

PRÍLOHA I

ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÉ FORMY, SILY LIEKOV, SPÔSOB PODANIA, DRŽITELIA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH

Členský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Sila	Lieková forma	Spôsob podania
Rakúsko	Servier Austria GmbH	COVERSUM	2 mg	Tablety	Perorálne použitie
Rakúsko	Servier Austria GmbH	COVERSUM	4 mg	Tablety	Perorálne použitie
Belgicko	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorálne použitie
Belgicko	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorálne použitie
Dánsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorálne použitie
Dánsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorálne použitie
Fínsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorálne použitie
Fínsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorálne použitie
Francúzsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorálne použitie
Francúzsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorálne použitie
Nemecko	Les Laboratoires Servier	COVERSUM COR	2 mg	Tablety	Perorálne použitie
Nemecko	Les Laboratoires Servier	COVERSUM	4 mg	Tablety	Perorálne použitie
Grécko	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorálne použitie
Grécko	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorálne použitie
Island	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorálne použitie
Island	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorálne použitie

Členský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Vymyslený názov	Sila	Lieková forma	Spôsob podania
Írsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorálne použitie
Írsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorálne použitie
Taliansko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorálne použitie
Luxemburgsko	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorálne použitie
Luxemburgsko	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorálne použitie
Holandsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorálne použitie
Holandsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorálne použitie
Nórsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorálne použitie
Nórsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorálne použitie
Portugalsko	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorálne použitie
Portugalsko	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorálne použitie
Španielsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorálne použitie
Švédsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorálne použitie
Švédsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorálne použitie
Veľká Británia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorálne použitie
Veľká Británia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorálne použitie

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV V SÚHRNE
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU PREDLOŽENÝCH AGENTÚROU EMEA**

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA COVERSylU A S NÍM SPOJENÝCH NÁZVOV (pozri prílohu I)

Coversyl a s ním spojené názvy obsahujú perindopril, známy silný inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE-I), sú na trhu vo Francúzsku pod názvom Coversyl 2 a 4 mg od roku 1998 a v celej Európskej únii a v 10 ďalších krajinách po celom svete, vrátane USA a Japonska. Perindopril je v súčasnosti indikovaný na liečbu *hypertenzie a symptomatického srdcového zlyhania*.

Podkladové informácie o zmene v registrácii typu II postupom vzájomného uznávania (MRP)

V prvej dokumentácii, ktorá bola predložená k žiadosti o zmenu v registrácii typu II postupom vzájomného uznávania (FR/H/246/01-02/001), žiadateľ žiadal o túto indikáciu:

„Stabilná ischemická choroba srdca: zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod u pacientov so stabilnou ischemickou chorobou srdca“.

Táto formulácia bola uvedená na základe významného zníženia relatívneho rizika (RRR) o 20 % (95% CI [9,4; 28,6] $p = 0,0003$) u primárneho kombinovaného výsledného ukazovateľa kardiovaskulárnej mortality – nefatálneho infarktu myokardu (IM), alebo srdcovej zástavy s úspešnou resuscitáciou, ktorý bol zistený v štúdiu EUROPA. Priaznivý účinok perindoprilu bol pozorovaný u všetkých jednotlivých zložiek primárneho kombinovaného výsledného ukazovateľa, aj keď zníženie rizika dosiahlo štatistickú významnosť iba u „nefatálneho IM“.

V záverečnej hodnotiacej správe (zo 14. 2. 2005) bola indikácia navrhnutá referenčným členským štátom (RMS) obmedzená na „**zníženie rizika recidívy IM u pacientov s anamnézou IM**“, pretože sa pokladalo za preukázané, že zníženie rizika bolo zistené iba u zložky „nefatálneho IM“ primárneho výsledného ukazovateľa a že účinok perindoprilu bol jednoznačne preukázaný iba u pacientov s prekonaným IM. Žiadateľ následne 23. 2. 2005 zaslal stanovisko všetkým členským štátom, v ktorom uvádza, že indikácia navrhnutá referenčným členským štátom nie je prijateľná a že by mala byť schválená širšia indikácia, ktorá bude brať do úvahy populáciu v štúdiu, a to takto:

„Stabilná ischemická choroba srdca: zníženie rizika srdcových príhod u pacientov s anamnézou infarktu myokardu a/alebo revaskularizácie“.

Túto indikáciu podporilo niekoľko zúčastnených členských štátov (CMS). V závere postupu vzájomného uznávania vznikla nezhoda medzi CMS ohľadne formulácie indikácie, v ktorej by sa primerane odrážali údaje zo štúdie EUROPA. Holandsko oznámilo 17. 3. 2005 výboru CHMP oficiálny návrh na arbitrážne konanie. Výbor CHMP prijal v apríli 2005 tento zoznam otázok:

- 1.- Žiadateľ zdôvodní navrhovanú indikáciu na základe výsledkov štúdie EUROPA a významných publikácií o ostatných ACE-I z hľadiska príslušných pacientov a cieľov liečby. Žiadateľ sa sústreďí najmä na pacientov s anamnézou revaskularizácie, avšak bez prekonaného IM, keďže táto populácia je heterogénna z hľadiska závažnosti lézií, revaskularizačnej techniky a súbežnej liečby. Výsledky u takejto populácie sú menej presvedčivé a je potrebná ďalšia diferenciácia rizika skôr ako bude táto populácia pacientov zaradená do znenia indikácie.
- 2.- Druhý problém sa týka otázky, či je možné rozšíriť priaznivé účinky okrem zníženia rizika IM i o zníženie rizika srdcových príhod. Bola zaznamenaná zhoda u rôznych zložiek primárneho výsledného ukazovateľa, aj keď významnosť sa dosiahla iba u prevencie IM. Významný účinok bol pozorovaný u výskytu srdcového zlyhania. Tieto zistenia vyžadujú ďalšiu diskusiu.

Vyhodnotenie klinickej účinnosti

Skúmaná indikácia vychádza z výsledkov štúdie EUROPA. Táto klinická štúdia bola navrhnutá s cieľom vyhodnotiť schopnosť perindoprilu znížiť riziko kombinovaného výsledného ukazovateľa kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho akútneho IM a srdcovej zástavy s úspešnou resuscitáciou u pacientov so stabilnou ischemickou chorobou srdca bez preukázaného srdcového zlyhania. Výsledky štúdie preukázali, že liečba perindoprilom 1x denne viedla k významnému absolútnemu zníženiu primárneho výsledného ukazovateľa. Tento prínos bol štatisticky významný pre jednu zložku kombinovaného výsledného ukazovateľa, a to pre nefatálny IM. U ostatných dvoch zložiek sa pozoroval štatisticky nevýznamný priaznivý trend.

Keďže sa predpokladalo, že podskupina pacientov s anamnézou revaskularizácie, avšak bez anamnézy IM bude heterogénna z hľadiska závažnosti lézií, revaskularizačnej techniky a súbežnej liečby, žiadateľ bol požiadaný o rozbor tohto problému, aby mohlo byť zdôvodnené pridanie tejto špecifickej skupiny pacientov do navrhovanej indikácie.

Spoločnosť poskytla údaje, ktoré preukázali, že táto populácia nie je až tak heterogénna, ale je celkom podobná celej populácii zaradenej do štúdie EUROPA, prinajmenšom z hľadiska revaskularizačných technik a súbežnej liečby. Vyššie percento pacientov, u ktorých bolo zistené zúženie jednej alebo viacerých hlavných artérií minimálne o 70 % (82,4 % oproti 60,5 %) odrážalo závažnejšie koronárne lézie v skupine pacientov s anamnézou revaskularizácie a bez prekonaného IM.

Žiadateľ bol tiež požiadaný, aby zdôvodnil indikáciu vychádzajúcu z výsledkov významných publikácií o ostatných ACE-I z hľadiska príslušných pacientov a cieľov liečby. Sú známe obtiaže pri porovnávaní rôznych klinických štúdií, keďže sa jedná o rôzne populácie a boli použité rôzne výsledné ukazovatele. Napriek tomu sa žiadateľ pokúsil rozobrať výsledky dvoch štúdií (PEACE a HOPE), do ktorých boli zaradení pacienti so stabilnou ICHS a normálnou ejekčnou frakciou. Výsledky štúdií HOPE a PEACE zrejme podporujú priaznivý efekt perindoprilu pozorovaný v štúdii EUROPA u pacientov so stredným až vysokým rizikom srdcových príhod pozorovaný v štúdii EUROPA. Pacienti s anamnézou revaskularizácie by mali byť zaradení do týchto skupín.

Žiadateľ bol tiež požiadaný o zdôvodnenie priaznivého účinku perindoprilu nad rámec zníženia výskytu IM. Aj keď sa u dvoch z troch zložiek zloženého výsledného ukazovateľa nepreukázal štatisticky významný prínos vzhľadom na ich menší výskyt, bola pozorovaná pozitívna tendencia v prospech perindoprilu. Pozorovala sa tiež zhoda u sekundárnych parametrov a preukázal sa dokonca významný účinok na výskyt srdcového zlyhania u celkovej populácie.

Výbor CHMP je presvedčený, že chýbanie štatisticky významného rozdielu u dvoch z troch zložiek zloženého výsledného ukazovateľa v štúdii EUROPA nie je dôvodom obmedzenia indikácie na jednu zložku, a to vzhľadom na pozorovaný pozitívny a celkom zhodný trend u týchto dvoch zložiek. Keďže zhoda sa pozorovala aj u sekundárnych parametrov, je rozumné rozšíriť indikáciu zo „zníženia rizika IM“ na „zníženie rizika srdcových príhod“, čo je termín, ktorý zahrnuje pacientov s anamnézou IM a/alebo revaskularizácie. Toto znenie by bolo v súlade s obecným prístupom výboru CHMP vzhľadom na výrobky, ktoré používajú zložené výsledné ukazovatele na vyhodnotenie účinnosti.

So zreteľom na vyššie uvedené skutočnosti, výbor CHMP dospel k záveru, že navrhovaná indikácia pre Coversyl „*Stabilná ischemická choroba srdca: zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod u pacientov s anamnézou infarktu myokardu a/alebo revaskularizácie*“ je dostatočne podporená poskytnutými informáciami.

Celkové závery o pomere prínosu a rizika

Výbor CHMP na svojom zasadaní, ktoré sa konalo 25. – 28. júla 2005 zvažil údaje o účinnosti, ktoré predniesli držitelia rozhodnutia o registrácii a dospel k záveru, že sa preukázalo, že Coversyl a s ním spojené názvy sú účinné *na zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod u pacientov so stabilnou ischemickou chorobou srdca a/alebo revaskularizácie*.

Výbor CHMP odporučil zmenu registrácie typu II, ktorá spočíva v rozšírení indikácie.

DÔVODY NA ZMENU A DOPLNENIE SÚHRNU CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Keďže,

- výbor CHMP zvážil návrh podaný podľa článku 6.12 nariadenia Komisie (ES) č. 1084/2004 ohľadne Coversylu a s ním spojených názvov (pozri prílohu I),
- držiteľ rozhodnutia o registrácii zaradil text navrhnutý výborom CHMP do SPC:

- navrhuje sa pridať do článku 4.1 nasledujúcu indikáciu
„Stabilná ischemická choroba srdca: zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod u pacientov anamnézou infarktu myokardu a/alebo revaskularizácie“

- Dávkovanie sa v článku 4.2 aktualizuje takto:

Stabilná ischemická choroba srdca:

Liečba COVERSILOM sa začne dávkou 4 mg 1x denne po dobu 2 týždňov a potom sa dávka zvýši na 8 mg 1x denne v závislosti na funkcii obličiek a za predpokladu, že dávka 4 mg sa dobre znáša.

Starší pacienti by mali dostávať 2 mg 1x denne po dobu 1 týždňa a potom 4 mg denne ďalší týždeň, skôr ako sa zvýši dávka až na 8 mg 1x denne v závislosti na funkcii obličiek (pozri tabuľku 1 „Úprava dávkovania u zhoršenia funkcie obličiek“). Dávka s zvýši iba ak sa predchádzajúca nižšia dávka dobre znáša.

- Do článku 4.4 bolo zaradené toto upozornenie“

Stabilná ischemická choroba srdca:

Ak dôjde počas prvého mesiaca liečby perindoprilom k epizóde nestabilnej anginy pectoris (významnej alebo nevýznamnej), treba pred pokračovaním liečby starostlivo zhodnotiť pomer jej prínosu a rizika.

- Do článku 4.8 bol vložený tento popis pozorovaných nežiaducich účinkov:

Klinické štúdie:

Počas randomizovaného obdobia štúdie EUROPA boli zhromažďované iba závažné nežiaduce účinky. Závažné nežiaduce účinky sa vyskytli iba u niekoľkých pacientov: u 16 (0,3 %) z 6122 pacientov liečených perindoprilom a 12 (0,2 %) z 6107 pacientov liečených placebom. U pacientov liečených perindoprilom bola u 6 pozorovaná hypotenzia, angioedém u 3 pacientov a náhla srdcová zástava u 1 pacienta. Viac pacientov odstúpilo zo štúdie pre kašeľ, hypotenziu alebo iné prejavy neznášanlivosti perindoprilu (6,0 %, n = 366) než ako to bolo u placeba (2,1 %, n = 129).

- Článok 5.1 bol aktualizovaný uvedením výsledkov štúdie EUROPA:

Pacienti so stabilnou ischemickou chorobou srdca:

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

Spolu 12 218 pacientov starších ako 18 rokov bolo randomizovaných k liečbe perindoprilom 8 mg (n = 6110) alebo placebom (n = 6108).

Populácia pacientov v štúdiu mala preukázanú ischemickú chorobu srdca bez klinických príznakov srdcového zlyhania. Spolu 90 % pacientov prekonalo infarkt myokardu a/alebo sa podrobili koronárnej revaskularizácii. Väčšina pacientov dostávala hodnotený liek navyše k bežnej liečbe, vrátane inhibítorov trombocytov, hypolipidemík a beta- blokátorov.

Hlavným kritériom účinnosti bol zložený ukazovateľ kardiovaskulárnej mortality, nefatálneho infarktu myokardu a/alebo srdcová zástava s úspešnou resuscitáciou. Liečba perindoprilom 8 mg 1x denne viedla k významnému absolútnemu poklesu primárneho výsledného ukazovateľa o 1,9 % (relatívne zníženie rizika o 20 %, 95% CI [9,4; 28,6] - p < 0,001).

U pacientov s anamnézou infarktu myokardu a/alebo revaskularizácie došlo v porovnaní s placebom k absolútnemu zníženiu primárneho výsledného ukazovateľa o 2,2 %, čo odpovedá RRR o 22,4 % (95% CI [12,0; 31,6] – p < 0,001).

- neboli zistené žiadne neočakávané bezpečnostné nálezy súvisiace s rozšírením indikácie.
- na základe týchto skutočností výbor CHMP považuje pomer prínosu a rizika u vyššie uvedeného rozšírenia indikácie za priaznivú.

Výbor CHMP odporučil schváliť zmenu rozhodnutia o registrácii, ktorá je v prílohe III uvedená v súhrne charakteristických vlastností lieku pre Coversyl a s ním spojené názvy (pozri prílohu I).

PRÍLOHA III
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

<COVERSYL a pridružené názvy (Pozri Prílohu I)>, <sila>, tablety

<[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]>

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

<COVERSYL a pridružené názvy> 2 mg:

2 mg perindopril terc-butylamínová soľ, zodpovedá 1,669 mg perindoprilu

Každá tableta obsahuje:

2 mg perindopril terc-butylamínovej soli, zodpovedá 1,669 mg perindoprilu

<[Má byť vyplnené národne]>

Pomocné látky, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety.

<[Má byť vyplnené národne]>

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia:

Liečba hypertenzie.

Srdcové zlyhanie:

Liečba symptomatického srdcového zlyhania.

Stabilná ischemická choroba srdca:

Zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod u pacientov s anamnézou infarktu myokardu a/alebo revaskularizácie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Odporúča sa užívať <COVERSYL a pridružené názvy> raz denne ráno pred jedlom.

Dávka sa má určiť individuálne podľa profilu pacienta (pozri časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“) a odpovede krvného tlaku.

Hypertenzia:

<COVERSYL a pridružené názvy> sa môže používať v monoterapii alebo v kombinácii s inými skupinami antihypertenzív.

Odporúčaná začiatková dávka je 4 mg podávaná raz denne ráno.

U pacientov so silno aktivovaným renín-angiotenzín-aldosterónovým systémom (obzvlášť s renovaskulárnou hypertenziou, depléciou solí a/alebo objemu, srdcovou dekompenzáciou alebo ťažkou hypertenziou) môže dôjsť po začiatkovej dávke k nadmernému poklesu krvného tlaku.

U takýchto pacientov je odporúčaná začiatková dávka 2 mg a iniciácia liečby sa má uskutočniť pod lekárskej dohľadom.

Dávka môže byť zvýšená na 8 mg raz denne po jednom mesiaci liečby.

Po iniciácii liečby liekom <COVERSYL a pridružené názvy> sa môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia; toto je pravdepodobnejšie u pacientov súbežne liečených diuretikami. Odporúča sa preto opatrnosť, keďže títo pacienti môžu mať depléciu objemu a/alebo solí.

Ak je to možné, diuretikum sa má vysadiť 2 až 3 dni pred začatím liečby liekom <COVERSYL a pridružené názvy> (pozri časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

U hypertenzných pacientov, u ktorých nie je možné diuretikum vysadiť, sa má liečba liekom <COVERSYL a pridružené názvy> začínať dávkou 2 mg. Má sa monitorovať funkcia obličiek a hladina draslíka v sére. Ďalšie dávkovanie lieku <COVERSYL a pridružené názvy> sa má upraviť podľa odpovede krvného tlaku. Ak je to potrebné, môže sa znovu začať s diuretickou liečbou.

U starších pacientov sa má liečba začínať dávkou 2 mg, ktorá môže byť postupne zvýšená na 4 mg po jednom mesiaci, ak je to potrebné, potom až na 8 mg v závislosti od funkcie obličiek (pozri tabuľku nižšie).

Symptomatické srdcové zlyhanie:

Odporúča sa, aby sa liečba liekom <COVERSYL a pridružené názvy>, zvyčajne v kombinácii s draslík nešetriacim diuretikom a/alebo digoxínom a/alebo beta-blokátorom, začala pod starostlivým lekárskeym dohľadom odporúčanou začiatočnou dávkou 2 mg, užitou ráno. Táto dávka môže byť zvýšená pridaním 2 mg najmenej v dvojtyždňovom intervale na 4 mg raz denne, ak je táto dávka tolerovaná. Úprava dávky má byť založená na klinickej odpovedi jednotlivého pacienta.

U pacientov s ťažkým srdcovým zlyhaním a u ďalších pacientov považovaných za vysokorizikových (pacienti s poškodenou funkciou obličiek a s tendenciou k vzniku elektrolytovej nerovnováhy, pacienti súčasne užíajúci liečbu diuretikami a/alebo vazodilatačnými látkami), sa má liečba začínať pod starostlivým dohľadom (pozri časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

Pacienti s vysokým rizikom symptomatickej hypotenzie, napr. pacienti s depléciou solí s alebo bez hyponatriémie, pacienti s hypovolémiou alebo pacienti, ktorí užívali intenzívnu diuretickú liečbu, majú byť stabilizovaní pokiaľ možno ešte pred začatím liečby liekom <COVERSYL a pridružené názvy>. Musí sa dôsledne monitorovať krvný tlak, funkcia obličiek a hladina draslíka v sére, a to pred aj počas liečby liekom <COVERSYL a pridružené názvy> (pozri časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

Stabilná ischemická choroba srdca:

Liečba liekom <COVERSYL a pridružené názvy> sa má začínať dávkou 4 mg raz denne po dobu dvoch týždňov, potom sa táto dávka môže zvýšiť na 8 mg raz denne, v závislosti od funkcie obličiek a za predpokladu, že je dávka 4 mg dobre tolerovaná.

Starší pacienti majú užívať 2 mg raz denne po dobu jedného týždňa, potom 4 mg raz denne v ďalšom týždni, pred zvýšením dávky až na 8 mg raz denne, v závislosti od funkcie obličiek (pozri Tabuľka 1 “Úprava dávkovania pri renálnom poškodení”). Dávka sa má zvýšiť, len ak je predchádzajúca nižšia dávka dobre tolerovaná.

Úprava dávkovania pri renálnom poškodení:

U pacientov s renálnym poškodením má byť dávkovanie založené na hodnotách klírensu kreatinínu, ako je uvedené v tabuľke 1 nižšie:

Tabuľka 1: úprava dávkovania pri renálnom poškodení

klírens kreatinínu (ml/min)	odporúčaná dávka
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg denne
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg denne
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg obdeň
hemodialyzovaní pacienti *	
$Cl_{CR} < 15$	2 mg v deň dialýzy

* Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min. U hemodialyzovaných pacientov sa má dávka užívať po dialýze.

Úprava dávkovania pri hepatálnom poškodení:

U pacientov s hepatálnym poškodením nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časti 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“ a 5.2 „Farmakokinetické vlastnosti“).

Použitie v pediatrii:

Účinnosť a bezpečnosť použitia u detí nebola stanovená. Preto sa použitie u detí neodporúča.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na perindopril, na niektorú z pomocných látok, alebo na akýkoľvek iný ACE inhibítor;
- Anamnéza angioedému v súvislosti s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítorom;
- Hereditárny alebo idiopatický angioedém;
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri 4.6 „Gravidita a laktácia“).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Stabilná ischemická choroba srdca:

Ak sa počas prvého mesiaca liečby perindoprilom vyskytne príhoda nestabilnej anginy pectoris (závažná alebo nezávažná), má sa pred ďalším pokračovaním v liečbe vykonať starostlivé prehodnotenie pomeru benefit/riziko.

Hypotenzia:

ACE inhibítory môžu spôsobiť pokles krvného tlaku. Symptomatická hypotenzia je zriedkavá u hypertenzných pacientov bez komplikácií a s väčšou pravdepodobnosťou sa môže vyskytnúť u pacientov so zníženým objemom, napr. pri diuretickej liečbe, obmedzení príjmu soli potravou, dialýze, hnačke alebo vracaní, alebo u pacientov, ktorí majú závažnú renín-dependentnú hypertenziu (pozri časti 4.5 „Liekové a iné interakcie“ a 4.8 „Nežiaduce účinky“). U pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhaním s pridruženou renálnou insuficienciou alebo bez nej, bola pozorovaná symptomatická hypotenzia. Tá sa s najväčšou pravdepodobnosťou môže vyskytnúť u pacientov s ťažšími stupňami srdcového zlyhania, čo sa odráža v použití vysokých dávok slučkových diuretík, hyponatriémii alebo funkčnom renálnom poškodení. U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie sa má začiatok liečby a úprava dávky starostlivo monitorovať (pozri 4.2 „Dávkovanie a spôsob podávania“ a 4.8 „Nežiaduce účinky“). Podobné opatrenia sa vzťahujú na pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by výrazný pokles krvného tlaku mohol viesť k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode. Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy ležmo, ak je to potrebné, má dostať intravenózne infúziu fyziologického roztoku. Prechodná hypotenzná odpoveď nie je kontraindikáciou pre podávanie ďalších dávok, ktoré je možno podať zvyčajne bez ťažkostí, keď sa krvný tlak zvýši po zväčšení objemu.

U niektorých pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním, ktorí majú normálny alebo nízky krvný tlak, môže dôjsť pri liečbe liekom <COVERSYL a pridružené názvy> k ďalšiemu zníženiu celkového krvného tlaku. Takýto účinok sa očakáva a zvyčajne nie je dôvodom na ukončenie liečby. Ak sa hypotenzia stane symptomatickou, môže byť potrebné zníženie dávky, alebo vysadenie lieku <COVERSYL a pridružené názvy>.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia:

Rovnako ako iné ACE inhibítory, <COVERSYL a pridružené názvy> sa má podávať s opatnosťou pacientom so stenózou mitrálnej chlopne a obštrukciou výtokového traktu ľavej komory, ako je aortálna stenóza alebo hypertrofická kardiomyopatia.

Renálne poškodenie:

V prípadoch renálneho poškodenia (klírens kreatinínu < 60 ml/min) sa musí začiatkové dávkovanie perindoprilu upraviť podľa pacientovho klírensu kreatinínu (pozri 4.2 „Dávkovanie a spôsob podávania“) a potom podľa odpovede pacienta na liečbu. U týchto pacientov je rutinné monitorovanie draslíka a kreatinínu súčasťou bežnej lekárskej praxe (pozri 4.8 „Nežiaduce účinky“).

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

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárnej obličky, ktorí boli liečení ACE inhibítormi, bolo pozorované zvýšenie urey v krvi a kreatinínu v sére, zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby. Toto je zvlášť pravdepodobné u pacientov s renálnou insuficienciou. Ak je prítomná aj renovaskulárna hypertenzia, je tu zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálneho zlyhania. U týchto pacientov sa musí liečba začínať pod prísny lekársky dohľadom s nízkymi dávkami a s opatrnou titráciou dávky. Pretože liečba diuretikami môže byť prispievajúcim faktorom vyššie uvedených prejavov, majú sa vysadiť a počas prvých týždňov liečby liekom <COVERSYL a pridružené názvy> sa má monitorovať funkcia obličiek.

U niektorých hypertenzných pacientov bez zjavného už existujúceho renovaskulárneho ochorenia došlo k zvýšeniu urey v krvi a kreatinínu v sére, zvyčajne miernemu a prechodnému, a to najmä ak bol <COVERSYL a pridružené názvy> podávaný súbežne s diuretikom. S väčšou pravdepodobnosťou sa toto vyskytuje u pacientov s už existujúcim renálnym poškodením. Môže byť potrebné zníženie dávky a/alebo vysadenie diuretika a/alebo lieku <COVERSYL a pridružené názvy>.

Hemodialyzovaní pacienti:

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

Transplantácia obličiek:

S podávaním lieku <COVERSYL a pridružené názvy> pacientom po nedávnej transplantácii obličiek nie sú žiadne skúsenosti.

Precitlivenosť/angioedém:

U pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane lieku <COVERSYL a pridružené názvy> bol zriedkavo zaznamenaný angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtanu (pozri 4.8 „Nežiaduce účinky“). Tento sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch sa musí liek <COVERSYL a pridružené názvy> okamžite vysadiť a má sa začať primerané monitorovanie a pokračovať v ňom až do úplného vymiznutia symptómov. V prípadoch, kde sa opuch obmedzil na oblasť tváre a pier, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, hoci antihistaminiká boli pri zmierňovaní symptómov užitočné.

Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť fatálny. Pokiaľ je zasiahnutý jazyk, hlasivky, alebo hrtan, čo môže spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest, musí sa okamžite poskytnúť akútna liečba. Tá môže zahŕňať podanie adrenalínu a/alebo udržiavanie priechodnosti dýchacích ciest pacienta. Pacient má byť pod starostlivým lekársym dohľadom do úplného a trvalého vymiznutia symptómov.

Inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu spôsobujú vyšší výskyt angioedému u černošských pacientov, než u pacientov inej rasy.

Pacienti s anamnézou angioedému nesúvisiaceho s liečbou ACE inhibítormi môžu mať zvýšené riziko angioedému pri užívaní ACE inhibítorov (pozri 4.3 „Kontraindikácie“).

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

U pacientov užívajúcich ACE inhibítory počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) so síranom dextránu sa zriedkavo vyskytli život ohrozujúce anafylaktické reakcie. Týmto reakciám sa predišlo dočasným vysadením liečby ACE inhibítormi pred každou aferézou.

Anafylaktické reakcie počas desenzibilizácie:

U pacientov užívajúcich ACE inhibítory počas desenzibilizačnej liečby (napr. jedom blanokrídlavcov) sa vyskytli anafylaktické reakcie. U týchto pacientov sa týmto reakciám predišlo dočasným vysadením ACE inhibítorov, ale pri náhodnej opätovnej expozícii sa tieto objavili znova.

Hepatálne zlyhanie:

Užívanie ACE inhibítorov bolo zriedkavo spojené so vznikom syndrómu, ktorý začína cholestatickou žltáčkou a progreduje do fulminantnej hepatálnej nekrózy a (niekedy) úmrtia. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Pacienti užívajúci ACE inhibítory, u ktorých sa rozvinie žltáčka, alebo

výrazné zvýšenie hepatálnych enzýmov, musia ukončiť užívanie ACE inhibítora a musia zostať pod náležitým lekárskeym dohľadom (4.8 „Nežiaduce účinky“).

Neutropénia/Agranulocytóza/Trombocytopénia/Anémia:

U pacientov užívajúcich ACE inhibítory bola zaznamenaná neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia a anémia. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a bez ďalších komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Perindopril sa má používať s najvyššou opatnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, s imunosupresívnou liečbou, s liečbou alopurinolom alebo prokaínamidom, alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak má pacient už existujúce poškodenie funkcie obličiek. U niektorých pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v niekoľkých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa perindopril používa u takýchto pacientov, odporúča sa pravidelné monitorovanie počtu leukocytov a pacienti majú byť poučení, aby oznámili akýkoľvek náznak infekcie.

Rasa:

ACE inhibítory spôsobujú angioedém vo vyššej miere u černošských pacientov, než u pacientov inej rasy. Podobne ako iné ACE inhibítory, aj perindopril môže byť menej účinný v znižovaní krvného tlaku v černošskej populácii, než u iných rás, možno kvôli vyššej prevalencii stavov s nízkou hladinou renínu v hypertenznej černošskej populácii.

Kašeľ:

Pri používaní ACE inhibítorov bol zaznamenaný kašeľ. Tento kašeľ je neproduktívny, pretrvávajúci a ustupuje po ukončení liečby. Kašeľ vyvolaný ACE inhibítorom má byť považovaný za súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa.

Operácia/Anestézia:

U pacientov, ktorí podstupujú závažný chirurgický zákrok, alebo počas anestézie látkami vyvolávajúcimi hypotenziu, môže <COVERSYL a pridružené názvy> blokovat' tvorbu angiotenzínu II sekundárne po kompenzačnom uvoľnení renínu. Liečba sa má vysadiť jeden deň pred zákrokom. Ak sa vyskytne hypotenzia, a je považovaná za dôsledok tohto mechanizmu, môže byť upravená zvýšením cirkulujúceho objemu.

Hyperkaliémia:

Zvýšenie hladiny draslíka v sére bolo pozorované u niektorých pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane perindoprilu. Pacienti s rizikom rozvoja hyperkaliémie zahŕňajú pacientov s renálnou insuficienciou, nekontrolovaným diabetes mellitus, alebo pacientov súbežne užívajúcich draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo soľné náhrady s obsahom draslíka; alebo pacientov užívajúcich iné lieky spojené so zvyšovaním draslíka v sére (napr. heparín). Ak sa súbežné použitie vyššie uvedených látok považuje za potrebné, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Diabetickí pacienti:

U diabetických pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom musí byť počas prvého mesiaca liečby ACE inhibítorom starostlivo monitorovaná glykémia (pozri 4.5 Liekové a iné interakcie, Antidiabetiká).

Lítium:

Kombinácia lítia a perindoprilu sa vo všeobecnosti neodporúča (pozri 4.5 Liekové a iné interakcie).

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

Kombinácia perindoprilu a draslík šetriacich diuretík, doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka sa vo všeobecnosti neodporúča (pozri 4.5 Liekové a iné interakcie).

Gravidita a laktácia:

(Pozri časť 4.3 Kontraindikácie a časť 4.6 Gravidita a laktácia).

4.5 Liekové a iné interakcie

Diuretiká:

U pacientov užívajúcich diuretiká a najmä u tých, ktorí trpia depléciou objemu a/alebo soli, môže dôjsť po začatí liečby ACE inhibítormi k nadmernému zníženiu krvného tlaku. Možnosť vzniku hypotenzných účinkov môže byť znížená vysadením diuretika, zvýšením objemu alebo príjmom soli pred začatím liečby nízkymi a postupne sa zvyšujúcimi dávkami perindoprilu.

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

Aj keď hladina draslíka v sére zvyčajne ostáva v normálnom rozmedzí, u niektorých pacientov liečených perindoprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnky draslíka alebo soľné náhrady s obsahom draslíka môžu viesť k významnému zvýšeniu hladiny draslíka v sére. Preto sa kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liekmi neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je ich súbežné použitie indikované z dôvodu potvrdenej hypokaliémie, majú byť používané s opatrnosťou a pri častom monitorovaní hladín draslíka v sére.

Lítium:

Počas súbežného podávania lítia s ACE inhibítormi boli zaznamenané reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Súbežné použitie tiazidových diuretik môže zvýšiť riziko toxicity lítia a ešte viac zosilniť už ACE inhibítormi zvýšené riziko toxicity lítia. Použitie perindoprilu spolu s litiom sa neodporúča, ale ak sa potvrdí, že je táto kombinácia nevyhnutná, majú sa starostlivo monitorovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).

Nesteroidové antiflogistiká (NSA) vrátane acylpyrínu ≥ 3 g/deň:

Podávanie nesteroidových antiflogistik môže znížiť antihypertenzný účinok ACE inhibítorov. Okrem toho majú NSA a ACE inhibítory aditívny účinok na zvýšenie hladiny draslíka v sére a môžu spôsobiť zhoršenie renálnych funkcií. Tieto účinky sú zvyčajne reverzibilné. Zriedkavo sa môže vyskytnúť akútne renálne zlyhanie, obzvlášť u pacientov so zníženou renálnou funkciou, ako sú starší alebo dehydratovaní pacienti.

Antihypertenzíva a vazodilatanciá:

Súbežné použitie týchto liekov môže zvýšiť hypotenzný účinok perindoprilu.

Súbežné použitie s nitroglycerínom a ďalšími nitrátmi alebo inými vazodilatanciami môže viesť k ďalšiemu zníženiu krvného tlaku.

Antidiabetiká:

Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné podávanie ACE inhibítorov a antidiabetík (inzulíny, perorálne hypoglykemizujúce látky) môže zosilniť účinok znižujúci hladinu glukózy v krvi s rizikom vzniku hypoglykémie. Tento účinok sa zdá byť pravdepodobnejší počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s renálnym poškodením.

Kyselina acetylsalicylová, trombolitiká, beta-blokátory, nitráty:

Perindopril sa môže používať súbežne s kyselinou acetylsalicylovou (ak sa používa ako trombolitikum), trombolitikami, beta-blokátormi a/alebo nitrátmi.

Tricyklické antidepresíva/Antipsychotiká/Anestetiká:

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

Sympatomimetiká:

Sympatomimetiká môžu znížiť antihypertenzný účinok ACE inhibítorov.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita:

<COVERSYL a pridružené názvy> sa nemá používať v prvom trimestri gravidity.

Ak je gravidita plánovaná alebo potvrdená, musí sa prejsť čo najskôr na alternatívnu liečbu. Kontrolované štúdie s ACE inhibítormi u ľudí neboli uskutočnené, ale v obmedzenom počte prípadov expozície v prvom trimestri sa neprejavili žiadne malformácie zodpovedajúce humánnej fetotoxicite, ako je popísané nižšie.

Perindopril je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikovaný.

Je známe, že dlhodobjšie vystavenie plodu ACE inhibítorom v druhom a treťom trimestri vyvoláva humánnu fetotoxicitu (zníženú funkciu obličiek, oligohydramnion, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenziu, hyperkaliémiu). (pozri 5.3 „Predklinické údaje o bezpečnosti“)

Ak by došlo k expozícii perindoprilom od druhého trimestra gravidity, odporúča sa vykonať ultrazvukovú kontrolu funkcie obličiek a lebky.

Laktácia:

Nie je známe, či sa perindopril vylučuje do materského mlieka. Preto sa použitie lieku <COVERSYL a pridružené názvy> u dojčiacich žien neodporúča.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri vedení vozidiel a obsluhu strojov sa má brať do úvahy, že príležitostne sa môžu vyskytnúť závraty alebo malátnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Počas liečby perindoprilom boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky a boli zoradené podľa nasledujúcej frekvencie:

veľmi časté (>1/10); časté (>1/100, <1/10); menej časté (>1/1 000, <1/100); zriedkavé (>1/10 000, <1/1 000); veľmi zriedkavé (<1/10 000), zahŕňajúce jednotlivé hlásenia.

Psychické poruchy:

Menej časté: poruchy nálady alebo spánku

Poruchy nervového systému:

Časté: bolesti hlavy, závraty, vertigo, parestézia

Veľmi zriedkavé: zmätenosť

Ochorenia oka:

Časté: porucha videnia

Poruchy ucha a vnútorného ucha:

Časté: hučanie v ušiach

Srdcovo-cievne poruchy :

Časté: hypotenzia a účinky súvisiace s hypotenziou

Veľmi zriedkavé: arytmia, angina pectoris, infarkt myokardu a cievna mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárne v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Časté: kašeľ, dýchavičnosť

Menej časté: bronchospazmus

Veľmi zriedkavé: eozinofilná pneumónia, rinitída

Gastrointestinálne poruchy:

Časté: nauzea, vracanie, abdominálna bolesť, porucha chuti, dyspepsia, hnačka, zápcha

Menej časté: sucho v ústach

Veľmi zriedkavé: pankreatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Veľmi zriedkavé: cytolytická alebo cholestatická hepatitída (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní)

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Časté: vyrážka, pruritus

Menej časté: angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana, žihľavka (pozri 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

Veľmi zriedkavé: multiformný erytém

Poruchy kostrového svalstva, spojivových tkanív a kostí:

Časté: svalové kŕče

Poruchy obličiek a močových ciest:

Menej časté: renálna insuficiencia

Veľmi zriedkavé: akútne renálne zlyhanie

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

Menej časté: impotencia

Celkové poruchy:

Časté: asténia

Menej časté: potenie

Poruchy krvi a lymfatického systému:

Zníženie hemoglobínu a hematokritu, trombocytopenia, leukopénia/neutropénia a prípady agranulocytózy alebo pancytopenie boli zaznamenané veľmi zriedkavo. U pacientov s vrodenou nedostatočnosťou G-6PDH boli zaznamenané veľmi zriedkavé prípady hemolytickej anémie (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

Vyšetrenia:

Môžu sa vyskytnúť zvýšené hladiny urey v krvi a kreatinínu v plazme a hyperkaliémia, ktoré sú reverzibilné pri vysadení liečby, obzvlášť u pacientov s renálnou insuficienciou, závažným srdcovým zlyhaním a renovaskulárnou hypertenziou. Zriedkavo bolo zaznamenané zvýšenie pečenejých enzýmov a sérového bilirubínu.

Klinické štúdie:

Počas randomizácie v štúdiu EUROPA boli zaznamenané len závažné nežiaduce účinky. Nízky počet pacientov mal závažné nežiaduce účinky: 16 (0,3%) zo 6122 pacientov užívajúcich perindopril a 12 (0,2%) zo 6107 pacientov užívajúcich placebo. U pacientov liečených perindoprilom bola hypotenzia pozorovaná u 6 pacientov, angioedém u 3 pacientov a náhle zastavenie srdca u 1 pacienta. Viac pacientov prestalo užívať perindopril oproti placebo pre kašeľ, hypotenziu alebo inú nežnášanosť, 6,0% (n=366) versus 2,1% (n=129).

4.9 Predávkovanie

O predávkovaní u ľudí sú k dispozícii len obmedzené údaje. Medzi symptómy súvisiace s predávkovaním ACE inhibítormi môžu patriť hypotenzia, obehový šok, poruchy elektrolytov, zlyhanie obličiek, hyperventilácia, tachykardia, palpitácie, bradykardia, závraty, anxióza a kašeľ. Odporúčanou liečbou pri predávkovaní je intravenózna infúzia fyziologického roztoku. Ak dôjde k hypotenzii, pacient sa má uložiť do protišokovej polohy. Ak je k dispozícii, môže byť zvažovaná liečba infúziou angiotenzínu II a/alebo katecholamínmi intravenózne. Perindopril sa dá zo systémového krvného obehu odstrániť hemodialýzou (pozri 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, Hemodialyzovaní pacienti). Kardiostimulačná liečba je indikovaná pri bradykardii rezistentnej na liečbu. Nepretržite musia byť monitorované životne dôležité funkcie, sérové elektrolyty a koncentrácie kreatinínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

ATC skupina: C09AA04.

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

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

Hypertenzia:

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

Perindopril znižuje periférnu cievnu rezistenciu, čo vedie k zníženiu krvného tlaku. Následkom toho sa zvyšuje periférny prietok krvi bez účinku na srdcovú frekvenciu.

Prietok krvi obličkami sa spravidla zvyšuje, kým rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) sa zvyčajne nemení.

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

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

Ukončenie liečby nevedie k rebound fenoménu.

Perindopril redukuje hypertrofiu ľavej komory.

U človeka boli preukázané vazodilatačné vlastnosti perindoprilu. Perindopril zlepšuje elasticitu veľkých artérií a znižuje pomer média/lúmen malých artérií.

Prídavná liečba tiazidovým diuretikom vytvorí synergiu aditívneho typu. Kombinácia ACE inhibítora a tiazidu tiež znižuje riziko hypokaliémie vyvolanej liečbou diuretikami.

Srdcové zlyhanie:

<COVERSYL a pridružené názvy> znižuje prácu srdca znížením preloadu a afterloadu.

Štúdie u pacientov so srdcovým zlyhaním preukázali:

- zníženie plniacich tlakov ľavej a pravej komory,
- zníženie celkovej periférnej cievnej rezistencie,
- zvýšenie srdcového výdaja a zlepšenie srdcového indexu.

V porovnávajúcich štúdiách nevedlo prvé podanie dávky 2 mg lieku <COVERSYL a pridružené názvy> pacientom s miernym až stredne závažným srdcovým zlyhaním k žiadnemu signifikantnému zníženiu krvného tlaku v porovnaní s placebom.

Pacienti so stabilnou ischemickou chorobou srdca:

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

Dvanásťtisícdeväťstoosem (12 218) pacientov starších ako 18 rokov bolo randomizovaných na perindopril 8 mg (n=6110) alebo placebo (n=6108).

Populácia v štúdiu mala preukázanú ischemickú chorobu srdca bez výskytu klinických príznakov srdcového zlyhania. Celkovo 90% pacientov malo predchádzajúci infarkt myokardu a/alebo predchádzajúcu koronárnu revaskularizáciu. Väčšina pacientov dostávala skúšaný liek navyše ku konvenčnej liečbe vrátane antiagregancií, hypolipidémik a beta-blokátorov.

Hlavné kritérium účinnosti bol kombinovaný cieľ zahŕňajúci kardiovaskulárnu mortalitu, nefatálny infarkt myokardu a/alebo zastavenie srdca s úspešnou resuscitáciou. Liečba perindoprilom 8 mg raz denne viedla k signifikantnej absolútnej redukcii primárneho koncového ukazovateľa o 1,9% (redukcia relatívneho rizika o 20 %, 95% IS [9,4; 28,6] - $p<0,001$).

U pacientov s anamnézou infarktu myokardu a/alebo revaskularizácie bola pozorovaná absolútna redukcia primárneho koncového ukazovateľa o 2,2%, čo zodpovedá RRR o 22,4% (95% IS [12,0; 31,6] - $p<0,001$) v porovnaní s placebom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom podaní je absorpcia perindoprilu rýchla a maximálna koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 hodiny. Biologická dostupnosť je 65 až 70 %.

Asi 20 % celkového množstva absorbovaného perindoprilu sa konvertuje na perindoprilát, aktívny metabolit. Okrem aktívneho perindoprilátu má perindopril päť ďalších metabolitov, všetky sú neaktívne. Plazmatický polčas perindoprilu je 1 hodina. Maximálna plazmatická koncentrácia perindoprilátu sa dosiahne v priebehu 3 až 4 hodín.

Keďže príjem potravy znižuje konverziu perindoprilu na perindoprilát, teda biologickú dostupnosť, <COVERSYL a pridružené názvy> sa má užívať perorálne v jednej dennej dávke ráno pred jedlom. Distribučný objem nenaviazaného perindoprilátu je približne 0,2 l/kg. Väzba na bielkoviny je nízka (väzba perindoprilátu na angiotenzín-konvertujúci enzým je menej než 30 %), avšak závisí od koncentrácie.

Perindoprilát sa eliminuje močom a polčas nenaviazanej frakcie je približne 3 až 5 hodín. Disociácia perindoprilátu naviazaného na angiotenzín-konvertujúci enzým vedie k „efektívnemu“ eliminačnému polčasu 25 hodín, vyúsťujúceho po 4 dňoch do rovnovážneho stavu.

Po opakovanom podaní nebola pozorovaná kumulácia perindoprilu.

Eliminácia perindoprilátu je znížená u starších osôb, a takisto u pacientov so srdcovým alebo renálnym zlyhaním. Úprava dávkovania pri renálnej insuficiencii sa vyžaduje v závislosti od stupňa poškodenia (klírens kreatinínu).

Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

Kinetika perindoprilu je modifikovaná u pacientov s cirhózou: hepatálny klírens pôvodnej molekuly je znížený o polovicu. Množstvo vytvoreného perindoprilátu však nie je znížené, a preto nie je potrebná úprava dávkovania (pozri tiež časti 4.2 „Dávkovanie a spôsob podávania“ a 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Mutagenita nebola pozorovaná v *in vitro* alebo *in vivo* štúdiách.

Reprodukčné toxikologické štúdie (na potkanoch, myšiach, králikoch a opiciach) nepreukázali žiadne znaky embryotoxicity alebo teratogenity. Avšak pri inhibítoroch angiotenzín-konvertujúceho enzýmu ako skupiny, sa ukázalo, že vyvolávajú nežiaduce účinky na neskorý vývoj plodu, čo vedie k úmrtiu plodu a vrodeným vadám u hlodavcov a králikov: boli pozorované renálne lézie a zvýšenie peri- a postnatálnej mortality.

V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach nebola pozorovaná karcinogenita.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

<[Má byť vyplnené národne]>

6.2 Inkompatibility

<[Má byť vyplnené národne]>

6.3 Čas použiteľnosti

<[Má byť vyplnené národne]>

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

<[Má byť vyplnené národne]>

6.5 Druh obalu a obsah balenia

<[Má byť vyplnené národne]>

6.6 Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom <a likvidáciu>

<[Má byť vyplnené národne]>

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

<[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]>

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLO>

<[Má byť vyplnené národne]>

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

<[Má byť vyplnené národne]>

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

1. NÁZOV LIEKU

<COVERSYL a pridružené názvy (Pozri Prílohu I)>, <sila>, tablety

<[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]>

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

<COVERSYL a pridružené názvy> 4 mg:

4 mg perindopril terc-butylamínová soľ, zodpovedá 3,338 mg perindoprilu

Každá tableta obsahuje:

4 mg perindopril terc-butylamínovej soli, zodpovedá 3,338 mg perindoprilu

<[Má byť vyplnené národne]>

Pomocné látky, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tablety.

<[Má byť vyplnené národne]>

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia:

Liečba hypertenzie.

Srdcové zlyhanie:

Liečba symptomatického srdcového zlyhania.

Stabilná ischemická choroba srdca:

Zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod u pacientov s anamnézou infarktu myokardu a/alebo revaskularizácie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Odporúča sa užívať <COVERSYL a pridružené názvy> raz denne ráno pred jedlom.

Dávka sa má určiť individuálne podľa profilu pacienta (pozri časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“) a odpovede krvného tlaku.

Hypertenzia:

<COVERSYL a pridružené názvy> sa môže používať v monoterapii alebo v kombinácii s inými skupinami antihypertenzív.

Odporúčaná začiatková dávka je 4 mg podávaná raz denne ráno.

U pacientov so silno aktivovaným renín-angiotenzín-aldosterónovým systémom (obzvlášť s renovaskulárnou hypertenziou, depléciou solí a/alebo objemu, srdcovou dekompenzáciou alebo ťažkou hypertenziou) môže dôjsť po začiatkovej dávke k nadmernému poklesu krvného tlaku.

U takýchto pacientov je odporúčaná začiatková dávka 2 mg a iniciácia liečby sa má uskutočniť pod lekárskej dohľadom.

Dávka môže byť zvýšená na 8 mg raz denne po jednom mesiaci liečby.

Po iniciácii liečby liekom <COVERSYL a pridružené názvy> sa môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia; toto je pravdepodobnejšie u pacientov súbežne liečených diuretikami. Odporúča sa preto opatrnosť, keďže títo pacienti môžu mať depléciu objemu a/alebo solí.

Ak je to možné, diuretikum sa má vysadiť 2 až 3 dni pred začatím liečby liekom <COVERSYL a pridružené názvy> (pozri časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

U hypertenzných pacientov, u ktorých nie je možné diuretikum vysadiť, sa má liečba liekom <COVERSYL a pridružené názvy> začínať dávkou 2 mg. Má sa monitorovať funkcia obličiek a hladina draslíka v sére. Ďalšie dávkovanie lieku <COVERSYL a pridružené názvy> sa má upraviť podľa odpovede krvného tlaku. Ak je to potrebné, môže sa znovu začať s diuretickou liečbou.

U starších pacientov sa má liečba začínať dávkou 2 mg, ktorá môže byť postupne zvýšená na 4 mg po jednom mesiaci, ak je to potrebné, potom až na 8 mg v závislosti od funkcie obličiek (pozri tabuľku nižšie).

Symptomatické srdcové zlyhanie:

Odporúča sa, aby sa liečba liekom <COVERSYL a pridružené názvy>, zvyčajne v kombinácii s draslík nešetriacim diuretikom a/alebo digoxínom a/alebo beta-blokátorom, začala pod starostlivým lekárskym dohľadom odporúčanou začiatočnou dávkou 2 mg, užitou ráno. Táto dávka môže byť zvýšená pridaním 2 mg najmenej v dvojtýždňovom intervale na 4 mg raz denne, ak je táto dávka tolerovaná. Úprava dávky má byť založená na klinickej odpovedi jednotlivého pacienta.

U pacientov s ťažkým srdcovým zlyhaním a u ďalších pacientov považovaných za vysokorizikových (pacienti s poškodenou funkciou obličiek a s tendenciou k vzniku elektrolytovej nerovnováhy, pacienti súčasne užíajúci liečbu diuretikami a/alebo vazodilatačnými látkami), sa má liečba začínať pod starostlivým dohľadom (pozri časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

Pacienti s vysokým rizikom symptomatickej hypotenzie, napr. pacienti s depléciou solí a alebo bez hyponatriémie, pacienti s hypovolémiou alebo pacienti, ktorí užívali intenzívnu diuretickú liečbu, majú byť stabilizovaní pokiaľ možno ešte pred začatím liečby liekom <COVERSYL a pridružené názvy>. Musí sa dôsledne monitorovať krvný tlak, funkcia obličiek a hladina draslíka v sére, a to pred aj počas liečby liekom <COVERSYL a pridružené názvy> (pozri časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

Stabilná ischemická choroba srdca:

Liečba liekom <COVERSYL a pridružené názvy> sa má začínať dávkou 4 mg raz denne po dobu dvoch týždňov, potom sa táto dávka môže zvýšiť na 8 mg raz denne, v závislosti od funkcie obličiek a za predpokladu, že je dávka 4 mg dobre tolerovaná.

Starší pacienti majú užívať 2 mg raz denne po dobu jedného týždňa, potom 4 mg raz denne v ďalšom týždni, pred zvýšením dávky až na 8 mg raz denne, v závislosti od funkcie obličiek (pozri Tabuľka 1 „Úprava dávkovania pri renálnom poškodení“). Dávka sa má zvýšiť, len ak je predchádzajúca nižšia dávka dobre tolerovaná.

Úprava dávkovania pri renálnom poškodení:

U pacientov s renálnym poškodením má byť dávkovanie založené na hodnotách klírensu kreatinínu, ako je uvedené v tabuľke 1 nižšie:

Tabuľka 1: úprava dávkovania pri renálnom poškodení

klírens kreatinínu (ml/min)	odporúčaná dávka
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg denne
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg denne
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg obdeň
hemodialyzovaní pacienti *	
$Cl_{CR} < 15$	2 mg v deň dialýzy

* Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min. U hemodialyzovaných pacientov sa má dávka užívať po dialýze.

Úprava dávkovania pri hepatálnom poškodení:

U pacientov s hepatálnym poškodením nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časti 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“ a 5.2 „Farmakokinetické vlastnosti“).

Použitie v pediatrii:

Účinnosť a bezpečnosť použitia u detí nebola stanovená. Preto sa použitie u detí neodporúča.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na perindopril, na niektorú z pomocných látok, alebo na akýkoľvek iný ACE inhibítor;
- Anamnéza angioedému v súvislosti s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítorom;
- Hereditárny alebo idiopatický angioedém;
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri 4.6 „Gravidita a laktácia“).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Stabilná ischemická choroba srdca:

Ak sa počas prvého mesiaca liečby perindoprilom vyskytne príhoda nestabilnej anginy pectoris (závažná alebo nezávažná), má sa pred ďalším pokračovaním v liečbe vykonať starostlivé prehodnotenie pomeru benefit/riziko.

Hypotenzia:

ACE inhibítory môžu spôsobiť pokles krvného tlaku. Symptomatická hypotenzia je zriedkavá u hypertenzných pacientov bez komplikácií a s väčšou pravdepodobnosťou sa môže vyskytnúť u pacientov so zníženým objemom, napr. pri diuretickej liečbe, obmedzení príjmu soli potravou, dialýze, hnačke alebo vracaní, alebo u pacientov, ktorí majú závažnú renín-dependentnú hypertenziu (pozri časti 4.5 „Liekové a iné interakcie“ a 4.8 „Nežiaduce účinky“). U pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhaním s pridruženou renálnou insuficienciou alebo bez nej, bola pozorovaná symptomatická hypotenzia. Tá sa s najväčšou pravdepodobnosťou môže vyskytnúť u pacientov s ťažšími stupňami srdcového zlyhania, čo sa odráža v použití vysokých dávok slučkových diuretik, hyponatriémii alebo funkčnom renálnom poškodení. U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie sa má začiatok liečby a úprava dávky starostlivo monitorovať (pozri 4.2 „Dávkovanie a spôsob podávania“ a 4.8 „Nežiaduce účinky“). Podobné opatrenia sa vzťahujú na pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by výrazný pokles krvného tlaku mohol viesť k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode. Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy ležmo, ak je to potrebné, má dostať intravenózne infúziu fyziologického roztoku. Prechodná hypotenzná odpoveď nie je kontraindikáciou pre podávanie ďalších dávok, ktoré je možno podať zvyčajne bez ťažkostí, keď sa krvný tlak zvýši po zväčšení objemu.

U niektorých pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním, ktorí majú normálny alebo nízky krvný tlak, môže dôjsť pri liečbe liekom <COVERSYL a pridružené názvy> k ďalšiemu zníženiu celkového krvného tlaku. Takýto účinok sa očakáva a zvyčajne nie je dôvodom na ukončenie liečby. Ak sa hypotenzia stane symptomatickou, môže byť potrebné zníženie dávky, alebo vysadenie lieku <COVERSYL a pridružené názvy>.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia:

Rovnako ako iné ACE inhibítory, <COVERSYL a pridružené názvy> sa má podávať s opatnosťou pacientom so stenózou mitrálnej chlopne a obštrukciou výtokového traktu ľavej komory, ako je aortálna stenóza alebo hypertrofická kardiomyopatia.

Renálne poškodenie:

V prípadoch renálneho poškodenia (klírens kreatinínu < 60 ml/min) sa musí začiatkové dávkovanie perindoprilu upraviť podľa pacientovho klírensu kreatinínu (pozri 4.2 „Dávkovanie a spôsob podávania“) a potom podľa odpovede pacienta na liečbu. U týchto pacientov je rutinné monitorovanie draslíka a kreatinínu súčasťou bežnej lekárskej praxe (pozri 4.8 „Nežiaduce účinky“).

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

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárnej obličky, ktorí boli liečení ACE inhibítormi, bolo pozorované zvýšenie urey v krvi a kreatinínu v sére, zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby. Toto je zvlášť pravdepodobné u pacientov s renálnou

insuficienciou. Ak je prítomná aj renovaskulárna hypertenzia, je tu zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálneho zlyhania. U týchto pacientov sa musí liečba začínať pod prísny lekársky dohľad s nízkymi dávkami a s opatrnou titráciou dávky. Pretože liečba diuretikami môže byť prispievajúcim faktorom vyššie uvedených prejavov, majú sa vysadiť a počas prvých týždňov liečby liekom <COVERSYL a pridružené názvy> sa má monitorovať funkcia obličiek.

U niektorých hypertenzných pacientov bez zjavného už existujúceho renovaskulárneho ochorenia došlo k zvýšeniu urey v krvi a kreatinínu v sére, zvyčajne miernemu a prechodnému, a to najmä ak bol <COVERSYL a pridružené názvy> podávaný súbežne s diuretikom. S väčšou pravdepodobnosťou sa toto vyskytuje u pacientov s už existujúcim renálnym poškodením. Môže byť potrebné zníženie dávky a/alebo vysadenie diuretika a/alebo lieku <COVERSYL a pridružené názvy>.

Hemodialyzovaní pacienti:

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

Transplantácia obličiek:

S podávaním lieku <COVERSYL a pridružené názvy> pacientom po nedávnej transplantácii obličiek nie sú žiadne skúsenosti.

Precitlivenosť/angioedém:

U pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane lieku <COVERSYL a pridružené názvy> bol zriedkavo zaznamenaný angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtanu (pozri 4.8 „Nežiaduce účinky“). Tento sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch sa musí liek <COVERSYL a pridružené názvy> okamžite vysadiť a má sa začať primerané monitorovanie a pokračovať v ňom až do úplného vymiznutia symptómov. V prípadoch, kde sa opuch obmedzil na oblasť tváre a pier, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, hoci antihistaminiká boli pri zmierňovaní symptómov užitočné.

Angioedém spojený s edémom hrtanu môže byť fatálny. Pokiaľ je zasiahnutý jazyk, hlasivky, alebo hrtan, čo môže spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest, musí sa okamžite poskytnúť akútna liečba. Tá môže zahŕňať podanie adrenalínu a/alebo udržiavanie priechodnosti dýchacích ciest pacienta. Pacient má byť pod starostlivým lekársym dohľadom do úplného a trvalého vymiznutia symptómov.

Inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu spôsobujú vyšší výskyt angioedému u černošských pacientov, než u pacientov inej rasy.

Pacienti s anamnézou angioedému nesúvisiaceho s liečbou ACE inhibítormi môžu mať zvýšené riziko angioedému pri užívaní ACE inhibítorov (pozri 4.3 „Kontraindikácie“).

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

U pacientov užívajúcich ACE inhibítory počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) so síranom dextránu sa zriedkavo vyskytli život ohrozujúce anafylaktické reakcie. Týmto reakciám sa predišlo dočasným vysadením liečby ACE inhibítormi pred každou aferézou.

Anafylaktické reakcie počas desenzibilizácie:

U pacientov užívajúcich ACE inhibítory počas desenzibilizačnej liečby (napr. jedom blanokrídlavcov) sa vyskytli anafylaktické reakcie. U týchto pacientov sa týmto reakciám predišlo dočasným vysadením ACE inhibítorov, ale pri náhodnej opätovnej expozícii sa tieto objavili znova.

Hepatické zlyhanie:

Užívanie ACE inhibítorov bolo zriedkavo spojené so vznikom syndrómu, ktorý začína cholestatickou žltáčkou a progreduje do fulminantnej hepatickej nekrózy a (niekedy) úmrtia. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Pacienti užívajúci ACE inhibítory, u ktorých sa rozvinie žltáčka, alebo výrazné zvýšenie hepatických enzýmov, musia ukončiť užívanie ACE inhibítora a musia zostať pod náležitým lekársym dohľadom (4.8 „Nežiaduce účinky“).

Neutropénia/Agranulocytóza/Trombocytopenia/Anémia:

U pacientov užívajúcich ACE inhibítory bola zaznamenaná neutropénia/agranulocytóza, trombocytopenia a anémia. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a bez ďalších komplikujúcich

faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Perindopril sa má používať s najvyššou opatrnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, s imunosupresívnou liečbou, s liečbou alopurinolom alebo prokaínamidom, alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak má pacient už existujúce poškodenie funkcie obličiek. U niektorých pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v niekoľkých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa perindopril používa u takýchto pacientov, odporúča sa pravidelné monitorovanie počtu leukocytov a pacienti majú byť poučení, aby oznámili akýkoľvek náznak infekcie.

Rasa:

ACE inhibítory spôsobujú angioedém vo vyššej miere u černošských pacientov, než u pacientov inej rasy. Podobne ako iné ACE inhibítory, aj perindopril môže byť menej účinný v znižovaní krvného tlaku v černošskej populácii, než u iných rás, možno kvôli vyššej prevalencii stavov s nízkou hladinou renínu v hypertenznej černošskej populácii.

Kašeľ:

Pri používaní ACE inhibítorov bol zaznamenaný kašeľ. Tento kašeľ je neproduktívny, pretrvávajúci a ustupuje po ukončení liečby. Kašeľ vyvolaný ACE inhibítorom má byť považovaný za súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa.

Operácia/Anestézia:

U pacientov, ktorí podstupujú závažný chirurgický zákrok, alebo počas anestézie látkami vyvolávajúcimi hypotenziu, môže <COVERSYL a pridružené názvy> blokať tvorbu angiotenzínu II sekundárne po kompenzačnom uvoľnení renínu. Liečba sa má vysadiť jeden deň pred zákrokom. Ak sa vyskytne hypotenzia, a je považovaná za dôsledok tohto mechanizmu, môže byť upravená zvýšením cirkulujúceho objemu.

Hyperkaliémia:

Zvýšenie hladiny draslíka v sére bolo pozorované u niektorých pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane perindoprilu. Pacienti s rizikom rozvoja hyperkaliémie zahŕňajú pacientov s renálnou insuficienciou, nekontrolovaným diabetes mellitus, alebo pacientov súbežne užívajúcich draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo soľné náhrady s obsahom draslíka; alebo pacientov užívajúcich iné lieky spojené so zvyšovaním draslíka v sére (napr. heparín). Ak sa súbežné použitie vyššie uvedených látok považuje za potrebné, odporúča sa pravidelné monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Diabetickí pacienti:

U diabetických pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom musí byť počas prvého mesiaca liečby ACE inhibítorom starostlivo monitorovaná glykémia (pozri 4.5 Liekové a iné interakcie, Antidiabetiká).

Lítium:

Kombinácia lítia a perindoprilu sa vo všeobecnosti neodporúča (pozri 4.5 Liekové a iné interakcie).

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

Kombinácia perindoprilu a draslík šetriacich diuretík, doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka sa vo všeobecnosti neodporúča (pozri 4.5 Liekové a iné interakcie).

Gravidita a laktácia:

(Pozri časť 4.3 Kontraindikácie a časť 4.6 Gravidita a laktácia).

4.5 Liekové a iné interakcie

Diuretiká:

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

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

Aj keď hladina draslíka v sére zvyčajne ostáva v normálnom rozmedzí, u niektorých pacientov liečených perindoprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnky draslíka alebo soľné náhrady s obsahom draslíka môžu viesť k významnému zvýšeniu hladiny draslíka v sére. Preto sa kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liekmi neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je ich súbežné použitie indikované z dôvodu potvrdenej hypokaliémie, majú byť používané s opatnosťou a pri častom monitorovaní hladín draslíka v sére.

Lítium:

Počas súbežného podávania lítia s ACE inhibítormi boli zaznamenané reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Súbežné použitie tiazidových diuretík môže zvýšiť riziko toxicity lítia a ešte viac zosilniť už ACE inhibítormi zvýšené riziko toxicity lítia. Použitie perindoprilu spolu s lítiom sa neodporúča, ale ak sa potvrdí, že je táto kombinácia nevyhnutná, majú sa starostlivo monitorovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).

Nesteroidové antiflogistiká (NSA) vrátane acylpyrínu ≥ 3 g/deň:

Podávanie nesteroidových antiflogistík môže znížiť antihypertenzný účinok ACE inhibítorov. Okrem toho majú NSA a ACE inhibítory aditívny účinok na zvýšenie hladiny draslíka v sére a môžu spôsobiť zhoršenie renálnych funkcií. Tieto účinky sú zvyčajne reverzibilné. Zriedkavo sa môže vyskytnúť akútne renálne zlyhanie, obzvlášť u pacientov so zníženou renálnou funkciou, ako sú starší alebo dehydratovaní pacienti.

Antihypertenzíva a vazodilatanciá:

Súbežné použitie týchto liekov môže zvýšiť hypotenzný účinok perindoprilu.

Súbežné použitie s nitroglycerínom a ďalšími nitrátmi alebo inými vazodilatanciami môže viesť k ďalšiemu zníženiu krvného tlaku.

Antidiabetiká:

Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné podávanie ACE inhibítorov a antidiabetík (inzulíny, perorálne hypoglykemizujúce látky) môže zosilniť účinok znižujúci hladinu glukózy v krvi s rizikom vzniku hypoglykémie. Tento účinok sa zdá byť pravdepodobnejší počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s renálnym poškodením.

Kyselina acetylsalicylová, trombolitiká, beta-blokátory, nitráty:

Perindopril sa môže používať súbežne s kyselinou acetylsalicylovou (ak sa používa ako trombolitikum), trombolitikami, beta-blokátormi a/alebo nitrátmi.

Tricycklé antidepresíva/Antipsychotiká/Anestetiká:

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

Sympatomimetiká:

Sympatomimetiká môžu znížiť antihypertenzný účinok ACE inhibítorov.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita:

<COVERSYL a pridružené názvy> sa nemá používať v prvom trimestri gravidity.

Ak je gravidita plánovaná alebo potvrdená, musí sa prejsť čo najskôr na alternatívnu liečbu.

Kontrolované štúdie s ACE inhibítormi u ľudí neboli uskutočnené, ale v obmedzenom počte prípadov expozície v prvom trimestri sa neprejavili žiadne malformácie zodpovedajúce humánnej fetotoxicite, ako je popísané nižšie.

Perindopril je v druhom a treťom trimestri gravidity kontraindikovaný.

Je známe, že dlhodobšie vystavenie plodu ACE inhibítorom v druhom a treťom trimestri vyvoláva humánnu fetotoxicitu (zníženú funkciu obličiek, oligohydramnion, spomalenie osifikácie lebky)

a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenziu, hyperkaliémiu). (pozri 5.3 „Predklinické údaje o bezpečnosti“)

Ak by došlo k expozícii perindoprilom od druhého trimestra gravidity, odporúča sa vykonať ultrazvukovú kontrolu funkcie obličiek a lebký.

Laktácia:

Nie je známe, či sa perindopril vylučuje do materského mlieka. Preto sa použitie lieku <COVERSYL a pridružené názvy> u dojčiacich žien neodporúča.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri vedení vozidiel a obsluhu strojov sa má brať do úvahy, že príležitostne sa môžu vyskytnúť závraty alebo malátnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Počas liečby perindoprilom boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky a boli zoradené podľa nasledujúcej frekvencie:

veľmi časté (>1/100); časté (>1/100, <1/10); menej časté (>1/1 000, <1/100); zriedkavé (>1/10 000, <1/1 000); veľmi zriedkavé (<1/10 000), zahŕňajúce jednotlivé hlásenia.

Psychické poruchy:

Menej časté: poruchy nálady alebo spánku

Poruchy nervového systému:

Časté: bolesti hlavy, závraty, vertigo, parestézia

Veľmi zriedkavé: zmätenosť

Ochorenia oka:

Časté: porucha videnia

Poruchy ucha a vnútorného ucha:

Časté: hučanie v ušiach

Srdcovo-cievne poruchy:

Časté: hypotenzia a účinky súvisiace s hypotenziou

Veľmi zriedkavé: arytmia, angina pectoris, infarkt myokardu a cievna mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárne v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Časté: kašeľ, dýchavičnosť

Menej časté: bronchospazmus

Veľmi zriedkavé: eozinofilná pneumónia, rinitída

Gastrointestinálne poruchy:

Časté: nauzea, vracanie, abdominálna bolesť, porucha chuti, dyspepsia, hnačka, zápcha

Menej časté: sucho v ústach

Veľmi zriedkavé: pankreatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Veľmi zriedkavé: cytolytická alebo cholestatická hepatitída (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní)

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Časté: vyrážka, pruritus

Menej časté: angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana, žihľavka (pozri 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

Veľmi zriedkavé: multiformný erytém

Poruchy kostrového svalstva, spojivových tkanív a kostí:

Časté: svalové kŕče

Poruchy obličiek a močových ciest:

Menej časté: renálna insuficiencia

Veľmi zriedkavé: akútne renálne zlyhanie

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

Menej časté: impotencia

Celkové poruchy:

Časté: asténia

Menej časté: potenie

Poruchy krvi a lymfatického systému:

Zníženie hemoglobínu a hematokritu, trombocytopenia, leukopénia/neutropénia a prípady agranulocytózy alebo pancytopenie boli zaznamenané veľmi zriedkavo. U pacientov s vrodenou nedostatnosťou G-6PDH boli zaznamenané veľmi zriedkavé prípady hemolytickej anémie (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

Vyšetrenia:

Môžu sa vyskytnúť zvýšené hladiny urey v krvi a kreatinínu v plazme a hyperkaliémia, ktoré sú reverzibilné pri vysadení liečby, obzvlášť u pacientov s renálnou insuficienciou, závažným srdcovým zlyhaním a renovaskulárnou hypertenziou. Zriedkavo bolo zaznamenané zvýšenie pečeneových enzýmov a sérového bilirubínu.

Klinické štúdie:

Počas randomizácie v štúdiu EUROPA boli zaznamenávané len závažné nežiaduce účinky. Nízky počet pacientov mal závažné nežiaduce účinky: 16 (0,3%) zo 6122 pacientov užívajúcich perindopril a 12 (0,2%) zo 6107 pacientov užívajúcich placebo. U pacientov liečených perindoprilom bola hypotenzia pozorovaná u 6 pacientov, angioedém u 3 pacientov a náhle zastavenie srdca u 1 pacienta. Viac pacientov prestalo užívať perindopril oproti placebo pre kašeľ, hypotenziu alebo inú neznášanlivosť, 6,0% (n=366) verzus 2,1% (n=129).

4.9 Predávkovanie

O predávkovaní u ľudí sú k dispozícii len obmedzené údaje. Medzi symptómy súvisiace s predávkovaním ACE inhibítormi môžu patriť hypotenzia, obehový šok, poruchy elektrolytov, zlyhanie obličiek, hyperventilácia, tachykardia, palpitácie, bradykardia, závraty, anxióza a kašeľ. Odporúčanou liečbou pri predávkovaní je intravenózna infúzia fyziologického roztoku. Ak dôjde k hypotenzii, pacient sa má uložiť do protišokovej polohy. Ak je k dispozícii, môže byť zvažovaná liečba infúziou angiotenzínu II a/alebo katecholamínmi intravenózne. Perindopril sa dá zo systémového krvného obehu odstrániť hemodialýzou (pozri 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, Hemodialyzovaní pacienti). Kardiostimulačná liečba je indikovaná pri bradykardii rezistentnej na liečbu. Nepretržite musia byť monitorované životne dôležité funkcie, sérové elektrolyty a koncentrácie kreatinínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

ATC skupina: C09AA04.

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

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

Hypertenzia:

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

Perindopril znižuje periférnu cievnu rezistenciu, čo vedie k zníženiu krvného tlaku. Následkom toho sa zvyšuje periférny prietok krvi bez účinku na srdcovú frekvenciu.

Prietok krvi obličkami sa spravidla zvyšuje, kým rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) sa zvyčajne nemení.

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

K zníženiu krvného tlaku dochádza rýchlo. U reagujúcich pacientov sa normalizácia tlaku dosiahne v priebehu mesiaca a pretrváva bez výskytu tachyfyaxie.

Ukončenie liečby nevedie k rebound fenoménu.

Perindopril redukuje hypertrofiu ľavej komory.

U človeka boli preukázané vazodilatačné vlastnosti perindoprilu. Perindopril zlepšuje elasticitu veľkých artérií a znižuje pomer média/lúmen malých artérií.

Prídavná liečba tiazidovým diuretikom vytvorí synergiu aditívneho typu. Kombinácia ACE inhibítora a tiazidu tiež znižuje riziko hypokaliémie vyvolanej liečbou diuretikami.

Srdcové zlyhanie:

<COVERSYL a pridružené názvy> znižuje prácu srdca znížením preloadu a afterloadu.

Štúdie u pacientov so srdcovým zlyhaním preukázali:

- zníženie plniacich tlakov ľavej a pravej komory,
- zníženie celkovej periférnej cievnej rezistencie,
- zvýšenie srdcového výdaja a zlepšenie srdcového indexu.

V porovnávajúcich štúdiách nevedlo prvé podanie dávky 2 mg lieku <COVERSYL a pridružené názvy> pacientom s miernym až stredne závažným srdcovým zlyhaním k žiadnemu signifikantnému zníženiu krvného tlaku v porovnaní s placebom.

Pacienti so stabilnou ischemickou chorobou srdca:

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

Dvanásťtisícdeväťosem (12 218) pacientov starších ako 18 rokov bolo randomizovaných na perindopril 8 mg (n=6110) alebo placebo (n=6108).

Populácia v štúdií mala preukázanú ischemickú chorobu srdca bez výskytu klinických príznakov srdcového zlyhania. Celkovo 90% pacientov malo predchádzajúci infarkt myokardu a/alebo predchádzajúcu koronárnu revaskularizáciu. Väčšina pacientov dostávalo skúšaný liek navyše ku konvenčnej liečbe vrátane antiagregancií, hypolipidémik a beta-blokátorov.

Hlavné kritérium účinnosti bol kombinovaný cieľ zahŕňajúci kardiovaskulárnu mortalitu, nefatálny infarkt myokardu a/alebo zastavenie srdca s úspešnou resuscitáciou. Liečba perindoprilom 8 mg raz denne viedla k signifikantnej absolútnej redukcii primárneho koncového ukazovateľa o 1,9% (redukcia relatívneho rizika o 20 %, 95% IS [9,4; 28,6] - p<0,001).

U pacientov s anamnézou infarktu myokardu a/alebo revaskularizácie bola pozorovaná absolútna redukcia primárneho koncového ukazovateľa o 2,2%, čo zodpovedá RRR o 22,4% (95% IS [12,0; 31,6] - $p < 0,001$) v porovnaní s placebom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom podaní je absorpcia perindoprilu rýchla a maximálna koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 hodiny. Biologická dostupnosť je 65 až 70 %.

Asi 20 % celkového množstva absorbovaného perindoprilu sa konvertuje na perindoprilát, aktívny metabolit. Okrem aktívneho perindoprilátu má perindopril päť ďalších metabolitov, všetky sú neaktívne. Plazmatický polčas perindoprilu je 1 hodina. Maximálna plazmatická koncentrácia perindoprilátu sa dosiahne v priebehu 3 až 4 hodín.

Keďže príjem potravy znižuje konverziu perindoprilu na perindoprilát, teda biologickú dostupnosť, <COVERSYL a pridružené názvy> sa má užívať perorálne v jednej dennej dávke ráno pred jedlom. Distribučný objem nenaviazaného perindoprilátu je približne 0,2 l/kg. Väzba na bielkoviny je nízka (väzba perindoprilátu na angiotenzín-konvertujúci enzým je menej než 30 %), avšak závisí od koncentrácie.

Perindoprilát sa eliminuje močom a polčas nenaviazanej frakcie je približne 3 až 5 hodín. Disociácia perindoprilátu naviazaného na angiotenzín-konvertujúci enzým vedie k „efektívnemu“ eliminačnému polčasu 25 hodín, vyúsťujúceho po 4 dňoch do rovnovážneho stavu.

Po opakovanom podaní nebola pozorovaná kumulácia perindoprilu.

Eliminácia perindoprilátu je znížená u starších osôb, a takisto u pacientov so srdcovým alebo renálnym zlyhaním. Úprava dávkovania pri renálnej insuficiencii sa vyžaduje v závislosti od stupňa poškodenia (klírens kreatinínu).

Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

Kinetika perindoprilu je modifikovaná u pacientov s cirhózou: hepatálny klírens pôvodnej molekuly je znížený o polovicu. Množstvo vytvoreného perindoprilátu však nie je znížené, a preto nie je potrebná úprava dávkovania (pozri tiež časti 4.2 „Dávkovanie a spôsob podávania“ a 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Mutagenita nebola pozorovaná v *in vitro* alebo *in vivo* štúdiách.

Reprodukčné toxikologické štúdie (na potkanoch, myšiach, králikoch a opiciach) nepreukázali žiadne znaky embryotoxicity alebo teratogenity. Avšak pri inhibítoroch angiotenzín-konvertujúceho enzýmu ako skupiny, sa ukázalo, že vyvolávajú nežiaduce účinky na neskorý vývoj plodu, čo vedie k úmrtiu plodu a vrodeným vadám u hlodavcov a králikov: boli pozorované renálne lézie a zvýšenie peri- a postnatálnej mortality.

V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach nebola pozorovaná karcinogenita.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

<[Má byť vyplnené národne]>

6.2 Inkompatibility

<[Má byť vyplnené národne]>

6.3 Čas použiteľnosti

<[Má byť vyplnené národne]>

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

<[Má byť vyplnené národne]>

6.5 Druh obalu a obsah balenia

<[Má byť vyplnené národne]>

6.6 Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom <a likvidáciu>

<[Má byť vyplnené národne]>

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

<[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]>

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLO>

<[Má byť vyplnené národne]>

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

<[Má byť vyplnené národne]>

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU