vazodilatanciá

Súbežné používanie týchto liečiv môže zvýšiť hypotenzný účinok perindoprilu. Súbežné použitie s nitroglycerínom a inými nitrátmi alebo inými vazodilatanciami môže viesť k ďalšiemu zníženiu krvného tlaku.

Gliptíny (linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín)

Zvýšené riziko angioedému, kvôli gliptínom zníženej aktivite dipeptidylpeptidázy IV (DPP-IV) u pacientov súbežne liečených ACE inhibítorom.

Tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/anestetiká

Súbežné používanie niektorých anestetík, tricyklických antidepresív a antipsychotík spolu s ACE inhibítormi môže viesť k ďalšiemu zníženiu krvného tlaku (pozri časť 4.4).

Sympatomimetiká

Sympatomimetiká môžu znížiť antihypertenzné účinky ACE inhibítorov.

Zlato

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

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

Gravidita

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

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity neboli presvedčivé; napriek tomu nemožno vylúčiť malé zvýšenie rizika. Ak sa však pokračovanie liečby ACE inhibítormi 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 ACE inhibítorom okamžite ukončiť, a ak je to vhodné, začať s alternatívnou liečbou.

Je známe, že dlhodobjšie vystavenie plodu ACE inhibítorom 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 ACE inhibítorm od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola obličkových funkcií a lebky plodu. Novorodenci, ktorých matky užívali ACE inhibítory, majú byť pozorne sledovaní kvôli hypotenzii (pozri tiež časť 4.3 a 4.4).

#### Dojčenie

Pretože nie sú k dispozícii informácie o použití *terc*-butylamónia-perindoprilu počas dojčenia, *terc*-butylamónium-perindoprilu sa neodporúča a je vhodnejšie počas dojčenia použiť alternatívnu liečbu s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom, obzvlášť počas dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

#### Fertilita

Nezistil sa žiadny účinok na reprodukčné správanie alebo fertilitu.

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

*Terc*-butylamónium-perindoprilu 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, obzvlášť na začiatku liečby alebo pri kombinácii s iným antihypertenzným liekom. Následkom toho môže byť znížená schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Prehľad bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil perindoprilu je zhodný s bezpečnostným profilom ACE inhibítorm:

Najčastejšie nežiaduce účinky zaznamenané v klinických štúdiách a pozorované pri perindopriľe sú: závrat, bolesť hlavy, parestézia, vertigo, poruchy zraku, tinnitus, hypotenzia, kašeľ, dyspnoe, bolesť brucha, obštipácia, hnačka, dysgeúzia, dyspepsia, nauzea, vracanie, pruritus, vyrážka, svalové kŕče a asténia.

#### Tabuľka nežiaducich účinkov

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované počas klinických skúšok s perindoprilom a/alebo po jeho uvedení na trh a sú zoradené podľa nasledujúcich frekvencií:

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 (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

#### Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: eozinofília\*  
Veľmi zriedkavé: znížené hladiny hemoglobínu a hematokritu, trombocytopenia, leukopénia/neutropénia a agranulocytóza alebo pancytopenia

U pacientov s vrodeným deficitom G-6PDH boli hlásené veľmi zriedkavé prípady hemolytickej anémie (pozri časť 4.4).

#### Poruchy endokrinného systému

Zriedkavé: Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH, Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)

#### Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: hypoglykémia\* (pozri časti 4.4 a 4.5), hyperkaliémia\*, reverzibilné pri vysadení (pozri časť 4.4), hyponatriémia\*

### Psychické poruchy

Menej časté: depresia, poruchy nálady, poruchy spánku

### Poruchy nervového systému

Časté: bolesť hlavy, závrat, vertigo, parestézia  
Menej časté: ospalosť\*, synkopa\*  
Veľmi zriedkavé: zmätenosť

### Poruchy oka

Časté: poruchy videnia

### Poruchy ucha a labyrintu

Časté: tinnitus

### Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: palpitácie\*, tachykardia\*  
Veľmi zriedkavé: arytmia, angina pectoris (pozri časť 4.4) a infarkt myokardu, ktoré sú u vysokorizikových pacientov pravdepodobne dôsledkom výraznej hypotenzie (pozri časť 4.4).

### Poruchy ciev

Časté: hypotenzia a účinky spojené s hypotenziou  
Menej časté: vaskulitída\*  
Zriedkavé: začervenanie  
Veľmi zriedkavé: cievna mozgová príhoda pravdepodobne v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4).  
Neznáme: Raynaudov fenomén

### Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: kašeľ, dyspnoe  
Menej časté: bronchospazmus  
Veľmi zriedkavé: eozinofilná pneumónia, rinitída

### Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nauzea, vracanie, bolesť brucha, poruchy chuti, dyspepsia, hnačka, zápcha  
Menej časté: sucho v ústach  
Veľmi zriedkavé: pankreatitída

### Poruchy pečene a žľových ciest

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

### Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: vyrážka, pruritus  
Menej časté: angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana, žihľavka (pozri časť 4.4), fotosenzitívne reakcie\*, pemfigoid\*, hyperhidróza  
Zriedkavé: zhoršenie psoriázy\*

Veľmi zriedkavé:       multiformný erytém

#### Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté:                   svalové kŕče  
Menej časté:           artralgia\*, myalgia\*

#### Poruchy obličiek a močovej sústavy

Menej časté:           renálna insuficiencia  
Zriedkavé:             akútne zlyhanie obličiek, anúria, oligúria

#### Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté:           erektilná dysfunkcia

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté:                   asténia  
Menej časté:           bolesť na hrudníku\*, nevoľnosť\*, periférny edém\*, pyrexia\*

#### Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté:           zvýšená močovina v krvi\*, zvýšený kreatinín v krvi\*  
Zriedkavé:             zvýšený bilirubín v krvi, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov

#### Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

Menej časté:           pád\*

\* Častosť vypočítaná z klinických štúdií pre nežiaduce reakcie zistené zo spontánnych hlásení.

#### Klinické skúšania

Počas obdobia náhodne pridelenej liečby v štúdiu EUROPA boli zaznamenávané iba závažné nežiaduce účinky. Nízky počet pacientov mal závažné nežiaduce účinky: u 16 (0,3 %) zo 6122 pacientov liečených perindoprilom a u 12 (0,2 %) zo 6107 pacientov liečených placebom. 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 bolo predčasne vyradených 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 ACE inhibítormi môžu patriť hypotenzia, obehový šok, poruchy elektrolytov, zlyhanie obličiek, hyperventilácia, tachykardia, palpitácie, bradykardia, závraty, úzkosť a kašeľ.

Odporúčanou liečbou pri predávkovaní je intravenózna infúzia roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Ak dôjde k hypotenzii, pacienta treba uložiť do protišokovej polohy. Ak sú dostupné, môže sa zvážiť liečba infúziou angiotenzínu II a/alebo intravenózne podanie katecholamínov. Perindopril sa môže zo systémového krvného obehu odstrániť hemodialýzou (pozri časť 4.4). Kardiostimulačná

liečba sa indikuje pri bradykardii rezistentnej na liečbu. Nepretržite sa majú monitorovať životne dôležité funkcie, sérové elektrolyty a koncentrácia kreatinínu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanizmus účinku

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

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

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

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

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

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

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

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

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

## Hypertenzia

Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie: miernej, stredne ťažkej, ťažkej; je pozorované 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 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 tachyfyaxie.

Ukončenie liečby nevedie k rebound fenoménu.

Perindopril redukuje ventrikulárnu hypertrofiu.

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

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

### Srdcové zlyhanie (*iba Perindopril Viatris 4 mg*)

*Terc*-butylamónium-perindoprilu 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 2 mg dávky perindoprilu pacientom s miernym až stredne závažným srdcovým zlyhaním nevedlo k žiadnemu významnému zníženiu tlaku krvi v porovnaní s placebom (*iba Perindopril Viatris 4 mg*).

### Pacienti so stabilnou ischemickou chorobou srdca:

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

Z 12 218 pacientov starších ako 18 rokov bolo zaradených 6 110 pacientov na perindopril 8 mg a 6 108 pacientov na placebo.

Populácia v štúdiu mala potvrdenú ischemickú chorobu srdca bez potvrdených klinických príznakov srdcového zlyhania.

Celkovo malo 90 % pacientov preukázaný predchádzajúci infarkt myokardu a/alebo koronárnu revaskularizáciu. Väčšina pacientov počas štúdie bola liečená aj konvenčnou terapiou, vrátane antiagregačných látok, hypolipidemík a beta-blokátorov.

Hlavným kritériom účinnosti bola kombinácia kardiovaskulárnej mortality, nefatálneho infarktu myokardu a/alebo zástavy srdca s úspešnou resuscitáciou. Liečba perindoprilom v dávke 8 mg raz denne viedla k výraznému zníženiu absolútneho rizika s výsledným ukazovateľom 1,9 % (zníženie relatívneho rizika o 20 %, 95 % CI [9,4; 28,6] -  $p < 0,001$ ).

U pacientov s infarktomyokardu a/alebo revaskularizáciou v anamnéze bolo zaznamenané absolútne zníženie v porovnaní s placebom s výsledným ukazovateľom 2,2 %, zodpovedajúce zníženiu relatívneho rizika (RRR) o 22,4 % (95 % CI [12,0; 31,6] -  $p < 0,001$ ).

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť perindoprilu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené.

V otvorenej, nekomparatívnej klinickej štúdiu u 62 detí s hypertenziou vo veku od 2 do 15 rokov s glomerulárnou filtráciou  $> 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pacienti dostávali perindopril s priemernou dávkou 0,07 mg/kg. Dávka bola individuálne upravená podľa pacientovho profilu a odpovede krvného tlaku až po maximálnu dávku 0,135 mg/kg/deň.

Päťdesiat deväť pacientov ukončilo obdobie troch mesiacov a 36 pacientov ukončilo obdobie predĺženia štúdie, t.j. boli sledovaní najmenej 24 mesiacov (priemerná doba trvania štúdie: 44 mesiacov).

U pacientov už liečených inými antihypertenzívami sa systolický a diastolický krvný tlak od zaradenia do štúdie až do posledného hodnotenia nemenil, zatiaľ čo u doteraz neliečených pacientov sa znížil. Viac ako 75 % detí malo systolický a diastolický krvný tlak nižší ako 95. percentil ich posledného hodnotenia.

Bezpečnosť bola v súlade so známym bezpečnostným profilom perindoprilu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po perorálnom podaní sa perindopril absorbuje rýchlo a maximálna koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 hodiny.

Perindopril je proliečivo. 27 % podaného perindoprilu vstupuje do krvného obehu ako perindoprilát, aktívny metabolit. Okrem aktívneho perindoprilátu má perindopril päť ďalších metabolitov, ktoré sú inaktívne. Maximálna plazmatická koncentrácia perindoprilátu 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.

Bol preukázaný lineárny vzťah medzi dávkou perindoprilu a jeho plazmatickou expozíciou.

### Distribúcia

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

### Eliminácia

Perindoprilát sa vylučuje močom a terminálny polčas nenaviazanej frakcie je približne 17 hodín, čo má za následok dosiahnutie rovnovážneho stavu v priebehu 4 dní.



### Osobitné skupiny pacientov

Eliminácia perindoprilátu je znížená u starších pacientov, a taktiež u pacientov so srdcovým alebo renálnym zlyhaním. Pri renálnej insuficiencii sa dávka upravuje podľa stupňa poruchy obličiek (klírens kreatinínu).

Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

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

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V štúdiách chronickej perorálnej toxicity (na potkanoch a opiciach) boli cieľovým orgánom toxicity obličky, u ktorých došlo k reverzibilnému poškodeniu.

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

Štúdie reprodukčnej toxicity (na potkanoch, myšiach, králikoch a opiciach) nepreukázali žiadne znaky embryotoxicity alebo teratogenity. Bolo však dokázané, že inhibitory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, ako skupina, majú u hlodavcov a králikov nežiaduci účinok na neskorý vývoj plodu, následkom ktorého je úmrtie plodu a vrodené chyby. Boli pozorované renálne lézie a zvýšená perinatálna a postnatálna mortalita. Fertilita nebola u samcov ani u samíc potkanov narušená.

V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach nebola pozorovaná karcinogenita.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

mikrokryštalická celulóza  
hydrogenuhličitan sodný  
laktóza  
koloidný oxid kremičitý  
stearát horečnatý  
hlinitý lak sodnej soli meďnatého komplexu chlorofylínu (E141)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

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

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

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

Al/OPA/PVC-Al blistrové balenia.

Veľkosti balenia: 14, 30, 60, 90, 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublín 15  
DUBLIN  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Perindopril Viartis 4 mg: 58/0228/12-S  
Perindopril Viartis 8 mg: 58/0229/12-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 26. apríla 2012  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. decembra 2016

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2023