

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG 2,5 mg potahované tablety
Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG 5 mg potahované tablety
Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG 10 mg potahované tablety

KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG 2,5 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 2,5 mg perindopril-argininu, což odpovídá 1,6975 mg perindoprilu.

Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG 5 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg perindopril-argininu, což odpovídá 3,395 mg perindoprilu.

Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG 10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg perindopril-argininu, což odpovídá 6,790 mg perindoprilu.

Pomocné látky se známým účinkem

Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG 2,5 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 58,19 mg laktózy (jako monohydrátu).

Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG 5 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 116,38 mg laktózy (jako monohydrátu).

Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG 10 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje 232,75 mg laktózy (jako monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG 2,5 mg: bílá až téměř bílá kulatá konvexní potahovaná tableta o průměru $5,0 \pm 0,25$ mm.

Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG 5 mg: světle zelená oválná bikonvexní potahovaná tableta o délce $10,0 \pm 0,50$ mm a šířce $4,75 \pm 0,24$ mm s půlicí rýhou na obou stranách. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG 10 mg: zelená až mramorově zelená kulatá bikonvexní potahovaná tableta o průměru $9,0 \pm 0,45$ mm s vyraženým označením „10“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze

Léčba hypertenze.

Srdeční selhání (pouze Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG 2,5 mg a 5 mg)

Léčba symptomatického srdečního selhání.

Stabilní ischemická choroba srdeční

Snížení rizika kardiálních příhod u pacientů s anamnézou infarktu myokardu a/nebo revaskularizace.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka má být určena individuálně dle profilu pacienta (viz bod 4.4) a míry poklesu krevního tlaku.

Hypertenze

Přípravek Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG může být používán v monoterapii nebo v kombinaci s jinými třídami antihypertenziv (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Doporučená úvodní dávka je 5 mg jednou denně ráno.

U pacientů se silně aktivovaným systémem renin-angiotenzin-aldosteron (zvláště s renovaskulární hypertenzí, deplecí solí a/nebo objemu, srdeční dekompenzací nebo závažnou hypertenzí) může dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku po úvodní dávce. U takových pacientů se doporučuje úvodní dávka 2,5 mg a léčba má být zahájena pod lékařským dohledem.

Po jednom měsíci léčby může být dávka zvýšena na 10 mg jednou denně.

Po zahájení léčby přípravkem Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG se může vyskytnout symptomatická hypotenze; s větší pravděpodobností se může vyskytnout u pacientů současně léčených diuretiky. Proto se doporučuje opatrnost, neboť tyto pacienti mohou trpět deplecí objemu a/nebo solí. Je-li to možné, diuretikum má být vysazeno 2 až 3 dny před zahájením léčby přípravkem Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG (viz bod 4.4). U hypertoniků, u nichž vysazení diuretika není možné, má být léčba přípravkem Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG zahájena v dávce 2,5 mg. Mají být monitorovány renální funkce a hladiny draslíku v séru. Následné dávkování přípravku Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG má být přizpůsobeno míře poklesu krevního tlaku. Pokud je to nutné, může být znovu zahájena diuretická léčba.

Starší pacienti

U starších pacientů má být léčba zahájena dávkou 2,5 mg, která se může progresivně zvýšit na 5 mg po jednom měsíci, v případě nutnosti pak až na 10 mg, s ohledem na funkci ledvin (viz níže uvedená tabulka).

Symptomatické srdeční selhání (pouze Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG 2,5 mg a 5 mg)

Doporučuje se, aby byla léčba přípravkem Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG, obvykle v kombinaci s kalium-nešetřícími diuretiky a/nebo digoxinem a/nebo betablokátořem, zahájena pod pečlivým lékařským dohledem v doporučené úvodní dávce 2,5 mg ráno. Pokud je tato dávka tolerována, může být zvýšena po 2 týdnech na 5 mg jednou denně. Úprava dávkování má být založena na klinické odpovědi jednotlivého pacienta.

U závažného srdečního selhání a u dalších pacientů považovaných za vysoce rizikové (pacienti s poruchou funkce ledvin a tendencí k elektrolytové nerovnováze, pacienti souběžně užíající diuretika a/nebo vazodilatancia) má být léčba zahájena pod pečlivým lékařským dohledem (viz bod 4.4).

Pacienti s vysokým rizikem symptomatické hypotenze, např. pacienti s deplecí solí s nebo bez hyponatremie, pacienti s hypovolemií nebo pacienti, kteří užívali intenzivní diuretickou léčbu, mají být stabilizováni pokud možno před zahájením léčby přípravkem Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG. Má být pečlivě sledován krevní tlak, renální funkce a sérová hladina draslíku, a to před a během léčby přípravkem Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG (viz bod 4.4).

Stabilní ischemická choroba srdeční

Léčba přípravkem Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG má být zahájena v dávce 5 mg jednou denně po dobu dvou týdnů, poté má být dávka zvýšena na 10 mg jednou denně s ohledem na funkci ledvin a pokud je dávka 5 mg dobře tolerována.

Starší pacienti mají užívat 2,5 mg jednou denně po dobu 1 týdne, poté 5 mg jednou denně v dalším týdnu před zvýšením dávky na 10 mg jednou denně s ohledem na funkci ledvin (viz tabulka 1 „Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin“). Dávka má být zvýšena, pouze pokud je předchozí nižší dávka dobře tolerována.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin má být dávka upravena podle clearance kreatininu, jak ukazuje tabulka 1:

Tabulka 1: Úprava dávkování u poruchy funkce ledvin

Clearance kreatininu (ml/min)	Doporučená dávka
$Cl_{Cr} \geq 60$	5 mg denně
$30 < Cl_{Cr} < 60$	2,5 mg denně
$15 < Cl_{Cr} < 30$	2,5 mg obden
Hemodialyzovaní pacienti*	
$Cl_{Cr} < 15$	2,5 mg v den dialýzy

* Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min.

U hemodialyzovaných pacientů má být dávka podávána po dialýze.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost perindoprilu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny.

V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Proto se použití u dětí a dospívajících nedoporučuje.

Způsob podání

Perorální podání. Doporučuje se užívat přípravek Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG jednou denně ráno před jídlem.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, jiný inhibitor ACE nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE (viz bod 4.4).
- Dědičný nebo idiopatický angioneurotický edém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6).
- Současné užívání přípravku Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1).
- Současné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Perindopril nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).
- Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod 4.5).
- Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stabilní ischemická choroba srdeční

Pokud dojde k epizodě nestabilní anginy pectoris (závažné nebo nezávažné) během prvního měsíce léčby perindoprilem, má být provedeno pečlivé zhodnocení poměru přínosu a rizika před pokračováním léčby.

Hypotenze

Inhibitory ACE mohou způsobit náhlý pokles krevního tlaku. Symptomatická hypotenze je vzácná u pacientů s hypertenzí bez komplikací a s větší pravděpodobností se vyskytuje u pacientů se sníženým objemem např. po diuretické léčbě, omezením příjmu solí potravou, dialýzou, průjemem nebo zvracením anebo u pacientů se závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz bod 4.5 a 4.8).

Symptomatická hypotenze byla zaznamenána u pacientů se symptomatickým srdečním selháním s nebo bez přidruženého renálního selhání. To je pravděpodobnější u pacientů s vážnějším stupněm srdečního selhání, a tedy léčených vysokými dávkami kličkových diuretik, nebo u pacientů s hyponatrémií nebo funkčním poškozením ledvin. U těchto pacientů se zvýšeným rizikem symptomatické hypotenze má být léčba zahájena a dávkování upravováno pod pečlivým dohledem (viz bod 4.2 a 4.8). Podobná opatření se vztahují i na pacienty s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u nichž by výrazná hypotenze mohla vést k infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhodě.

Pokud se rozvine hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže a může být nutná intravenózní infúze roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Přechodná hypotenzní odpověď není kontraindikací pro podávání dalších dávek, které je možno podat obvykle bez obtíží, jakmile krevní tlak stoupl po zvýšení objemu. U některých pacientů s městnavým srdečním selháním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, může při léčbě perindopril-argininem dojít k dalšímu snížení celkového krevního tlaku. Jedná se o očekávaný účinek, který obvykle není důvodem pro ukončení léčby. Pokud začne být hypotenze symptomatická, může být nutné snížení dávky nebo vysazení přípravku Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG.

Aortální a mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako i jiné inhibitory ACE má být perindopril-arginin podáván s opatrností pacientům se stenózou mitrální chlopně a obstrukcí průtoku krve levou komorou, jako např. aortální stenóza nebo hypertrofické kardiomyopatie.

Porucha funkce ledvin

V případě poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) má být počáteční dávkování perindoprilu upraveno podle clearance kreatininu daného pacienta (viz bod 4.2) a poté podle pacientovy odpovědi na léčbu. U těchto pacientů je rutinní monitorování draslíku a kreatininu součástí běžné lékařské praxe (viz bod 4.8).

U pacientů se symptomatickým srdečním selháním může hypotenze po zahájení léčby inhibitory ACE vést k dalšímu poškození renální funkce. V takových situacích může být zaznamenáno obvykle reverzibilní akutní renální selhání.

U některých pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie solitární ledviny léčených inhibitory ACE bylo pozorováno zvýšení urey v krvi a sérového kreatininu, které bylo obvykle reverzibilní po ukončení léčby. Toto je zvláště pravděpodobné u pacientů s renální insuficiencí. Pokud je přítomna i renovaskulární hypertenze, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. U těchto pacientů má být léčba zahájena pod pečlivým lékařským dohledem, malými dávkami s opatrným zvyšováním dávek. Jelikož k výše uvedeným projevům může přispět léčba diuretiky, diuretika má být vysazena a během prvních týdnů léčby přípravkem Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG má být monitorována funkce ledvin.

U některých hypertoniků bez zjevného existujícího renovaskulárního onemocnění se může rozvinout zvýšení hladiny urey v krvi a sérového kreatininu, obvykle mírné a přechodné, zvláště pokud byl perindopril-arginin podáván současně s diuretikem. S větší pravděpodobností se toto vyskytuje u pacientů s existujícím poškozením ledvin. Může být nutné snížení dávky a/nebo vysazení diuretika a/nebo přípravku Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG.

Hemodialyzovaní pacienti

U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán a současně léčených inhibitorem ACE byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů má být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

Transplantace ledvin

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním perindopril-argininu pacientům po nedávné transplantaci ledvin.

Renovaskulární hypertenze

Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčení inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání (viz bod 4.3). Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie.

Hypersenzitivita/angioedém

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindopril-argininu byl vzácně pozorován angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glotis a/nebo hrtanu (viz bod 4.8). Může se projevit kdykoli během léčby.

V takovém případě musí být přípravek Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG okamžitě vysazen a má by být zahájeno vhodné monitorování, které má pokračovat do úplného vymizení symptomů. Pokud byl otok omezen na obličej a rty, tento stav obvykle ustupuje bez léčby, ačkoli antihistaminika se projevila jako přínosná na zmírnění symptomů.

Angioedém související s otokem hrtanu může být smrtelný. Pokud je zasažen jazyk, glotis nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžitě zahájení akutní léčby. Ta má zahrnovat podání epinefrinu a/nebo zachování průchodnosti dýchacích cest. Pacient má zůstat pod pečlivým lékařským dohledem do úplného a trvalého vymizení symptomů.

Pacienti s anamnézou angioedému nesouvisejícího s léčbou inhibitory ACE mohou mít vyšší riziko angioedému při užívání inhibitorů ACE (viz bod 4.3).

U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně zaznamenán intestinální angioedém. U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha (s nauzeou a zvracením nebo bez těchto projevů); v některých případech nedošlo k prvotnímu angioedému obličeje a hladiny C-1 esterázy byly normální.

Angioedém byl diagnostikován postupy jako CT vyšetření břicha, ultrazvuk nebo při chirurgickém zákroku a symptomy ustoupily po vysazení inhibitoru ACE. Intestinální angioedém má být součástí diferenciální diagnostiky u pacientů, kteří užívají inhibitory ACE a mají bolesti břicha.

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz bod 4.3). Léčba sakubitrilem/valsartanem se nesmí zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Léčba perindoprilem se nesmí zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s inhibitory neprilysinu (NEP) (např. racekadotril), mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání, nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5).

U pacientů, kteří již užívají ACE inhibitor, je třeba opatrnosti při počátečním podání NEP inhibitorů (např. racekadotril), mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptinů (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin).

Anafylaktická reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL)

U pacientů užívajících inhibitory ACE se během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL) pomocí dextran-sulfátu vzácně vyskytly život ohrožující anafylaktické reakce. Těmto reakcím lze předejít dočasným vysazením léčby inhibitory ACE před každou aferézou.

Anafylaktické reakce během desenzibilizace

U pacientů užívajících inhibitory ACE během desenzibilizační léčby (např. jedem blanokřídlých) se projeví anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů bylo těmto reakcím zamezeno dočasným vysazením inhibitorů ACE, ale po náhodném opětovném vystavení se znovu objevily.

Selhání jater

Podání inhibitorů ACE mělo vzácně souvislost se syndromem počínajícím cholestatickou žloutenkou a progredujícím až v náhlou hepatickou nekrózu a (někdy) úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu není znám. Pacienti užívající inhibitory ACE, u nichž se rozvine žloutenka nebo výrazné zvýšení jaterních enzymů, mají ukončit léčbu inhibitory ACE a zůstat pod vhodným lékařským dohledem (viz bod 4.8).

Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie

Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie a anemie byly zaznamenány u pacientů užívajících inhibitory ACE. U pacientů s normální funkcí ledvin a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. Perindopril má být používán s extrémní opatrností u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při existujícím poškození funkce ledvin. U některých pacientů se rozvinuly závažné infekce, které v

několika málo případech neodpovídaly na intenzivní antibiotickou léčbu. Pokud je u těchto pacientů použit perindopril, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti by měli být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečka).

Rasa

Inhibitory ACE způsobují vyšší procento angioedému u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami.

Stejně jako jiné inhibitory ACE i perindopril může být méně účinný na snížení krevního tlaku u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami, možná z důvodu vyšší prevalence stavů nízké hladiny reninu v populaci černošských hypertoniků.

Kašel

Při používání inhibitorů ACE byl zaznamenán kašel. Tento kašel je obvykle neproduktivní, trvalý a ustupuje po ukončení léčby. Kašel vyvolaný inhibitorem ACE má být vzat do úvahy jako součást diferenciální diagnostiky kašle.

Operace/anestezie

U pacientů podstupujících závažný chirurgický zákrok nebo během anestézie látkami vyvolávajícími hypotenzi může perindopril-arginin blokovat tvorbu angiotenzinu II sekundárně ke kompenzačnímu uvolnění reninu. Léčba má být vysazena jeden den před zákrokem. Pokud se vyskytne hypotenze a je-li považována za důsledek tohoto mechanismu, je možná korekce zvýšením cirkulujícího objemu.

Hyperkalemie

U některých pacientů léčených ACE inhibitory, včetně perindoprilu, bylo pozorováno zvýšení sérového draslíku; ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. Mezi rizikové faktory rozvoje hyperkalemie patří renální insuficience, zhoršení renální funkce, věk (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza a souběžné užívání kalium-šetřících diuretik (např. spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid), doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík; nebo pacienti užívající jiné léky související se zvýšením draslíku v séru (např. heparin, kotrimoxazol označovaný též jako trimethoprim-sulfamethoxazol) a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátorů receptorů angiotenzinu. Používání doplňků draslíku, kalium-šetřících diuretik nebo doplňků solí obsahující draslík, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k signifikantnímu zvýšení sérové hladiny draslíku. Hyperkalemie může vyvolat závažné a někdy fatální arytmie. Pokud je souběžné užívání těchto látek považováno za nutné, doporučuje se opatrnost a pravidelné monitorování draslíku v séru (viz bod 4.5).

Diabetici

U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulínem musí být během prvního měsíce léčby inhibitory ACE pečlivě monitorována glykémie (viz bod 4.5).

Lithium

Kombinace lithia a perindoprilu se obecně nedoporučuje (viz bod 4.5).

Draslík šetřící látky, doplňky obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík

Kombinace perindoprilu a draslík šetřících látek, doplňků stravy s draslíkem nebo náhražek soli obsahujících draslík se obecně nedoporučuje (viz bod 4.5).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalémie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje.

Těhotenství

Léčba inhibitory ACE nemá být zahájena během těhotenství. Není-li pokračování léčby inhibitory ACE považováno za nezbytné, mají pacientky plánující těhotenství změnit léčbu na alternativní antihypertenzní léčbu, která má zajištěný bezpečnostní profil pro užívání v těhotenství.

Pokud je diagnostikováno těhotenství, léčba inhibitory ACE musí být okamžitě zastavena a musí být zahájena vhodná alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

Pomocné látky

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorbci glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Látky zvyšující riziko angioedému

Souběžné užívání inhibitorů ACE a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4). Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu.

Léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.4). Souběžné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

Látky způsobující hyperkalemii

Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může během léčby perindoprilem objevit hyperkalemie. Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, soli draslíku, draslík šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), inhibitory ACE, antagonisté receptorů angiotensinu II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Kombinace těchto látek zvyšuje riziko hyperkalemie. Proto není kombinace perindoprilu s výše zmíněnými látkami doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a pravidelně kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Současná léčba je kontraindikována (viz bod 4.3)

Aliskiren

U pacientů s diabetem nebo zhoršením funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršují se renální funkce a zvyšuje se riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.

Mimotělní léčba

Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem jako je dialýza nebo hemofiltrace pomocí vysoce propustných membrán (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza nízkodenzitních lipoproteinů pomocí dextran-sulfátu vzhledem ke zvýšenému riziku závažných

anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Pokud je potřeba tato léčba, má být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

Současná léčba není doporučena (viz bod 4.4)

Aliskiren

U jiných pacientů než diabetiků nebo u pacientů se zhoršením funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršují se renální funkce a zvyšuje se riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.

Současná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptoru angiotenzinu

Z literatury bylo hlášeno, že u pacientů s aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo s diabetem s konečným orgánovým poškozením, je současná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptoru angiotenzinu spojována s vyšší frekvencí hypotenze, synkopy, hyperkalemie a zhoršující se renální funkcí (zahrnující akutní renální selhání) ve srovnání s užitím samotného blokátoru systému renin-angiotenzin-aldosteron. Duální blokáda (např. kombinací inhibitoru ACE s antagonistou receptoru angiotenzinu II) má být limitována v individuálních definovaných případech s pečlivým monitorováním renální funkce, hladin draslíku a krevního tlaku.

Estramustin

Riziko zvýšených nežádoucích účinků jako je angioneurotický edém (angioedém).

Kalium-šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid...), soli draslíku

Hyperkalemie (potenciálně letální), zejména ve spojení s poruchou funkce ledvin (aditivní hyperkalemické účinky).

Kombinace perindoprilu s výše uvedenými léčivými přípravky se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je přesto indikováno souběžné použití, má být provedeno s opatrností a s častým sledováním hladiny draslíku v séru. Použití spironolaktonu při srdečním selhání viz níže.

Lithium

Při současném podávání lithia s inhibitory ACE bylo zaznamenáno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a jeho toxicity. Použití perindoprilu s lithiem se nedoporučuje, ale pokud je taková kombinace nezbytná, je nutné pečlivé monitorování hladin lithia (viz bod 4.4).

Současná léčba, která vyžaduje zvláštní opatrnost

Antidiabetika (inzulíny, perorální antidiabetika)

Epidemiologické studie naznačily, že současné podávání inhibitorů ACE a antidiabetik (inzulín, perorální antidiabetika) může vyvolat zvýšení účinku na snížení krevní glukózy s rizikem hypoglykemie. Tento účinek se zdá být pravděpodobnější během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Baklofen

Zvýšený antihypertenzní účinek. Sledujte krevní tlak a přizpůsobte antihypertenzní dávku, pokud je to nutné.

Kalium-nešetřící diuretika

U pacientů užívajících diuretika, zvláště trpící-li deplecí objemu a/nebo solí, může dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku po zahájení léčby inhibitory ACE. Možnost hypotenzního účinku může být snížena vysazením diuretika, zvýšením objemu nebo užitím solí před zahájením léčby nízkými a postupně vzrůstajícími dávkami perindoprilu.

U arteriální hypertenze, kdy počáteční diuretická léčba může způsobit depleci soli/objemu, musí být buď léčba diuretikem přerušena před zahájením léčby inhibitory ACE, v takovém případě může být léčba draslík-nešetřícím diuretikem opět zahájena, nebo musí být léčba inhibitory ACE zahájena nízkými dávkami a postupně zvyšována.

U diuretiky léčeného kongestivního srdečního selhání, léčba inhibitory ACE by měla být zahájena velmi nízkými dávkami, pouze po redukci dávky současně podávaného draslík-nešetřícího diuretika. Ve všech případech musí být monitorovány renální funkce (hladiny kreatininu) během prvních několika týdnů léčby inhibitory ACE.

Kalium-šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton)

S eplerenonem nebo spironolaktonem v dávkách mezi 12,5 mg až 50 mg denně a s nízkými dávkami inhibitorů ACE:

V léčbě srdečního selhání třídy II-IV (NYHA) s ejekční frakcí < 40 %, a s předchozí léčbou inhibitory ACE a kličkovými diuretiky, hrozí riziko hyperkalemie, potenciálně letální, zvláště v případě nedodržování předpisu dávkování v této kombinaci. Před zahájením kombinace zkontrolujte, že není přítomná hyperkalemie a porucha funkce ledvin. Pečlivé monitorování kalemie a kreatinemie je doporučeno na začátku léčby jednou týdně v prvním měsíci léčby a poté jednou za měsíc.

Nesteroidní antiflogistika (NSAID), včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den

Při současném podávání inhibitorů ACE a nesteroidních antiflogistik (např. kyseliny acetylsalicylové v protizánětlivém dávkovacím režimu, COX-2 inhibitorů a neselektivních NSAID) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Současné podávání nesteroidních antiflogistik spolu s inhibitory ACE může vést ke zvýšení rizika zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin a zvýšení draslíku v séru, především u pacientů s již existující sníženou funkcí ledvin. Kombinace má být podávána s opatrností, především u starších pacientů. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a mělo by být zváženo monitorování renálních funkcí po zahájení současného podávání a periodicky poté.

Racekadotril,

Je známo, že ACE inhibitory (např. perindopril) způsobují angioedém. Toto riziko může být zvýšeno při současném užívání s racekadotrilem (lék používaný proti akutnímu průjmu) (viz bod 4.4).

Inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacienti užívající souběžnou léčbu inhibitory mTOR mohou být ve zvýšeném riziku angioedému (viz bod 4.4).

Cyklosporin

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a cyklosporinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Heparin

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a heparinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Současná léčba, která vyžaduje určitou opatrnost

Antihypertenziva a vazodilatancia

Současné použití těchto léků může zvýšit hypotenzní účinek perindoprilu. Současné použití s nitroglycerinem a dalšími nitráty nebo jinými vazodilatancii může vést k dalšímu poklesu krevního tlaku.

Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika

Současné použití určitých anestetik, tricyklických antidepresiv a antipsychotik s inhibitory ACE může vést k dalšímu snížení krevního tlaku (viz bod 4.4).

Sympatomimetika

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinek inhibitorů ACE.

Zlato

Nitritoidní reakce (se symptomy jako zčervenání v obličeji, nauzea, zvracení a hypotenze) byly vzácně zaznamenány u pacientů léčených injekcemi zlata (natrium-aurothiomalát) a současně inhibitorem ACE včetně perindoprilu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání inhibitorů ACE během prvního trimestru těhotenství není doporučeno (viz bod 4.4). Podávání inhibitorů ACE během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity následkem expozice inhibitorům ACE během prvního trimestru těhotenství nejsou přesvědčivé; nicméně malé zvýšení rizika nemůže být vyloučeno. Není-li pokračování léčby inhibitory ACE považováno za nezbytné, mají pacientky plánující těhotenství změnit léčbu na alternativní antihypertenzní léčbu, která má zajištěný bezpečnostní profil pro užívání v těhotenství. Když je diagnostikováno těhotenství, léčba inhibitory ACE musí být okamžitě zastavena a musí být zahájena vhodná alternativní léčba.

Je totiž známo, že vystavení plodu inhibitorům ACE během druhého a třetího trimestru indukuje humánní fetotoxicitu (snížení renální funkce, oligohydramnion, retardace osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3). Pokud by od druhého trimestru těhotenství došlo k léčbě inhibitory ACE, doporučuje se ultrazvuková kontrola funkce ledvin a lebky. Kojenci, jejichž matky užívaly inhibitory ACE, mají být důkladně sledováni kvůli hypotenzi (viz bod 4.3 a 4.4).

Kojení

Podávání perindopril-argininu během kojení se nedoporučuje, protože nejsou dostupné žádné údaje ohledně užívání přípravku Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG během kojení. Je vhodnější používat jinou léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti.

Fertilita

Nebyl zjištěn žádný vliv na reprodukční schopnost nebo fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Perindopril-arginin nemá přímý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, ale u některých pacientů může vzniknout individuální reakce způsobená poklesem krevního tlaku, zvláště na počátku léčby nebo v kombinaci s jinými antihypertenzivy. Z toho důvodu může být snížena schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil perindoprilu je shodný s bezpečnostním profilem inhibitorů ACE: Nejčastější nežádoucí účinky hlášené z klinických studií a pozorovány u perindoprilu jsou: závrať, bolest hlavy, parestezie, vertigo, zrakové poruchy, tinitus, hypotenze, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, průjem, dysgeuzie, dyspepsie, nauzea, zvracení, svědění, vyrážka, svalové křeče a astenie.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány během klinických studií a/nebo postmarketingového užití s perindoprilem a jsou řazeny podle následující frekvence: Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

MedDRA Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Eosinofilie	Méně časté*
	Agranulocytóza nebo pancytopenie	Velmi vzácné
	Snížení hladiny hemoglobinu a snížení hladiny hematokritu	Velmi vzácné
	Leukopenie/neutropenie	Velmi vzácné
	Hemolytická anémie u pacientů s vrozenou deficiencí G-6PDH (viz bod 4.4)	Velmi vzácné

	Trombocytopenie	Velmi vzácné
Endokrinní poruchy	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie (viz body 4.4 a 4.5)	Méně časté*
	Hyperkalemie, reverzibilní při vysazení léčby (viz bod 4.4)	Méně časté*
	Hyponatremie	Méně časté*
Psychiatrické poruchy	Poruchy nálady	Méně časté
	Poruchy spánku	Méně časté
	Deprese	Méně časté
Poruchy nervového systému	Závrať	Časté
	Bolest hlavy	Časté
	Parestzie	Časté
	Vertigo	Časté
	Somnolence	Méně časté*
	Synkopa	Méně časté*
	Zmatenost	Velmi vzácné
Poruchy oka	Poruchy vidění	Časté
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	Časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté*
	Tachykardie	Méně časté*
	Angina pectoris (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
	Arytmie	Velmi vzácné
	Infarkt myokardu, pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
Cévní poruchy	Hypotenze (a účinky související s hypotenzí)	Časté
	Vaskulitida	Méně časté*
	Zčervenání	Vzácné
	Cévní mozková příhoda pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
	Raynaudův fenomén	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Časté
	Dyspnoe	Časté
	Bronchospasmus	Méně časté
	Eosinofilní pneumonie	Velmi vzácné
	Rinitida	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha	Časté
	Zácpa	Časté
	Průjem	Časté
	Dysgeuzie	Časté
	Dyspepsie	Časté
	Nauzea	Časté
	Zvracení	Časté
	Sucho v ústech	Méně časté
	Pankreatitida	Velmi vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida cytolitická nebo cholestatická (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní	Pruritus	Časté

tkáně	Vyrážka	Časté
	Kopřivka (viz bod 4.4)	Méně časté
	Angioedém tváře, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glotis a/nebo hrtanu (viz bod 4.4)	Méně časté
	Fotosensitivní reakce	Méně časté*
	Pemfigoid	Méně časté*
	Hyperhidróza	Méně časté
	Zhoršení psoriázy	Vzácné*
	Erythema multiforme	Velmi vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče	Časté
	Artralgie	Méně časté*
	Myalgie	Méně časté*
Poruchy ledvin a močových cest	Renální insuficience	Méně časté
	Anurie/Oligurie	Vzácné
	Akutní renální selhání	Vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektální dysfunkce	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Časté
	Bolest na hrudi	Méně časté*
	Malátnost	Méně časté*
	Periferní edém	Méně časté*
	Pyrexie	Méně časté*
Vyšetření	Zvýšené hladiny urey v krvi	Méně časté*
	Zvýšené hladiny kreatininu v krvi	Méně časté*
	Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi	Vzácné
	Zvýšení jaterních enzymů	Vzácné
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Pád	Méně časté*

*Frekvence počítána z klinických studií, kde nežádoucí účinky byly zaznamenány ze spontánních hlášení

Klinické studie

Během randomizačního období studie EUROPA byly shromažďovány pouze závažné nežádoucí účinky. Závažné nežádoucí účinky mělo málo pacientů: 16 (0,3 %) pacientů z 6 122 pacientů léčených perindopilem a 12 (0,2 %) pacientů z 6 107 pacientů léčených placebem. U pacientů léčených perindopilem byla hypotenze pozorována u 6 pacientů, angioedém u 3 pacientů a náhlá srdeční zástava u 1 pacienta. Více pacientů léčených perindopilem bylo vyřazeno z důvodu kašle, hypotenze nebo jiné nesnášenlivosti ve srovnání s pacienty léčenými placebem, 6,0 % (n = 366) u perindoprilu a 2,1 % (n = 129) u placeba.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy

K dispozici jsou jen omezené údaje o předávkování u lidí. Mezi symptomy související s předávkováním inhibitory ACE mohou patřit hypotenze, oběhový šok, poruchy elektrolytů, renální selhání, hyperventilace, tachykardie, palpitace, bradykardie, závratě, úzkost a kašel.

Opatření

Doporučenou léčbou předávkování je intravenózní infuze roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Při výskytu hypotenze má být pacient umístěn do protišokové polohy. Je-li k dispozici, může být zvážena léčba infúzí angiotenzinu II a/nebo katecholaminy intravenózně. Perindopril může být ze systémového oběhu odstraněn hemodialýzou (viz bod 4.4). Kardiostimulační léčba je indikována u bradykardie neodpovídající na léčbu. Nepřetržitě mají být monitorovány životní funkce, sérové elektrolyty a koncentrace kreatininu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory ACE, samotné;
ATC kód: C09AA04

Mechanismus účinku

Perindopril je inhibitorem enzymu, který konvertuje angiotenzin I na angiotenzin II (angiotenzin konvertující enzym – ACE). Konvertující enzym, kináza, je exopeptidáza, která umožňuje konverzi angiotenzinu I na vazokonstrikční angiotenzin II a zároveň způsobuje rozklad vazodilatační látky bradykininu na neúčinný heptapeptid. Inhibice ACE vede ke snížení angiotenzinu II v plazmě, což vede ke zvýšení aktivity reninu v plazmě (inhibicí negativní zpětné vazby uvolnění reninu) a snížení sekrece aldosteronu. Jelikož ACE inaktivuje bradykinin, inhibice ACE zároveň vede ke zvýšení aktivity cirkulujícího a lokálního systému kalikrein-kinin (a tím k aktivaci prostaglandinového systému). Je možné, že tento mechanismus přispívá k účinku inhibitorů ACE na snížení krevního tlaku a že je částečně zodpovědný za jejich nežádoucí účinky (např. kašel).

Perindopril působí prostřednictvím svého účinného metabolitu perindoprilátu. Další metabolity nemají *in vitro* žádnou ACE-inhibiční aktivitu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Hypertenze

Perindopril je účinný u všech stupňů hypertenze: mírné, středně těžké, těžké; způsobuje snížení systolického a diastolického tlaku jak vleže, tak vstaje.

Perindopril snižuje periferní cévní odpor, což vede ke snížení krevního tlaku. Následkem toho se zvyšuje periferní průtok krve bez účinku na srdeční frekvenci.

Pravidlem je zvýšení průtoku krve ledvinami, zatímco rychlost glomerulární filtrace (GRF) obvykle zůstává nezměněna.

Maximálního antihypertenzního účinku je dosaženo za 4 - 6 hodin po podání jedné dávky a přetrvává nejméně 24 hodin: účinek v čase minimální účinnosti představuje přibližně 87-100 % účinku v čase maximální účinnosti.

Ke snížení krevního tlaku dochází rychle. U respondentů je normalizace krevního tlaku dosaženo během měsíce a přetrvává bez výskytu tachyfyaxe.

Ukončení léčby nevede k rebound fenoménu.

Perindopril redukuje hypertrofii levé komory.

U člověka byly prokázány vazodilatační vlastnosti perindoprilu. Perindopril zlepšuje elasticitu velkých artérií a snižuje poměr media/lumen malých artérií.

Současná léčba s thiazidovými diuretiky vede k synergii aditivního typu. Kombinace inhibitoru ACE a thiazidu také snižuje riziko hypokalémie vyvolávané diuretickou léčbou.

Srdeční selhání (pouze perindopril-ariginin 2,5 mg a 5 mg)

Perindopril snižuje srdeční práci snížením preloadu a afterloadu.

Studie u pacientů se srdečním selháním prokázaly:

- snížení plicního tlaku levé a pravé komory,

- snížení celkového periferního cévního odporu,
- zvýšení srdečního výdeje a zlepšení srdečního indexu.

Ve srovnávacích studiích s placebem a jinými inhibitory ACE nevedlo podání první dávky 2,5 mg perindopril-argininu u pacientů s mírným až středně závažným srdečním selháním k žádnému významnému snížení krevního tlaku v porovnání s placebem.

Pacienti se stabilní ischemickou chorobou srdeční

Studie EUROPA byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie v délce trvání 4 roky.

Bylo randomizováno 12 218 pacientů starších 18 let léčených 8 mg perindopril-erbuminu (ekvivalentní 10 mg perindopril-argininu) (n = 6 110) nebo placebem (n = 6 108).

Populace pacientů zařazených do studie měla prokázanou ischemickou chorobu srdeční bez výskytu klinických příznaků srdečního selhání. Celkově 90 % pacientů mělo předchozí infarkt myokardu a/nebo předchozí koronární revaskularizaci. Většina pacientů užívala studovanou léčbu navíc ke standardní terapii včetně antiagregancií, hypolipidemik a betablokátorů.

Hlavním kritériem účinnosti byl kombinovaný cílový ukazatel zahrnující kardiovaskulární mortalitu, nefatální infarkt myokardu a/nebo srdeční zástavu s úspěšnou resuscitací. Léčba perindopril-erbuminem v dávce 8 mg (ekvivalentní 10 mg perindopril-argininu) jednou denně vedla k signifikantnímu absolutnímu snížení v primárním cílovém parametru o 1,9 % (snížení relativního rizika o 20 %, 95% CI [9,4; 28,6] – p < 0,001).

U pacientů s anamnézou infarktu myokardu a/nebo revaskularizace bylo pozorováno absolutní snížení o 2,2 %, což odpovídá RRR o 22,4 % (95% CI [12,0; 31,6] – p < 0,001) v primárním cílovém ukazateli ve srovnání s placebem.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost perindoprilu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena.

V otevřené, nekomparativní klinické studii u 62 dětí s hypertenzí ve věku od 2 do 15 let s glomerulární filtrací > 30 ml/min/1,73 m² byl pacientům podáván perindopril v průměrné dávce 0,07 mg/kg. Dávka byla individuálně upravena dle profilu jednotlivých pacientů a odpovědi krevního tlaku až do maximální dávky 0,135 mg/kg/den.

59 pacientů dokončilo 3měsíční období studie a 36 pacientů dokončilo prodloužení studie, tj. byli sledováni nejméně 24 měsíců (průměrná délka studie: 44 měsíců).

Systolický a diastolický krevní tlak zůstal stabilní od zařazení do posledního hodnocení u pacientů, kteří byli již dříve léčeni jinými antihypertenzivy, a snížil se u dříve neléčených pacientů.

Více než 75 % dětí mělo při posledním hodnocení systolický a diastolický krevní tlak pod úroveň 95. percentilu. Bezpečnost odpovídala známému bezpečnostnímu profilu perindoprilu.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) - data z klinických studií:

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známými poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze.

Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu ke standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla

předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je absorpce perindoprilu rychlá a maximálních koncentrací je dosaženo během 1 hodiny. Plazmatický poločas perindoprilu je 1 hodina.

Perindopril je proléčivo. 27 % procent podané dávky perindoprilu se dostane do krevního oběhu jako aktivní metabolit perindoprilát. Kromě účinného perindoprilátu má perindopril 5 dalších metabolitů, všechny jsou neúčinné. Maximálních plazmatických koncentrací perindoprilátu je dosaženo za 3 až 4 hodiny.

Požítí potravy snižuje přeměnu perindoprilu na perindoprilát, tudíž biologickou dostupnost, proto má být perindopril-arginin užíván perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem.

Byl dokázán lineární vztah mezi dávkou perindoprilu a jeho expozicí v plazmě.

Distribuce

Distribuční objem je přibližně 0,2 l/kg u nenavázaného perindoprilátu. Vazba perindoprilátu na plazmatické proteiny je 20 %, hlavně na angiotenzin konvertující enzym, ale je závislá na koncentraci.

Eliminace

Perindoprilát je eliminován močí a konečný poločas nenavázané frakce je přibližně 17 hodin, vyústující po 4 dnech v rovnovážný stav.

Zvláštní populace

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších lidí a u pacientů se srdečním nebo renálním selháním. Úprava dávkování u poruchy funkce ledvin je žádoucí v závislosti na stupni poškození (podle clearance kreatininu).

Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min.

U pacientů s cirhózou je kinetika perindoprilu změněna: hepatální clearance původní molekuly je o polovinu snížena. Množství vytvořeného perindoprilátu však není sníženo, proto není nutná úprava dávkování (viz bod 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích chronické perorální toxicity (potkani a opice) jsou cílovým orgánem ledviny, s reverzibilním poškozením. Ve studiích *in vitro* ani *in vivo* nebyla pozorována žádná mutagenita. Reprodukční toxikologické studie (na potkanech, myších, králících a opicích) neprokázaly žádné známky embryotoxicity nebo teratogenity. U inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu jako skupiny se ukázalo, že vyvolávají nežádoucí účinky na pozdní vývoj plodu, což vede k úmrtí plodu a vrozeným vadám u hlodavců a králíků: byly pozorovány renální léze a zvýšení peri- a postnatální mortality. Fertilita se nezhoršila ani u samců nebo samic potkanů.

V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyla pozorována kancerogenita.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

monohydrát laktózy

předbobtnalý škrob

sodná sůl karboxymethylškrobu

hydrofobní koloidní oxid křemičitý

magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Hypromelóza 2910

uhličitan vápenatý

makrogol 3350

triacylglyceroly se středním řetězcem

mastek

Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG 2,5 mg:

karmelóza

kyselina citronová

Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG 5 mg a 10 mg:

hlinitý lak chinolinové žlutí (E 104)

žlutý oxid železitý (E 172)

hlinitý lak brilantní modře FCF (E 133)

černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG 2,5 mg:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG 5 mg a 10 mg:

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC//Al nebo PVC/PVDC bílé//Al blistry.

Velikost balení:

Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG 2,5 mg: 30 nebo 90 potahovaných tablet.

Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG 5 mg: 15, 30 nebo 90 potahovaných tablet.

Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG 10 mg: 30 nebo 90 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG 2,5 mg: 58/086/22-C

Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG 5 mg: 58/087/22-C
Perindopril Arginine STADA Arzneimittel AG 10 mg: 58/088/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 3. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 4. 2024