

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prestarium Neo 5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Perindoprilum argininum.


Jedna potahovaná tableta obsahuje perindoprilum 3,395 mg, odpovídající 5 mg perindoprilum argininum.

Pomocná látka se známým účinkem: 72,58 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle zelená, podlouhlá, potahovaná tableta s vyraženým  na jedné straně a s dělicí rýhou po obou stranách. Tabletu lze rozdělit na dvě stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze:

Léčba hypertenze.

Srdeční selhání:

Léčba symptomatického srdečního selhání.

Stabilní ischemická choroba srdeční:

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

- Hypertenze:

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

Doporučená úvodní dávka je 5 mg jednou denně ráno.

U pacientů se silně aktivovaným systémem renin-angiotenzin-aldosteron (zvláště s renovaskulární hypertenzí, deplecí solí a/nebo objemu, srdeční dekompenzací nebo závažnou hypertenzí) může dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku po úvodní dávce. U takových pacientů se doporučuje úvodní dávka 2,5 mg a léčba by měla být zahájena pod lékařským dohledem.

Po jednom měsíci léčby může být dávka zvýšena na 10 mg jednou denně.

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

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

U hypertoniků, u nichž vysazení diuretika není možné, by měla být léčba přípravkem Prestarium Neo zahájena v dávce 2,5 mg. Měly by být monitorovány renální funkce a hladiny draslíku v séru.

Následné dávkování přípravku Prestarium Neo by mělo být přizpůsobeno míře poklesu krevního tlaku. Pokud je to nutné, může být znovu zahájena diuretická léčba.

U starších pacientů by měla být léčba zahájena dávkou 2,5 mg, která se může progresivně zvýšit na 5 mg po jednom měsíci, v případě nutnosti pak až na 10 mg, s ohledem na funkci ledvin (viz níže uvedená tabulka).

- Symptomatické srdeční selhání:

Doporučuje se, aby byla léčba přípravkem Prestarium Neo, obvykle v kombinaci s kalium-nešetřícími diuretiky a/nebo digoxinem a/nebo betablokátořem, zahájena pod pečlivým lékařským dohledem v doporučené úvodní dávce 2,5 mg ráno. Pokud je tato dávka tolerována, může být zvýšena po 2 týdnech na 5 mg jednou denně. Úprava dávkování by měla být založena na klinické odpovědi jednotlivého 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) by léčba měla být zahájena pod pečlivým lékařským dohledem (viz bod 4.4).

Pacienti s vysokým rizikem symptomatické hypotenze, např. pacienti s deplecí solí s nebo bez hyponatrémie, pacienti s hypovolémií nebo pacienti, kteří užívali intenzivní diuretickou léčbu, by měli být stabilizováni pokud možno před zahájením léčby přípravkem Prestarium Neo. Měl by být pečlivě sledován krevní tlak, renální funkce a sérová hladina draslíku, a to před a během léčby přípravkem Prestarium Neo (viz bod 4.4).

- Stabilní ischemická choroba srdeční:

Léčba přípravkem Prestarium Neo by měla být zahájena v dávce 5 mg jednou denně po dobu dvou týdnů, poté by měla být dávka zvýšena na 10 mg jednou denně s ohledem na funkci ledvin a pokud je dávka 5 mg dobře tolerována.

Starší pacienti by měli užívat 2,5 mg jednou denně po dobu jednoho týdne, poté 5 mg jednou denně v dalším týdnu před zvýšením dávky na 10 mg jednou denně s ohledem na funkci ledvin (viz tabulka 1 „Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin“). Dávka by měla být zvýšena, pouze pokud je předchozí nižší dávka dobře tolerována.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

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

Tabulka 1: Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

Clearance kreatininu (ml/min)	Doporučená dávka
$Cl_{CR} \geq 60$	5 mg denně
$30 < Cl_{CR} < 60$	2,5 mg denně
$15 < Cl_{CR} < 30$	2,5 mg obden
Hemodialyzovaní pacienti *	
$Cl_{CR} < 15$	2,5 mg v den dialýzy

* Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min.

U hemodialyzovaných pacientů by měla být dávka podávána po dialýze.

Pacienti s poškozením funkce jater:

U pacientů s poškozením jater není nutná úprava dávkování (viz bod 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost perindoprilu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1, ale 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 Prestarium Neo jednou denně ráno před jídlem.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jiný inhibitor ACE;
- Anamnéza angioneurotického edému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE (viz bod 4.4);
- Dědičný nebo idiopatický angioneurotický edém;
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6);
- Současné užívání přípravku Prestarium Neo s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($GRF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1),
- Současné užívání se sakubitrilem/valsartanem, přípravek Prestarium Neo nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5),
- Mimetální 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 perindoprilem, 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 bod 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 hyponatrémií nebo funkčním poškozením ledvin. U těchto pacientů se zvýšeným rizikem symptomatické hypotenze by měla být léčba zahájena a dávkování upravováno pod pečlivým dohledem (viz bod 4.2 a 4.8). Podobná opatření se vztahují i na pacienty s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u nichž by výrazná hypotenze mohla vést k infarktu myokardu nebo 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 %). Přečasná hypotenzní odpověď není kontraindikací pro podávání dalších dávek, které je možno podat obvykle bez obtíží, jakmile krevní tlak stoupl po zvýšení objemu.

U některých pacientů s městnavým srdečním selháním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, může při léčbě přípravkem Prestarium Neo 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 Prestarium Neo.

Aortální a mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie:

Stejně jako i jiné inhibitory ACE by měl být přípravek Prestarium Neo 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) by mělo 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 poškození renální funkce. V takových situacích může být zaznamenáno obvykle reverzibilní akutní renální selhání.

U některých pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie solitární 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 by měla být léčba zahájena pod pečlivým lékařským dohledem, malými dávkami s opatrným zvyšováním dávek. Jelikož k výše uvedeným projevům může přispět léčba diuretiky, diuretika by měla být vysazena a během prvních týdnů léčby přípravkem Prestarium Neo by měla 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 Prestarium Neo podáván současně s diuretikem. S větší pravděpodobností se toto vyskytuje u pacientů s existujícím poškozením ledvin. Může být nutné snížení dávky a/nebo vysazení diuretika a/nebo přípravku Prestarium Neo.

Hemodialyzovaní pacienti:

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

Transplantace ledvin:

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

Renovaskulární hypertenze:

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

Hypersenzitivita/angioedém:

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně přípravku Prestarium Neo byl vzácně pozorován angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glotis a/nebo hrtanu (viz bod 4.8). Může se projevit kdykoli během léčby. V takovém případě musí být přípravek Prestarium Neo okamžitě vysazen a mělo by být zahájeno vhodné monitorování, které by mělo pokračovat do úplného vymizení symptomů. Pokud byl otok omezen na obličej a rty, tento stav obvykle ustupuje bez léčby, ačkoli antihistaminika se projevila jako přínosná na zmírnění symptomů.

Angioedém související s otokem hrtanu může být smrtelný. Pokud je zasažen jazyk, glotis nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžitě zahájení akutní léčby. Ta by měla

zahrnovat podání adrenalinu a/nebo zachování průchodnosti dýchacích cest. Pacient by měl zůstat pod pečlivým lékařským dohledem do úplného a trvalého vymizení symptomů.

Pacienti s anamnézou angioedému nesouvisejícího s léčbou inhibitory ACE mohou mít vyšší riziko angioedému při užívání inhibitorů ACE (viz bod 4.3).

U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně 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 postupy jako CT vyšetření břicha, ultrazvuk nebo při chirurgickém zákroku a symptomy ustoupily po vysazení inhibitoru ACE. Intestinální angioedém by měl být součástí diferenciální diagnostiky u pacientů, kteří užívají inhibitory ACE a mají bolesti břicha.

Současné užívání perindoprilu a sakubitriilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému (viz bod 4.3). Léčbu sakubitriilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitriilem/valsartanem ukončena, léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitriilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptinů (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin).

Anafylaktická reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL):

U pacientů užívajících inhibitory ACE se během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL) pomocí sulfátu dextransu 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, by měli 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 by měl být používán s extrémní opatrností u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při existujícím poškození funkce ledvin. U některých pacientů se rozvinuly závažné infekce, které v několika málo případech neodpovídaly na intenzivní antibiotickou léčbu. Pokud je u těchto pacientů použit perindopril, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti by měli být poučeni, aby hlásili jakékoli 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 by měl být zavzat do úvahy jako součást diferenciální diagnostiky kašle.

Operace/anestézie:

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

Hyperkalémie:

Zvýšení hladiny draslíku v séru bylo pozorováno u některých pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu, ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalémii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. Mezi rizikové faktory rozvoje hyperkalémie patří renální insuficience, zhoršení renální funkce, věk (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza a souběžné užívání kalium-šetřících diuretik (např. spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid), doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík; nebo pacienti užívající jiné léky související se zvýšením draslíku v séru (např. heparin, kotrimoxazol označovaný též jako trimethoprim-sulfamethoxazol) a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátorů receptorů angiotenzinu. Užívání doplňků draslíku, kalium-šetřících diuretik nebo doplňků solí obsahující draslík, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k významnému zvýšení sérové hladiny draslíku. Hyperkalémie může vyvolat závažné a někdy fatální arytmie. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotenzinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. Pokud je souběžné užívání těchto látek považováno za nutné, doporučuje se opatrnost a pravidelné monitorování draslíku v séru (viz bod 4.5).

Diabetici:

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

Lithium:

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

Kalium-šetřící léky, doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík:

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

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Primární hyperaldosteronismus:

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

Těhotenství:

Léčba perindoprilem by neměla být zahájena během těhotenství. Není-li pokračování léčby perindoprilem považováno za nezbytné, měly by pacientky plánující těhotenství změnit léčbu na alternativní antihypertenzní léčbu, která má zajištěný bezpečnostní profil pro užívání v těhotenství.

Pokud je diagnostikováno těhotenství, léčba perindoprilem musí být okamžitě zastavena a musí být zahájena vhodná alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

Pomocné látky:

Vzhledem k přítomnosti laktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy, nebo s úplným nedostatkem laktázy.

Hladina sodíku

Prestarium Neo obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 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-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalémie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Léky zvyšující riziko angioedému

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

Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu.

Léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

Léky způsobující hyperkalémii

Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě ACE inhibitory objevit hyperkalémie. Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalémie: aliskiren, soli draslíku, draslík šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), inhibitory ACE, antagonisté receptorů angiotenzinu II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimetoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Kombinace těchto léků zvyšuje riziko hyperkalémie. Proto není kombinace přípravku Prestarium Neo s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

Současná léčba je kontraindikována (viz bod 4.3)

Aliskiren:

U pacientů s diabetem nebo zhoršením funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalémie, zhoršují se renální funkce a zvyšuje se riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.

Mímotělní léčba:

Mímotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem jako je dialýza nebo hemofiltrace pomocí vysoce propustných membrán (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza nízkodenzitních lipoproteinů pomocí dextran-sulfátu vzhledem ke zvýšenému riziku závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Pokud je potřeba tato léčba, mělo by být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

Současná léčba není doporučena (viz bod 4.4)

Aliskiren:

U jiných pacientů než diabetiků nebo u pacientů se zhoršením funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalémie, zhoršují se renální funkce a zvyšuje se riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.

Současná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptoru angiotenzinu:

Z literatury bylo hlášeno, že u pacientů s aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo s diabetem s konečným orgánovým poškozením, je současná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptoru angiotenzinu spojována s vyšší frekvencí hypotenze, synkopy, hyperkalémie a zhoršující se renální funkcí (zahrnující akutní renální selhání) ve srovnání s užitím samotného blokátoru systému renin-angiotenzin-aldosteron. Dvojitá blokáda (např. kombinací inhibitoru ACE s antagonistou receptoru angiotenzinu II) by měla být limitována v individuálních definovaných případech s pečlivým monitorováním renální funkce, hladin draslíku a krevního tlaku.

Estramustin:

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

Kalium-šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid ...), draslík (soli draslíku):Hyperkalémie (potenciálně letální), zvláště ve spojení s poruchou funkce ledvin (přidatné účinky hyperkalémie). Kombinace perindoprilu s výše uvedenými léky se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je přesto současné použití indikováno, měly by být užívány s opatrností s častým monitorováním hladin draslíku v séru. Použití spironolaktonu u srdečního selhání, viz níže.

Lithium:

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

Současná léčba, která vyžaduje zvláštní opatrnost

Antidiabetika (inzulíny, perorální antidiabetika):

Epidemiologické studie naznačily, že současné podávání inhibitorů ACE a antidiabetik (inzulín, perorální antidiabetika) může vyvolat zvýšení účinku na snížení krevní glukózy s rizikem hypoglykémie. Tento účinek se zdá být pravděpodobnější během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Baklofen:

Zvýšený antihypertenzní účinek. Sledujte krevní tlak a přizpůsobte antihypertenzní dávku, pokud je to nutné.

Kalium-nešetřící diuretika:

U pacientů užívajících diuretika, zvláště trpící-li deplecí objemu a/nebo solí, může dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku po zahájení léčby inhibitory 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 inhibitory ACE, v takovém případě může být léčba draslík nešetřící diuretikum opět zahájena nebo musí být léčba inhibitory ACE zahájena nízkými dávkami a postupně zvyšována.

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

Kalium-šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton):

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

V léčbě srdečního selhání třídy II- IV (NYHA) s ejekční frakcí <40%, a s předchozí léčbou inhibitory ACE a kličkovými diuretiky, riziko hyperkalémie, potenciálně letální, zvláště v případě nedodržování předpisu dávkování v této kombinaci.

Před zahájením kombinace, zkontrolujte, že není přítomná hyperkalémie a porucha funkce ledvin. Pečlivé monitorování kalémie a kreatinemie je doporučeno na začátku léčby jednou týdně v prvním měsíci léčby a poté jednou za měsíc.

Nesteroidní antiflogistika (NSAID), včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den:

Při současném podávání inhibitorů ACE a nesteroidních protizánětlivých léků (např. kyseliny acetylsalicylové v protizánětlivém dávkovacím režimu, COX-2 inhibitorů a neselektivních NSAIDs) 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 by měla být podávána s opatrností, především u starších pacientů. Pacienti by měli být adekvátně hydratováni a mělo by být zváženo monitorování renálních funkcí po zahájení současného podávání a periodicky poté.

Současná léčba, která vyžaduje určitou opatrnost

Antihypertenziva a vazodilatancia:

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

Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika:

Současné použití určitých anestetik, tricyklických antidepresiv a antipsychotik s inhibitory ACE může vést k dalšímu snížení krevního tlaku (viz bod 4.4).

Sympatomimetika:

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinek inhibitorů ACE.

Zlato:

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

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

Epidemiologická evidence s ohledem na riziko teratogenity následkem expozice inhibitorů ACE během prvního trimestru těhotenství není nezvratné; bohužel malé zvýšení rizika nemůže být vyloučeno. Není-li pokračování léčby inhibitory ACE považováno za nezbytné, měly by pacientky plánující těhotenství změnit léčbu na alternativní antihypertenzní léčbu, která má zajištěný bezpečnostní profil pro užívání v těhotenství. Když je diagnostikováno těhotenství, léčba inhibitory ACE musí být okamžitě zastavena a musí být zahájena vhodná alternativní léčba.

Je totiž známo, že vystavení plodu inhibitorům ACE během druhého a třetího trimestru indukují humánní fetotoxicitu (snížení renální funkce, oligohydramnion, retardace osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3). Pokud by od druhého trimestru těhotenství došlo k léčbě inhibitory ACE, doporučuje se ultrazvuková kontrola funkce ledvin a lebky. Kojenci, jejichž matky užívaly inhibitory ACE, by měli být důkladně sledováni kvůli hypotenzii (viz bod 4.3 a 4.4).

Kojení:

Podávání přípravku Prestarium Neo během kojení se nedoporučuje, protože nejsou dostupné žádné údaje ohledně užívání přípravku Prestarium Neo během kojení. Je vhodnější používat jinou léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti.

Fertilita:

Přípravek Prestarium Neo nemá žádný vliv na reprodukční schopnost nebo fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Prestarium Neo nemá přímý vliv na schopnost řídit a 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, parestázie, vertigo, zrakové poruchy, tinitus, hypotenze, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, průjem, dysgeuzie, dyspepsie, nauzea, zvracení, svědění, vyrážka, svalové křeče a astenie).

b. Tabulkový přehled nežádoucích reakcí

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

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

MedDRA Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Eosinofilie	Méně časté*
	Agranulocytóza a pancytopenie	Velmi vzácné
	Snížení hemoglobinu a snížení hematokritu	Velmi vzácné
	Leukopenie/neutropenie	Velmi vzácné
	Hemolytická anémie u pacientů s vrozenou deficiencí G-6PDH (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
	Trombocytopenie	Velmi vzácné
Endokrinní poruchy	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykémie (viz body 4.4 a 4.5)	Méně časté*
	Hyperkalémie, reverzibilní při vysazení léčby (viz bod 4.4)	Méně časté*
	Hyponatrémie	Méně časté*
Psychiatrické poruchy	Deprese	Méně časté*
	Poruchy nálady	Méně časté
	Poruchy spánku	Méně časté

Poruchy nervového systému	Závrať	Časté
	Bolest hlavy	Časté
	Parestézie	Časté
	Vertigo	Časté
	Somnolence	Méně časté*
	Synkopa	Méně časté*
	Zmatenost	Velmi vzácné
Poruchy oka	Poruchy vidění	Časté
Poruchy ucha a labyrintu	Hučení v uších	Časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté*
	Tachykardie	Méně časté*
	Angina pectoris (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
	Arytmie	Velmi vzácné
	Infarkt myokardu, pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
Cévní poruchy	Hypotenze (a účinky související s hypotenzí)	Časté
	Vaskulitida	Méně časté*
	Zčervenání	Vzácné*
	Cévní mozková příhoda pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
	Raynaudův fenomén	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Časté
	Dyspnoe	Časté
	Bronchospasmus	Méně časté
	Eosinofilní pneumonie	Velmi vzácné
	Rinitida	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha	Časté
	Zácpa	Časté
	Průjem	Časté
	Poruchy chuti	Časté
	Dyspepsie	Časté
	Nauzea	Časté
	Zvracení	Časté
	Sucho v ústech	Méně časté
	Pankreatitida	Velmi vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida cytolitická nebo cholestatická (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Svědění	Časté
	Vyrážka	Časté
	Kopřivka (viz bod 4.4)	Méně časté
	Angioedém tváře, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu /viz bod 4.4)	Méně časté
	Fotosensitivní reakce	Méně časté*
	Pemfigoid	Méně časté*
	Hyperhidróza	Méně časté

	Zhoršení psoriázy	Vzácné
	Erythema multiforme	Velmi vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče	Časté
	Artralgie	Méně časté*
	Myalgie	Méně časté*
Poruchy ledvin a močových cest	Renální insuficience	Méně časté
	Akutní renální selhání	Vzácné
	Anurie/Oligurie	Vzácné*
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektální dysfunkce	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Asténie	Časté
	Bolest na hrudi	Méně časté*
	Nevolnost	Méně časté*
	Periferní edém	Méně časté*
	Pyrexie	Méně časté*
Vyšetření	Zvýšené hladiny urey v krvi	Méně časté*
	Zvýšené hladiny kreatininu v krvi	Méně časté*
	Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi	Vzácné
	Zvýšení jaterních enzymů	Vzácné
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Pád	Méně časté*

*Frekvence počítána z klinických studií, kde nežádoucí účinky byly zaznamenány ze spontánních hlášení

Klinická hodnocení:

Během randomizačního období studie EUROPA byly shromažďovány pouze závažné nežádoucí účinky. Závažné nežádoucí účinky mělo málo pacientů: 16 (0,3%) pacientů ze 6 122 pacientů léčených perindoprilem a 12 (0,2%) pacientů ze 6 107 pacientů léčených placebem. U pacientů léčených perindoprilem byla hypotenze pozorována u 6 pacientů, angioedém u 3 pacientů a náhlá srdeční zástava u 1 pacienta. Více pacientů léčených perindoprilem bylo vyřazeno z důvodu kašle, hypotenze nebo jiné nesnášenlivosti ve srovnání s pacienty léčenými placebem, 6,0% (n = 366) u perindoprilu a 2,1% (n = 129) u placeba.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

K dispozici jsou jen omezené údaje o předávkování u lidí. Mezi symptomy související s předávkováním inhibitory ACE mohou patřit hypotenze, oběhový šok, poruchy elektrolytů, renální selhání, hyperventilace, tachykardie, palpitace, bradykardie, závratě, úzkost a kašel.

Doporučenou léčbou předávkování je intravenózní infúze roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Při výskytu hypotenze by měl být pacient umístěn do protišokové polohy. Je-li k dispozici, může být

zvážena léčba infúzí angiotenzinu II a/nebo katecholaminy intravenózně. Perindopril může být ze systémového oběhu odstraněn hemodialýzou (viz bod 4.4). Kardiostimulační léčba je indikována u bradykardie neodpovídající na léčbu. Nepřetržitě by měly být monitorovány životní funkce, sérové elektrolyty a koncentrace kreatininu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Hypertenze:

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

Ukončení léčby nevede k rebound fenoménu.

Perindopril redukuje hypertrofii levé komory.

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

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

Srdeční selhání:

Perindopril 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 perindoprilu argininu u pacientů s mírným až středně závažným srdečním selháním k žádnému významnému snížení krevního tlaku v porovnání s placebem.

Pacienti se stabilní ischemickou chorobou srdeční:

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

Bylo randomizováno dvanáct tisíc dvě stě osmnáct (12 218) pacientů starších 18 let léčených 8 mg perindoprilu erbuminu (ekvivalentní 10 mg perindoprilu argininu) (n = 6 110) nebo placebem (n = 6 108).

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

Hlavním kritériem účinnosti byl kombinovaný cíl zahrnující kardiovaskulární mortalitu, nefatální infarkt myokardu a/nebo srdeční zástavu s úspěšnou resuscitací. Léčba perindoprilem erbuminem v dávce 8 mg (ekvivalentní 10 mg perindoprilu argininu) jednou denně vedla k signifikantnímu absolutnímu snížení v primárním cíli o 1,9 % (snížení relativního rizika o 20 %, 95%CI [9,4; 28,6] - p<0,001).

U pacientů s anamnézou infarktu myokardu a/nebo revaskularizace bylo pozorováno absolutní snížení o 2,2 %, což odpovídá RRR o 22,4 % (95%CI [12,0; 31,6] - p<0,001) v primárním cíli ve srovnání s placebem.

Pediatrické použití:

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

V otevřené, nekomparativní klinické studii u 62 dětí s hypertenzí ve věku od 2 do 15 let s glomerulární filtrací > 30 ml/min/1,73 m² byl pacientům podáván perindopril v průměrné dávce 0,07 mg/kg. Dávka byla individuálně upravena dle profilu jednotlivých pacientů a odpovědi krevního tlaku až do maximální dávky 0,135 mg/kg/den.

59 pacientů dokončilo tříměsíční období studie a 36 pacientů dokončilo prodloužení studie, tj. byli sledováni nejméně 24 měsíců (průměrná délka studie: 44 měsíců).

Systolický a diastolický krevní tlak zůstal stabilní od zařazení do posledního hodnocení u pacientů, kteří byli již dříve léčeni jinými antihypertenzivy, a snížil se u dříve neléčených pacientů.

Více než 75 % dětí mělo při posledním hodnocení systolický a diastolický krevní tlak pod úrovní 95. percentilu.

Bezpečnost odpovídala známému bezpečnostnímu profilu perindoprilu.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) - data z klinických studií:

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalémie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze.

Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu ke standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a

zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalémie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je absorpce perindoprilu rychlá a maximálních koncentrací je dosaženo během 1 hodiny. Plazmatický poločas perindoprilu je 1 hodina.

Perindopril je proléčivo. Dvacet sedm procent podané dávky perindoprilu se dostane do krevního oběhu jako aktivní metabolit perindoprilát. Kromě účinného perindoprilátu má perindopril pět dalších metabolitů, všechny jsou neúčinné. Maximálních plazmatických koncentrací perindoprilátu je dosaženo za 3 až 4 hodiny.

Požítí potravy snižuje přeměnu perindoprilu na perindoprilát, tudíž biologickou dostupnost, proto by měl být perindopril arginin užíván perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem.

Byl dokázán lineární vztah mezi dávkou perindoprilu a jeho expozicí v plazmě.

Distribuce v organismu

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

Eliminace z organismu

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

Zvláštní populace

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starých lidí a u pacientů se srdečním nebo renálním selháním. Úprava dávkování u poruchy funkce ledvin je žádoucí v závislosti na stupni poškození (podle clearance kreatininu).

Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min.

U pacientů s cirhózou je kinetika perindoprilu změněna: hepatální clearance původní molekuly je o polovinu snížena. Množství vytvořeného perindoprilátu však není sníženo, proto není nutná úprava dávkování (viz bod 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 angiotenzin-konvertujícího enzymu jako skupiny se ukázalo, že vyvolávají nežádoucí účinky na pozdní vývoj plodu, což vede k úmrtí plodu a vrozeným vadám u hlodavců a králíků: byly pozorovány renální léze a zvýšení peri- a postnatální mortality. Fertilita se nezhoršila ani u samců nebo samic potkanů.

V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyla pozorována kancerogenita.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro:

Monohydrát laktosy

Magnesium-stearát

Maltodextrin

Hydrofobní koloidní oxid křemičitý

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Potahová vrstva:

Glycerol

Hypromelosa

Měďnatý komplex chlorofylinu

Makrogol 6000

Magnesium-stearát

Oxid titaničitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v dobře uzavřené tubě, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílá PP tuba vybavená PE reduktorem a bílým neprůhledným uzávěrem obsahujícím vysoušecí gel. Krabička o obsahu 5, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 (60 nebo 2 tuby o obsahu 30), 84 (84 nebo 3 tuby o obsahu 28), 90 (90 nebo 3 tuby o obsahu 30), 100 (100 nebo 2 tuby o obsahu 50), 120 (120 nebo 4 tuby o obsahu 30) nebo 500 tablet (500 nebo 10 tub o obsahu 50).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

58/162/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 6. 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 10. 12. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

10/2021