

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prenessa 4 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Prenessa 4 mg tablety: Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 4,000 mg, což odpovídá perindoprilum 3,338 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: laktosa.
Jedna tableta obsahuje 68,67 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Prenessa 4 mg tablety: bílé, oválné, mírně bikonvexní tablety se zkosenými hranami, na jedné straně s půlicí rýhou. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze

Léčba hypertenze.

Srdeční selhání

Léčba symptomatického srdečního selhání.

Ischemická choroba srdeční

Snížení rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů s prokázanou ischemickou chorobou srdeční (viz bod 5.1).

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

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

Doporučená úvodní dávka je 4 mg jednou denně ráno.

U pacientů se silně aktivovaným systémem renin-angiotensin-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 má být zahájena pod lékařským dohledem.

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

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

Je-li to možné, diuretikum má být vysazeno 2 až 3 dny před zahájením léčby přípravkem Prenessa (viz bod 4.4).

U hypertoniků, u nichž vysazení diuretika není možné, má být léčba přípravkem Prenessa zahájena v dávce 2 mg. Mají být monitorovány renální funkce a hladiny draslíku v séru. Následné dávkování přípravku Prenessa má být přizpůsobeno míře poklesu krevního tlaku. Pokud je to nutné, může být znovu zahájena diuretická léčba.

Starší pacienti

U starších pacientů má 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).

Symptomatické srdeční selhání

Doporučuje se, aby byla léčba přípravkem Prenessa, obvykle v kombinaci s kalium-nešetřícími diuretiky a/nebo digoxinem a/nebo betablokátořem, zahájena pod pečlivým lékařským dohledem v doporučené úvodní dávce 2 mg ráno. Tato dávka může být zvýšena přidáním 2 mg v nejméně 2týdenním intervalu na 4 mg jednou denně, pokud je tato dávka tolerována. Úprava dávkování má být založena na klinické odpovědi individuálního pacienta.

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

Pacienti s vysokým rizikem symptomatické hypotenze, např. pacienti s deplecí solí s nebo bez hyponatremie, pacienti s hypovolemií nebo pacienti, kteří užívali intenzivní diuretickou léčbou, mají být stabilizováni pokud možno před zahájením léčby přípravkem Prenessa. Má být pečlivě sledován krevní tlak, renální funkce a sérová hladina draslíku, a to před a během léčby přípravkem Prenessa (viz bod 4.4).

Snížení rizika kardiovaskulárních příhod

U pacientů s ischemickou chorobou srdeční má být léčba přípravkem Prenessa zahájena v dávce 4 mg jednou denně po dobu dvou týdnů, poté má být dávka zvýšena na 8 mg jednou denně s ohledem na funkci ledvin.

Starší pacienti

Starší pacienti mají 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 s ohledem na funkci ledvin (viz tabulka 1). Dávka má být zvýšena, pouze pokud je předchozí nižší dávka dobře tolerována.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin má 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 má být dávka podávána po dialýze.

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost u dětí a dospívajících ve věku do 18 let 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 přípravek Prenessa jednou denně ráno před jídlem.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, nebo na jiný inhibitor ACE;
- Anamnéza angioneurotického edému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE;
- Dědičný nebo idiopatický angioneurotický edém;
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6);
- Souběžné užívání přípravku Prenessa s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1);
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Přípravek Prenessa nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5);
- Mimotělní 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 dojde k epizodě nestabilní anginy pectoris (závažné nebo nezávažné) během prvního měsíce léčby perindopilem, mělo by být provedeno pečlivé zhodnocení poměru přínosu a rizika před pokračováním léčby.

Hypotenze

Inhibitory ACE mohou způsobit náhlý pokles krevního tlaku. Symptomatická hypotenze je vzácná u pacientů s hypertenzí bez komplikací a s větší pravděpodobností se vyskytuje u pacientů se sníženým objemem např. po diuretické léčbě, omezením příjmu solí potravou, dialýzou, průjmem nebo zvracením anebo u pacientů se závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz body 4.5 a 4.8). Symptomatická hypotenze byla zaznamenána u pacientů se symptomatickým srdečním selháním s nebo bez přidruženého renálního selhání. To je pravděpodobnější u pacientů s vážnějším stupněm srdečního selhání, a tedy léčených vysokými dávkami kličkových diuretik, nebo u pacientů s hyponatremií nebo poruchou funkce ledvin. U těchto pacientů se zvýšeným rizikem symptomatické hypotenze má 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 může výrazná hypotenze vést k infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhodě.

Pokud se rozvine hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže a může být nutná 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 krevní tlak stoupne po zvýšení objemu.

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

symptomatická, může být nutné snížení dávky nebo vysazení přípravku Prenessa.

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.

Aortální a mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako i jiné inhibitory ACE má být přípravek Prenessa podáván s opatrností pacientům se stenózou mitrální chlopně a obstrukcí průtoku krve levou komorou, jako např. aortální stenóza nebo hypertrofické kardiomyopatie.

Porucha funkce ledvin

V případě poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) má být počáteční dávkování perindoprilu upraveno 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 součástí běžné lékařské praxe (viz bod 4.8).

U pacientů se symptomatickým srdečním selháním může hypotenze po zahájení léčby inhibitory ACE vést k dalšímu zhoršení funkce ledvin. V takových situacích může být zaznamenáno obvykle reverzibilní akutní renální selhání.

U některých pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie solitérní ledviny léčených inhibitory ACE bylo pozorováno zvýšení urey v krvi a sérového kreatininu, které bylo obvykle reverzibilní po ukončení léčby. Toto je zvláště pravděpodobné u pacientů s renální insuficiencí. Pokud je přítomna i renovaskulární hypertenze, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. U těchto pacientů má být léčba zahájena pod pečlivým lékařským dohledem, malými dávkami s opatrným zvyšováním dávek. Jelikož k výše uvedeným projevům může přispět léčba diuretiky, diuretika mají být vysazena a během prvních týdnů léčby přípravkem Prenessa má být monitorována funkce ledvin.

U některých hypertoniků bez zjevného existujícího renovaskulárního onemocnění se může rozvinout zvýšení urey v krvi a sérového kreatininu, obvykle mírné a přechodné, zvláště pokud byl přípravek Prenessa podáván souběžně 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 přípravku Prenessa.

Hemodialyzovaní pacienti

U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán a souběžně léčených inhibitorem ACE byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů má být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

Transplantace ledvin

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

Renovaskulární hypertenze

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

Hypersenzitivita/angioedém

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně přípravku Prenessa byl vzácně pozorován 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 přípravek Prenessa okamžitě vysazen a má být zahájeno vhodné monitorování, které má pokračovat do úplného vymizení symptomů. Pokud byl otok omezen na obličej a rty, tento stav obvykle ustupuje bez léčby, ačkoli antihistaminika se projevila 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 okamžitě zahájení akutní léčby. Ta má zahrnovat podání adrenalinu a/nebo zachování průchodnosti dýchacích cest. Pacient má 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 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.

Anafylaktická reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL)

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

Anafylaktické 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 mělo vzácně souvislost se syndromem počínajícím cholestatickou žloutenkou a progredujícím až v náhlou hepatickou nekrózu a (někdy) úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu není znám. Pacienti užívající inhibitory ACE, u nichž se rozvine žloutenka nebo výrazné zvýšení jaterních enzymů, mají ukončit léčbu inhibitory ACE a zůstat pod vhodným lékařským dohledem (viz bod 4.8).

Neutropenie/Agranulocytóza/Trombocytopenie/Anémie

Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anémie byly zaznamenány u pacientů užívajících inhibitory ACE. U pacientů s normální funkcí ledvin a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. Perindopril má 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 mají být poučeni, aby

hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečka).

Rasa

Inhibitory ACE způsobují vyšší procento 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 inhibitorem ACE má být vzat do úvahy jako součást diferenciální diagnostiky kašle.

Operace/anestezie

U pacientů podstupujících závažný chirurgický zákrok nebo během anestezie látkami vyvolávajícími hypotenzi může přípravek Prenessa blokovat tvorbu angiotensinu II sekundárně ke kompenzačnímu uvolnění reninu. Léčba má 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

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. Mezi pacienty s rizikem rozvoje hyperkalemie patří pacienti s renální insuficiencí, zhoršením renální funkce, věkem (> 70 let), nekontrolovaným diabetem mellitem, přidruženými příhodami, zejména dehydratací, akutní kardiální dekompenzací a metabolickou acidózou. U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo u pacientů užívajících doplňky stravy obsahující kalium (včetně náhražek soli), kalium šetřící diuretika, heparin, trimethoprim nebo kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu se ale hyperkalemie může objevit. Pokud je souběžné použití výše uvedených látek považováno za nutné, doporučuje se pravidelné monitorování draslíku v séru. 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 (viz bod 4.5).

Diabetici

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

Lithium

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

Kalium-šetřící diuretika, doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík

Kombinace perindoprilu a kalium-šetřících diuretik, doplňků draslíku nebo doplňků solí obsahujících draslík se obecně nedoporučuje (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.

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 bod 4.3 a 4.6).

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

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

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 šetřící diuretika, inhibitory ACE, antagonisté receptorů angiotensinu II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim, Kombinace těchto léků zvyšuje riziko hyperkalemie.

Souběžná léčba je kontraindikována (viz bod 4.3)

Aliskiren

U pacientů s diabetem nebo zhoršením funkce ledvin se zvyšuje 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 u pacientů se zhoršením funkce ledvin se zvyšuje 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. Dvojitá blokáda (např. kombinací inhibitoru ACE s antagonistou 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).

Kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol)

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

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

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

Lithium

Při souběžném 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).

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 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 trpící-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 má být zahájena velmi nízkými dávkami, pouze 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 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.

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).

Inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacienti souběžně podstupující léčbu inhibitory mTOR mohou mít zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4).

Souběžná léčba, která vyžaduje určitou opatrnost

Antihypertenziva a vazodilatancia

Souběžné použití těchto léků může zvýšit hypotenzní účinek perindoprilu. Souběžné použití s glycerol-trinitrátem a dalšími nitráty nebo jinými vazodilatanciemi 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 inhibitory ACE.

Kyselina acetylsalicylová, trombolytika, betablokátory, nitráty

Perindopril může být užíván souběžně s kyselinou acetylsalicylovou (je-li použita jako trombolitikum), trombolytiky, betablokátory a/nebo nitráty.

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, nevolnost, zvracení a hypotenze) byly vzácně zaznamenány u pacientů léčených injekcemi zlata (natrium-aurothiomalát) a souběžně inhibitory 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 a 4.4).

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nejsou konzistentní, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pokud není další léčba ACE inhibitory pro pacientku nezbytná, 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, hypotenze, hyperkalemie). (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 Prenessa 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 Prenessa nemá žádný vliv na reprodukční schopnost nebo fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Prenessa nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, ale u některých pacientů může vzniknout individuální reakce způsobená poklesem krevního tlaku, zvláště na počátku léčby nebo v kombinaci s jinými antihypertenzivy.

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

4.8 Nežádoucí účinky

a. 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.

b. Přehled nežádoucích reakcí

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

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

Poruchy krve a lymfatického systému:

Méně časté*: eosinofilie.

Velmi vzácné: snížení hemoglobinu a hematokritu, trombocytopenie, leukopenie/neutropenie, agranulocytóza nebo pancytopenie, hemolytická anémie u pacientů s vrozenou deficiencí G-6PDH (viz bod 4.4).

Endokrinní poruchy:

Vzácné: syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH).

Poruchy metabolismu a výživy:

Méně časté*: hypoglykemie (viz body 4.4 a 4.5), hyperkalemie, reverzibilní při vysazení léčby (viz bod 4.4), hyponatremie.

Psychiatrické poruchy:

Méně časté: poruchy nálady, poruchy spánku, deprese.

Poruchy nervového systému:

Časté: bolest hlavy, závrať, vertigo, parestázie.

Méně časté*: somnolence, synkopa.

Velmi vzácné: zmatenost.

Poruchy oka:

Časté: poruchy vidění.

Poruchy ucha a labyrintu:

Časté: tinnitus.

Srdeční poruchy:

Méně časté*: palpitace, tachykardie.

Velmi vzácné: arytmie, angina pectoris (viz bod 4.4), infarkt myokardu, pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4).

Cévní poruchy:

Časté: hypotenze (a účinky související s hypotenzí).

Méně časté*: vaskulitida.

Vzácné: zčervenání.

Velmi vzácné: cévní mozková příhoda, pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4).

Není známo: Raynaudův fenomén.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Časté: kašel, dyspnoe.

Méně časté: bronchospasmus.

Velmi vzácné: eozinofilní pneumonie, rhinitida.

Gastrointestinální poruchy:

Časté: nauzea, zvracení, bolesti břicha, poruchy chuti, dyspepsie, průjem a zácpa.

Méně časté: sucho v ústech.

Velmi vzácné: pankreatitida.

Poruchy jater a žlučových cest:

Velmi vzácné: cytolytická nebo cholestatická hepatitida (viz bod 4.4).

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: vyrážka, svědění.

Méně časté: angioedém tváře, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu, kopřivka (viz bod 4.4).

Méně časté*: fotosensitivní reakce, pemfigoid.

Vzácné: zhoršení psoriázy.

Velmi vzácné: erythema multiforme.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Časté: svalové křeče.

Méně časté*: artralgie, myalgie.

Poruchy ledvin a močových cest:

Méně časté: renální nedostatečnost.

Vzácné: anurie/oligurie, akutní selhání ledvin.

Poruchy reprodukčního systému a prsu:

Méně časté: erektilní dysfunkce.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Časté: astenie.

Méně časté*: bolest na hrudi, malátnost, periferní edém, pyrexie.

Vyšetření:

Méně časté*: zvýšené hladiny urey v krvi, zvýšené hladiny kreatininu v krvi.

Vzácné: zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, zvýšení jaterních enzymů.

Poranění, otravy a procedurální komplikace:

Méně časté*: pád.

** Nežádoucí účinky detekovány ze spontánních hlášení, frekvence byla počítaná na podkladě dat dostupných z klinických studií.*

Klinická hodnocení

Během randomizačního období studie EUROPA byly shromažďovány pouze závažné nežádoucí příhody. Závažné nežádoucí příhody mělo málo pacientů: 16 (0,3 %) pacientů z 6 122 pacientů léčených perindoprilem a 12 (0,2 %) pacientů z 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 % vs. 2,1 %, n = 366 vs. 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

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.

Léčba

Doporučenou léčbou předávkování je intravenózní infúze fyziologického roztoku. Při výskytu hypotenze má být pacient umístěn do protišokové polohy. Je-li k dispozici, může být zvážena léčba infúzí angiotensinu II a/nebo katecholaminy intravenózně. Perindopril může být ze systémového oběhu odstraněn hemodialýzou (viz bod 4.4). Kardiostimulační léčba je indikována u bradykardie neodpovídající na léčbu. Nepřetržitě mají být monitorovány životní funkce, sérové elektrolyty a koncentrace kreatininu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotensinový systém, ACE inhibitory, samotné, ATC kód: C09AA04.

Mechanismus účinku

Perindopril je inhibitorem enzymu, který konvertuje angiotensin I na angiotensin II (angiotensin konvertující enzym - ACE). Konvertující enzym, kináza, je exopeptidáza, která umožňuje konverzi angiotensinu I na vazokonstrikční angiotensin II a zároveň způsobuje rozklad vazodilatační látky bradykininu na neúčinný heptapeptid. Inhibice ACE vede ke snížení angiotensinu 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.

Farmakodynamické účinky

Hypertenze

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

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 a 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 arterií a snižuje poměr media/lumen malých arterií.

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

Srdeční selhání

Přípravek Prenessa snižuje srdeční práci snížením preloadu a afterloadu.

Studie u pacientů se srdečním selháním prokázaly:

- Snížení plnicího tlaku levé a pravé komory,
- Snížení celkového periferního cévního odporu,
- Zvýšení srdečního výdeje a zlepšení srdečního indexu.

Ve srovnávacích studiích s placebem a jinými inhibitory ACE nevedlo podání první dávky 2 mg přípravku Prenessa u pacientů s mírným až středně závažným srdečním selháním k žádnému významnému snížení krevního tlaku v porovnání s placebem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pacienti s ischemickou chorobou srdeční

Účinky perindoprilu byly porovnávány s placebem u pacientů s ischemickou chorobou srdeční bez klinických známek srdečního selhání. Studie EUROPA byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná klinická studie v délce trvání 4 roky.

Do studie bylo randomizováno 12 218 pacientů starších 18 let: 6 110 pacientů bylo léčeno perindoprilem 8 mg a 6 108 pacientů placebem.

Hlavním hodnotícím kritériem byl kombinovaný cíl zahrnující kardiovaskulární mortalitu, nefatální infarkt myokardu a/nebo srdeční zástavu s úspěšnou resuscitací.

Populace pacientů zařazených do studie měla prokázanou ischemickou chorobu srdeční dokumentovanou prodělaným infarktem myokardu více než 3 měsíce před zařazením do studie, koronární revaskularizací více než 6 měsíců před zařazením do studie, angiografickým důkazem stenózy (stenóza jedné nebo více velkých koronárních arterií nejméně 70 %), nebo pozitivním zátěžovým testem u mužů s anamnézou bolesti na hrudi.

Studovaná léčba byla přidána ke standardní terapii ischemické choroby srdeční zahrnující léky používané k léčbě hyperlipidemie, hypertenze a diabetu. Většina pacientů během studie užívala antiagregancia, hypolipidemika a betablokátory. Na konci studie byl podíl pacientů užívajících antiagregancia 91 %, hypolipidemika 69 % a betablokátory 63 %.

Po průměrné době sledování 4,2 roku vedla léčba perindoprilem v dávce 8 mg jednou denně k signifikantnímu snížení relativního rizika o 20 % (95% CI [9,4; 28,6]) v primárním kombinovaném endpointu: ve skupině léčené perindoprilem zaznamenalo příhodu 488 (8,0 %) pacientů ve srovnání s 603 (9,9 %) pacienty ve skupině léčené placebem ($p = 0,0003$). Přínos byl zvláště patrný u nefatálního infarktu myokardu, který byl součástí kombinovaného endpointu.

Snížení rizika bylo stejné bez ohledu na to, zda pacient byl či nebyl hypertonik či diabetik a bez ohledu na věk, pohlaví nebo anamnézu infarktu myokardu.

Pacienti s cerebrovaskulárním onemocněním v anamnéze

Multicentrická, mezinárodní, dvojitě slepá, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie (PROGRESS) hodnotila přínos 4letého léčebného období aktivní léčbou (perindopril v monoterapii nebo v kombinaci s diuretikem indapamidem) na riziko recidivy cévní mozkové příhody u pacientů s cerebrovaskulárním onemocněním v anamnéze.

Primárním cílem byl výskyt cévní mozkové příhody.

Po zabíhací fázi (léčba perindoprilem 2 mg jednou denně po dobu dvou týdnů, poté 4 mg jednou denně další dva týdny) bylo 6 105 pacientů randomizováno do skupiny léčené placebem ($n = 3 054$) nebo perindoprilem 4 mg samotným nebo v kombinaci s indapamidem ($n = 3 051$). Indapamid byl podán na základě rozhodnutí lékaře, pokud neexistovala jednoznačná indikace nebo kontraindikace pro podání diuretik.

Tato léčba byla předepsána jako doplňková léčba ke konvenční terapii cévní mozkové příhody a/nebo hypertenze nebo jiného průvodního onemocnění.

Všichni randomizovaní pacienti měli v anamnéze cerebrovaskulární onemocnění (cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka) v průběhu posledních 5 let. Vstupní kritéria ohledně výše krevního tlaku nebyla určena: 2 916 pacientů bylo hypertenzních a 3 189 bylo normotenzních.

Po sledování v průměrné délce 3,9 roku se krevní tlak (STK/DTK) snížil průměrně o 9,0/4,0 mmHg a u léčených pacientů došlo ve srovnání s placebem k poklesu relativního rizika vzniku cévní mozkové příhody (ischemické i hemoragické) o 28 % (95% CI [17;38], $p < 0,0001$) (10,1 % vs. 13,8 %).

Navíc bylo pozorováno signifikantní snížení rizika:

- Fatálních nebo invalidizujících cévních mozkových příhod (4,0 % vs. 5,9 %, což odpovídá snížení rizika o 33 %),
- Všech závažných kardiovaskulárních příhod: úmrtí z kardiovaskulární příčiny, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda (15,0 % vs. 19,8 %, což odpovídá snížení rizika o 26 %),
- Demence následkem cévní mozkové příhody (1,4 % vs. 2,1 %, což odpovídá snížení rizika o 34 %) a závažného poklesu kognitivních funkcí následkem cévní mozkové příhody (1,6 % vs. 2,8 %, což odpovídá snížení rizika o 45 %),
- Koronární příhody včetně nefatálního infarktu myokardu nebo úmrtí v souvislosti s onemocněním koronárních arterií (3,8 % vs. 5,0 %, což odpovídá snížení rizika o 26 %).

Přínos léčby byl pozorován bez ohledu na to, zda byli pacienti hypertenzní či normotenzní i bez ohledu na věk, pohlaví, typ prodělané cévní mozkové příhody a přítomnost či nepřítomnost diabetu.

Výsledky studie PROGRESS prokázaly, že léčba 23 pacientů po dobu 5 let zabránila vzniku jedné cévní mozkové příhody a léčba 18 pacientů po dobu 5 let zabránila vzniku jedné závažné kardiovaskulární příhody.

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 $0,07 \text{ mg/kg}$. Dávka byla individuálně upravena dle profilu jednotlivých pacientů a odpovědi krevního tlaku až do maximální dávky $0,135 \text{ mg/kg/den}$.

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 antihipertenzivy, 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 známkami poškození 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 souběžně.

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 diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocnění, 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. Biologická dostupnost je 65 až 70 %.

Biotransformace

Zhruba 20 % celkového množství absorbovaného perindoprilu je konvertováno na perindoprilát, účinný metabolit. Kromě účinného perindoprilátu má perindopril pět dalších metabolitů, všechny jsou neúčinné. Plazmatický poločas perindoprilu je 1 hodina. Maximálních plazmatických koncentrací perindoprilátu se dosahuje za 3 až 4 hodiny.

Požití potravy snižuje přeměnu perindoprilu na perindoprilát, tudíž biologickou dostupnost, proto má být přípravek Prentessa 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 na proteiny je nízká (vazba perindoprilátu na angiotensin konvertující enzym je méně než 30 %), ale závisí na koncentraci.

Eliminace

Perindoprilát je eliminován močí a poločas nenavázané frakce je přibližně 3 až 5 hodin. Rozštěpení perindoprilátu navázaného na angiotensin konvertující enzym vede k „efektivnímu“ eliminačnímu poločasu 25 hodin, vyústujícího po 4 dnech v rovnovážný stav.

Po opakovaném podání nebyla pozorována kumulace perindoprilu.

Starší osoby a jiné zvláštní skupiny pacientů

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

Porucha funkce ledvin

Úprava dávkování u renální insuficience je žádoucí v závislosti na stupni poškození (podle clearance kreatininu).

Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min.

Porucha funkce jater

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích chronické perorální toxicity (potkani a opice) jsou cílovým orgánem ledviny, s reverzibilním poškozením.

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

Reprodukční toxikologické studie (na potkanech, myších, králících a opicích) neprokázaly žádné známky embryotoxicity nebo teratogenity. U inhibitorů angiotensin-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.

V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyla pozorována kancerogenita.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Magnesium-stearát,
monohydrát laktosy,
mikrokrytalická celulóza,
hydrogenuhlíčitán sodný,
koloidní bezvodý oxid křemičitý.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

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

Průhledný PVC-PE-PVDC/ALU blistr, krabička.

Velikost balení: 30, 60 a 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

58/561/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 12. 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 8. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 10. 2021

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