

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Perindopril PMCS 4 mg tablety  
Perindopril PMCS 8 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Perindopril PMCS 4 mg tablety: jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg.

Perindopril PMCS 8 mg tablety: jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 8 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Perindopril PMCS 4 mg tablety: bílé bikonvexní tablety o průměru 8 mm s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Perindopril PMCS 8 mg tablety: bílé bikonvexní tablety o průměru 10 mm s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Hypertenze

Léčba hypertenze.

##### Srdeční selhání

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

Perindopril PMCS 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 4 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 mg a léčba má být zahájena pod lékařským dohledem.

Po jednom měsíci léčby může být dávka zvýšena na 8 mg jednou denně.

Po zahájení léčby perindopril-erbuminem 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 PMCS (viz bod 4.4).

U hypertoniků, u nichž vysazení diuretika není možné, má být léčba přípravkem Perindopril PMCS zahájena v dávce 2 mg. Mají být monitorovány renální funkce a hladiny draslíku v séru. Následné dávkování přípravku Perindopril PMCS má být přizpůsobeno míře poklesu krevního tlaku. Pokud je to nutné, může být znovu zahájena diuretická léčba.

U starších pacientů má být léčba zahájena dávkou 2 mg, která se může progresivně zvýšit na 4 mg po jednom měsíci, v případě nutnosti pak až na 8 mg, s ohledem na funkci ledvin (viz níže uvedená tabulka).

#### Symptomatické srdeční selhání

Doporučuje se, aby byla léčba přípravkem Perindopril PMCS, obvykle v kombinaci s kalium-nešetřícími diuretiky a/nebo digoxinem a/nebo betablokátozem, zahájena pod pečlivým lékařským dohledem v doporučené úvodní dávce 2 mg ráno. Tato dávka může být zvýšena přidáním 2 mg v nejméně 2týdenním intervalu na 4 mg jednou denně, pokud je tato dávka tolerována. Úprava dávkování má být založena na klinické odpovědi individuálního 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 užívající 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 hyponatrémie, pacienti s hypovolémií nebo pacienti, kteří užívali intenzivní diuretickou léčbu, mají být stabilizováni, pokud možno před zahájením léčby přípravkem Perindopril PMCS. Má být pečlivě sledován krevní tlak, renální funkce a sérová hladina draslíku, a to před a během léčby přípravkem Perindopril PMCS (viz bod 4.4).

#### Stabilní ischemická choroba srdeční

Léčba přípravkem Perindopril PMCS má být zahájena v dávce 4 mg jednou denně po dobu dvou týdnů, poté má být dávka zvýšena na 8 mg jednou denně s ohledem na funkci ledvin a pokud je dávka 4 mg dobře tolerována.

Starší pacienti mají užívat 2 mg jednou denně po dobu jednoho týdne, poté 4 mg jednou denně v dalším týdnu před zvýšením dávky na 8 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 skupiny pacientů

##### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

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

Tabulka 1: Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

Clearance kreatininu (ml/min)	Doporučená dávka
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg denně
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg denně
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg obden
Hemodialyzovaní pacienti* $Cl_{CR} < 15$	2 mg v den dialýzy

\* Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min. U hemodialyzovaných pacientů má být dávka podávána po dialýze.

### *Pacienti s poruchou funkce jater*

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

### *Pediatrické populace*

Bezpečnost a účinnost u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. 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 Perindopril PMCS 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 angioneurotického edému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE (viz bod 4.4);
- Dědičný nebo idiopatický angioneurotický edém;
- Současné užívání přípravku Perindopril PMCS s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (viz body 4.5 a 5.1);
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Perindopril-erbumin nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5);
- Mimosřadná 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);
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6).

## **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 perindopril-erbuminem, 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, průjmem nebo zvracením anebo u pacientů se závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz body 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 body 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 fyziologického roztoku. 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 přípravkem Perindopril PMCS 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 PMCS.

### Aortální a mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie

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

### Renální insuficience

V případě renální insuficience selhání (clearance kreatininu < 60 ml/min) má být počáteční dávkování perindopril-erbuminu 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 artérie nebo stenózou renální artérie soliterní 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 mají být vysazena a během prvních týdnů léčby přípravkem Perindopril PMCS má být monitorována funkce ledvin.

U některých hypertoniků bez zjevného existujícího renovaskulárního onemocnění se může rozvinout zvýšení urey v krvi a sérového kreatininu, obvykle mírné a přechodné, zvláště pokud byl Perindopril PMCS 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 PMCS.

### 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 přípravku Perindopril PMCS pacientům po nedávné transplantaci ledvin.

### Renovaskulární hypertenze

Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální artérie nebo stenózou 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 přípravku Perindopril PMCS byl vzácně pozorován angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.8). Může se projevit kdykoli během léčby. V takovém případě musí být Perindopril PMCS okamžitě vysazen a má 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, glottis nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžitě zahájení akutní léčby. Ta má zahrnovat podání adrenalinu 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 inhibitorem 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 nevolností 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 inhibitory ACE. Intestinální angioedém má být součástí diferenciální diagnostiky u pacientů, kteří užívají inhibitory ACE a mají bolesti břicha.

#### *Souběžné užívání sakubitrilu/valsartanu*

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindopril-erbuminu. Léčbu perindopril-erbuminem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

#### *Souběžné užívání racekadotrilu, inhibitorů mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) nebo gliptinů (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin)*

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptinů (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 racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptinů (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin).

#### Anafylaktická reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL)

U pacientů užívajících inhibitory ACE se během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL) pomocí sulfátu dextranu vzácně vyskytla život ohrožující anafylaktická 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.

#### Hepatální selhání

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/Anémie

Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie a anémie byly zaznamenány u pacientů užívajících inhibitory ACE. U pacientů s normální funkcí ledvin a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. Perindopril-erbumin 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-erbumin, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají 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-erbumin 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/anestézie

U pacientů podstupujících závažný chirurgický zákrok nebo během anestézie látkami vyvolávajícími hypotenzi může Perindopril PMCS 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.

### Sérové kalium

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalémii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo u pacientů užívajících doplňky stravy obsahující kalium (včetně náhražek soli), kalium šetřící diuretika, trimethoprim nebo kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotenzinu se ale hyperkalémie může objevit. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotenzinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).

### Diabetici

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

### Lithium

Kombinace lithia a perindopril-erbuminu 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, hyperkalemie 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 inhibiční systém renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje.

### Těhotenství

Léčba perindopril-erbuminem nemá být zahájena během těhotenství. Není-li pokračování léčby perindopril-erbuminem 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 perindopril-erbuminem musí být okamžitě zastavena a musí být zahájena vhodná alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

Přípravek Perindopril PMCS 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).

### ***Léky způsobující hyperkalemii:***

Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, soli draslíku, draslík šetřící diuretika, inhibitory ACE, antagonisté receptorů angiotenzinu II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim, kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol). Kombinace těchto léků zvyšuje riziko hyperkalemie (viz bod 4.4).

### ***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.

#### Sakubitril/valsartan

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4).

### ***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. Dvojitá blokáda (např. kombinace 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, doplňky stravy obsahující kalium, náhražky soli obsahující kalium, trimethoprim nebo kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol)

Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě ACE inhibitory objevit hyperkalémie. Kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Při podávání perindopril-erbuminu společně s dalšími látkami, které zvyšují sérové kalium, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Proto není kombinace perindopril-erbuminu s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

Použití spironolaktonu u srdečního selhání, viz níže.

### Lithium

Při současném podávání lithia s inhibitory ACE bylo zaznamenáno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a jeho toxicity. Použití perindopril-erbuminu 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 hypoglykémie. 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 přizpůsobujte antihypertenzní dávku, pokud je to nutné.

#### Kalium-nešetřící diuretika

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

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

*U diuretiky léčeného kongestivního srdečního selhání*, léčba inhibitorem ACE má 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 inhibitorem 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, 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 $\geq 3$ g/den

Při současném podávání inhibitorů ACE a nesteroidních protizánětlivých léků (např. kyseliny acetylsalicylové v protizánětlivém dávkovacím režimu, COX-2 inhibitorů a neselektivních NSAIDs) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. 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 má být zváženo monitorování renálních funkcí po zahájení současného podávání a periodicky poté.

#### Racekadotril:

O inhibitory ACE (např. perindopril) je známo, že způsobují angioedém. Toto riziko se může zvýšit při souběžném užívání s racekadotrilem (lék používaný k léčbě akutního průjmu).

#### Inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus):



Pacienti souběžně užívající terapii inhibitory mTOR mohou mít zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4).

#### ***Současná léčba, která vyžaduje určitou opatrnost:***

##### Antihypertenziva a vazodilatancia

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

##### Gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin):

Zvýšené riziko angioedému, kvůli snížené aktivitě dipeptidyl peptidázy IV (DPP-IV) způsobené gliptinem u pacientů léčených inhibitory ACE.

##### 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, nevolnost, zvracení a hypotenze) byly vzácně zaznamenány u pacientů léčených injekcemi zlata (natrium-aurothiomalát) a současně inhibitory ACE včetně perindopril-erbuminu.

##### Cyklosporin

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

##### Heparin

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

## **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 údaje o riziku teratogenity po podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nejsou konzistentní, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pokud není další léčba ACE inhibitory pro pacientku nezbytná, mají být všechny ženy, které plánují těhotenství, převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s lépe ověřenou bezpečností v těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.

Je totiž známo, že vystavení plodu ACE inhibitorům během druhého a třetího trimestru indukují 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 perindopril-erbuminem, doporučuje se ultrazvuková kontrola ledvin a lebky. Kojenci, jejichž matky v těhotenství užívaly ACE inhibitory, mají být důkladně sledováni kvůli možné hypotenzii (viz bod 4.3 a 4.4).

### Kojení

Podávání přípravku Perindopril PMCS během kojení se nedoporučuje, protože nejsou dostupné žádné údaje ohledně užívání přípravku Perindopril PMCS během kojení. Je vhodnější používat jinou léčbu,

kteřá má lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti.

#### Fertilita

Přípravek Perindopril PMCS nemá žádný vliv na reprodukční schopnost nebo fertilitu.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Perindopril PMCS 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 tohoto důvodu může být snížena schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil perindopril-erbuminu je stejný s bezpečnostním profilem inhibitorů ACE:

Nejčastější nežádoucí účinky hlášené z klinických studií a pozorované u perindopril-erbuminu jsou: závrať, bolest hlavy, parestézie, vertigo, zrakové poruchy, tinnitus, hypotenze, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, průjem, dysgeuzie, dyspepsie, nauzea, zvracení, svědění, vyrážka, svalové křeče a astenie.

#### Přehled nežádoucích účinků

Během klinických studií a/nebo postmarketingového užití perindopril-erbuminu byly pozorovány následující nežádoucí účinky, které jsou řazeny podle následující četnosti: 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).

#### Poruchy krve a lymfatického systému

*Méně časté:* eosinofilie\*

*Velmi vzácné:* agranulocytóza a pancytopenie, snížení hemoglobinu a hematokritu, leukopenie/neutropenie, hemolytická anémie u pacientů s vrozenou deficiencí G-6PDH (viz bod 4.4), trombocytopenie

#### Poruchy metabolismu a výživy

*Méně časté:* hypoglykémie\* (viz body 4.4 a 4.5), hyperkalemie\* reverzibilní při vysazení léčby (viz bod 4.4.), hyponatrémie\*

#### Psychiatrické poruchy

*Méně časté:* poruchy nálady, poruchy spánku

#### Poruchy nervového systému

*Časté:* bolest hlavy, závrať, vertigo, parestézie

*Méně časté:* somnolence\*, synkopa\*

*Velmi vzácné:* zmatenost

#### Poruchy oka

*Časté:* poruchy vidění

#### Poruchy ucha a labyrintu

*Časté:* tinnitus

#### Srdeční poruchy

*Méně časté:* palpitace\*, tachykardie\*

*Velmi vzácné:* arytmie, angina pectoris (viz bod 4.4), infarkt myokardu pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)

### Cévní poruchy

- Časté:* hypotenze (a účinky související s hypotenzí)  
*Méně časté:* vaskulitida\*  
*Velmi vzácné:* cévní mozková příhoda pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)  
*Není známo:* Raynaudův fenomén

### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

- Časté:* kašel, dyspnoe  
*Méně časté:* bronchospasmus  
*Velmi vzácné:* eosinofilní pneumonie, rinitida

### Gastrointestinální poruchy

- Časté:* nauzea, zvracení, bolesti břicha, poruchy chuti, dyspepsie, průjem, zácpa  
*Méně časté:* sucho v ústech  
*Velmi vzácné:* pankreatitida

### Poruchy jater a žlučových cest

- Velmi vzácné:* hepatitida cytolytická nebo cholestatická (viz bod 4.4)

### Poruchy kůže a podkožní tkáně

- Časté:* vyrážka, svědění  
*Méně časté:* angioedém tváře, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu, kopřivka (viz bod 4.4), fotosenzitivní reakce\*, pemfigoid\*, hyperhidróza  
*Vzácné:* zhoršení psoriázy  
*Velmi vzácné:* erythema multiforme

### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

- Časté:* svalové křeče  
*Méně časté:* artralgie\*, myalgie\*

### Poruchy ledvin a močových cest

- Méně časté:* renální insuficience  
*Velmi vzácné:* akutní renální selhání

### Poruchy reprodukčního systému a prsu

- Méně časté:* erektilní dysfunkce

### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

- Časté:* astenie  
*Méně časté:* bolest na hrudi\*, nevolnost\*, periferní edém\*, pyrexie\*

### Vyšetření

- Méně časté:* zvýšené hladiny urey v krvi\*, zvýšené hladiny kreatininu v krvi\*  
*Vzácné:* zvýšená hladiny bilirubinu v krvi, zvýšení jaterních enzymů

### Poranění, otravy a procedurální komplikace

- Méně časté:* pád\*

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

U jiných ACE inhibitorů byly hlášeny případy SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu). SIADH lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou ACE inhibitory, včetně perindopril-erbuminu.

### Klinická hodnocení

Během randomizačního období studie EUROPA byly shromážděny pouze závažné nežádoucí účinky. Závažné nežádoucí účinky mělo málo pacientů: 16 (0,3 %) pacientů ze 6 122 pacientů léčených perindopril-erbuminem a 12 (0,2 %) pacientů ze 6 107 pacientů léčených placebem. U pacientů léčených perindopril-erbuminem byla hypotenze pozorována u 6 pacientů, angioedém u 3 pacientů a náhlá srdeční zástava u 1 pacienta. Více pacientů léčených perindopril-erbuminem bylo vyřazeno z důvodu kašle, hypotenze nebo jiné nesnášenlivosti ve srovnání s pacienty léčenými placebem: 6,0 % (n = 366) u perindopril-erbuminu 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

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.

Doporučenou léčbou předávkování je intravenózní infúze fyziologického roztoku. 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-erbumin 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: ACE inhibitory, samotné, ATC kód: C09AA04.

### Mechanismus účinku

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

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### Hypertenze

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

Perindopril-erbumin 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-erbumin redukuje hypertrofii levé komory.

U člověka byly prokázány vazodilatační vlastnosti perindopril-erbuminu. Perindopril-erbumin zlepšuje elasticitu velkých artérií a snižuje poměr média/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

Perindopril-erbumin 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 ACE inhibitory nevedlo podání první dávky 2 mg perindopril-erbuminu 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, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná klinická studie v délce trvání 4 roky.

Bylo randomizováno dvanáct tisíc dvě stě osmnáct (12 218) pacientů starších 18 let na léčbu perindopril-erbuminem 8 mg (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 cíl zahrnující kardiovaskulární mortalitu, nefatální infarkt myokardu a/nebo srdeční zástavu s úspěšnou resuscitací. Léčba perindopril-erbuminem v dávce 8 mg jednou denně vedla k signifikantnímu absolutnímu snížení v primárním cíli 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 cíli ve srovnání s placebem.

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost perindopril-erbuminu 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 m<sup>2</sup> byl pacientům podáván perindopril-erbumin 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 tříměsíční 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 perindopril-erbuminu.

## 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 diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 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 k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární 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. Biologická dostupnost je 65 až 70 %.

Perindopril-erbumin je prolečivo. Zhruba 20 % celkového množství absorbovaného perindoprilu je konvertováno na perindoprilát, účinný metabolit. Kromě účinného perindoprilátu má perindopril pět dalších metabolitů, všechny jsou neúčinné. Plazmatický poločas perindoprilu je 1 hodina. Maximálních plazmatických koncentrací perindoprilátu se dosahuje za 3 až 4 hodiny.

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

### Distribuce

Distribuční objem je přibližně 0,2 l/kg u nenavázaného perindoprilátu. Vazba na proteiny je nízká (vazba perindoprilátu na angiotenzin konvertující enzym je méně než 30 %), ale závisí na koncentraci.

### Eliminace

Perindoprilát je eliminován močí a poločas nenavázané frakce je přibližně 3 až 5 hodin. Rozštěpení perindoprilátu navázaného na angiotenzin konvertující enzym vede k „efektivnímu“ eliminačnímu poločasu 25 hodin, vyústujícího po 4 dnech v rovnovážný stav.

Po opakovaném podání nebyla pozorována kumulace perindoprilu.

## **Zvláštní skupiny pacientů**

### *Starší pacienti*

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších pacientů a u pacientů se srdečním nebo renálním selháním.

### *Porucha funkce ledvin*

Úprava dávkování u renální insuficience je žádoucí v závislosti na stupni poškození (podle clearance kreatininu).

Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min.

### *Porucha funkce jater*

U pacientů s cirhózou je kinetika perindopril-erbuminu změněna: hepatální clearance původní molekuly je o polovinu snížena. Množství vytvořeného perindoprilátu však není sníženo, proto není nutná úprava dávkování (viz také body 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* a *in vivo* nebyla pozorována 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**

Mikrokrytalická celulóza

Lehký oxid hořečnatý

Sodná sůl kroskarmelosy

Mannitol

Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

OPA/Al/PVC//Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30 tablet (3×10 tablet)

60 tablet (6×10 tablet)

100 tablet (10×10 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**

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Perindopril PMCS 4 mg tablety: 58/096/09-C

Perindopril PMCS 8 mg tablety: 58/097/09-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 28. 1. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 25. 11. 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

20. 11. 2020