

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gleperil 4 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg, odpovídající perindoprilum 3,338 mg. Pomocná látka se známým účinkem: 62,78 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé, podlouhlé tablety s půlicí rýhou na obou stranách, s vyraženým „PP“ na jedné straně a „4“ na druhé straně. Rozměry tablet: $8,00 \pm 0,10$ mm x $4,00 \pm 0,10$ mm. Tabletů lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze

Léčba hypertenze.

Srdeční selhání

Léčba symptomatického srdečního selhání.

Stabilní ischemická choroba srdeční

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Hypertenze

Gleperil může být používán v monoterapii nebo v kombinaci s jinými třídami antihypertenziv (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Doporučená úvodní dávka je 4 mg jednou denně ráno.

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

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

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

Je-li to možné, diuretikum se má vysadit 2 až 3 dny před zahájením léčby přípravkem Gleperil (viz bod 4.4).

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

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

Symptomatické srdeční selhání

Doporučuje se, aby byla léčba perindoprilem, podávaným obvykle v kombinaci s kalium šetřícími diuretiky a/nebo digoxinem a/nebo beta blokátorem, zahajována pod pečlivým lékařským dohledem v doporučené úvodní dávce 2 mg ráno. Tato dávka může být zvýšena na 4 mg jednou denně přidáním 2 mg po nejméně dvou týdnech léčby, pokud je dávka dobře snášena. Úprava dávkování by měla být založena na klinické odpovědi individuálního pacienta.

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

Pacienti s vysokým rizikem symptomatické hypotenze, např. pacienti s deplecí soli s hyponatremií nebo bez ní, pacienti s hypovolémií nebo pacienti, kteří užívali intenzivní diuretickou léčbou, mají být stabilizováni pokud možno před zahájením léčby perindoprilem. Je třeba pečlivě sledovat krevní tlak, renální funkce a hladinu kalia v séru, a to před léčbou perindoprilem a v jejím průběhu (viz bod 4.4).

Stabilní ischemická choroba srdeční

Léčba přípravkem Gleperil se má zahájit dávkou 4 mg jednou denně po dobu dvou týdnů, pak se, s ohledem na funkci ledvin a pokud je dávka 4 mg dobře tolerována, dávka zvýší na 8 mg jednou denně.

Starší pacienti mají užívat 2 mg jednou denně po dobu jednoho týdne, potom 4 mg jednou denně v dalším týdnu před zvýšením dávky na 8 mg jednou denně s ohledem na funkci ledvin (viz Tabulka 1 „Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin“). Dávka se má zvýšit, pouze pokud je předchozí nižší dávka dobře tolerována.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se dávka upraví 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 se dávka podává 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 ve věku do 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1, ale nelze stanovit žádná doporučení pro dávkování. Proto se použití u dětí a dospívajících nedoporučuje.

Způsob podání

Perorální podání.

Doporučuje se užívat tablet přípravku Gleperil 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 angioneurotického edému v souvislosti s předchozí terapií inhibitory ACE (viz bod 4.4).
- Dědičný nebo idiopatický angioneurotický edém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Souběžné užívání přípravku Gleperil s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (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).
- Extrakorporální léčba vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy (viz bod 4.5);
- Významná bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza arterie u jedné funkční ledviny (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stabilní ischemická choroba srdeční

Jestliže dojde k epizodě nestabilní anginy pectoris (závažné nebo nezávažné) během prvního měsíce léčby přípravkem Gleperil, je třeba provést pečlivé zhodnocení poměru přínosu a rizika před pokračováním léčby.

Hypotenze

Inhibitory ACE mohou způsobit náhlý pokles krevního tlaku. Symptomatická hypotenze je u pacientů s hypertenzí bez komplikací vzácná a s větší pravděpodobností se vyskytuje u pacientů s objemovou deplecí např. po diuretické léčbě, omezení příjmu soli potravou, při léčení dialýzou, s průjmem nebo zvracením anebo u pacientů se závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz body 4.5 a 4.8). Symptomatická hypotenze byla zaznamenána u pacientů se symptomatickým srdečním selháním s přidruženým selháním ledvin nebo bez něj. To je pravděpodobnější u pacientů s vážnějším stupněm srdečního selhání, a tedy léčených vysokými dávkami kličkových diuretik, nebo u pacientů s hyponatremií nebo funkčním poškozením ledvin. U těchto pacientů se zvýšeným rizikem symptomatické hypotenze by měla být léčba zahájena a dávkování upravováno pod pečlivým dohledem (viz body 4.2 a 4.8). Podobná opatření platí i pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u nichž výrazná hypotenze může vést k infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhodě.

Jestliže se rozvine hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže a je-li to nutné, má mu být podána intravenózní infuze roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Přechodná hypotenze není kontraindikací pro podávání dalších dávek, které je možno podat obvykle bez obtíží, jakmile krevní tlak stoupl po zvýšení objemu.

U některých pacientů s městnavým srdečním selháním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, může při léčbě přípravkem Gleperil dojít k dalšímu snížení celkového krevního tlaku. Jedná se o očekávaný účinek, který obvykle není důvodem pro ukončení léčby. Pokud začne být hypotenze symptomatická, může být nutné snížení dávky nebo vysazení přípravku Gleperil.

Aortální a mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako i jiné inhibitory ACE se má Gleperil podávat s opatrností pacientům se stenózou mitrální chlopně a obstrukcí výtoku krve z levé komory jako např. u aortální stenózy nebo hypertrofické kardiomyopatie.

Porucha funkce ledvin

Při poruše funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) se má počáteční dávkování perindoprilu upravit podle clearance kreatininu pacienta (viz bod 4.2) a poté podle odpovědi pacienta na léčbu. U těchto pacientů je rutinní monitorování hladin kalia a kreatininu součástí běžné lékařské praxe (viz bod 4.8).

U pacientů se symptomatickým srdečním selháním může hypotenze po zahájení léčby inhibitory ACE vést k dalšímu zhoršení funkce ledvin. V takových situacích bylo popsáno akutní selhání ledvin, obvykle reverzibilní povahy.

U některých pacientů s bilaterální stenózou renální artérie nebo stenózou renální artérie solitární ledviny, kteří byli léčeni inhibitory ACE, bylo pozorováno zvýšení hladiny močoviny v krvi a kreatininu v séru, jež bylo obvykle po ukončení léčby reverzibilní. Toto je pravděpodobné zejména u pacientů s renální insuficiencí. Pokud je přítomna i renovaskulární hypertenze, je zvýšené riziko závažné hypotenze a insuficience ledvin. U těchto pacientů se má léčba zahájit pod pečlivým lékařským dohledem, malými dávkami, s opatrným zvyšováním dávek. Jelikož k výše uvedeným projevům může přispět léčba diuretiky, diuretika by měla být vysazena a během prvních týdnů léčby přípravkem Gleperil je třeba sledovat funkce ledvin.

U některých hypertoniků bez zjevného existujícího renovaskulárního onemocnění docházelo ke zvýšení hladiny močoviny v krvi a kreatininu v séru, které bylo obvykle mírné a přechodné, zvláště pokud byl Gleperil podáván současně s diuretikem. S větší pravděpodobností se toto vyskytuje u pacientů s již existující poruchou funkce ledvin. Může být nutné snížit dávky a/nebo vysadit diuretikum a/nebo přípravek Gleperil.

Hemodialyzovaní pacienti

U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce průtokových membrán a současně léčených inhibitorem ACE byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů je třeba zvážit použití jiného typu dialyzační membrány nebo antihypertenziva jiné skupiny.

Transplantace ledvin

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku Gleperil pacientům po nedávné transplantaci ledvin.

Renovaskulární hypertenze:

Existuje zvýšené riziko hypotenze a renální insuficience, pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie u jedné funkční ledviny léčeni inhibitory ACE (viz bod 4.3). Léčba diuretiky může být přispívajícím faktorem. Ztráta renálních funkcí může nastat pouze s malými změnami hladin sérového kreatininu, a to i u pacientů s jednostrannou stenózou renální arterie.

Hypersenzitivita/angioedém

U pacientů léčených inhibitory ACE, včetně přípravku Gleperil, byl vzácně pozorován angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.8). Angioedém se může projevit kdykoli během léčby. V takovém případě musí být Gleperil okamžitě vysazen a mělo by být zahájeno vhodné monitorování, které by mělo pokračovat do úplného vymizení symptomů. Pokud je otok omezen na obličej a rty, tento stav obvykle ustupuje bez léčby, i když podání antihistaminik se ukázalo jako přínosné na zmírnění symptomů.

Angioedém s otokem hrtanu může být smrtelný. Pokud je zasažen jazyk, glottis nebo hrtan a hrozí pravděpodobná obstrukce dýchacích cest, je třeba okamžitě zahájit akutní léčbu. Ta má spočívat v podání adrenalinu a/nebo v zachování průchodnosti dýchacích cest. Pacient musí 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).

Vzácně byl u pacientů léčených inhibitory ACE hlášen střevní angioedém. Tito pacienti měli bolesti břicha (s nauzeou či zvracením nebo bez nich); v některých případech nepředcházela angioedém obličeje a hladiny C-1 esterázy byly normální. Angioedém byl diagnostikován mimo jiné CT vyšetřením břicha, ultrazvukem nebo při chirurgickém výkonu a příznaky odezněly po vysazení inhibitoru ACE. Střevní angioedém by měl být zvažován v diferenciální diagnostice u pacientů s bolestmi břicha léčených inhibitory ACE.

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. 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 racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem 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 vildagliptinu.

Anafylaktoidní reakce během aferézy lipoproteinů o nízké hustotě (LDL)

U pacientů léčených inhibitory ACE, kteří se podrobili aferéze lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) s dextran-sulfátem, se vzácně vyskytly život ohrožující anafylaktoidní reakce. Těmto reakcím bylo zabráněno dočasným vysazením léčby inhibitory ACE před každou aferézou.

Anafylaktické reakce během desenzibilizace

U pacientů užívajících inhibitor ACE během desenzibilizační léčby (např. jedem hmyzu řádu blanokřídlých) se vyskytly anafylaktoidní reakce. Tyto reakce se nevyskytly, pokud byl těmto pacientům inhibitor ACE dočasně vysazen, avšak po neúmyslném pozdějším podání léku se znovu objevily.

Jaterní selhání

Vzácně se při léčbě inhibitory ACE vyskytuje syndrom, který začíná jako cholestatická žloutenka a progreduje do fulminantní nekrózy a (někdy) úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu není znám. U pacientů léčených inhibitory ACE, u kterých se rozvine ikterus nebo výrazné zvýšení jaterních enzymů, je nutné inhibitor ACE vysadit a přiměřeně sledovat jejich zdravotní stav (viz bod 4.8).

Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie

U pacientů léčených inhibitory ACE byly hlášeny neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie a anemie. U pacientů s normální funkcí ledvin a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. U pacientů s kolagenní vaskulární chorobou, léčených imunosupresivy, alopurinolem nebo prokainamidem nebo s kombinací těchto komplikujících faktorů, zejména pokud již mají poruchu funkce ledvin, je třeba používat Gleperil s mimořádnou opatrností. U některých z těchto pacientů došlo k rozvoji závažných infekcí, které v ojedinělých případech nereagovaly na antibiotickou léčbu. Jestliže tito pacienti užívají Gleperil, je nutné u nich provádět pravidelné sledování bílého krevního obrazu a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoliv příznaky infekce (jako bolest v krku, horečka).

Rasa

Inhibitory ACE způsobují vyšší procento angioedému u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami. Stejně jako ostatní inhibitory ACE, může být i perindopril méně účinný u černošů než u pacientů s jinou barvou pleti, pravděpodobně z důvodu vyšší prevalence stavů s nízkou hladinou reninu u populace černošů s hypertenzí.

Kašel

Při používání inhibitorů ACE byl hlášen výskyt kašle. Typicky je tento kašel neproduktivní, přetrvávající a odeznívá po vysazení léčby. Při diferenciální diagnóze kašle je nutné pomýšlet i na kašel vyvolaný inhibitorem ACE.

Operace/anestézie

U pacientů, kteří se podrobují velké operaci, nebo během anestézie látkami s hypotenzním účinkem, může Gleperil blokovat tvorbu angiotenzinu II dodatečně ke kompenzačnímu uvolňování reninu. Léčba by měla být vysazena jeden den před zákrokem. Dojde-li k hypotenzi, která je zřejmě způsobená tímto mechanismem, lze ji korigovat objemovou expanzí.

Sérové kalium

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

Diabetici

U pacientů s diabetem léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem jsou v prvním měsíci léčby inhibitorem ACE nutné častější kontroly glykemie (viz bod 4.5).

Lithium

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

Kalium šetřící léky, doplňky draslíku nebo náhražky soli obsahující draslík

Kombinace perindoprilu a kalium šetřících léků, doplňků draslíku nebo náhražek soli obsahujících draslík se obecně nedoporučuje (viz bod 4.5).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

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

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

Primární aldosteronismus:

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obecně neodpovídají na léčbu antihypertenzními léky působícími prostřednictvím inhibice systému renin-angiotenzin. Proto se použití tohoto přípravku nedoporučuje.

Těhotenství

Léčba inhibitory ACE se v těhotenství nesmí zahajovat. Ženy plánující těhotenství mají být převedeny na jinou antihypertenzivní léčbu s prokázaným bezpečnostním profilem při používání v těhotenství, pokud se pokračování v léčbě inhibitorem ACE nepovažuje za zcela nezbytné. Při zjištění těhotenství je nutné ihned ukončit léčbu inhibitorem ACE a v případě potřeby zahájit náhradní léčbu (viz body 4.3 a 4.6).

Pomocné látky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léky zvyšující riziko angioedému

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

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

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, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Léky navozující hyperkalemii

Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, draselné soli, draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva, jako je cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim. Kombinace těchto léků zvyšuje riziko hyperkalemie.

Souběžné použití kontraindikováno (viz bod 4.3):

Aliskiren:

U pacientů s diabetem nebo s poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršení funkce ledvin a kardiovaskulární morbidita a mortality.

Extrakorporální léčba:

Extrakorporální léčba vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitými povrchy, jako je dialýza nebo hemofiltrace s určitými vysoce propustnými membránami (např. polyakrylonitrilovými membránami) a aferéza lipoproteinů se síranem dextranu se nedoporučuje v důsledku zvýšeného rizika závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Pokud je taková léčba vyžadována, je třeba zvážit použití jiného typu dialyzační membrány nebo jinou třídu antihypertenziv.

Sakubitril/valsartan:

Souběžné užívání perindoprilu 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 4.4).

Souběžné použití se nedoporučuje (viz bod 4.4):

Aliskiren:

U pacientů s jiným onemocněním než diabetem nebo poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršení funkce ledvin a kardiovaskulární morbidity a mortality.

Souběžná léčba s ACE inhibitory a blokátorem receptoru angiotenzinu:

V literatuře bylo popsáno, že u pacientů s prokázaným aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo s diabetem s poškozením periferních orgánů, je souběžná léčba ACE inhibitory a blokátorem receptorů pro angiotenzin spojena s vyšší frekvencí hypotenze, synkopou, hyperkalemií a zhoršením funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin) v porovnání s použitím jedné látky ovlivňující renin-angiotenzin aldosteronový systém. Duální blokáda (např. kombinací ACE inhibitoru s antagonistou receptorů pro angiotenzin II) by měla být omezena na individuálně definované případy s přísným sledováním renálních funkcí, hladin draslíku a krevního tlaku.

Estramustin:

Riziko zvýšeného výskytu nežádoucích účinků, jako je angioneurotický edém (angioedém).

Kalium šetřící diuretika, doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium:

Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě perindoprilem objevit hyperkalemie. Kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Při podávání perindoprilu společně s dalšími látkami, které zvyšují sérové kalium, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Proto není kombinace 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.

Lithium

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

Souběžné použití vyžadující zvláštní péči:

Cyklosporin

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

Heparin

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

Antidiabetika (inzulín, perorální antidiabetika):

Epidemiologické studie naznačily, že současné podávání inhibitorů ACE a antidiabetik (inzulín, perorální antidiabetika) může vyvolat zvýšený hypoglykemický účinek antidiabetik s rizikem hypoglykémie. Tento jev se může vyskytnout častěji během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Baklofen:

Zvýšený antihypertenzní účinek. Monitorovat krevní tlak a v případě potřeby přizpůsobit dávky antihypertenziv.

Kalium nešetřící diuretika:

U pacientů užívajících diuretika, a zejména u těch, kteří trpí deplecí objemu a/nebo solí, může dojít po zahájení léčby inhibitory ACE k nadměrnému poklesu krevního tlaku. 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 předchází léčba diuretiky může způsobit depleci solí/objemu, buď musí být ukončeno podávání diuretik před zahájením podávání inhibitoru ACE, v takovém případě se kalium nešetřící diuretikum podává poté znovu, nebo je nutno zahájit léčbu inhibitory ACE s nízkou dávkou a zvyšovat ji postupně.

U městnavého srdečního selhání léčeného diuretiky, by měl být inhibitor ACE podáván ve velmi nízkých dávkách, případně po snížení dávky přidruženého kalium šetřícího diuretika.

Ve všech případech musí být funkce ledvin (hladina kreatininu) sledována během prvních několika týdnů léčby inhibitory ACE.

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 nesteroidních antiflogistik spolu s inhibitory ACE může vést ke zvýšení rizika zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin a zvýšení draslíku v séru, především u pacientů s již existující špatnou funkcí ledvin. Kombinace by měla být podávána s opatrností, především u starších pacientů. Pacienti by měli být adekvátně hydratováni a mělo by být zvaženo monitorování renálních funkcí po zahájení současného podávání a periodicky poté.

Souběžné použití vyžadující péči:

Antihypertenziva a vazodilatancia:

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

Gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin):

U pacientů souběžně léčených inhibitory ACE je zvýšené riziko angioedému v důsledku snížené aktivity dipeptidyl peptidázy IV (DPP-IV) působením gliptinů.

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 *Zvláštní upozornění a opatření pro použití*).

Sympatomimetika

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinek inhibitorů ACE.

Zlato

Nitritoidní reakce (příznaky zahrnují zarudnutí v obličeji, nevolnost, zvracení a hypotenze) byly hlášeny vzácně u pacientů léčených injekčním zlatem (natrium aurothiomalate) a současně ACE inhibitory, včetně perindoprilu.

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 důkazy o riziku teratogenity po expozici inhibitorům ACE v prvním trimestru těhotenství jsou přesvědčivé, avšak malé zvýšení rizika nelze vyloučit.

Ženy plánující těhotenství mají být převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s prokázaným bezpečnostním profilem při používání v těhotenství, pokud se pokračování v léčbě inhibitorem ACE nepovažuje za zcela nezbytné. Při zjištění těhotenství je nutné ihned ukončit léčbu inhibitorem ACE a v případě potřeby zahájit náhradní léčbu.

Je známo, že expozice inhibitorům ACE ve druhém a třetím trimestru těhotenství vyvolává fetotoxicitu u člověka (snížená funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie). (Viz bod 5.3). Jestliže byly ženy vystaveny působení inhibitorů ACE ve druhém trimestru těhotenství, doporučují se ultrazvukové kontroly funkce ledvin a lebky. Novorozenci, jejichž matky užívaly inhibitory ACE, musí být sledováni z hlediska výskytu hypotenze (viz také bod 4.3 a 4.4).

Kojení

Jelikož nejsou k dispozici žádné informace týkající se použití přípravku Gleperil během kojení, nedoporučuje se Gleperil kojícím ženám podávat. Namísto toho se dává přednost, zejména u matek kojících novorozence nebo předčasně narozené děti, nasazení alternativní léčby s lépe určeným bezpečnostním profilem.

Fertilita

Nemá žádný vliv na reprodukci nebo fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Gleperil nemá žádný přímý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, ale individuální reakce spojené s nízkým krevním tlakem se mohou objevit u některých pacientů, zejména na počátku léčby nebo v kombinaci s jinými antihypertenzivy.

Z toho důvodu může být snížena schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Shrnutí bezpečnostního profilu;

Bezpečnostní profil perindoprilu je v souladu s bezpečnostním profilem inhibitorů ACE:

- Nejčastější nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a pozorované u perindoprilu jsou: závratě, bolesti hlavy, parestázie, vertigo, poruchy vidění, tinnitus, hypotenze, kašel, dušnost, bolesti břicha, zácpa, průjem, poruchy chuti, dyspepsie, nauzea, zvracení, pruritus, vyrážka, svalové křeče a astenie.

b. Přehledný souhrn nežádoucích účinků

Během klinických studií a/nebo postmarketingového použití perindoprilu byly pozorovány následující nežádoucí účinky, seřazené podle četnosti:

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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/neutropenie	Velmi vzácné
	Hemolytická anemie u pacientů s vrozenou deficiencí G-6PDH (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
	Trombocytopenie	Velmi vzácné

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

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

* U nežádoucích účinků zaznamenaných ze spontánních hlášení byla frekvence stanovena na základě dat z klinických studií.

Klinické studie

V randomizační fázi studie EUROPA byly shromažďovány pouze údaje o závažných nežádoucích příhodách. Závažné nežádoucí příhody se vyskytly pouze u malého počtu pacientů: 16 (0,3 %) pacientů z 6 122 pacientů léčených perindoprilem a 12 (0,2 %) pacientů z 6 107 pacientů léčených placebem. Z pacientů léčených perindoprilem byla hypotenze pozorována u 6 pacientů, angioedém u 3 pacientů a náhlá srdeční zástava u 1 pacienta. Více pacientů léčených perindoprilem bylo vyřazeno z důvodu kašle, hypotenze nebo jiným příznakům intolerance ve srovnání s pacienty léčenými placebem: 6,0 % (n = 366) u perindoprilu a 2,1 % (n = 129) u placeba.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

O předávkování u člověka jsou k dispozici jen omezené údaje. Mezi symptomy související s předávkováním inhibitory ACE patří hypotenze, oběhový šok, poruchy elektrolytů, selhání ledvin, hyperventilace, tachykardie, palpitace, bradykardie, závratě, úzkost a kašel.

Doporučenou léčbou předávkování je intravenózní infuze roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Při výskytu hypotenze je třeba pacienta umístit do protišokové polohy. Je-li k dispozici, lze zvážit léčbu infuzí angiotenzinu II a/nebo katecholaminy podanými intravenózně. Perindopril lze ze systémového oběhu odstranit hemodialýzou (viz bod 4.4). U bradykardie neodpovídající na léčbu je indikována léčba kardiostimulátorem. Nepřetržitě je třeba sledovat vitální známky, hladiny elektrolytů a kreatininu v séru.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitory ACE, perindopril

ATC kód: C09AA04.

Mechanismus účinku

Perindopril je inhibitorem enzymu, který konvertuje angiotenzin I na angiotenzin II (angiotenzin konvertující enzym - ACE). Konvertující enzym neboli kináza, je exopeptidáza, která umožňuje konverzi angiotenzinu I na vazokonstrikční angiotenzin II a zároveň způsobuje rozklad vazodilatační látky bradykininu na neúčinný heptapeptid.

Inhibice ACE vede ke snížení hladiny angiotenzinu II v plazmě, což vede ke zvýšení aktivity reninu v plazmě (inhibicí negativní zpětné vazby uvolnění reninu) a snížení sekrece aldosteronu. Jelikož ACE inaktivuje bradykinin, inhibice ACE zároveň vede ke zvýšení aktivity cirkulujícího a lokálního systému kalikrein-kinin (a tím k aktivaci prostaglandinového systému).

Je možné, že se tento mechanismus podílí na 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 nevykazují *in vitro* žádnou inhibiční aktivitu vůči ACE.

Klinická účinnost a bezpečnost

Hypertenze

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

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

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

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

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

Ukončení léčby nevede k rebound fenoménu.

Perindopril zmenšuje hypertrofii levé komory.

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

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

Srdeční selhání

Perindopril snižuje srdeční práci snížením preloadu a afterloadu.

Studie u pacientů se srdečním selháním prokázaly:

- snížení plicního tlaku levé a pravé komory,
- snížení celkového periferního cévního odporu,
- zvýšení srdečního výdeje a zlepšení srdečního indexu.

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

Pacienti se stabilní ischemickou chorobou srdeční

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

Do studie bylo randomizováno 12 218 pacientů starších 18 let k léčbě perindoprilem 8 mg (ekvivalentní 10 mg perindopril-argininu) (n = 6 110) nebo placebem (n = 6 108).

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

Hlavním kritériem účinnosti byl složený parametr zahrnující kardiovaskulární mortalitu, nefatální infarkt myokardu a/nebo srdeční zástavu s úspěšnou resuscitací. Léčba perindoprilem v dávce 8 mg (ekvivalentní 10 mg perindopril-argininu) jednou denně vedla k významnému absolutnímu snížení primárního výsledného parametru o 1,9 % (snížení relativního rizika o 20 %, 95%IS [9,4; 28,6] - p<0,001).

U pacientů s anamnézou infarktu myokardu a/nebo revaskularizace bylo zjištěno absolutní snížení primárního výsledného parametru o 2,2 %, což odpovídá relativnímu snížení rizika o 22,4 % (95%IS [12,0; 31,6] - p<0,001) ve srovnání s placebem.

Pediatrická populace

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

V otevřené, nesrovnávací klinické studii u 62 dětí s hypertenzí ve věku od 2 do 15 let s hodnotou glomerulární filtrace > 30 ml/min/1,73 m², dostávali pacienti perindopril v průměrné dávce 0,07 mg/kg. Dávka byla stanovena individuálně podle profilu pacienta a reakce krevního tlaku až do maximální dávky 0,135 mg/kg/den.

59 pacientů dokončilo dobu tří měsíců, a 36 pacientů dokončilo prodlouženou dobu studie, tj. byli sledováni nejméně 24 měsíců (průměrná délka studie byla 44 měsíců).

Systolický a diastolický krevní tlak zůstal u pacientů již dříve léčených jinými antihypertenzivy stabilní od zařazení až do posledního hodnocení a u dosud neléčených pacientů se snížil.

Více než 75 % dětí mělo systolický a diastolický krevní tlak nižší než 95 % svého posledního měření.

Bezpečnost byla v souladu se známým bezpečnostním profilem perindoprilu.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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 známými 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. Maximálních plazmatických koncentrací perindoprilátu je dosaženo za 3 až 4 hodiny.

Požítí potravy snižuje přeměnu perindoprilu na perindoprilát, a tedy biologickou dostupnost. Proto se má Gleperil užívat perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem.

Bylo prokázáno, že mezi dávkou perindoprilu a následnou plazmatickou expozicí je lineární vztah.

Distribuce

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

Eliminace

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

Zvláštní populace

Vylučování perindoprilátu se snižuje u starších lidí a u pacientů se srdečním nebo renálním selháním. Úprava dávkování u renální insuficience je žádoucí v závislosti na stupni poruchy (podle clearance kreatininu).

Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích chronické perorální toxicity (na potkanech a opicích) jsou cílovým orgánem ledviny, s reverzibilním poškozením.

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

Reprodukční toxikologické studie (na potkanech, myších, králících a opicích) neprokázaly žádné známky embryotoxicity nebo teratogenity. U inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu jako lékové skupiny se však ukázalo, že vyvolávají nežádoucí účinky na pozdní vývoj plodu, což vede k úmrtí plodu a vrozeným vadám u hlodavců a králíků: byly pozorovány renální léze a zvýšení perinatální a postnatální mortality. Fertilita nebyla poškozena ani u samců, ani u samic potkanů.

V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyla pozorována kancerogenita.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrofobní koloidní bezvodý oxid křemičitý, mikrokrystalická celulóza, monohydrát laktosy, magnesium-stearát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistry: 14, 20, 28, 30, 56 a 60 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

58/470/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 8. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 17. 9. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 9. 2021