##### **SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

**1. NÁZOV LIEKU**

Perindopril Actavis 10 mg

filmom obalené tablety

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg perindoprilu arginínu, čo zodpovedá 6,790 mg perindoprilu.

Pomocná látka so známym účinkom: každá tableta obsahuje 141,56 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Filmom obalená tableta.

Perindopril Actavis 10 mg sú biele, 8 mm, okrúhle, bikonvexné tablety, so štyrmi bodkami na jednej strane.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Hypertenzia:

Liečba hypertenzie.

Stabilná koronárna choroba srdca:

Zníženie rizika srdcových príhod u pacientov s infarktom myokardu a/alebo revaskularizáciou v anamnéze.

* 1. **Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

Dávka sa má určiť individuálne podľa profilu pacienta (pozri časť 4.4) a odozvy tlaku krvi.

**Hypertenzia**

Perindopril Actavis sa môže používať v monoterapii alebo v kombinácii s inými triedami antihypertenzív (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Odporúčaná začiatočná dávka je 5 mg podaná raz denne ráno.

U pacientov s výrazne aktivovaným renín-angiotenzín-aldosterónovým systémom (najmä u pacientov s renovaskulárnou hypertenziou, depléciou solí a/alebo objemu, srdcovou dekompenzáciou alebo závažnou hypertenziou) môže dôjsť po úvodnej dávke k nadmernému poklesu tlaku krvi. U takýchto pacientov je odporúčaná začiatočná dávka 2,5 mg a liečbu je potrebné začať pod lekárskym dohľadom.

Dávka sa môže zvýšiť po jednom mesiaci liečby na 10 mg raz denne.

Po začatí liečby Perindoprilom Actavis môže dôjsť k symptomatickej hypotenzii; s väčšou pravdepodobnosťou sa môže vyskytnúť u pacientov súbežne liečených diuretikami. Odporúča sa preto opatrnosť, keďže títo pacienti môžu mať depléciu solí a/alebo objemu.

Ak je to možné, diuretikum sa má vysadiť 2 až 3 dni pred začatím liečby Perindoprilom Actavis (pozri časť 4.4).

U hypertenzných pacientov, u ktorých nie je možné diuretikum vysadiť, sa liečba Perindoprilom Actavis má začínať dávkou 2,5 mg. Renálne funkcie a kaliémia majú byť monitorované. Ďalšie dávkovanie Perindoprilu Actavis má byť prispôsobené odozve tlaku krvi. Ak je to potrebné, môže sa znovu začať s diuretickou liečbou.

U starších pacientov sa má liečba začať dávkou 2,5 mg, túto je možné po jednom mesiaci postupne zvýšiť na 5 mg, a potom, v prípade potreby na 10 mg v závislosti od renálnych funkcií (pozri tabuľku nižšie).

**Stabilná koronárna choroba srdca**

Liečba Perindoprilom Actavis sa má začínať dávkou 5 mg raz denne počas dvoch týždňov, potom sa môže zvýšiť na 10 mg raz denne, a to v závislosti od renálnych funkcií, a za predpokladu, že dávka 5 mg je dobre znášaná.

Starší pacienti majú užívať 2,5 mg raz denne počas jedného týždňa, potom 5 mg raz denne ďalší týždeň, pred zvýšením dávky až na 10 mg raz denne v závislosti od renálnych funkcií (pozri Tabuľku č. 1 „Úprava dávkovania pri poruche funkcie obličiek”). Dávka sa má zvýšiť, len ak je predchádzajúca nižšia dávka dobre znášaná.

*Osobitné skupiny pacientov*

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek má byť upravené podľa hodnôt klírensu kreatinínu, ako je popísané v Tabuľke č. 1 uvedenej nižšie:

## Tabuľka č. 1: úprava dávkovania pri poruche funkcie obličiek

|  |  |
| --- | --- |
| Klírens kreatinínu (ml/min) | Odporúčaná dávka |
| ClCR ≥ 60 | 5 mg denne |
| 30 < ClCR < 60 | 2,5 mg denne |
| 15 < ClCR < 30 | 2,5 mg každý druhý deň |
| Hemodialyzovaní pacienti \* | |
| ClCR < 15 | 2,5 mg v deň dialýzy |

\* Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

Hemodialyzovaní pacienti majú dávku užiť po dialýze.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť perindoprilu u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Použitie u detí a dospievajúcich sa preto neodporúča.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Perindopril Actavis sa odporúča užívať raz denne ráno pred jedlom.

* 1. **Kontraindikácie**
* Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na ktorýkoľvek iný ACE inhibítor.
* Angioedém v súvislosti s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítorom v anamnéze.
* Dedičný alebo idiopatický angioedém.
* Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
* Súbežné použitie Perindopril Actavis s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie, GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (pozri časti 4.5 a 5.1).

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Stabilná koronárna choroba srdca

Ak sa počas prvého mesiaca liečby perindoprilom vyskytne epizóda nestabilnej angíny pektoris (významná alebo nie), má sa pred pokračovaním v liečbe vykonať starostlivé zhodnotenie prínosu/rizika.

Hypotenzia

ACE inhibítory môžu spôsobiť pokles tlaku krvi. Symptomatická hypotenzia je zriedkavá u pacientov s hypertenziou bez komplikácií a s väčšou pravdepodobnosťou k nej môže dôjsť u pacientov s hypovolémiou, napr. spôsobenou diuretikami, obmedzením príjmu soli v potrave diétou, dialýzou, hnačkou alebo vracaním, alebo u pacientov so závažnou renín-dependentnou hypertenziou (pozri časti 4.5 a 4.8). U pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhaním, so sprievodnou renálnou insuficienciou alebo bez nej, bola pozorovaná symptomatická hypotenzia. Najväčšia pravdepodobnosť jej vzniku je u pacientov s vážnejšími stupňami srdcového zlyhania, teda pacientov liečených vysokými dávkami kľučkových diuretík, u pacientov s hyponatriémiou alebo s poruchou renálnych funkcií. U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie sa má začiatok liečby a úprava dávky starostlivo monitorovať (pozri časti 4.2 a 4.8). Podobné opatrenia platia pre pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by výrazný pokles tlaku krvi mohol viesť k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode.

Ak dôjde k hypotenzii, pacient sa má uložiť do polohy ležmo, a ak je to nutné, má sa mu aplikovať intravenózna infúzia roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Prechodná hypotenzná odpoveď nie je kontraindikáciou na podávanie ďalších dávok, ktoré je možné podať zvyčajne bez ťažkostí, keď sa tlak krvi zvýši po zväčšení objemu.

U niektorých pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním, ktorí majú normálny alebo nízky tlak krvi, môže dôjsť pri liečbe Perindoprilom Actavis k ďalšiemu zníženiu celkového tlaku krvi. Takýto účinok sa dá očakávať a zvyčajne nie je dôvodom na ukončenie liečby. Ak sa hypotenzia stane symptomatickou, môže byť potrebné dávku znížiť alebo Perindopril Actavis vysadiť.

### 

### Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia

Rovnako ako aj iné ACE inhibítory, Perindopil Actavis sa má podávať opatrne pacientom so stenózou mitrálnej chlopne a obštrukciou prietoku ľavej komory, ako je aortálna stenóza alebo hypertrofická kardiomyopatia.

### Porucha funkcie obličiek

V prípade poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) sa má úvodné dávkovanie perindoprilu upraviť podľa pacientovho klírensu kreatinínu (pozri časť 4.2) a následne podľa odpovede pacienta na liečbu. U týchto pacientov je rutinné monitorovanie kaliémie a hladín kreatinínu súčasťou bežnej lekárskej praxe (pozri časť 4.8).

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

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou renálnej artérie solitérnej obličky, ktorí boli liečení ACE inhibítormi, boli zaznamenané zvýšené koncentrácie urey v krvi a koncentrácie sérového kreatinínu, ktoré boli zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby. K tomuto môže dôjsť najmä u pacientov s renálnou insuficienciou. Pri súčasnej renovaskulárnej hypertenzii je tiež riziko vzniku závažnej hypotenzie a renálneho zlyhania zvýšené. U týchto pacientov sa má liečba začať pod prísnym lekárskym dohľadom nízkymi dávkami, a tieto sa potom majú opatrne titrovať. Vzhľadom na to, že liečba diuretikami môže prispievať k vzniku vyššie uvedených prejavov, diuretiká sa majú vysadiť a počas prvých týždňov liečby Perindoprilom Actavis majú byť monitorované renálne funkcie.

U niektorých hypertonikov bez zjavného preexistujúceho renovaskulárneho ochorenia došlo k zvýšeniu koncentrácií urey v krvi a sérového kreatinínu, ktoré bolo zvyčajne mierne a prechodné, a to najmä, ak bol Perindopril Actavis podávaný súbežne s diuretikom. K tomu môže dôjsť s väčšou pravdepodobnosťou u pacientov s preexistujúcou poruchou funkcie obličiek. Môže byť potrebné znížiť dávku a/alebo vysadiť diuretikum a/alebo Perindopril Actavis.

### Hemodialyzovaní pacienti

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

Transplantácia obličky

S podávaním Perindoprilu Actavis pacientom po nedávnej transplantácii obličky nie sú skúsenosti.

Hypersensitivita/angioedém

U pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane Perindoprilu Actavis, boli zriedkavo pozorované prípady angioedému tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.8). Tieto prípady sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch má byť Perindopril Actavis okamžite vysadený a až do úplného vymiznutia symptómov má prebiehať primerané monitorovanie. V prípadoch, kde sa opuch obmedzil na oblasť tváre a pier, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, hoci antihistaminiká boli pri zmierňovaní symptómov užitočné.

Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť fatálny. V prípadoch, keď je postihnutý jazyk, hlasivky alebo hrtan, čo môže spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest, sa má okamžite poskytnúť pohotovostná liečba. Tá môže spočívať v podaní adrenalínu a/alebo v zabezpečení priechodnosti dýchacích ciest. Pacient má byť pod starostlivým lekárskym dohľadom do úplného a trvalého vymiznutia symptómov.

U pacientov s anamnézou angioedému nesúvisiaceho s liečbou ACE inhibítormi môže byť riziko angioedému počas užívania ACE inhibítorov zvýšené (pozri časť 4.3).

U pacientov liečených ACE inhibítormi bol zriedkavo zaznamenaný črevný angioedém. Títo pacienti mali bolesti brucha (s alebo bez nauzey alebo vracania); v niektorých prípadoch bez predchádzajúceho angioedému tváre, pričom hladiny C-1 esterázy boli v norme. Angioedém bol diagnostikovaný prostredníctvom vyšetrení zahŕňajúcich CT brucha alebo ultrazvuk, alebo pri chirurgickom zákroku a symptómy ustúpili po zastavení podávania ACE inhibítorov. Črevný angioedém má byť zahrnutý do diferenciálnej diagnózy pacientov užívajúcich ACE inhibítory s bolesťou brucha.

Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL)

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

Anafylaktické reakcie počas desenzibilizácie

U pacientov užívajúcich ACE inhibítory počas desenzibilizácie (napr. hymenoptera venom) boli zaznamenané anafylaktické reakcie.U týchto pacientov sa spomínaným reakciám predišlo dočasným vysadením ACE inhibítorov, ale pri náhodnej opätovnej expozícii sa tieto reakcie objavili znova.

Hepatálne zlyhanie

Užívanie ACE inhibítorov bolo zriedkavo spojené so vznikom syndrómu, ktorý sa začínal cholestatickou žltačkou a progredoval do fulminantnej hepatálnej nekrózy a (niekedy) úmrtia. Mechanizmus vzniku tohto syndrómu nie je známy. Pacienti užívajúci ACE inhibítory, u ktorých sa rozvinie žltačka alebo u ktorých dôjde k výraznému zvýšeniu hepatálnych enzýmov, majú ukončiť užívanie ACE inhibítora a majú zostať pod náležitým lekárskym dohľadom (pozri časť 4.8).

Neutropénia/agranulocytóza/trombocytopénia/anémia

U pacientov užívajúcich ACE inhibítory bola zaznamenaná neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia a anémia. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a bez ďalších komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Perindopril sa má používať s najvyššou opatrnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, u pacientov užívajúcich imunosupresívnu liečbu, alopurinol alebo prokaínamid, alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak má pacient pre-existujúcu poruchu funkcie obličiek. U niektorých pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v niekoľkých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa perindopril používa u takýchto pacientov, odporúča sa pravidelne monitorovať počet leukocytov a pacientov poučiť, aby oznámili akýkoľvek náznak infekcie (napr. bolesť v krku, horúčka).

Rasa

Inhibítory spôsobujú vyššie percento angioedému u pacientov čiernej rasy než u pacientov iných rás.

Podobne ako iné ACE inhibítory, aj perindopril môže byť menej účinný v znižovaní tlaku krvi u pacientov čiernej rasy v porovnaní s inými rasami, možno z dôvodu vyššej prevalencie stavov s nízkou koncentráciou renínu v hypertenznej černošskej populácii.

Kašeľ

Pri používaní ACE inhibítorov bol zaznamenaný kašeľ. Tento kašeľ je zvyčajne neproduktívny, perzistentný a ustupuje po ukončení liečby. Kašeľ vyvolaný ACE inhibítormi sa má brať do úvahy ako súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa.

Operácia/anestézia

U pacientov, ktorí sa podrobujú závažnému chirurgickému výkonu alebo počas anestézie látkami vyvolávajúcimi hypotenziu, môže Perindopril Actavis blokovať sekundárnu tvorbu angiotenzínu II po kompenzačnom uvoľnení renínu. Liečba sa má ukončiť jeden deň pred chirurgickým výkonom. Ak sa vyskytne hypotenzia, ktorá je považovaná za dôsledok tohto mechanizmu, je možné ju korigovať zvýšením cirkulujúceho objemu.

### 

### Hyperkaliémia

Zvýšenie koncentrácií draslíka v sére bolo pozorované u niektorých pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane perindoprilu. Medzi rizikové faktory výskytu hyperkaliémie patria renálna insuficiencia, zhoršenie renálnej funkcie, vek (nad 70 rokov), diabetes mellitus, pridružené udalosti, obzvlášť dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza a súbežné užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka; alebo pacienti užívajúci iné lieky spôsobujúce zvýšenie hladín draslíka v sére (napr. heparín). Použitie doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretík alebo soľných náhrad s obsahom draslíka môže hlavne u pacientov s poruchou funkcie obličiek viesť k významnému nárastu draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť vážne, niekedy fatálne arytmie. Ak sa súbežné použitie vyššie uvedených látok považuje za potrebné, majú sa užívať s opatrnosťou a s častým sledovaním hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Diabetickí pacienti

U pacientov s diabetom liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom má byť počas prvého mesiaca liečby ACE inhibítorom starostlivo monitorovaná glykémia (pozri časť 4.5).

Lítium

Všeobecne sa kombinácia lítia a perindoprilu neodporúča (pozri časť 4.5).

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

Všeobecne sa kombinácia perindoprilu a draslík šetriacich diuretík, doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka neodporúča (pozri časť 4.5).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie ACE inhibítorov, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím ACE inhibítorov, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa má často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

ACE inhibítory a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Gravidita

ACE inhibítory sa nemajú začať užívať počas gravidity. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe ACE inhibítorom nepovažuje za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú otehotnieť, majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený profil bezpečnosti pre používanie v gravidite. V prípade diagnostikovanej gravidity sa má okamžite prerušiť liečba ACE inhibítormi a ak je to vhodné, čo najskôr začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Pomocné látky

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

**Lieky indukujúce hyperkaliémiu**

Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: draselné soli, draslík šetriace diuretiká, antagonisty receptorov angiotenzínu-II, NSA, heparíny, imunosupresíva ako cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim. Kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko hyperkaliémie.

**Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)**

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím ACE inhibítorov, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich účinkov, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

**Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča (pozri časť 4.4)**

Estramustín

Riziko zvýšenia nežiaducich účinkov ako angioneurotický edém (angioedém).

#### Draslík šetriace diuretiká (napr. triamterén, amilorid), soli draslíka

Hyperkaliémia (potenciálne smrteľná), najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívne hyperkalemické účinky).

Kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liekmi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je ich súbežné použitie rovnako indikované, majú byť používané s opatrnosťou a pri častom monitorovaní hladín draslíka v sére. Pre použitie spironolaktónu u srdcového zlyhania, pozri nižšie.

Lítium

Počas súbežného podávania lítia s ACE inhibítormi boli zaznamenané reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Použitie perindoprilu spolu s lítiom sa neodporúča, ale ak sa potvrdí, že táto kombinácia je nutná, majú sa starostlivo monitorovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).

**Súbežné použitie, ktoré si vyžaduje osobitnú starostlivosť**

Antidiabetiká (inzulíny, perorálne hypoglykemizujúce látky)

Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné podávanie ACE inhibítorov a antidiabetík (inzulíny, perorálne hypoglykemizujúce látky) môže spôsobiť zvýšenie účinku na zníženie hladiny glukózy v krvi s rizikom vzniku hypoglykémie. Tento jav sa zdá byť pravdepodobnejší počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Baklofén

Zvýšený antihypertenzný účinok. Monitorovanie krvného tlaku a v prípade potreby úprava dávky antihypertenzíva.

Diuretiká nešetriace draslík

U pacientov užívajúcich diuretiká a najmä u tých, ktorí majú depléciu objemu a/alebo solí, môže dôjsť k nadmernému poklesu krvného tlaku po začatí liečby ACE inhibítorom. Možnosť hypotenzných účinkov sa môže znížiť vysadením diuretika, zvýšením objemu alebo príjmu solí pred začatím liečby nízkymi a postupne sa zvyšujúcimi dávkami perindoprilu.

Pri arteriálnej hypertenzii, kedy predchádzajúca liečba diuretikom môže spôsobiť depléciu solí/objemu, sa buď musí pred začatím liečby ACE inhibítorom vysadiť diuretikum, a v takom prípade sa potom môže znovu použiť diuretikum nešetriace draslík, alebo sa musí začať liečba ACE inhibítorom s nízkou a postupne sa zvyšujúcou dávkou.

Pri kongestívnom srdcovom zlyhaní liečenom diuretikom sa má začať liečba ACE inhibítorom s veľmi nízkou dávkou, prípadne po znížení dávky pridaného diuretika nešetriaceho draslík.

Vo všetkých prípadoch sa musí monitorovať funkcia obličiek (hladiny kreatinínu) počas prvých niekoľkých týždňov liečby ACE inhibítorom .

Draslík šetriace diuretiká (eplerenón, spironolaktón)

Eplerenón a spironolaktón v dávkach medzi 12,5 mg až 50 mg denne a nízke dávky ACE inhibítorov:

Pri liečbe srdcového zlyhania triedy II - IV (NYHA) s ejekčnou frakciou < 40 % a predtým liečbou ACE inhibítormi a slučkovými diuretikami je riziko hyperkaliémie potenciálne smrteľné, najmä v prípade nedodržania preskripčných odporúčaní týkajúcich sa tejto kombinácie.

Pred začatím liečby touto kombináciou skontrolujte absenciu hyperkaliémie a poruchy funkcie obličiek.

Dôkladné monitorovanie kaliémie a kreatinémie sa odporúča v prvom mesiaci liečby raz týždenne na začiatku a potom raz za mesiac.

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAIDs), vrátane kyseliny acetylsalicylovej ≥ 3 g/deň

Ak sa ACE inhibítory podávajú súbežne s  nesteroidnými protizápalovými liekmi

(t.j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSAIDs), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Súbežné užívanie ACE inhibítorov a NSAIDs môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek, vrátane možnosti akútneho renálneho zlyhania, a k zvýšeniu sérových hladín draslíka, predovšetkým u pacientov s pre-existujúcim oslabením funkcie obličiek. Táto kombinácia sa má podávať opatrne, predovšetkým u starších pacientov. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zvážiť monitorovanie renálnych funkcií po začatí súbežnej liečby a potom v pravidelných intervaloch.

**Súbežné použitie, ktoré vyžaduje určitú starostlivosť**

Antihypertenzíva a vazodilatanciá

Súbežné použitie týchto liekov môže zvyšovať hypotenzný účinok perindoprilu. Súbežné použitie s nitroglycerínom a inými nitrátmi alebo inými vazodilatanciami môže viesť k ďalšiemu zníženiu tlaku krvi.

Gliptíny (linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín)

Zvýšenie rizika angioedému, vzhľadom na gliptínom spôsobené zníženie aktivity dipeptidylpeptidázy IV (DPP-IV) u pacientov súbežne liečených inhibítorom ACE.

Tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/anestetiká

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

##### Sympatomimetiká

Sympatomimetiká môžu znížiť antihypertenzný účinok ACE inhibítorov.

Zlato

Nitritoidné reakcie (symptómy zahŕňajú červenenie tváre, nauzeu, vracanie a hypotenziu) boli zriedkavo hlásené u pacientov liečených súbežne injekčným zlatom (aurotiomalát sodný) a ACE inhibítormi vrátane perindoprilu.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

Používanie ACE inhibítorov sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Používanie ACE inhibítorov je kontraindikované počas 2. a 3. trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nebol presvedčivý; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe ACE inhibítorom nepovažuje za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú otehotnieť, majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený profil bezpečnosti na používanie v gravidite. V prípade diagnostikovanej gravidity sa má okamžite prerušiť liečba ACE inhibítormi a ak je to vhodné, začať alternatívnu liečbu.

Je známe, že expozícia liečbe ACE inhibítorom počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva u ľudí fetotoxicitu (znížené renálne funkcie, oligohydramnion, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak by došlo k expozícii ACE inhibítoru od druhého trimestra gravidity, odporúča sa vykonať ultrazvukovú kontrolu renálnych funkcií a lebky.

U dojčiat, ktorých matky užívali ACE inhibítory, sa má starostlivo sledovať hypotenzia (pozri tiež časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Pretože nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa užívania Perindoprilu Actavis počas dojčenia, Perindopril Actavis sa neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie stanoveným profilom bezpečnosti počas dojčenia, najmä počas dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Fertilita

Nepozoroval sa žiadny účinok na reprodukčnú schopnosť alebo fertilitu.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Perindopril Actavis nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ale u niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť individuálne reakcie súvisiace s nízkym tlakom krvi, najmä na začiatku liečby alebo v kombinácii s inými antihypertenzívami.

V dôsledku toho môže byť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje znížená.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil perindoprilu je zhodný s bezpečnostným profilom ACE inhibítorov:

Medzi najčastejšie nežiaduce účinky hlásené v klinických skúšaniach a pozorované pri perindoprile patria: závrat, bolesť hlavy, parestézie, vertigo, poruchy zraku, tinnitus, hypotenzia, kašeľ, dyspnoe, bolesť brucha, zápcha, hnačka, dysgeúzia, dyspepsia, nauzea, vracanie, pruritus, vyrážka, svalové kŕče a asténia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Počas klinických skúšaní a/alebo postmarketingového použitia s perindoprilom boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky, ktoré sú zoradené podľa nasledujúcej frekvencie:

veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme (z dostupných údajov).

| **Trieda orgánových systémov podľa MedDRA** | | **Nežiaduce účinky** | | **Frekvencia** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Poruchy krvi a lymfatického systému** | | eozinofília | | menej časté\* | |
| agranulocytóza alebo pancytopénia | | veľmi zriedkavé | |
| zníženie hemoglobínu a hematokritu | | veľmi zriedkavé | |
| leukopénia/neutropénia | | veľmi zriedkavé | |
| hemolytická anémia u pacientov s kongenitálnou deficienciou G-6PDH (pozri časť 4.4) | | veľmi zriedkavé | |
| trombocytopénia | | veľmi zriedkavé | |
| **Poruchy metabolizmu a výživy** | | hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5) | | menej časté\* | |
| hyperkaliémia, reverzibilná po prerušení (pozri časť 4.4) | | menej časté\* | |
| hyponatriémia | | menej časté\* | |
| **Psychické poruchy** | | poruchy nálady | | menej časté | |
| poruchy spánku | | menej časté | |
| **Poruchy nervového systému** | | závraty | | časté | |
| bolesť hlavy | | časté | |
| parestézie | | časté | |
| vertigo | | časté | |
| somnolencia | | menej časté\* | |
| synkopa | | menej časté\* | |
| zmätenosť | | veľmi zriedkavé | |
| **Poruchy oka** | | poruchy zraku | | časté | |
| **Poruchy ucha a labyrintu** | | tinnitus | | časté | |
| **Poruchy srdca a srdcovej činnosti** | | palpitácie | | menej časté\* | |
| tachykardia | | menej časté\* | |
| angína pektoris (pozri časť 4.4) | | veľmi zriedkavé | |
| arytmia | | veľmi zriedkavé | |
| infarkt myokardu, pravdepodobne sekundárny v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4) | | veľmi zriedkavé | |
| **Poruchy ciev** | | hypotenzia (a účinky súvisiace s hypotenziou) | | časté | |
| vaskulitída | | menej časté\* | |
| mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4) | | veľmi zriedkavé | |
| **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína** | | kašeľ | | časté | |
| dyspnoe | | časté | |
| bronchospazmus | | menej časté | |
| eozinofilná pneumónia | | veľmi zriedkavé | |
| rinitída | | veľmi zriedkavé | |
| **Poruchy gastrointestinálneho traktu** | | bolesť brucha | | časté | |
| zápcha | | časté | |
| hnačka | | časté | |
| dysgeúzia | | časté | |
| dyspepsia | | časté | |
| nauzea | | časté | |
| vracanie | | časté | |
| sucho v ústach | | menej časté | |
| pankreatitída | | veľmi zriedkavé | |
| **Poruchy pečene a žlčových ciest** | | hepatitída, buď cytolytická alebo cholestatická (pozri časť 4.4) | | veľmi zriedkavé | |
| **Poruchy kože a podkožného tkaniva** | | pruritus | | časté | |
| vyrážka | | časté | |
| urtikária (pozri časť 4.4) | | menej časté | |
| angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.4) | | menej časté | |
| fotosenzitívne reakcie | | menej časté\* | |
| pemfigoid | | menej časté\* | |
| hyperhydróza | | menej časté | |
| multiformný erytém | | veľmi zriedkavé | |
| **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva** | | svalové kŕče | | časté | |
| artralgia | | menej časté | |
| myalgia | | menej časté | |
| **Poruchy obličiek a močových ciest** | | renálna insuficiencia | | menej časté | |
| akútne zlyhanie obličiek | | veľmi zriedkavé | |
| **Poruchy reprodukčného systému a prsníkov** | | erektilná dysfunkcia | | menej časté | |
| **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania** | | asténia (slabosť) | | časté | |
| bolesť na hrudi | | menej časté\* | |
| nevoľnosť | | menej časté\* | |
| periférny edém | | menej časté\* | |
| pyrexia | | menej časté\* | |
| **Laboratórne a funkčné vyšetrenia** | | zvýšenie močoviny v krvi | | menej časté\* | |
| zvýšenie kreatinínu v krvi | | menej časté\* | |
| zvýšenie bilirubínu v krvi | | zriedkavé | |
| zvýšenie pečeňových enzýmov | | zriedkavé | |
| **Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu** | | pád | | menej časté\* | |

*\* Frekvencia vypočítaná z klinických skúšaní pre nežiaduce účinky zistené zo spontánnych hlásení*

Klinické skúšania

Počas randomizovanej fázy štúdie EUROPA boli zaznamenávané len závažné nežiaduce účinky. Závažné nežiaduce účinky sa vyskytli u niekoľkých pacientov: u 16 (0,3 %) zo 6 122 pacientov užívajúcich perindopril a u 12 (0,2 %) zo 6 107 pacientov užívajúcich placebo. U pacientov liečených perindoprilom bola hypotenzia pozorovaná u 6 pacientov, angioedém u 3 pacientov a náhle zastavenie srdca u 1 pacienta. Pre kašeľ, hypotenziu alebo inú neznášanlivosť prerušilo liečbu viac pacientov užívajúcich perindopril ako placebo, 6,0 % (n=366) verzus 2,1 % (n=129).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

O predávkovaní u ľudí sú k dispozícii len obmedzené údaje. Medzi symptómy spojené s predávkovaním inhibítormi ACE môže patriť hypotenzia, obehový šok, elektrolytová nerovnováha, renálne zlyhanie, hyperventilácia, tachykardia, palpitácie, bradykardia, závraty, anxiozita a kašeľ.

Odporúčanou liečbou pri predávkovaní je intravenózna infúzia roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Ak dôjde k hypotenzii, pacient sa má uložiť do protišokovej polohy. Ak sú dostupné, môže sa tiež zvážiť liečba infúziou angiotenzínu II a/alebo intravenózne podanie katecholamínov. Perindopril sa dá zo systémového krvného obehu odstrániť hemodialýzou (pozri časť 4.4). Kardiostimulačná liečba je indikovaná pri bradykardii rezistentnej na liečbu. Nepretržite majú byť monitorované životne dôležité funkcie, sérové elektrolyty a koncentrácie kreatinínu.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín

ATC kód: C09AA04

Mechanizmus účinku

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Hypertenzia

Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie: miernej, stredne závažnej, závažnej; spôsobuje zníženie systolického a diastolického tlaku krvi v polohe ležmo aj v stoji.

Perindopril znižuje periférnu cievnu rezistenciu, čo vedie k zníženiu tlaku krvi. Dôsledkom toho sa zvyšuje periférny prietok krvi bez ovplyvnenia srdcovej frekvencie.

Spravidla sa zvyšuje prietok krvi obličkami, kým GFR sa zvyčajne nemení.

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

K zníženiu tlaku krvi dochádza rýchlo. Urespondérov sa normalizácia tlaku dosiahne v priebehu jedného mesiaca a pretrváva bez výskytu tachyfylaxie.

Ukončenie liečby nevedie k rebound efektu.

Perindopril redukuje hypertrofiu ľavej komory.

U ľudí boli potvrdené vazodilatačné vlastnosti perindoprilu. Perindopril zlepšuje elasticitu veľkých artérií a znižuje pomer média:lúmen malých artérií.

Súbežná liečba tiazidovými diuretikami má aditívny synergický účinok. Kombinácia ACE inhibítora a tiazidu taktiež znižuje riziko hypokaliémie vyvolanej liečbou diuretikami.

Pacienti so stabilnou koronárnou chorobou srdca

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

12 218 pacientov vo veku nad 18 rokov bolo randomizovaných na 8 mg perindopril *terc*-butylamínu (ekvivalentných 10 mg perindoprilu arginínu) (n=6 110) alebo na placebo (n=6 108).

Populácia v štúdii mala potvrdenú koronárnu chorobu srdca bez klinických známok srdcového zlyhania. Celkovo 90% pacientov prekonalo v minulosti infarkt myokardu a/alebo boli po koronárnej revaskularizácii. Väčšine pacientov bol skúšaný produkt pridaný k liečbe prvej línie zahŕňajúcej antiagregačné látky, hypolipidemiká a beta-blokátory.

Hlavné hodnotiace kritérium účinnosti bol kompozit kardiovaskulárnej mortality, nefatálneho infarktu myokardu a/alebo zastavenia srdca s úspešnou resuscitáciou. Liečba 8 mg perindopril *terc*-butylamínu (ekvivalentných 10 mg perindoprilu arginínu) raz denne viedla k signifikantnému absolútnemu zníženiu primárneho cieľa o 1,9% (zníženie relatívneho rizika o 20%, 95% IS [9,4; 28,6] – p<0,001).

U pacientov s infarktom myokardu a/alebo revaskularizáciou v anamnéze bolo v porovnaní s placebom pozorované absolútne zníženie primárneho cieľa o 2,2%, zodpovedajúce zníženiu relatívneho rizika (RRR) o 22,4% (95% IS [12,0; 31,6] – p<0,001).

Použitie v pediatrickej populácii

Bezpečnosť a účinnosť perindoprilu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená.

V otvorenej neporovnávacej klinickej štúdii u 62 detí s hypertenziou vo veku 2 až 15 rokov s rýchlosťou glomerulárnej filtrácie > 30 ml/min/1,73 m2, dostávali pacienti perindopril v priemernej dávke 0,07 mg/kg. Dávka bola individualizovaná podľa profilu pacienta a odpovede krvného tlaku až do maximálnej dávky 0,135 mg/kg/deň.

59 pacientov dokončilo obdobie troch mesiacov a 36 pacientov dokončilo predĺžené obdobie štúdie, t.j. boli sledovaní najmenej 24 mesiacov (priemerné trvanie štúdie: 44 mesiacov).

Systolický a diastolický krvný tlak zostal stabilný od zaradenia do štúdie až po posledné hodnotenie u pacientov, ktorí boli už liečení inými antihypertenzívami, a znížil sa u pacientov bez skúsenosti s liečbou.

Viac ako 75 % detí malo pri poslednom hodnotení systolický a diastolický krvný tlak pod 95. percentilom.

Bezpečnosť bola zhodná so známym bezpečnostným profilom perindoprilu.

Údaje z klinických skúšaní duálnej inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie ACE inhibítora a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania nepreukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné ACE inhibítory a blokátory receptorov angiotenzínu II.

ACE inhibítory a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe ACE inhibítorom alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Absorpcia

Po perorálnom podaní je absorpcia perindoprilu rýchla a maximálna koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 hodiny. Plazmatický polčas perindoprilu je 1 hodina.

Perindopril je pro-drug forma. 27% podanej dávky perindoprilu sa dostane do krvného obehu ako aktívny metabolit perindoprilát. Okrem aktívneho perindoprilátu poskytuje perindopril ďalších päť metabolitov, ktoré sú všetky neaktívne. Maximálna plazmatická koncentrácia perindoprilátu sa dosiahne v priebehu 3 až 4 hodín.

Keďže požitie jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biodostupnosť, perindopril arginín sa má podávať perorálne v jednorazovej dennej dávke ráno pred jedlom.

Bol dokázaný lineárny vzťah medzi dávkou perindoprilu a jeho expozíciou v plazme.

Distribúcia

Distribučný objem neviazaného perindoprilátu je približne 0,2 l/kg. Väzba perindoprilátu na plazmatické bielkoviny je 20 %, prevažne na angiotenzín-konvertujúci enzým, ale je závislá od koncentrácie.

Eliminácia

Perindoprilát sa eliminuje močom a konečný polčas neviazanej frakcie je približne 17 hodín, takže rovnovážny stav sa dosiahne v priebehu 4 dní.

Osobitné skupiny pacientov

Vylučovanie perindoprilátu je znížené u starších osôb, a tiež u pacientov so srdcovým alebo renálnym zlyhaním. Úprava dávkovania pri renálnej insuficiencii sa vyžaduje v závislosti od stupňa poškodenia (klírensu kreatinínu).

Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

Kinetika perindoprilu je modifikovaná u pacientov s cirhózou: hepatálny klírens pôvodnej molekuly je znížený o polovicu. Množstvo vytvoreného perindoprilátu však nie je znížené, a preto nie je nutná úprava dávkovania (pozri časti 4.2 a 4.4).

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

Mutagenita nebola pozorovaná v *in vitro*, ani v *in vivo* štúdiách.

Reprodukčné toxikologické štúdie (na potkanoch, myšiach, králikoch a opiciach) nepreukázali žiadne známky embryotoxicity alebo teratogenity. Pri inhibítoroch angiotenzín-konvertujúceho enzýmu ako skupine sa však potvrdilo, že vyvolávajú nežiaduce účinky na neskorý vývin plodu, čo pri hlodavcoch a králikoch vedie k úmrtiu plodu a vrodeným defektom: boli pozorované renálne lézie a zvýšenie peri- a postnatálnej mortality.

V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach nebola pozorovaná karcinogenita.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

*Jadro:*

stearan horečnatý

oxid kremičitý, koloidný hydrofóbny

karboxymetylškrob A, sodná soľ

glyceroldibehenát

maltodextrín

laktóza, monohydrát

*Filmotvorná vrstva:*

čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E1203)

oxid titaničitý (E171)

makrogol (E1521)

mastenec (E553b)

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

18 mesiacov

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Blistrové balenie: Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Obal na tablety (HDPE) uchovávajte pevne uzatvorený, na ochranu pred vlhkosťou.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

OPA/Al/PVC/Al blister

HDPE obal na tablety obsahuje 2 vysušovadlá, utesnené fóliou a uzatvorené uzáverom s detskou poistkou (PP).

*Veľkosti balenia:*

Blister:  5, 10, 14, 20, 30, 50, 60, 90, 100 a 120 filmom obalených tabliet.

HDPE obal na tablety: 30, 60, 90 a 500 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

**7. DržiteĽ rozhodnutia O REGISTRÁCII**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavikurvegur 76-78

220 Hafnarfjordur

Island

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

58/0052/16-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

Dátum posledného predĺženia registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2016