

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Perindopril ratiopharm 4 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 4 mg perindopril-erbuminu, což odpovídá 3,338 mg perindoprilu.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy.

Jedna tableta obsahuje 72,28 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Vzhled přípravku: bílé, podlouhlé, bikonvexní tablety se zkosenými hranami a půlicí rýhou na jedné straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze:

Léčba hypertenze.

Srdeční selhání:

Léčba srdečního selhání.

Stabilní ischemická choroba srdeční:

Snížení rizika srdečních záchvatů u pacientů s infarktem myokardu a/nebo revaskularizací v anamnéze.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování by mělo být individuálně přizpůsobeno profilu pacienta (viz bod 4.4) a míře poklesu krevního tlaku.

Hypertenze

Perindopril může být užíván v monoterapii nebo v kombinaci s jinými skupinami antihypertenziv (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Doporučená úvodní dávka perindoprilu je 4 mg jednou denně ráno. U pacientů se silně aktivovaným systémem renin-angiotenzin-aldosteron (zvláště s renovaskulární hypertenzí, deplecí soli a/nebo volumu, srdeční dekompenzací nebo těžkou hypertenzí) může dojít po podání počáteční dávky k silnému poklesu krevního tlaku. Doporučená úvodní dávka u těchto pacientů je 2 mg a zahájení léčby by mělo probíhat pod dohledem lékaře.

Dávka může být zvýšena na 8 mg jednou denně po jednom měsíci léčby.

Po zahájení léčby perindoprilem se u pacientů může vyskytnout symptomatická hypotenze, pravděpodobněji k ní může dojít u pacientů současně léčených diuretiky. U těchto pacientů je třeba

opatrnosti, protože u nich může být deplece volumu a/nebo soli. Pokud je to možné, doporučuje se proto vysadit diuretikum 2 až 3 dny před zahájením léčby perindoprilem (viz bod 4.4).

U pacientů s hypertenzí, u kterých vysazení diuretika není možné, by měla být léčba perindoprilem zahájena dávkou 2 mg. Renální funkce a sérová hladina draslíku by měly být monitorovány. Následné dávkování perindoprilu by mělo být upraveno podle míry poklesu krevního tlaku. Podle potřeby je možné upravit i dávkování diuretika.

U starších pacientů by měla být léčba zahájena dávkou 2 mg, která se může progresivně zvýšit po jednom měsíci na 4 mg, v případě nutnosti pak až na 8 mg, s ohledem na funkci ledvin (viz Tabulka 1 níže).

Symptomatické srdeční selhání

Doporučuje se, aby byla léčba perindoprilem obvykle v kombinaci s kalium-nešetřícími diuretiky a/nebo digoxinem a/nebo betablokátořem, zahájena pod pečlivým lékařským dohledem. Doporučená úvodní dávka je 2 mg ráno. Tato dávka může být zvýšena po 2 týdnech na 4 mg jednou denně, pokud je tato dávka tolerována.

Dávkování by mělo být upraveno individuálně podle klinické odpovědi 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 soli s/nebo bez hyponatrémie, pacienti s hypovolémií nebo pacienti, kteří užívali intenzivní diuretickou léčbu, by měli být stabilizováni pokud možno ještě před zahájením léčby perindoprilem. Krevní tlak, funkce ledvin a hladina draslíku by měly být sledovány těsně před a během léčby perindoprilem (viz bod 4.4).

Stabilní ischemická choroba srdeční:

Perindopril by měl být podáván v dávce 4 mg jednou denně po dobu dvou týdnů, potom dávka zvýšena na 8 mg jednou denně v závislosti na renální funkci a ověření, že dávka 4 mg je dobře tolerována.

Starší pacienti by měli dostávat 2 mg jednou denně po dobu jednoho týdne, další týden 4 mg jednou denně před zvýšením dávky na 8 mg jednou denně v závislosti na funkci ledvin (viz Tabulka 1, „Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin“). Dávka by měla být zvyšována pouze v případě, že předchozí nižší dávka je dobře tolerována.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin by měla být dávka upravena podle clearance kreatininu, jak je uvedeno v tabulce 1 níže).

Tabulka 1: Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

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

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

Pacienti s poruchou funkce jater

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost perindoprilu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování. Proto se použití u dětí a dospívajících nedoporučuje.

Způsob podání

Perorální podání.

Doporučuje se užívat přípravek Perindopril ratiopharm jednou denně ráno před jídlem.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stabilní ischemická choroba srdeční

Pokud se během prvního měsíce léčby perindoprilem objeví záchvat nestabilní anginy pectoris (bez ohledu na jeho intenzitu), musí být pečlivě zhodnocen poměr prospěch/riziko, než bude v léčbě pokračováno.

Hypotenze

Inhibitory ACE mohou způsobit náhlý pokles krevního tlaku. Symptomatická hypotenze je u pacientů s hypertenzí bez komplikací vidána vzácně. S větší pravděpodobností se vyskytuje u pacientů s hypovolémií, např. po diuretické léčbě, omezením příjmu solí potravou, dialýzou, průjemem nebo zvracením a u pacientů se závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz body 4.5 a 4.8). Klinické příznaky hypotenze byly rovněž zaznamenány u pacientů se srdečním selháním s/nebo bez přidruženého závažného renálního selhání. Hypotenze je pravděpodobnější u pacientů s pokročilým srdečním selháním, a tedy léčených vysokými dávkami kličkových diuretik, nebo u pacientů s hyponatrémií nebo poruchou funkce ledvin. U pacientů se zvýšeným rizikem 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 cerebrovaskulární příhodě.

Pokud se rozvine hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže a v případě potřeby by měl být doplněn objem tekutin podáním intravenózní infuze roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Přechodná hypotenzní reakce není kontraindikací pro podávání dalších dávek, které je možno podávat obvykle bez obtíží, jakmile se krevní tlak upraví zvýšením 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 hypotenze začne být symptomatická, může být nutné dávku snížit nebo perindopril vysadit.

Aortální a mitrální stenóza, hypertrofická kardiomyopatie

Podobně jako i jiné inhibitory ACE by měl být perindopril podáván s opatrností pacientům se stenózou mitrální chlopně a obstrukcí průtoku krve levou komorou (jako aortální stenóza nebo hypertrofická kardiomyopatie).

Porucha funkce ledvin

V případě poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) by měla být počáteční dávka perindoprilu upravena nejprve podle clearance kreatininu daného pacienta (viz bod 4.2) a poté podle pozorované pacientovy odpovědi na léčbu. U těchto pacientů je rutinní monitorování draslíku a kreatininu v séru součástí běžné lékařské praxe (viz bod 4.8).

U pacientů se symptomatickým srdečním selháním může hypotenze spojená se zahájením léčby inhibitory ACE dále zhoršit poruchu funkce ledvin. Může dojít k akutnímu renálnímu selhání, které však je obvykle reverzibilní.

U některých pacientů s bilaterální stenózou renální artérie nebo stenózou renální artérie soliterní ledviny léčených inhibitory ACE bylo pozorováno zvýšení hladin urey v krvi a sérového kreatininu, které bylo obvykle reverzibilní po ukončení léčby. Změny v laboratorních hodnotách jsou 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 a jen 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 rozvinulo obvykle mírné a přechodné zvýšení urey v krvi a sérového kreatininu, zvláště pokud byl přípravek podáván současně s diuretikem. S větší pravděpodobností se toto vyskytuje u pacientů s existující poruchou funkce ledvin a 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 typů dialyzačních membrán nebo jiných léků ze skupiny antihypertenziv.

Transplantace ledvin

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním perindoprilu pacientům, kteří nedávno podstoupili transplantaci ledvin.

Renovaskulární hypertenze:

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

Hypersenzitivita/angioedém

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu byl vzácně hlášen angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.8). Může se objevit kdykoli během léčby. V takovém případě musí být přípravek 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 obvykle ustupuje bez léčby, ačkoli antihistaminika se projevila jako vhodná pro zmírnění symptomů.

Angioedém související s otokem hrtanu může být smrtelný. Pokud je zasažen jazyk, glottis nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžitě zahájení akutní léčby. Ta by měla

zahrnovat podání epinefrinu a/nebo zajištění průchodnosti dýchacích cest. Pacient by měl zůstat pod pečlivým lékařským dohledem do úplného a trvalého vymizení symptomů.

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

U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně hlášen intestinální angioedém. U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha (s nevolností a zvracením nebo bez těchto projevů); v některých případech nedošlo k prvotnímu angioedému obličeje a hladiny C-1 esterázy byly normální. Angioedém byl diagnostikován postupem jako CT vyšetření břicha, ultrazvuk nebo při chirurgickém zákroku a symptomy ustoupily po vysazení inhibitoru ACE. Intestinální angioedém by měl být součástí diferenciální diagnostiky u pacientů, kteří užívají inhibitory ACE a mají bolesti břicha.

Kombinace perindoprilu se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikována z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz bod 4.3). Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s NEP inhibitora (např. racekadotril), mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají ACE inhibitor, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptinů (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin).

Anafylaktoidní reakce během LDL aferézy

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

Anafylaktická reakce během desenzibilizace

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

Hepatální selhání

Podání inhibitorů ACE bylo vzácně spojeno se syndromem počínajícím cholestatickou žloutenkou a progredujícím až v náhlou jaterní nekrózu a (někdy) úmrtí. Mechanismus vzniku tohoto syndromu není znám. Pokud se u pacientů léčených inhibitory ACE rozvine žloutenka nebo se výrazně zvýší hodnoty jaterních enzymů, měla by být léčba inhibitory ACE ukončena a pacient by měl zůstat pod lékařským dohledem (viz bod 4.8).

Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anémie

Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly zaznamenány u pacientů užívajících inhibitory ACE. U pacientů s normální funkcí ledvin a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. Perindopril by měl být používán s extrémní opatrností u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při existující poruše 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 projevy infekce (např. bolest v krku, horečka).

Rasa

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

Kašel

Během léčby inhibitory ACE byl zaznamenán kašel. Charakteristické je, že tento kašel je obvykle neproduktivní, trvalý a ustupuje po ukončení léčby. Kašel vyvolaný inhibitorem ACE by měl být vzat do úvahy při diferenciální diagnostice kašle.

Operace/celková anestézie

U pacientů podstupujících závažný chirurgický zákrok nebo během celkové anestézie látkami vyvolávajícími hypotenzi může perindopril blokovat tvorbu angiotenzinu II sekundárně ke kompenzačnímu uvolnění reninu. Dávka perindoprilu by měla být vysazena jeden den před zákrokem. Hypotenzi považovanou za důsledek tohoto mechanismu je možno korigovat zvýšením cirkulujícího objemu.

Sérové kalium

Zvýšení hladiny draslíku v séru bylo pozorováno u některých pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu. ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalémii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. Rizikové faktory pro rozvoj hyperkalemie zahrnují renální insuficienci, zhoršení renálních funkcí, věk (> 70 let), diabetes mellitus, hypoaldosteronismus a přidružené příhody – zvláště dehydrataci, akutní kardiální dekompenzaci, metabolickou acidózu a souběžné užívání kalium-šetřících diuretik (např. spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid), doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík; nebo pacienti užívající jiné léky související se zvýšením draslíku v séru (např. heparin, kotrimoxazol označovaný též jako trimethoprim-sulfamethoxazol) a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátorů receptorů angiotenzinu.

Užívání doplňků draslíku, kalium-šetřících diuretik nebo doplňků solí obsahující draslík, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k významnému zvýšení sérové hladiny draslíku. Hyperkalémie může vyvolat závažné a někdy fatální arytmie. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotenzinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).

Pokud je současné použití výše uvedených látek považováno za vhodné, měly by být užívány s opatrností a je doporučeno pravidelné monitorování hladin draslíku v séru (viz bod 4.5).

Diabetici

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

Lithium

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

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Primární hyperaldosteronismus

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

Těhotenství

Podávání ACE inhibitorů by nemělo být zahájeno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba ACE inhibitory nezbytná, by všechny ostatní pacientky měly být v případě plánovaného těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro

těhotenství a plod. Pokud došlo k otěhotnění, je třeba ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě nutnosti zahájit jinou léčbu (viz body 4.3 a 4.6).

Pomocné látky

Laktosa

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

Léky zvyšující riziko angioedému

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

Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

Léky způsobující hyperkalémii

Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě perindoprilem objevit hyperkalémie. Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalémie: aliskiren, soli draslíku, draslík šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), inhibitory ACE, antagonisté receptorů angiotenzinu II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimetoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Kombinace těchto léků zvyšuje riziko hyperkalémie. Proto není kombinace perindoprilu s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

Současná léčba je kontraindikována (viz bod 4.3)

Aliskiren

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

Mimotělní léčba

Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem jako je dialýza nebo hemofiltrace pomocí vysoce propustných membrán (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza nízkodenzitních lipoproteinů pomocí dextran-sulfátu vzhledem ke zvýšenému riziku závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Pokud je potřeba tato léčba, mělo by být zváženo použití

jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

Současná léčba není doporučena (viz bod 4.4)

Aliskiren

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

Současná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptoru angiotenzinu

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

Estramustin

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

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

Hyperkalémie (potenciálně letální), zvláště ve spojení s poruchou funkce ledvin (přidatné účinky hyperkalémie). Kombinace perindoprilu s výše uvedenými léky se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je přesto současné použití indikováno, měly by být užívány s opatrností s častým monitorováním hladin draslíku v séru. Použití spironolaktonu u srdečního selhání, viz níže.

Lithium

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

Současná léčba, která vyžaduje zvláštní opatrnost

Antidiabetika (inzulíny, perorální antidiabetika)

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

Baklofen

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

Kalium-nešetřící diuretika

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

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

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

Kalium-šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton)

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

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

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

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

Současná léčba, která vyžaduje určitou opatrnost

Antihypertenziva a vazodilatancia

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

Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika

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

Sympatomimetika

Tyto látky mohou snížit antihypertenzní účinek inhibitorů ACE.

Zlato

U pacientů léčených injekčním zlatem (natrium-aurothiomalát) a současně inhibitorem ACE včetně perindoprilu byly vzácně hlášeny nitritoidní reakce (symptomy včetně obličejových návalů, nauzey, zvracení a hypotenze).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství není doporučeno (viz bod 4.4). Podávání ACE inhibitorů v druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

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

Je známo, že jsou-li ACE inhibitory podávány během druhého a třetího trimestru těhotenství, indukují fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalemii) (viz bod 5.3). Pokud došlo k expozici ACE inhibitorům po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky.

Děti matek, které užívaly v těhotenství ACE inhibitory, musí být sledovány pro možnou hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení

Podávání přípravku Perindopril ratiopharm během kojení se nedoporučuje, protože nejsou dostupné žádné údaje. Je vhodnější používat jinou léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti.

Fertilita

Přípravek nemá žádný vliv na reprodukční schopnost nebo fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Perindopril ratiopharm nemá žádný přímý účinek na schopnost řídit a obsluhovat stroje, u některých pacientů se však mohou vyskytnout individuální reakce související s nízkým krevním tlakem, a to zvláště při zahájení léčby nebo v kombinaci s jiným antihypertenzivem. V důsledku toho může být schopnost řídit a obsluhovat stroje narušena.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil perindoprilu je stejný s bezpečnostním profilem inhibitorů ACE:

Nejčastější nežádoucí účinky hlášené z klinických studií a pozorovány u perindoprilu jsou: závrať, bolest hlavy, parestézie, vertigo, zrakové poruchy, tinitus, hypotenze, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, průjem, dysgeuzie, dyspepsie, nauzea, zvracení, svědění, vyrážka, svalové křeče a astenie).

Tabulkový přehled nežádoucích reakcí

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány během klinických studií a/nebo postmarketingového užití s perindoprilem a seřazeny podle následující četnosti:

Velmi časté ($\geq 1/10$)
Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)
Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$);
Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

MedDRA Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Eosinofilie	Méně časté*
	Agranulocytóza a pancytopenie	Velmi vzácné
	Snížení hemoglobinu a snížení hematokritu	Velmi vzácné
	Leukopenie/neutropeni	Velmi vzácné
	Hemolytická anémie u pacientů s vrozenou deficiencí G-6PDH (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
	Trombocytopenie	Velmi vzácné
Endokrinní poruchy	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykémie (viz body 4.4 a 4.5)	Méně časté*
	Hyperkalémie, reverzibilní při vysazení léčby (viz bod 4.4)	Méně časté*
	Hyponatrémie	Méně časté*
Psychiatrické poruchy	Poruchy nálady	Méně časté
	Poruchy spánku	Méně časté

	Deprese	Méně časté
Poruchy nervového systému	Závrať	Časté
	Bolest hlavy	Časté
	Parestézie	Časté
	Vertigo	Časté
	Somnolence	Méně časté*
	Synkopa	Méně časté*
	Zmatenost	Velmi vzácné
Poruchy oka	Poruchy vidění	Časté
Poruchy ucha a labyrintu	Hučení v uších	Časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté*
	Tachykardie	Méně časté*
	Angina pectoris (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
	Arytmie	Velmi vzácné
	Infarkt myokardu, pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
Cévní poruchy	Hypotenze (a účinky související s hypotenzí)	Časté
	Vaskulitida	Méně časté*
	Zčervenání	Vzácné
	Cévní mozková příhoda pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
	Raynaudův fenomén	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Časté
	Dyspnoe	Časté
	Bronchospasmus	Méně časté
	Eosinofilní pneumonie	Velmi vzácné
	Rinitida	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha	Časté
	Zácpa	Časté
	Průjem	Časté
	Poruchy chuti	Časté
	Dyspepsie	Časté
	Nauzea	Časté
	Zvracení	Časté
	Sucho v ústech	Méně časté
	Pancreatitida	Velmi vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida cytolitická nebo cholestatická (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Svědění	Časté
	Vyrážka	Časté
	Kopřivka (viz bod 4.4)	Méně časté
	Angioedém tváře, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu /viz bod 4.4)	Méně časté
	Fotosensitivní reakce	Méně časté*
	Pemfigoid	Méně časté*
	Hyperhidróza	Méně časté

	Zhoršení psoriázy	Vzácné
	Erythema multiforme	Velmi vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče	Časté
	Artralgie	Méně časté*
	Myalgie	Méně časté*
Poruchy ledvin a močových cest	Renální insuficience	Méně časté
	Anurie/Oligurie	Vzácné*
	Akutní renální selhání	Vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektální dysfunkce	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Asténie	Časté
	Bolest na hrudi	Méně časté*
	Nevolnost	Méně časté*
	Periferní edém	Méně časté*
	Pyrexie	Méně časté*
Vyšetření	Zvýšené hladiny urey v krvi	Méně časté*
	Zvýšené hladiny kreatininu v krvi	Méně časté*
	Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi	Vzácné
	Zvýšení jaterních enzymů	Vzácné
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Pád	Méně časté*

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

Klinické studie

V průběhu radomizované studie EUROPA byly zaznamenávány pouze závažné nežádoucí účinky. U několika pacientů se vyskytly závažné nežádoucí účinky: 16 (0,3 %) z 6 122 pacientů užívajících perindopril a 12 (0,2 %) z 6 107 pacientů dostávajících placebo. U pacientů léčených perindoprilem byla pozorována hypotenze u 6 pacientů, angioedém u 3 pacientů a náhlá srdeční zástava u 1 pacienta. Z důvodu kašle, hypotenze nebo jiné intolerance bylo vyřazeno více pacientů užívajících perindopril - 6,0 % (n=366), než těch užívajících placebo 2,1% (n=129).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

4.9 Předávkování

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

Doporučená léčba předávkování je intravenózní infúze roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Při výskytu hypotenze by měl být pacient umístěn do polohy naznak se zvednutými končetinami. 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 ACE, samotné, ATC kód: C09A A04

Mechanismus účinku

Perindopril je inhibitorem enzymu, který konvertuje angiotenzin I na angiotenzin II (angiotenzin konvertující enzym - ACE). Konvertující enzym, kináza, je exopeptidáza, která umožňuje konverzi angiotenzinu I na vazokonstrikční angiotenzin II a zároveň způsobuje degradaci vazodilatační látky bradykininu na inaktivní 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 zesiluje aktivitu cirkulujícího a lokálního systému kalikrein-kinin (a tím aktivuje prostaglandinový systém). 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 žádnou ACE-inhibiční aktivitu *in vitro*.

Klinická účinnost a bezpečnost

Hypertenze

Perindopril je účinný u všech stupňů hypertenze (mírné, středně těžké, těžké). To způsobuje snížení systolického a diastolického tlaku jak vleže, tak vstojе. Perindopril snižuje periferní cévní odpor, což vede ke snížení krevního tlaku. V důsledku toho se zvyšuje periferní průtok krve bez účinku na srdeční frekvenci.

Pravidlem je zvýšení průtoku krve ledvinami, 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; minimální účinek odpovídá cca 87-100 % nejvyššího účinku.

Ke snížení krevního tlaku dochází rychle. U respondérů je normalizace krevního tlaku dosaženo během měsíce. Antihypertenzní účinek poté přetrvává bez výskytu tachyfylaxe.

Ukončení léčby nevede k rebound fenoménu.

Perindopril zmírňuje hypertrofii levé komory.

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

Kombinovanou léčbou s thiazidovými diuretiky se dosáhne synergie aditivního typu antihypertenzního účinku thiazidových diuretik a perindoprilu. Tato kombinace také snižuje riziko hypokalemie, která se vyskytuje jako nežádoucí účinek diuretické léčby.

Srdeční selhání

Perindopril snižuje srdeční práci snížením preloadu a afterloadu.

Studie u pacientů se srdečním selháním prokázaly:

- snížení plicních tlaků v levé a pravé komoře;
- snížení celkového periferního cévního odporu;
- zvýšení srdečního výdeje a zlepšení srdečního indexu.

Ve srovnávacích studiích s placebem nevedlo podání první dávky 2 mg perindoprilu pacientům s mírným až středně závažným srdečním selháním k žádnému významnému snížení krevního tlaku v porovnání s placebem.

Pacienti se stabilní ischemickou chorobou srdeční

Klinická studie EUROPA byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie trvající 4 roky.

12 218 pacientů starších 18 let bylo náhodně rozděleno do skupin užívajících perindopril 8 mg (n=6110) nebo placebo (n=6108). Účastníci studie měli prokázané onemocnění koronárních tepen bez

průkazu klinických známek srdečního selhání. Celkově, 90 % pacientů prodělalo infarkt myokardu a/nebo koronární revaskularizaci. Většina pacientů dostávala medikaci v rámci studie navíc k běžné terapii včetně destičkových inhibitorů, hypolipidemik a beta-blokátorů. Hlavní kritéria účinnosti tvořily kardiovaskulární mortalita, nefatální infarkt myokardu a/nebo srdeční zástava s úspěšnou resuscitací. Léčba perindoprilem 8 mg denně vedla při ukončení studie k významné absolutní redukci o 1,9 % (relativní redukce rizika o 20 %, 95% CI [9,4;28,6] - $p < 0,001$).

U pacientů s anamnézou infarktu myokardu a/nebo revaskularizací byla pozorována na konci studie absolutní redukce v primárním cílovém parametru o 2,2 % odpovídající RRR 22,4 % (95% CI [12,0;31,6] - $p < 0,001$ ve srovnání s placebem).

Pediatrické použití

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

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

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

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

Více než 75 % dětí mělo při posledním hodnocení systolický a diastolický krevní tlak pod úrovní 95. percentilu.

Bezpečnost odpovídala známému bezpečnostnímu profilu perindoprilu.

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

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

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

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

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

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Perindopril je proléčivo. Dvacet sedm procent podané dávky perindoprilu se dostane do krevního oběhu jako aktivní metabolit perindoprilát. Kromě účinného perindoprilátu má perindopril pět dalších metabolitů, všechny jsou neúčinné. Maximální plazmatické koncentrace perindoprilátu je dosaženo za 3 až 4 hodiny.

Požítí potravy snižuje přeměnu perindoprilu na perindoprilát a tudíž biologickou dostupnost. Proto má být přípravek užíván perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem.

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

Distribuce

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

Eliminace

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

Zvláštní populace

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích chronické perorální toxicity (potkani a opice) byly cílovým orgánem ledviny, kde došlo k reverzibilnímu poškození.

Ve studiích *in vitro* nebo *in vivo* nebyla pozorována mutagenita.

Reprodukční toxikologické studie (provedené 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 v pozdním stadiu vývoje plodu, což vede k úmrtí plodu a vrozeným vadám u hlodavců a králíků: byly pozorovány renální léze a zvýšení peri- a postnatální mortality. Fertilita se nezhoršila ani u samců nebo samic potkanů

V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyl pozorován kancerogenita.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

monohydrát laktosy

mikrokrytalická celulosa (E460)

hydrogenuhličitan sodný

koloidní bezvodý oxid křemičitý

magnesium-stearát (E572).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVDC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, nebo 100 tablet v papírové krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89 079 Ulm, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

58/108/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 3. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 9. 12. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 9. 2022