

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Perindopril ratiopharm 8 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 8 mg perindopril-erbuminu, což odpovídá 6,68 mg perindoprilu.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 137,33 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Vzhled přípravku: bílá kulatá, mírně bikonvexní tableta se zkosenými hranami a s půlicí rýhou na jedné straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze

Léčba hypertenze.

Stabilní ischemická choroba srdeční

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Hypertenze

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

Doporučená úvodní dávka je 4 mg jednou denně ráno.

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

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

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

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

U hypertoniků, u nichž vysazení diuretika není možné, by měla být léčba perindoprilem zahájena dávkou 2 mg. Měly by být monitorovány renální funkce a sérová hladina draslíku. Následné dávkování perindoprilu by mělo být přizpůsobeno míře poklesu krevního tlaku. Pokud je to nutné, může být znovu zahájena diuretická léčba.

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

Stabilní ischemická choroba srdeční

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

Starší pacienti by měli užívat 2 mg jednou denně po dobu jednoho týdne, poté 4 mg jednou denně v dalším týdnu před zvýšením dávky na 8 mg jednou denně v závislosti na funkci ledvin (viz tabulka 1 „Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin“). Dávka by měla být zvýšena, pouze pokud je předchozí (nižší) dávka dobře tolerována.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

Tabulka 1: Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

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

* Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min. U hemodialyzovaných pacientů 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 ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (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).
- Mimetická 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 anebo 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 s 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 může být doplněn objem tekutin podáním intravenózní infúze roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Přechodná hypotenzní odpověď není kontraindikací pro podávání dalších dávek, které je možno podat 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

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

Porucha funkce ledvin

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

U pacientů se symptomatickým srdečním selháním může hypotenze po zahájení 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 perindopril podáván současně s diuretikem. S větší pravděpodobností se toto vyskytuje u pacientů s existující poruchou funkce ledvin. Může být nutné snížení dávky a/nebo vysazení diuretika a/nebo perindoprilu.

Hemodialyzovaní pacienti

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

Transplantace ledvin

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

Renovaskulární hypertenze

Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni 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 projevit kdykoli během léčby. V takovém případě musí být perindopril 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 projeví jako přínosná na zmírnění symptomů.

Angioedém související s otokem hrtanu může být smrtelný. Pokud je zasažen jazyk, glottis nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžité zahájení akutní léčby. Ta by měla zahrnovat podání adrenalinu a/nebo zachování průchodnosti dýchacích cest. Pacient by měl zůstat pod pečlivým lékařským dohledem do úplného a trvalého vymizení symptomů.

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 postupy 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. 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 inhibitory NEP (např. racekadotril), inhibitory mTOR (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 aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL)

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 projeví anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů bylo těmto reakcím zamezeno dočasným vysazením inhibitorů ACE, ale po náhodném opětovném vystavení se znovu objevily.

Hepatální selhání

Podání inhibitorů ACE bylo vzácně spojeno se syndromem počínajícím cholestatickou žloutenkou a progredujícím až v náhlou hepatickou 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

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

Operace/celková anestézie

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

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 stravy obsahující kalium nebo náhražek soli obsahujících kalium; nebo pacienti užívající další léčiva spojená se zvýšením sérové hladiny kalia (např. heparin, kotrimoxazol také známý jako trimethoprim/sulfamethoxazol) a zejména antagonisté aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotenzinu.

Zvláště u pacientů s poruchou funkce ledvin může užívání doplňků stravy obsahujících kalium (včetně náhražek soli) nebo kalium šetřících diuretik vést k významnému zvýšení sérové hladiny kalia. Hyperkalemie může způsobit závažné, 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.

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

Diabetici

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

Lithium

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

Kalium šetřící léčiva, doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium

Kombinace perindoprilu a kalium šetřících léčiv, doplňků stravy a náhražek soli obsahujících kalium 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

Léčba inhibitory ACE by neměla být zahájena v těhotenství. Jestliže není léčba inhibitory ACE nezbytná, měly by být pacientky plánující těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu se stanoveným bezpečnostním profilem pro užívání v těhotenství. Je-li těhotenství zjištěno, léčba inhibitory ACE by měla být co nejrychleji ukončena a pokud je to vhodné, měla by být zahájena jiná léčba (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. Některá léčiva nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalémie: aliskiren, soli kalia, kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), ACE inhibitory, antagonisté angiotensin-II receptoru, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako je cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethazol), protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Kombinace těchto léčiv 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. Duální blokáda (např. kombinací inhibitoru ACE s antagonistou receptoru angiotenzinu II) má být limitována v individuálních definovaných případech s pečlivým monitorováním renální funkce, hladin draslíku a krevního tlaku.

Estramustin

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

Kalium šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid), soli kalia

Hyperkalémie (potenciálně smrtelná), zvláště ve spojení s poruchou funkce ledvin (aditivní hyperkalémické účinky).

Kombinace perindoprilu s výše uvedenými léčivy se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Pokud je přesto souběžné užívání indikováno, má být používáno s opatrností a za častého monitorování hladiny draslíku v séru. Pro použití spironolaktonu při srdečním selhání viz níže.

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).

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

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

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

Kalium-šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton)

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

V léčbě srdečního selhání třídy II- IV (NYHA) s ejekční frakcí <40% a s předchozí léčbou inhibitory ACE a kličkovými diuretiky, riziko 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 antiinflogistika (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 mají 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 zvýšit hypotenzní účinek perindoprilu. Současné použití s nitroglycerinem a dalšími nitráty nebo jinými vazodilatancii 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

Sympatomimetika 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

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

Epidemiologické údaje po vystavení lidského plodu působení ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nejsou průkazné, nicméně nemůže být vyloučeno mírně zvýšené riziko vzniku malformací. Jestliže není léčba inhibitory ACE nezbytná, měly by být pacientky plánující těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu se stanoveným bezpečnostním profilem pro užívání v těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání inhibitorů ACE a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.

Je známo, že jsou-li ACE inhibitory podávány během druhého a třetího trimestru, indukují fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud došlo k expozici ACE inhibitorům po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření funkce ledvin a lebky. Novorozenci, jejichž matky užívaly inhibitory ACE, by měli být sledováni kvůli 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	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
	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, 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*
	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 randomizované studie EUROPA byly shromažďovány pouze závažné nežádoucí účinky. Závažné nežádoucí účinky mělo několik pacientů: 16 (0,3 %) pacientů ze 6 122 pacientů léčených perindoprilem a 12 (0,2 %) pacientů ze 6 107 pacientů léčených placebem. U pacientů léčených perindoprilem byla hypotenze pozorována u 6 pacientů, angioedém u 3 pacientů a náhlá srdeční zástava u 1 pacienta. Více pacientů léčených perindoprilem bylo vyřazeno z důvodu kašle, hypotenze nebo jiné nesnášenlivosti ve srovnání s pacienty léčenými placebem: 6,0 % (n = 366) u perindoprilu a 2,1 % (n = 129) u placeba.

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 symptomy související s předávkováním inhibitory ACE mohou patřit hypotenze, oběhový šok, poruchy elektrolytů, renální selhání, hyperventilace, tachykardie, palpitace, bradykardie, závratě, úzkost a kašel.

Doporučenou léčbou předávkování je intravenózní infúze roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Při výskytu hypotenze by měl být pacient umístěn do protišokové polohy. Je-li k dispozici, může být zvážena léčba infuzí 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. Nepřetžitě by měly být monitorovány životní funkce, sérové elektrolyty a koncentrace kreatininu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitory, samotné, ATC kód: C09AA04

Mechanismus účinku

Perindopril je inhibitorem enzymu, který konvertuje angiotenzin I na angiotenzin II (angiotenzin konvertující enzym - ACE). Konvertující enzym, kináza, je exopeptidáza, která umožňuje konverzi angiotenzinu I na vazokonstrikční angiotenzin II a zároveň způsobuje rozklad vazodilatační látky bradykininu na neúčinný heptapeptid. Inhibice ACE vede ke snížení angiotenzinu II v plazmě, což vede ke zvýšení aktivity reninu v plazmě (inhibicí negativní zpětné vazby uvolnění reninu) a snížení sekrece aldosteronu. Jelikož ACE inaktivuje bradykinin, inhibice ACE zároveň vede ke zvýšení aktivity cirkulujícího a lokálního systému kalikrein-kinin (a tím k aktivaci prostaglandinového systému). Je možné, že tento mechanismus přispívá k účinku inhibitorů ACE na snížení krevního tlaku a že je částečně zodpovědný za jejich nežádoucí účinky (např. kašel).

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Hypertenze

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

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

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

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

Ukončení léčby nevede k rebound fenoménu.

Perindopril redukuje hypertrofii levé komory.

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

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

Pacienti se stabilní ischemickou chorobou srdeční

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

12218 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 k významné absolutní redukci při ukončení studie 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 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 úroveň 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 inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je absorpce perindoprilu rychlá a 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 se dosahuje za 3 až 4 hodiny.

Požití potravy snižuje přeměnu perindoprilu na perindoprilát, tudíž biologickou dostupnost, proto by měl být perindopril 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, s reverzibilním poškozením.

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

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

V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyla pozorována kancerogenita.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy, mikrokrystická celulóza (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

Blistry (PVC-PE-PVDC/Al) obsahující 7, 14, 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

58/396/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 7. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 9. 12. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 9. 2022