

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Pinbarix 8 mg Tablety**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 8 mg perindoprilum erbuminum, odpovídá 6,676 mg perindoprilum.

Obsahuje 58,385 mg monohydrátu laktózy na tabletu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

**Pinbarix 8 mg tablety:** bílé až téměř bílé podlouhlé tablety s vyraženým označením ‘P’ a ‘6’ po stranách půlicí rýhy na jedné straně a s půlicí rýhou na druhé straně.

Tableta může být dělena na dvě stejné poloviny.

### 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

Doporučuje se užívat perindopril jednou denně ráno před jídlem.

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

##### Hypertenze

Pinbarix tablety může být používán v monoterapii nebo v kombinaci s jinými třídami antihypertenziv.

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 hypertenzi) může dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku po úvodní dávce. U takových pacientů se doporučuje úvodní dávka 2 mg a léčba by měla být zahájena pod lékařským dohledem.

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

Po zahájení léčby perindopilem se může vyskytnout symptomatická hypotenze; s větší pravděpodobností se může vyskytnout u pacientů současně léčených diuretiky. Proto se doporučuje opatrnost, neboť tito pacienti mohou trpět deplecí objemu a/nebo solí.

Je-li to možné, diuretikum by mělo být vysazeno 2 až 3 dny před zahájením léčby perindopilem (viz bod 4.4).

U hypertoniků, u nichž vysazení diuretika není možné, by měla být léčba perindopilem zahájena v dávce 2 mg. Měly by být monitorovány renální funkce a hladiny draslíku v séru. Následné dávkování perindopilem by mělo být přizpůsobeno reakci krevního tlaku. Pokud je to nutné, může být znovu zahájena diuretická léčba.

U starších pacientů by měla 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 perindopilem, 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 2-týdenním intervalu na 4 mg jednou denně, pokud je tato dávka tolerována. Úprava dávkování by měla 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) by léčba měla být 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 léčbou, by měli být stabilizováni pokud možno před zahájením léčby perindopilem. Měl by být pečlivě sledován krevní tlak, renální funkce a sérová hladina draslíku, a to před a během léčby perindopilem (viz bod 4.4).

#### Stabilní ischemická choroba srdeční:

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

Starší pacienti by měli 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). Dávka by měla být zvýšena pouze pokud je předchozí nižší dávka dobře tolerována.

#### **Úprava dávkování u pacientů s poškozením funkce ledvin**

U pacientů s poškozením funkce ledvin by měla být dávka upravena podle clearance kreatininu, jak ukazuje následující tabulka 1:

**Tabulka 1: Úprava dávkování u pacientů s poškozením 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 by měla být dávka podávána po dialýze.	

### Úprava dávkování u pacientů s poškozením funkce jater

U pacientů s poškozením jater není nutná úprava dávkování (viz body 4.4 a 5.2)

### Použití u dětí

Účinnost a bezpečnost u dětí nebyla stanovena. Proto se použití u dětí nedoporučuje.

## 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na perindopril, jakoukoli pomocnou látku přípravku nebo na jiný inhibitor ACE;
- Anamnéza angioneurotického edému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE;
- Dědičný nebo idiopatický angioneurotický edém;
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

### Stabilní ischemická choroba srdeční:

Pokud dojde k epizodě nestabilní anginy pectoris (bez ohledu zdali je závažná nebo ne) během prvního měsíce léčby perindopilem, mělo by 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 klíčkových diuretik, nebo u pacientů s hyponatrémií nebo funkčním poškozením ledvin. U těchto pacientů se zvýšeným rizikem symptomatické hypotenze by měla 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 pokud je to nutné může být podána 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 perindoprilem 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 perindoprilu.

#### Aortální a mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako i jiné inhibitory ACE by měl být perindopril podáván s opatrností pacientům se stenózou mitrální chlopně a obstrukcí průtoku krve levou komorou, jako u aortální stenózy nebo hypertrofické kardiomyopatie.

#### Renální insuficience

V případě renálního selhání (clearance kreatininu < 60 ml/min) by mělo 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 artérie nebo stenózou renální artérie vedoucí k soliterní ledvině 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 by měla být léčba zahájena pod pečlivým lékařským dohledem, malými dávkami s opatrným zvyšováním dávek. Jelikož k výše uvedeným projevům může přispět léčba diuretiky, diuretika by měla být vysazena a během prvních týdnů léčby perindoprilem by měla 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 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 perindoprilu.

#### Hemodialyzovaní pacienti

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

#### Transplantace ledvin

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním perindoprilu pacientům po nedávné transplantaci ledvin.

#### Hypersenzitivita/angioneurotický edém

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu byl vzácně pozorován angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.8). Tento účinek se může objevit kdykoliv během léčby. V takovém případě musí být přípravek Pinbarix tablety okamžitě vysazen a mělo by být zahájeno vhodné monitorování, které by mělo pokračovat do úplného vymizení symptomů. Pokud byl otok omezen na obličej a rty, tento stav se obvykle upraví 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 by měla zahrnovat podání adrenalinu a/nebo zachování průchodnosti dýchacích cest. Pacient by měl zůstat pod pečlivým lékařským dohledem do úplného a trvalého vymizení symptomů.

Inhibitory ACE způsobují vyšší procento výskytu angioedému u černošské populace pacientů ve srovnání s jinými rasami.

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

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

U pacientů užívajících inhibitory ACE se během aferézy LDL (nízkodenzitních lipoproteinů) pomocí dextran-sulfátu vzácně vyskytly život ohrožující anafylaktoidní reakce. Těmto reakcím lze předjet zastavením 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, musí ukončit léčbu inhibitory ACE a zůstat pod vhodným lékařským dohledem (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

#### Neutropenie/Agranulocytóza/Trombocytopenie/Anémie

Neutropenie/Agranulocytóza/Trombocytopenie/Anémie byly zaznamenány u pacientů užívajících inhibitory ACE. U pacientů s normální funkcí ledvin a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. Perindopril by měl být používán s extrémní opatrností u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu allopurinolem 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.

Byl hlášen sporadický výskyt hemolitické anémie u pacientů s kongenitální G6-PD nedostatečností.

#### 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 hyperteniků.

### Kašel

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

### Operace/anestézie

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

### Hyperkalémie

Zvýšení hladiny draslíku v séru bylo pozorováno u některých pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu. Mezi pacienty s rizikem rozvoje hyperkalémie patří pacienti s renální insuficiencí, nekontrolovaným diabetem mellitem nebo pacienti užívající současně kalium-šetřící diuretika, doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík; nebo pacienti užívající jiné léky související se zvýšením draslíku v séru (např. heparin). Pokud je současně použití výše uvedených látek považováno za nutné, doporučuje se pravidelné monitorování draslíku v séru.

### 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).

### Kalium-šetřící diuretika, doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík

Kombinace perindoprilu a kalium-šetřících diuretik, doplňků draslíku nebo doplňků solí obsahujících draslík se obecně nedoporučuje (viz bod 4.5.)

### Těhotenství a kojení

Terapie ACE inhibitory by neměla být zahajována v průběhu těhotenství. Ledaže je pokračování léčby ACE inhibitory považováno za nezbytnou, pacientkám plánujícím těhotenství by měla být léčba změněna na alternativní antihypertenzivní léčbu, která má pevně stanovený bezpečnostní profil k užití v těhotenství. Pokud je stanoveno těhotenství, léčba ACE inhibitory by měla být okamžitě zastavena, a pokud je to vhodné, alternativní léčba by měla být zahájena. (Viz body 4.3 a 4.6).

### Laktóza

Pinbarix tablety obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, nedostatkem laktázy nebo malabsorbci glukózy-galaktózy by neměli tento přípravek užívat.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Diuretika

U pacientů užívajících diuretika, zvláště trpí-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.

### Kalium-šetřící diuretika, doplňky draslíku nebo doplňky obsahující soli draslíku

Ačkoli sérové hladiny draslíku obvykle zůstávají v normálním rozmezí, u některých pacientů léčených perindoprilem se může vyskytnout hyperkalémie. Kalium-šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Proto se kombinace perindoprilu s výše uvedenými léky nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je současné použití indikováno z důvodu prokázané hypokalémie, měly by být užívány s opatrností s častým monitorováním hladin draslíku v séru.

### Lithium

Při současném podávání lithia s inhibitory ACE bylo zaznamenáno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a jeho toxicity. Současné použití thiazidových diuretik může zvýšit riziko toxicity lithia a ještě zvýšit již zvýšené riziko toxicity lithia s inhibitory ACE. Použití perindoprilu s lithiem se nedoporučuje, ale pokud je taková kombinace nezbytná, je nutné pečlivé monitorování hladin lithia (viz bod 4.4)

### Nesteroidní antiflogistika (NSAID), včetně kyseliny acetylsalicylové $\geq 3$ g/day

Podávání nesteroidních antiflogistik může snížit antihypertenzní účinek inhibitorů ACE. Kromě toho mají NSAID a inhibitory ACE aditivní účinek na zvýšení draslíku v séru a mohou způsobit zhoršení renálních funkcí. Tyto účinky jsou obvykle reverzibilní. Vzácně se může vyskytnout akutní renální selhání, zvláště u pacientů se sníženou renální funkcí, např. starších či dehydratovaných pacientů.

### 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.

### Antidiabetika

Epidemiologické studie naznačily, že současné podávání inhibitorů ACE a antidiabetik (inzulín, perorální antidiabetika) může vyvolat zvýšení antihypertenzivního účinku s rizikem hypoglykémie. Tento fenomén se zdá být pravděpodobnější během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s renálním poškozením.

### Kyselina acetylsalicylová, trombolytika, betablokátory, nitráty

Perindopril může být užíván současně s kyselinou acetylsalicylovou (je-li použita jako trombolytikum), trombolytiky, betablokátory a/nebo nitráty.

### 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.

### Alkohol

Alkohol zesiluje hypotenzivní účinek ACE inhibitorů.

### Antacida

Antacida snižují biologickou dostupnost perindoprilu.

## **4.6 Těhotenství a kojení**

### Těhotenství

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

Epidemiologické důkazy s ohledem na riziko teratogenity následující po expozici ACE inhibitory během prvního trimestru těhotenství nebyly směrodatné; přesto malý vzestup rizika nemůže být vyloučen. Jestliže není pokračování v terapii ACE inhibitory považováno za nezbytné, u pacientek plánujících těhotenství by měla být léčba změněna na alternativní antihypertenzivní terapii, která má pevně stanovený bezpečnostní profil pro užívání během těhotenství. Pokud je těhotenství potvrzeno, terapie ACE inhibitory by měla být okamžitě zastavena a měla by být zahájena alternativní léčba. Je známo, že prodloužené vystavení plodu inhibitorům ACE během druhého a třetího trimestru indukují humánní fetotoxicitu (snížení renální funkce, oligohydramnion, retardace osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalémie). (viz 5.3).

Pokud by od druhého trimestru těhotenství došlo k léčbě perindoprilem, doporučuje se ultrazvuková kontrola ledvin a lebky.

Děti jejichž matky užívaly ACE inhibitory by měly být důkladně sledovány pro hypotenzi (viz také body 4.3 a 4.4).

### Kojení

Není známo, zda se perindopril vylučuje do mateřského mléka. Proto se perindopril nedoporučuje u kojících žen.

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

Při řízení vozidel či obsluze strojů je třeba mít na paměti, že se příležitostně mohou vyskytnout závratě nebo malátnost.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Během léčby perindoprilem byly pozorovány následující nežádoucí účinky, řazeny podle následující četnosti:

Velmi časté ( $> 1/10$ ), časté ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ), méně časté ( $>1/1000$ ,  $< 1/100$ ), vzácné ( $>1/10000$ ,  $<1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/100000$ ), neznámé (nemohou být vyhodnoceny z dostupných údajů).

Psychiatrické poruchy:

Méně časté: poruchy nálady nebo spánku.

Poruchy nervového systému:

Časté: bolest hlavy, závratě, vertigo, parestázie.

Velmi vzácné: zmatenost.

Ušní poruchy:

Časté: hučení v uších.

Oční poruchy:

Časté: poruchy vidění.

Srdeční poruchy:

Časté: hypotenze a účinky související s hypotenzí.

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

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Časté: kašel, dyspnoe.

Méně časté: bronchospasmus.

Velmi vzácné: eosinofilní pneumonie, rhinitis.

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 podkoží:

Časté: vyrážka, svědění.

Méně časté: angioedém tváře, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu, kopřivka (viz bod 4.4).

Velmi vzácné: erythema multiforme

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně:

Časté: svalové křeče.

Poruchy ledvin a močových cest:

Méně časté: renální insuficience.

Velmi vzácné: akutní renální selhání

Poruchy reprodukčního systému:

Méně časté: impotence.

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:

Časté: asténie.

Méně časté: pocení.

#### Poruchy krve a lymfatického systému:

Snížení hemoglobinu a hematokritu, trombocytopenie, leukopenie/neutropenie, a případy agranulocytózy nebo pancytopenie byly zaznamenány velmi vzácně. U pacientů s vrozenou nedostatečností G-6PDH byly zaznamenány velmi vzácné případy hemolytické anémie (viz bod 4.4).

#### Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde:

Může se vyskytnout zvýšení hladin urey v krvi a kreatininu v séru, stejně tak jako hyperkalémie, která může být reversibilní po zastavení léčby, zvláště u renální insuficience, vážného srdečního selhání a renovaskulární hypertenze. Zvýšení jaterních enzymů a hladin sérového bilirubinu bylo hlášeno ve výjimečných případech.

#### Klinická hodnocení:

Během randomizačního období studie EUROPA byly shromažďovány pouze závažné nežádoucí příhody. Závažné nežádoucí příhody mělo málo pacientů: 16 (0,3 %) pacientů ze 6 122 pacientů léčených perindoprilem a 12 (0,2 %) pacientů ze 6 107 pacientů léčených placebem. U pacientů léčených perindoprilem byla hypotenze pozorována u 6 pacientů, angioedém u 3 pacientů a náhlá srdeční zástava u 1 pacienta. Více pacientů léčených perindoprilem 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.

### **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 by měl 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 by měly být monitorovány životní funkce, sérové elektrolyty a koncentrace kreatininu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu  
ATC kód: C09A A04

Perindopril je inhibitorem enzymu, který konvertuje angiotenzin I na angiotenzin II (angiotenzin konvertující enzym - ACE). Konvertující enzym nebo 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.

### Hypertenze

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

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 tachyfylaxe.

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

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 nevedlo podání první dávky 2 mg perindoprilu 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 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 perindoprilem 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, hypolipidemií a betablokátorů.

Hlavním kritériem účinnosti byl kombinovaný cíl zahrnující kardiovaskulární mortalitu, nefatální infarkt myokardu a/nebo srdeční zástavu s úspěšnou resuscitací. Léčba perindoprilem 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.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je absorpce perindoprilu rychlá a maximálních koncentrací je dosaženo během 1 hodiny. Biologická dostupnost je 65 až 70 %.

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 perindoprilu na perindoprilát, tudíž biologickou dostupnost, proto by měl být perindopril užíván perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem.

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.

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.

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších lidí a u pacientů se srdečním nebo renálním selháním. Úprava dávkování u renální insuficience 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 také bod 4.2 a bod 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.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Pinbarix 8 mg tablety

Monohydrát laktózy

Mikrokrytalická celulóza (E460)

Magnesium-stearát (E470b)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

18 měsíců.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

1. Průhledný PVC/ALU blistr
2. Neprůhledný ALU/ALU blistr

Velikost balení: 30, 60 a 90 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. Držitel rozhodnutí o registraci**

Ranbaxy (UK) Limited, Londýn, Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

58/319/08-C

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

23.7.2008

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

23.7.2008