

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

PRESTARIUM A 10 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Perindoprilarginín.



Jedna filmom obalená tableta obsahuje 6,790 mg perindoprilu, množstvo zodpovedajúce 10 mg perindoprilarginínu.

Pomocná látka so známym účinkom: 145,16 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Zelené okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným logom  na jednej strane a  na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia:

Liečba hypertenzie.

Stabilná koronárna choroba srdca:

Zníženie rizika srdcových príhod u pacientov s infarktomyokardu a/alebo revaskularizáciou v anamnéze.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka sa má určiť individuálne podľa profilu pacienta (pozri časť 4.4) a odozvy tlaku krvi.

- Hypertenzia:

PRESTARIUM A 10 mg sa môže používať v monoterapii alebo v kombinácii s inými triedami antihypertenzív (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Odporúčaná úvodná dávka je 5 mg podaná raz denne ráno.

U pacientov so silno aktivovaným systémom renín-angiotenzín-aldosterón (najmä u pacientov 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 je odporúčaná úvodná dávka 2,5 mg a liečbu je potrebné začať pod lekárske dohľadom. Po jednom mesiaci liečby môže byť dávka zvýšená na 10 mg raz denne.

Po začatí liečby PRESTARIOM A 10 mg môže dôjsť k symptomatickej hypotenzii; s väčšou pravdepodobnosťou sa môže vyskytnúť u pacientov súbežne liečených diuretikami. Odporúča sa preto opatrnosť, keďže títo pacienti môžu mať depléciu solí a/alebo objemu.

Ak je to možné, diuretikum sa má vysadiť 2 až 3 dni pred začatím liečby PRESTARIOM A 10 mg (pozri časť 4.4).

U hypertenzných pacientov, u ktorých nie je možné diuretikum vysadiť, sa má liečba PRESTARIOM A začínať dávkou 2,5 mg. Majú byť monitorované funkcia obličiek a kaliémia. Ďalšie dávkovanie PRESTARIA A má byť prispôbené odozve tlaku krvi. Ak je to potrebné, môže sa znovu začať s diuretickou liečbou.

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

- Stabilná koronárna choroba srdca:

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

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

Osobitné skupiny pacientov:

Pacienti s poruchou funkcie obličiek:

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

Tabuľka č. 1: úprava dávkovania pri poruche funkcie obličiek

Klírens kreatinínu (ml/min)	Odporúčaná dávka
$Cl_{CR} \geq 60$	5 mg denne
$30 < Cl_{CR} < 60$	2,5 mg denne
$15 < Cl_{CR} < 30$	2,5 mg každý druhý deň
Hemodialyzovaní pacienti *	
$Cl_{CR} < 15$	2,5 mg v deň dialýzy

* Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

Hemodialyzovaní pacienti majú dávku užiť po dialýze.

Pacienti s poruchou funkcie pečene:

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

Pediatrická populácia

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

Použitie u detí a dospievajúcich sa preto neodporúča.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

PRESTARIUM A 10 mg sa odporúča užívať raz denne ráno pred jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na ktorúkoľvek iný inhibítor ACE;
- Angioedém v súvislosti s predchádzajúcou liečbou inhibítorom ACE v anamnéze;
- Dedičný alebo idiopatický angioedém;
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6);
- Súbežné použitie PRESTARIA A 10 mg s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1),
- Súbežné používanie s liečbou sakubitriolom/valsartanom. Liečba liekom PRESTARIUM A 10 mg sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitriolu/valsartanu (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5),
- Významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza artérie jednej funkčnej obličky (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Stabilná koronárna choroba srdca:

Ak sa počas prvého mesiaca liečby perindoprilom vyskytne epizóda nestabilnej angíny pectoris (významná alebo nie), má sa pred pokračovaním v liečbe vykonať starostlivé zhodnotenie prínosu/rizika.

Hypotenzia:

Inhibítory ACE môžu spôsobiť pokles tlaku krvi. Symptomatická hypotenzia je zriedkavá u pacientov s hypertenziou bez komplikácií a s väčšou pravdepodobnosťou k nej môže dôjsť u pacientov s hypovolémiou, napr. spôsobenou 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 zlyhávaním, so sprievodnou renálnou insuficienciou alebo bez nej, bola pozorovaná symptomatická hypotenzia. Najväčšia pravdepodobnosť jej vzniku je u pacientov s vážnejšími stupňami srdcového zlyhávania, teda pacientov liečených vysokými dávkami slučkových diuretik, u pacientov s hyponatriémiou alebo s poruchou funkcie obličiek. U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie sa má začiatok liečby a úprava dávky starostlivo monitorovať (pozri časti 4.2 a 4.8). Podobné opatrenia platia pre pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by výrazný pokles tlaku krvi mohol viesť

k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode.

Ak dôjde k hypotenzii, pacient sa má uložiť do polohy ležmo, a ak je to nutné, má sa mu aplikovať intravenózna infúzia roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Prechodná hypotenzná odpoveď nie je kontraindikáciou na podávanie ďalších dávok, ktoré je možné podať zvyčajne bez ťažkostí, keď sa tlak krvi zvýši po zväčšení objemu.

U niektorých pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, ktorí majú normálny alebo nízky tlak krvi, môže dôjsť pri liečbe PRESTARIUM A 10 mg k ďalšiemu zníženiu celkového tlaku krvi. Takýto účinok sa dá očakávať a zvyčajne nie je dôvodom na ukončenie liečby. Ak sa hypotenzia stane symptomatickou, môže byť potrebné dávku znížiť alebo PRESTARIUM A 10 mg vysadiť.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia:

Rovnako ako aj iné inhibítory ACE, PRESTARIUM A 10 mg sa má podávať opatrne pacientom so stenózou mitrálnej chlopne a obštrukciou prietoku ľavej komory, ako je aortálna stenóza alebo hypertrofická kardiomyopatia.

Porucha funkcie obličiek:

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

U pacientov so symptomatickým srdcovým zlyháváním môže viesť hypotenzia navodená po začatí liečby inhibítormi ACE k ďalšiemu porušeniu funkcie obličiek. V takejto situácii bolo zaznamenané akútne, zvyčajne reverzibilné renálne zlyhanie.

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou renálnej artérie solitárnej obličky, ktorí boli liečení inhibítormi ACE, boli zaznamenané zvýšené hladiny urey v krvi a hladiny sérového kreatinínu, ktoré boli zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby. K tomuto môže dôjsť najmä u pacientov s renálnou insuficienciou. Pri súčasnej renovaskulárnej hypertenzii je tiež riziko vzniku závažnej hypotenzie a renálneho zlyhania zvýšené. U týchto pacientov sa má liečba začať pod prísny lekársky dohľad nízkymi dávkami, a tieto sa potom majú opatrne titrovať. Vzhľadom na to, že liečba diuretikami môže prispievať k vzniku vyššie uvedených prejavov, diuretiká sa majú vysadiť a počas prvých týždňov liečby PRESTARIUM A 10 mg 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, a to najmä, ak bolo PRESTARIUM A 10 mg podávané súbežne s diuretikom. K tomu môže dôjsť s väčšou pravdepodobnosťou u pacientov s preexistujúcou poruchou funkcie obličiek. Môže byť potrebné znížiť dávku a/alebo vysadiť diuretikum a/alebo PRESTARIUM A 10 mg.

Hemodialyzovaní pacienti:

U pacientov dialyzovaných pomocou vysokopriepustných membrán a súbežne liečených inhibítormi ACE boli zaznamenané anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov je potrebné zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej skupiny antihypertenzív.

Transplantácia obličky:

S podávaním PRESTARIA A 10 mg pacientom po nedávnej transplantácii obličky nie sú skúsenosti.

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.

Precitlivenosť/angioedém:

U pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane PRESTARIA A 10 mg, boli zriedkavo pozorované prípady angioedému tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.8). Tieto prípady sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch má byť PRESTARIUM A 10 mg okamžite vysadené a až do úplného vymiznutia symptómov má prebiehať primerané monitorovanie. V prípadoch, kde sa opuch obmedzil na oblasť tváre a pier, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, hoci antihistaminiká boli pri zmierňovaní symptómov užitočné.

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

U pacientov s anamnézou angioedému nesúvisiaceho s liečbou inhibítormi ACE môže byť riziko angioedému počas užívania inhibítormi ACE zvýšené (pozri časť 4.3).

U pacientov liečených inhibítormi ACE bol zriedkavo zaznamenaný črevný angioedém. Títo pacienti mali bolesti brucha (s alebo bez nauzey alebo vracania); v niektorých prípadoch bez predchádzajúceho angioedému tváre, pričom hladiny C-1 esterázy boli v norme. Angioedém bol diagnostikovaný prostredníctvom vyšetrení zahŕňajúcich CT brucha alebo ultrazvuk, alebo pri chirurgickom zákroku a symptómy ustúpili po zastavení podávania inhibítormi ACE. Črevný angioedém má byť zahrnutý do diferenciálnej diagnózy pacientov užívajúcich inhibítory ACE s bolesťou brucha.

Kombinácia perindoprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovaná v dôsledku zvýšeného rizika angioedému (pozri časť 4.3). Sakubitril/valsartan nesmie byť podaný skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Ak je liečba sakubitrilom/valsartanom ukončená, liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5). Súbežné používanie ACE inhibítorov s NEP inhibítormi (napr. racekadotril), mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) u pacientov, ktorí už užívajú ACE inhibítor, je potrebná opatnosť.

Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL):

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

Anafylaktické reakcie počas desenzibilizácie:

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

Hepatálne zlyhanie:

Užívanie inhibítorov ACE bolo zriedkavo spojené so vznikom syndrómu, ktorý sa začínal cholestatickou žltáčkou a progredoval do fulminantnej hepatálnej nekrózy a (niekedy) úmrtia. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Pacienti užívajúci inhibítory ACE, u ktorých sa rozvinie žltáčka alebo u ktorých dôjde k výraznému zvýšeniu hepatálnych enzýmov, majú ukončiť užívanie inhibítora ACE a majú zostať pod náležitým lekárskeym 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 opatnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, u pacientov užívajúcich imunosupresívnu liečbu, alopurinol alebo prokaínamid, alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak má pacient preexistujúcu poruchu funkcie obličiek. U niektorých pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v niekoľkých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa perindopril používa u takýchto pacientov, odporúča sa pravidelne monitorovať počet leukocytov a pacientov poučiť, aby oznámili akýkoľvek náznak infekcie (napr. bolesť v krku, 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 brať do úvahy ako súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa.

Operácia/anestézia:

U pacientov, ktorí sa podrobujú závažnému chirurgickému výkonu, alebo počas anestézie látkami vyvolávajúcimi hypotenziu, môže PRESTARUM A 10 mg blokovat' sekundárnu tvorbu angiotenzínu II po kompenzačnom uvoľnení renínu. Liečba sa má vysadiť jeden deň pred chirurgickým výkonom. Ak sa vyskytne hypotenzia, ktorá je považovaná za dôsledok tohto mechanizmu, je možné ju korigovať zvýšením cirkulujúceho objemu.

Hyperkaliémia:

Zvýšenie hladín draslíka v sére bolo pozorované u niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane perindoprilu, ACE inhibítory môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Medzi rizikové faktory výskytu hyperkaliémie patria renálna insuficiencia, zhoršenie funkcie obličiek, vek (> 70 rokov), diabetes mellitus, pridružené udalosti, obzvlášť dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza a súbežné užívanie draslík šetriacich diuretik (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka; alebo pacienti užívajúci iné lieky spôsobujúce zvýšenie hladín draslíka v sére (napr. heparín, kotrimoxazol, známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol) a najmä antagonisty aldosterónu alebo blokátory angiotenzínových receptorov. Použitie doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretik alebo soľných náhrad s obsahom draslíka môže hlavne u pacientov s poruchou funkcie obličiek viesť k významnému nárastu draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť závažné, niekedy fatálne arytmie. Draslík šetriace diuretiká a blokátory angiotenzínových receptorov sa majú používať opatrne u pacientov užívajúcich ACE inhibítory a majú sa monitorovať sérové hladiny draslíka a funkcia obličiek. Ak sa súbežné použitie vyššie uvedených látok považuje za potrebné, majú sa užívať s opatrnosťou a s častým sledovaním hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Diabetickí pacienti:

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

Lítium:

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

Draslík šetriace lieky, doplnky draslíka alebo soľné náhrady s obsahom draslíka:

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

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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

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

Primárny aldosteronizmus

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

Gravidita:

Inhibítory ACE sa nemajú začať užívať počas gravidity. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe inhibítormi ACE nepovažuje za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú otehotnieť, majú prejsť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má stanovený profil bezpečnosti pre používanie v gravidite. V prípade diagnostikovanej gravidity sa má okamžite prerušiť liečba inhibítormi ACE a ak je to vhodné, čo najskôr začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Pomocné látky:

V dôsledku prítomnosti laktózy nemajú tento liek užívať pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, glukózo-galaktózovou malabsorpciou alebo celkovým deficitom laktózy.

Hladina sodíka

PRESTARIUM A 10 mg obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Lieky zvyšujúce riziko angioedému:

Súbežné používanie ACE inhibítorov so sakubitriolom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa môže zvyšovať riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4). Liečba sakubitriolom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitriolu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súbežné používanie ACE inhibítorov s racekadotrilom, mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

Lieky indukujúce hyperkaliémiu

Hoci sérový draslík zvyčajne zostáva v normálnych hladinách, u niektorých pacientov liečených PRESTARIUM A 10 mg sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskiren, draselné soli, draslík šetriace diuretiká (spironolaktón, triamterén alebo amilorid), inhibítory ACE, antagonisty receptorov angiotenzínu-II, NSAID, heparíny, imunosupresíva ako cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim / sulfametoxazol), pretože je známe, že trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum ako amilorid. Kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko hyperkaliémie. Kombinácia PRESTARIUM A 10 mg s vyššie uvedenými liekmi sa preto neodporúča. Ak je indikované súbežné použitie, majú sa užívať opatrne a s častým monitorovaním draslíka v sére.

Kontraindikované súbežné použitie (pozri časti 4.3):

Aliskiren:

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

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

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča (pozri časť 4.4):

Aliskiren:

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

Súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptorov angiotenzínu:

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

Estramustín:

Riziko zvýšenia nežiaducich účinkov ako angioneurotický edém (angioedém).

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

Hyperkaliémia (potenciálne smrteľná), najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívne hyperkaliemické účinky).

Kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liekmi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je ich súbežné použitie rovnako indikované, majú byť používané s opatrnosťou a pri častom monitorovaní hladín draslíka v sére. Pre použitie spironolaktónu u srdcového zlyhávania, pozri nižšie.

Lítium:

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

Súbežné použitie, ktoré si vyžaduje osobitnú starostlivosť:

Antidiabetiká (inzulíny, perorálne hypoglykemizujúce látky):

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

Baklofén:

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

Diuretiká nešetriace draslík:

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

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

Pri kongestívnom srdcovom zlyhávaní liečenom diuretikom sa má začať liečba inhibítorom ACE s veľmi nízkou dávkou, prípadne po znížení dávky pridaného diuretika nešetriaceho draslík.

Vo všetkých prípadoch sa musí monitorovať funkcia obličiek (hladiny kreatinínu) počas prvých niekoľkých týždňov liečby inhibítorom ACE.

Draslík šetriace diuretiká (eplerenón, spironolaktón):

Eplerenón a spironolaktón v dávkach medzi 12,5 mg až 50 mg denne a nízke dávky inhibítorov ACE:

Pri liečbe srdcového zlyhávania triedy II - IV (NYHA) s ejekčnou frakciou < 40 % a predtým liečbou inhibítormi ACE a slučkovými diuretikami je riziko hyperkaliémie, potenciálne smrteľné, najmä v prípade nedodržania preskripčných odporúčaní týkajúcich sa tejto kombinácie.

Pred začatím liečby touto kombináciou skontrolujte absenciu hyperkaliémie a poruchy funkcie obličiek.

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

Nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane kyseliny acetylsalicylovej ≥ 3 g/deň:

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

monitorovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby a potom v pravidelných intervaloch.

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje určitú starostlivosť:

Antihypertenzíva a vazodilatanciá:

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

Tricyklické antidepresíva/Antipsychotiká/Anestetiká:

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

Sympatomimetiká:

Sympatomimetiká môžu znížiť antihypertenzný účinok inhibítorov ACE.

Zlato:

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

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

Dojčenie

Pretože nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa užívania PRESTARIA A 10 mg počas dojčenia, PRESTARIUM A 10 mg sa neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie stanoveným profilom bezpečnosti počas dojčenia, najmä počas dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Fertilita

Nepozoroval sa žiadny účinok na reprodukčnú schopnosť alebo fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

PRESTARIUM A 10 mg nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ale u niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť individuálne reakcie súvisiace s nízkym tlakom krvi, najmä na začiatku liečby alebo v kombinácii s inými antihypertenzívmi.

V dôsledku toho môže byť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje znížená.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil perindoprilu je zhodný s bezpečnostným profilom inhibítorov ACE:

– Medzi najčastejšie nežiaduce účinky hlásené v klinických skúšaníach a pozorované pri perindopriľe patria: závrat, bolesť hlavy, parestézia, vertigo, poruchy zraku, tinnitus, hypotenzia, kašeľ, dyspnoe, bolesť brucha, zápcha, hnačka, dysgeúzia, dyspepsia, nauzea, vracanie, pruritus, vyrážka, svalové kŕče a asténia.

b. Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas klinických skúšaní a/alebo postmarketingového použitia s perindoprilom boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky, ktoré sú zoradené podľa nasledujúcej frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ 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 MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Eozinofília	Menej časté*
	Agranulocytóza alebo pancytopenia	Veľmi zriedkavé
	Zníženie hemoglobínu a hematokritu	Veľmi zriedkavé
	Leukopénia/neutropénia	Veľmi zriedkavé
	Hemolytická anémia u pacientov s kongenitálnou deficienciou G-6PDH (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé
	Trombocytopenia	Veľmi zriedkavé
Poruchy endokrinného systému	Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH, Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)	Zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5)	Menej časté*
	Hyperkaliémia, reverzibilná po vysadení (pozri časť 4.4)	Menej časté*
	Hyponatriémia	Menej časté*
Psychické poruchy	Depresia	Menej časté*
	Poruchy nálady	Menej časté
	Poruchy spánku	Menej časté

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia
Poruchy nervového systému	Závrat	Časté
	Bolesť hlavy	Časté
	Parestézia	Časté
	Vertigo	Časté
	Somnolencia	Menej časté*
	Synkopa	Menej časté*
	Zmätenosť	Veľmi zriedkavé
Poruchy oka	Poruchy zraku	Časté
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté*
	Tachykardia	Menej časté*
	Angína pectoris (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé
	Arytmia	Veľmi zriedkavé
	Infarkt myokardu, pravdepodobne sekundárny v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé
Poruchy ciev	Hypotenzia (a účinky súvisiace s hypotenziou)	Časté
	Vaskulitída	Menej časté*
	Začervenanie	Zriedkavé*
	Mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé
	Raynaudov fenomén	Neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Časté
	Dyspnoe	Časté
	Bronchospazmus	Menej časté
	Eozinofilná pneumónia	Veľmi zriedkavé
	Rinitída	Veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha	Časté
	Zápcha	Časté
	Hnačka	Časté
	Dysgeúzia	Časté
	Dyspepsia	Časté
	Nauzea	Časté
	Vracanie	Časté
	Sucho v ústach	Menej časté
	Pankreatitída	Veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest	Hepatitída, buď cytolytická alebo cholestatická (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus	Časté
	Vyrážka	Časté
	Urtikária (pozri časť 4.4)	Menej časté
	Angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.4)	Menej časté

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia
	Fotosenzitívne reakcie	Menej časté*
	Pemfigoid	Menej časté*
	Hyperhidróza	Menej časté
	Zhoršenie psoriázy	Zriedkavé*
	Multiformný erytém	Veľmi zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalové kŕče	Časté
	Artralgia	Menej časté
	Myalgia	Menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Renálna insuficiencia	Menej časté
	Akútne zlyhanie obličiek	Zriedkavé
	Anúria/Oligúria	Zriedkavé*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Erektilná dysfunkcia	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Časté
	Bolesť na hrudi	Menej časté*
	Nevoľnosť	Menej časté*
	Periférny edém	Menej časté*
	Pyrexia	Menej časté*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie močoviny v krvi	Menej časté*
	Zvýšenie kreatinínu v krvi	Menej časté*
	Zvýšenie bilirubínu v krvi	Zriedkavé
	Zvýšenie pečenečných enzýmov	Zriedkavé
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Pád	Menej časté*

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

Klinické štúdie:

Počas randomizovanej fázy štúdie EUROPA boli zaznamenávané len závažné nežiaduce udalosti. Závažné nežiaduce udalosti sa vyskytli u niekoľkých pacientov: u 16 (0,3%) zo 6 122 pacientov užívajúcich perindopril a u 12 (0,2%) zo 6 107 pacientov užívajúcich placebo. U pacientov liečených perindoprilom bola hypotenzia pozorovaná u 6 pacientov, angioedém u 3 pacientov a náhle zastavenie srdca u 1 pacienta. Pre kašeľ, hypotenziu alebo inú neznášanlivosť prerušilo liečbu viac pacientov užívajúcich perindopril ako placebo, 6,0% (n=366) verzus 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 údaje. Medzi symptómy spojené s predávkovaním inhibítormi ACE môže patriť hypotenzia, obehový šok, poruchy elektrolytov, renálne zlyhanie, hyperventilácia, tachykardia, palpitácie, bradykardia, závraty, anxióza a kašeľ. Odporúčanou liečbou pri predávkovaní je intravenózna infúzia roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Ak dôjde k hypotenzii, pacient sa má uložiť do protišokovej polohy. Ak sú dostupné, môže sa tiež zvážiť liečba infúziou angiotenzínu II a/alebo intravenózne podanie katecholamínov. Perindopril sa dá zo systémového krvného obehu odstrániť hemodialýzou (pozri časť 4.4). Kardiostimulačná liečba je indikovaná pri bradykardii rezistentnej na liečbu. Nepretržite majú byť monitorované životne dôležité funkcie, sérové elektrolyty a koncentrácie kreatinínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Hypertenzia:

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

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

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

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

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

Ukončenie liečby nevedie k *rebound* efektu.

Perindopril redukuje hypertrofiu ľavej komory.

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

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

Pacienti so stabilnou koronárnou chorobou srdca:

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

Dvanásťtisícdoosemnaásť (12 218) pacientov vo veku nad 18 rokov bolo randomizovaných na 8 mg *terc*-butylamínovej soli perindoprilu (ekvivalentných s 10 mg perindoprilarginínu) (n=6 110) alebo placebo (n=6 108).

Populácia v štúdiu mala potvrdenú koronárnu chorobu srdca bez klinických známk srdcového zlyhávania. Celkovo 90% pacientov prekonal v minulosti infarkt myokardu a/alebo boli po koronárnej revaskularizácii. Väčšine pacientov bol skúšaný produkt pridaný ku konvenčnej liečbe zahŕňajúcej antiagregačné látky, hypolipidemiká a betablokátory.

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

U pacientov s infarkt myokardu a/alebo revaskularizáciou v anamnéze bolo v porovnaní s placebom pozorované absolútne zníženie primárneho cieľa o 2,2%, zodpovedajúce zníženiu relatívneho rizika (RRR) o 22,4% (95% IS [12,0; 31,6] – $p < 0,001$).

Použitie v pediatrickej populácii:

Bezpečnosť a účinnosť perindoprilu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená. V otvorenej neporovnávacej klinickej štúdiu u 62 detí s hypertenziou vo veku 2 až 15 rokov s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, dostávali pacienti perindopril s priemernou dávkou 0,07 mg/kg. Dávka bola individualizovaná podľa profilu pacienta a odpovede krvného tlaku až do maximálnej dávky 0,135 mg/kg/deň.

59 pacientov dokončilo obdobie troch mesiacov a 36 pacientov dokončilo predĺžené obdobie štúdie, t.j. boli sledovaní najmenej 24 mesiacov (priemerné trvanie štúdie: 44 mesiacov).

Systolický a diastolický krvný tlak zostal stabilný od zaradenia do štúdie až po posledné hodnotenie u pacientov, ktorí boli už liečení inými antihypertenzívami, a znížil sa u pacientov bez skúsenosti s liečbou.

Viac ako 75 % detí malo pri poslednom hodnotení systolický a diastolický krvný tlak pod 95. percentilom.

Bezpečnosť bola zhodná so známym bezpečnostným profilom perindoprilu.

Údaje z klinických skúšaní duálnej inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS):

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

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s 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 inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibitory 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 diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní je absorpcia perindoprilu rýchla a maximálna koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 hodiny. Plazmatický polčas perindoprilu je 1 hodina.

Perindopril je prekursor. Dvadsaťsedem percent podanej dávky perindoprilu sa dostane do krvného obehu ako aktívny metabolit perindoprilát. Okrem aktívneho perindoprilátu poskytuje perindopril ďalších päť metabolitov, ktoré sú všetky neaktívne. Maximálna plazmatická koncentrácia perindoprilátu sa dosiahne v priebehu 3 až 4 hodín.

Keďže požitie jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biodostupnosť, perindoprilarginín sa má podávať perorálne v jednorazovej dennej dávke ráno pred jedlom.

Bol dokázaný lineárny vzťah medzi dávkou perindoprilu a jeho expozíciou v plazme.

Distribúcia

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

Eliminácia

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

Osobitné skupiny pacientov

Vylučovanie perindoprilátu je znížené u starších osôb, a tiež u pacientov so srdcovým alebo renálnym zlyhaním. Úprava dávkovania pri renálnej insuficiencii sa vyžaduje v závislosti od stupňa poruchy (klírensu kreatinínu).

Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Mutagenita nebola pozorovaná v *in vitro*, ani v *in vivo* štúdiách.

Reprodukčné toxikologické štúdie (na potkanoch, myšiach, králikoch a opiciach) nepreukázali žiadne známky embryotoxicity alebo teratogenity. Pri inhibítoroch angiotenzín-konvertujúceho enzýmu ako skupine sa však potvrdilo, že vyvolávajú nežiaduce účinky na neskorý vývoj plodu, čo pri hlodavcoch a králikoch vedie k úmrtiu plodu a vrodeným defektom: boli pozorované renálne lézie a zvýšenie perinatalnej mortality. Fertilita nebola narušená ani u samcov, ani u samic potkanov.

V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach nebola pozorovaná karcinogenita.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

monohdrát laktózy
stearát horečnatý
maltodextrín
koloidný oxid kremičitý hydrofóbny
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)

Filmotvorná vrstva:

glycerol
hypromelóza
meďnatý komplex chlorofylínu
makrogol 6000
stearát horečnatý
oxid titaničitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Obal udržiavajte dôkladne uzatvorený na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biely polypropylénový obal na tablety vybavený polyetylénovým reduktorom prietoku a bielou nepriehľadnou zátkou obsahujúcou gélové vysúšadlo.
Škatuľka s 5, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 (60 alebo 2 obaly s 30 tabletami), 84 (84 alebo 3 obaly s 28 tabletami), 90 (90 alebo 3 obaly s 30 tabletami), 100 (100 alebo 2 obaly s 50 tabletami), 120 (120 alebo 4 obaly s 30 tabletami) alebo 500 tabletami (500 alebo 10 obalov s 50 tabletami).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.
ul. Annopol 6B
03-236 Varšava
Poľsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

58/0155/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. júna 2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. februára 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2021