

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Perindopril Krka 4 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg, což odpovídá perindoprilum 3,338 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy

Perindopril Krka 4 mg tablety: 72,28 mg monohydrátu laktosy/tableta

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Perindopril Krka 4 mg tablety: bílé, podlouhlé, bikonvexní tablety 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.

Srdeční selhání:

Léčba symptomatického srdečního selhání.

Stabilní ischemická choroba srdeční:

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování má být předepsáno individuálně pro každého pacienta (viz bod 4.4) a na základě odpovědi krevního tlaku.

Hypertenze:

Perindopril se může užívat samostatně nebo v kombinaci s další antihypertenzní terapií (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Doporučená počáteční dávka je 4 mg jednou denně ráno.

U pacientů se silně aktivovaným renin-angiotensin-aldosteronovým systémem (především s renovaskulární hypertenzí, deplecí soli a/nebo objemu, srdeční dekompenzací nebo závažnou hypertenzí) může dojít k výraznému poklesu krevního tlaku, který následuje po první dávce. U těchto pacientů je doporučována počáteční dávka 2 mg a zahájení léčby má probíhat pod dohledem lékaře.

Po měsíci léčby může být dávkování zvýšeno na 8 mg jednou denně.

Na počátku léčby perindoprilem se může objevit symptomatická hypotenze; ta je pravděpodobnější u pacientů souběžně užívajících diuretika.

Proto se doporučuje dbát opatrnosti u těchto pacientů, neboť mohou mít objemovou depleci nebo depleci solí.

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

Doporučená počáteční dávka u pacientů s renovaskulární hypertenzí, u kterých nelze přerušit léčbu diuretiky, je 2 mg jednou denně. Je třeba sledovat renální funkce a hladiny draslíku v séru. V případě nutnosti může být dávkování později upraveno podle odpovědi krevního tlaku. Pokud je třeba, může se v léčbě diuretiky pokračovat.

Léčba starších pacientů má být zahájena dávkou 2 mg, která může být v případě potřeby postupně zvýšena na 4 mg. Je-li to nezbytné, může se v závislosti na renálních funkcích po jednom měsíci léčby dávkování postupně zvýšit až na 8 mg (viz tabulka níže).

Symptomatické srdeční selhání:

Vzhledem k tomu, že je perindopril často podáván jako přídatná terapie ke kalium-nešetřícím diuretikům a/nebo digoxinu a/nebo beta-blokátorům, doporučuje se zahájit léčbu pod pečlivým lékařským dohledem. Doporučená počáteční dávka je 2 mg ráno. Pokud je tato dávka tolerována, může být zvýšena po 2 týdnech na 4 mg jednou denně.

Dávkování má být vždy upraveno individuálně podle klinické odpovědi pacienta.

U pacientů se závažným srdečním selháním a u ostatních rizikových skupin (pacienti s poruchou funkce ledvin a sklonem k nerovnováze elektrolytů a pacienti užívající současně diuretika a/nebo vazodilatancia) má být léčba zahájena pod pečlivým lékařským sledováním (viz bod 4.4).

Z důvodu zvýšeného rizika vzniku symptomatické hypotenze (např. deplece solí s nebo bez hyponatremie, u hypovolemie nebo během intenzivní diuretické léčby) mají být před zahájením léčby perindoprilem upraveny dysbalance tekutin a elektrolytů. Před zahájením a během léčby perindoprilem je nutné pečlivě sledovat krevní tlak, renální funkce a hodnoty kalia v krvi (viz bod 4.4).

Stabilní ischemická choroba srdeční:

Léčba perindoprilem se zahajuje dávkou 4 mg jednou denně po 2 týdny. Následně se může dávka zvýšit na 8 mg jednou denně, v závislosti na renálních funkcích a pokud je dávka 4 mg dobře tolerována.

Starší pacienti mají, v závislosti na renálních funkcích, užívat první týden 2 mg denně, následující týden 4 mg jednou denně před navýšením dávky na 8 mg jednou denně (viz Tabulka 1 „Úprava dávkování při poruše funkce ledvin“). Dávka může být navýšena jen tehdy, pokud je předchozí nižší dávka dobře tolerována.

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

U pacientů s poruchou funkce ledvin má být dávkování perindoprilu upraveno podle clearance kreatininu (viz Tabulka 1).

Tabulka 1: Úprava dávkování při poruše 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. Pacienti podstupující hemodialýzu mají užít perindopril po jejím skončení.

Pacienti s poruchou funkce jater:

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

Pediatrická populace

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

V současnosti dostupné údaje jsou popsány 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 perindopril jednou denně ráno před jídlem.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na perindopril, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na kterýkoli jiný inhibitor ACE;
- Anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE (viz bod 4.4);
- Dědičný nebo idiopatický angioedém;
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6);
- Souběžné užívání přípravku Perindopril Krka 4 mg s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1);
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Přípravek Perindopril Krka 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 nestabilní angina pectoris objeví během prvního měsíce léčby perindoprilem, je třeba před pokračováním léčby pečlivě zhodnotit poměr risk/benefit.

Hypotenze

ACE inhibitory mohou vyvolat pokles krevního tlaku. Symptomatická hypotenze je u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí vzácná a je pravděpodobnější u pacientů s hypovolemii v důsledku diuretické léčby, neslané diety, dialýzy, průjmu nebo zvracení; stejně jako u pacientů se závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz body 4.5 a 4.8). Klinická hypotenze byla pozorována rovněž u pacientů se závažným srdečním selháním s nebo bez souběžně se vyskytující nedostatečnosti ledvin. Hypotenze je pravděpodobnější u pacientů s pokročilým srdečním selháním užívajících vysoké dávky kličkových diuretik nebo s hyponatremií či poruchou funkce ledvin. U pacientů s rizikem vzniku klinické hypotenze je doporučováno zahájit léčbu a přidávání dávky pod pečlivým lékařským dohledem (viz body 4.2 a 4.8). Tatáž opatření jsou nutná u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u kterých nadměrná hypotenze může vyvolat infarkt myokardu nebo mozkovou příhodu.

Při výskytu hypotenze má být pacient uložen do polohy vleže na zádech a je-li to zapotřebí doplnit objem tekutin intravenózní infuzí roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Přechodný výskyt hypotenze není překážkou pro pokračování v léčbě (která často následně probíhá bez obtíží) kdy se krevní tlak po objemové expanzi vrátí k normálním hodnotám.

U normotenzních nebo hypotenzních pacientů se srdečním selháním může perindopril dále snižovat systémový krevní tlak. Tento účinek je očekávaný a obvykle není důvodem k přerušení léčby. Pokud se hypotenze stává symptomatickou, je třeba v případě nutnosti dávku perindoprilu snížit nebo přípravek vysadit.

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že souběžné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin 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 angiotensin 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 angiotensin II nemají být používány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako další ACE inhibitory má být perindopril použit s opatrností u pacientů se stenózou mitrální chlopně a obstrukcí výtokové části levé komory (jako je aortální stenóza nebo hypertrofická kardiomyopatie).

Porucha funkce ledvin

Počáteční dávka perindoprilu u pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 60ml/min) má být stanovena na základě clearance kreatininu (viz bod 4.2) a následně podle terapeutické odpovědi. Léčba takových pacientů zahrnuje pravidelné monitorování hodnot kalia a kreatininu v séru (viz bod 4.8).

U symptomatického srdečního selhání může hypotenze, spojovaná se zahájením terapie ACE inhibitory, dále zhoršit funkci ledvin. V takových případech bylo hlášeno akutní renální selhání, které je obvykle reverzibilní.

V průběhu léčby ACE inhibitory mohou, u pacientů s bilaterální stenózou renální arterie (nebo stenózy arterie solitární ledviny), vzrůst hodnoty hladiny urey v krvi a hodnoty kreatininu v séru; avšak tyto změny jsou po ukončení léčby obvykle reverzibilní. Změny v těchto laboratorních testech se vyskytují u preexistující renální insuficience. Renovaskulární hypertenze je spojována se zvýšeným rizikem závažné hypotenze a renální insuficience. Léčba takových pacientů má být zahájena nižšími dávkami a pod pečlivým lékařským sledováním; je třeba také s opatrností sledovat zvyšování dávky. Léčba diuretiky je potenciální faktor těchto abnormalit a proto je třeba, v počátečních týdnech léčby, léčbu diuretiky přerušit a sledovat renální funkce.

Příležitostně bylo u hypertenzních pacientů bez zjevné preexistující renální vaskulární choroby pozorováno malé a přechodné zvýšení urey v krvi a hodnot kreatininu v séru, zvláště v průběhu souběžného užití perindoprilu s diuretiky. To je pravděpodobnější u pacientů s preexistující poruchou funkce ledvin, kdy je třeba snížení dávky a/nebo přerušování diuretika a/nebo perindoprilu.

Hemodialyzovaní pacienti

U pacientů dialyzovaných přes vysoce propustné membrány a zároveň léčených ACE inhibitory byly hlášeny anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů je třeba zvážit použití dialyzační membrány jiného typu nebo přípravku z jiné skupiny antihypertenziv.

Transplantace ledviny

Dosud nejsou žádné zkušenosti s podáváním perindoprilu pacientům, kteří nedávno podstoupili transplantaci ledviny.

Hypersenzitivita/angioedém

U pacientů léčených ACE inhibitory včetně perindoprilu byl vzácně pozorován angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznice, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.8). Angioedém se může vyskytnout kdykoli během léčby. V takovém případě musí být léčba perindoprilem přerušena, a pacient musí být sledován až do odeznění symptomů. Otoky obličeje a rtů odezní zpravidla bez léčby, přesto jsou antihistaminika vhodná jako lék k úlevě od těchto symptomů.

Angioedém hrtanu může být pro pacienta fatální. Pokud otok jazyka, glottis, nebo hrtanu zapříčiní ucpání dýchacích cest, je nutná neodkladná péče. Péče zahrnuje podání adrenalinu a/nebo opatření

uvolňující dýchací cesty. Pacient musí být sledován až do úplného odeznění symptomů.

Rizikovou skupinou pro vznik angioedému po podání ACE inhibitorů mohou být také pacienti, kteří měli angioedém nesouvisející s ACE inhibitory (viz bod 4.3).

U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně zaznamenán 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 pomocí vyšetřovacích metod zahrnujících CT vyšetření břicha, ultrazvuk nebo při chirurgickém zákroku a symptomy ustoupily po vysazení inhibitoru ACE. Intestinální angioedém má být součástí diferenciální diagnostiky u pacientů, kteří užívají inhibitory ACE a mají bolesti břicha.

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 při LDL-aféřeze

Vzácně se může u pacientů léčených ACE inhibitory v průběhu LDL aferézy natrium-dextran-sulfátem vyvinout život ohrožující anafylaktoidní reakce. Těmto reakcím lze zabránit dočasným vysazením ACE inhibitorů před každou aferézou.

Anafylaktoidní reakce v průběhu desenzibilizace

U pacientů, kteří užívají ACE inhibitory a podstupují desenzibilizaci (např. proti hmyzímu jedu) se může vyskytnout anafylaktoidní reakce. Přestože se těmto reakcím dá zabránit dočasným vysazením ACE inhibitoru, mohou se nečekaně znovu objevit.

Porucha funkce jater

ACE inhibitory jsou vzácně spojovány se syndromem začínající cholestatické žloutenky s progresí k fulminantní hepatické nekróze a (někdy) úmrtí. Mechanismus vzniku tohoto syndromu je neznámý. Jakmile se objeví žloutenka nebo významné zvýšení jaterních enzymů, musí být přerušeno podávání ACE inhibitoru a pacient musí být sledován (viz bod 4.8).

Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anémie

Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly pozorovány u pacientů léčených ACE inhibitory. Neutropenie je vzácná u pacientů s normálními renálními funkcemi bez dalších komplikujících faktorů. Perindopril musí být podáván s velkou opatrností u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním nebo u pacientů podstupujících léčbu imunosupresivou, alopurinolem nebo prokainamidem - stejně jako při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při existujícím poškození funkce ledvin. U některých z těchto pacientů se rozvinuly závažné infekce, které v několika případech neodpovídají na intenzivní léčbu antibiotiky. Je-li perindopril podáván těmto pacientům, je doporučeno pravidelně sledovat počet bílých krvinek a pacienti mají být instruováni, aby hlásili jakýkoli příznak infekce (např. bolest v krku, horečka).

Rasa

Angioedém indukovaný ACE inhibitory je častější u pacientů s černou pletí než u jiných ras. Stejně jako u jiných ACE inhibitorů je perindopril méně účinný při snižování krevního tlaku černých pacientů než jiných ras, pravděpodobně v důsledku vyšší prevalence nízkých hladin reninu v populaci černošských hypertoniků.

Kašel

Při léčbě ACE inhibitory se může vyskytnout kašel. Kašel je neproduktivní, perzistující a mizí po skončení léčby. Kašel indukovaný ACE inhibitory má být zvažován při různých diagnózách kašle.

Chirurgický zákrok/celková anestezie

U pacientů podstupujících velký chirurgický zákrok nebo celkovou anestezii s přípravkem způsobujícím hypotenzi, může perindopril sekundárně blokovat vznik angiotensinu II, aby kompenzoval vyloučení reninu. Proto musí být podávání perindoprilu zastaveno jeden den před chirurgickým výkonem. Hypotenze vznikající tímto mechanismem může být korigována navýšením objemu.

Hyperkalemie

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. Mezi rizikové faktory rozvoje hyperkalemie patří porucha funkce ledvin, zhoršení renální funkce, věk (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza a pacienti užívající kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující kalium, včetně náhražek soli; nebo pacienti užívající jakékoli jiné léčivé látky zvyšující draslík v séru (např. heparin, trimethoprim nebo kotrimoxazol, označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol) a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu. Užívání doplňků stravy obsahující kalium, kalium šetřících diuretik nebo náhražek solí obsahujících draslík, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k významnému zvýšení sérové hladiny draslíku.

Hyperkalemie může vyvolat závažné a někdy fatální arytmie. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. Pokud je souběžné užívání výše uvedených látek považováno za vhodné, mají být užívány s opatrností a za pravidelného monitorování draslíku v séru (viz bod 4.5).

Pacienti s diabetem

U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo insulinem, je třeba v průběhu prvních měsíců léčby ACE inhibitory pečlivě sledovat glykemii (viz bod 4.5, Antidiabetika).

Lithium

Kombinace lithia a perindoprilu není obecně doporučována (viz bod 4.5).

Kalium šetřící léky, doplňky draslíku nebo náhražky draselných solí

Kombinace perindoprilu a kalium šetřících léků, doplňků draslíku nebo náhražek draselných solí není obecně doporučována (viz bod 4.5).

Primární hyperaldosteronismus

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

Laktosa

Tablety přípravku Perindopril Krka obsahují laktosu. 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“.

Těhotenství

Podávání ACE inhibitorů nemá být zahájeno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba ACE inhibitory nezbytná, mají být všechny ostatní pacientky 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 další léčby zahájit jinou léčbu (viz body 4.3 a 4.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin 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 způsobující hyperkalemii

Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, soli draslíku, draslík-šestřící diuretika, inhibitory ACE, antagonisté receptorů angiotensinu II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim, kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol). Kombinace těchto léků zvyšuje riziko hyperkalemie.

Souběžná léčba je kontraindikována (viz bod 4.3)

Aliskiren

U pacientů s diabetem nebo poruchou funkce ledvin, zvyšuje se riziko hyperkalemie, 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, má být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

Sakubitril/valsartan

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

Souběžná léčba není doporučena (viz bod 4.4)

Aliskiren

U jiných pacientů než diabetiků nebo pacientů s poruchou funkce ledvin, zvyšuje se riziko hyperkalemie, zhoršují se renální funkce a zvyšuje se riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.

Souběžná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptoru angiotensinu

Z literatury bylo hlášeno, že u pacientů s aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo s diabetem s konečným orgánovým poškozením, je souběžná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptoru angiotensinu spojována s vyšší frekvencí hypotenze, synkopy, hyperkalemie a zhoršující se renální funkcí (zahrnující akutní renální selhání) ve srovnání s užitím samotného blokátoru systému renin-angiotensin-aldosteron. Duální blokáda (např. kombinací inhibitoru ACE s blokátorem receptoru angiotensinu 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).

Racekadotril

O inhibitory ACE (např. perindopril) je známo, že způsobují angioedém. Toto riziko se může zvýšit při souběžném užívání s racekadotrilem (lék používaný k léčbě akutního průjmu).

mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacienti souběžně užívající terapii mTOR inhibitory mohou mít zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4)

Kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol)

Pacienti souběžně užívající kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) mohou mít zvýšené riziko hyperkalemie (viz bod 4.4).

Kalium šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid), 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 (potenciálně letální), zvláště ve spojení s poruchou funkce ledvin (přídavné účinky hyperkalemie). Kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium mohou vést k významnému zvýšení 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 souběžně podávání indikováno je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

Použití spironolaktону u srdečního selhání, viz níže.

Lithium

Při souběžném podávání lithia s inhibitory ACE bylo hlášeno 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 v séru (viz bod 4.4).

Souběžná léčba, která vyžaduje zvláštní opatrnost

Antidiabetika (insuliny, perorální antidiabetika)

Epidemiologické studie naznačily, že souběžné podávání inhibitorů ACE a antidiabetik (insulin, perorální antidiabetika) může vyvolat zvýšení účinku na snížení hladiny krevní glukosy s rizikem hypoglykemie. 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 mají-li depleci objemu a/nebo solí, může dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku po zahájení léčby inhibitorem ACE. Pravděpodobnost 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 má být zahájena velmi nízkými dávkami, případně po redukci dávky souběžně 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 hyperkalemie, potenciálně letální, zvláště v případě nedodržování předpisu dávkování v této kombinaci.

Před zahájením kombinace zkontrolujte, že není přítomná hyperkalemie a porucha funkce ledvin.

Pečlivé monitorování kalemie 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 souběžném 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 hladiny 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 má být zváženo monitorování renálních funkcí po zahájení souběžného podávání a periodicky poté.

Souběžná léčba, která vyžaduje určitou opatrnost

Antihypertenziva a vazodilatancia

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

Gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin)

Zvýšené riziko angioedému, kvůli snížené aktivitě dipeptidyl peptidázy IV (DPP-IV) způsobené gliptinem u pacientů léčených inhibitorem ACE.

Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika

Souběžné 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

Nitritoidní reakce (se symptomy jako zčervenání v obličeji, nauzea, zvracení a hypotenze) byly vzácně hlášeny u pacientů léčených injekcemi zlata (natrium-aurothiomalát) a souběžně inhibitorem ACE včetně perindoprilu.

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.

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 bod 4.3, 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, mají 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.

Jsou-li ACE inhibitory podávány během druhého a třetího trimestru těhotenství, působí 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 Krka 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 Krka přímo neovlivňuje schopnost řídit a obsluhovat stroje, ale u některých pacientů se mohou vyskytnout individuální reakce spojené se snížením krevního tlaku, především na počátku léčby nebo během kombinovaného užívání s jinými antihypertenzivy. V důsledku toho může být schopnost řídit a obsluhovat stroje snížena.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil perindoprilu je stejný s bezpečnostním profilem inhibitorů ACE:

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

b. Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány během klinických studií a/nebo postmarketingového užití perindoprilu a jsou řazeny podle následující četnosti:

Velmi časté ($\geq 1/10$);

Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$),

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky	Četnost
--	-------------------------	----------------

Poruchy krve a lymfatického systému	Eosinofilie	Méně časté*
	Agranulocytóza nebo pancytopenie	Velmi vzácné
	Snížení hladiny hemoglobinu a snížení hematokritu	Velmi vzácné
	Leukopenie/neutropenie	Velmi vzácné
	Hemolytická anémie u pacientů s vrozeným nedostatkem 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 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 obličeje, 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	Erektivní dysfunkce	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	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*
	Zvýšené hladiny bilirubinu v krvi	Vzácné
	Zvýšení hladin 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 hlášeny pouze závažné nežádoucí příhody. Někteří pacienti měli závažné nežádoucí příhody: 16 (0,3 %) z 6 122 pacientů na perindoprilu a 12 (0,2 %) z 6 107 pacientů s placebem. U pacientů léčených perindoprilem byla hypotenze hlášena u 6 pacientů, angioedém u 3 pacientů a náhlá srdeční zástava u jednoho pacienta. Více pacientů ukončilo léčbu v důsledku kašle, hypotenze nebo další intolerance u perindoprilu než u placeba, 6 % (n=366) oproti 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

Příznaky

Jsou k dispozici pouze omezená data o předávkování u lidí. Potenciální symptomy spojené s předávkováním ACE inhibitory zahrnují hypotenzi, oběhový šok, poruchy rovnováhy elektrolytů, renální selhání, hyperventilaci, tachykardii, palpitaci, bradykardii, závrať, úzkost a kašel.

Léčba

Doporučená léčba předávkování je intravenózní infuze roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Dojde-li k hypotenzii, má být pacient umístěn do protišokové polohy. Má být také zváženo, zda je vhodná léčba angiotensinem II a/nebo intravenózními katecholaminy. Perindopril může být ze systémového oběhu odstraněn hemodialýzou (viz bod 4.4). Kardio stimulátor je indikován pro léčbu přetrvávající bradykardie. Průběžně mají být sledovány vitální funkce, elektrolyty v séru a koncentrace kreatininu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Perindopril je inhibitor enzymu, který přeměňuje angiotensin I na angiotensin II (angiotensin konvertující enzym - ACE). Konvertující enzym neboli kináza, je exopeptidáza, která umožňuje přeměnu angiotensinu I na vazokonstrikční angiotensin II a také rozpad vazodilatátoru bradykininu na neaktivní heptapeptid. Inhibice ACE vede ke snížení koncentrace angiotensinu II v plazmě, což vede ke zvýšené plazmatické aktivitě reninu (inhibice negativní zpětné vazby uvolňování reninu) a snížení sekrece aldosteronu. Jelikož ACE inaktivuje bradykinin, jeho inhibice vede také ke zvýšené aktivitě systému kalikrein-kinin (a tím také k aktivaci prostaglandinů). Je možné, že tento mechanismus přispívá k antihypertenznímu účinku ACE inhibitorů a že je částečně zodpovědný za některé nežádoucí účinky těchto léčiv (např. kašel).

Perindopril působí prostřednictvím svého aktivního metabolitu, perindoprilátu. Ostatní metabolity perindoprilu nevykazují inhibiči aktivity ACE *in vitro*.

Farmakodynamické účinky

Hypertenze

Perindopril je účinný při všech stupních hypertenze (lehké, střední, těžké). Dochází ke snížení jak

systolického tak diastolického tlaku, měřeného vleže i ve stoje. Perindopril snižuje periferní odpor cév, což vede ke snížení systémového krevního tlaku. Následně zvyšuje periferní průtok krve bez účinku na srdeční frekvenci.

Průtok krve ledvinami se zvyšuje obvykle beze změny rychlosti glomerulární filtrace.

Antihypertenzní účinek dosahuje maxima po 4-6 hodinách po podání jednotlivé dávky a přetrvává po dobu minimálně 24 hodin; účinek odpovídá cca 87-100 % nejvyššího účinku.

Ke snížení krevního tlaku dochází rychle. U pacientů s dobrou odpovědí na léčivo je normalizace krevního tlaku dosažena během jednoho měsíce a je udržována bez výskytu tachyfyaxe.

S přerušením léčby není spojen žádný „rebound fenomén“.

Perindopril zmírňuje hypertrofii levé komory.

Perindopril působí u člověka jako vazodilatans. Zlepšuje elasticitu velkých tepen, snižuje poměr „media/lumen“ malých tepen.

V kombinaci s thiazidovými diuretiky má aditivní účinek. Kombinace ACE inhibitoru a thiazidového diuretika také snižuje riziko hypokalemie jako výsledek diuretické léčby.

Srdeční selhání

Perindopril snižuje srdeční práci snížením pre- a afterloadu.

Studie u pacientů se srdečním selháním ukázaly:

- snižování levostranného a pravostranného komorového plnicího tlaku,
- snižování celkové periferní vaskulární rezistence,
- zvyšování srdečního výdeje a zlepšování srdečního indexu.

Na základě zkušeností z placebem kontrolovaných komparativních studií s ACE inhibitory, nesnížila první dávka 2 mg perindoprilu v porovnání s placebem statisticky významně krevní tlak u pacientů s lehkým až středně těžkým srdečním selháním.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pacienti se stabilní ischemickou chorobou srdeční

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

12 218 pacientů starších 18 let bylo náhodně rozděleno do skupin užívajících 8 mg perindoprilu (n=6 110) nebo placebo (n=6 108).

Pacienti zahrnutí do studie měli onemocnění koronárních arterií bez klinických znaků srdečního selhání. 90 % pacientů mělo infarkt myokardu a/nebo koronární revaskularizaci. Většina pacientů byla léčena konvenční terapií včetně inhibitorů krevních destiček, hypolipidemik a beta-blokátorů. Hlavním kritériem účinnosti byl výskyt kardiovaskulární mortality, nefatální infarktu myokardu a/nebo srdeční zástavy s úspěšnou resuscitací. Léčba 8 mg perindoprilu denně vedla k absolutnímu snížení primárního sledovaného parametru o 1,9 % (relativní snížení rizika o 20 %, 95% CI (9,4; 28,6)-p<0,001).

U pacientů s anamnézou infarktu myokardu a/nebo revaskularizace bylo absolutní snížení o 2,2 %, což odpovídá RRR 22,4 % (95% CI (12,0; 31,6)-p<0,001) primárního sledovaného parametru v porovnání s placebem.

Pediatrické použití

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

V otevřené, nekomparativní klinické studii u 62 dětí s hypertenzí od 2 do 15 let věku s glomerulární filtrací > 30 ml/min/1,73 m² 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.

Tříměsíční období studie dokončilo 59 pacientů 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-angiotensin-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 angiotensin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známými poškozeními cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 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 angiotensin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin 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 angiotensin II u pacientů s diabetem mellitem 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 maximálních koncentrací je dosaženo během 1 hodiny. Plazmatický poločas perindoprilu je 1 hodina.

Biotransformace

Perindopril je prolečivo. 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.

Protože požití potravy snižuje přeměnu perindoprilu na perindoprilát a tudíž biologickou dostupnost, má 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 angiotensin konvertující enzym, ale je závislá na koncentraci.

Eliminace

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

Starší pacienti

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších pacientů a také u pacientů se srdečním nebo renálním selháním.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s renální nedostatečností se doporučuje upravit dávkování v závislosti na stupni poruchy

(clearance kreatininu).

Perindoprilát je odstraněn z oběhu dialýzou; jeho clearance je 70 ml/min.

Porucha funkce jater

Kinetika perindoprilu je pozměněna u pacientů s jaterní cirhózou; jaterní clearance původní molekuly je u nich snížena o polovinu. Množství vytvořeného perindoprilátu je však nezměněno a tudíž není nutná žádná úprava dávkování (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie chronické perorální toxicity provedené na potkanech a opicích ukázaly, že jsou ledviny cílovým orgánem s reverzibilním poškozením.

V *in vitro* ani *in vivo* studiích nebyla pozorována mutagenita.

Studie reprodukční toxicity (na potkanech, myších, králících a opicích) neukázaly žádné znaky embryotoxicity ani teratogenity. Ukázalo se, že ACE inhibitory jako skupina, indukují nežádoucí účinky v pozdním stádiu fetálního vývoje. U hlodavců a králíků tyto účinky způsobily smrt plodu a vrozené abnormality (renální léze) stejně jako nárůst peri- a postnatální mortality.

Při dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyl pozorován žádný kancerogenní účinek.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy

Mikrokrytalická celulóza

Hydrogenuhličitan sodný

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

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.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVDC/Al blistrové balení po 7, 14, 28, 30, 50, 60, 90 nebo 100 tabletách, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

58/127/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 4. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 9. 12. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 11. 2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).