

**Příloha č.3 k rozhodnutí o prodloužení registrace sp.zn. sukls125710/2010
a příloha k sp.zn.: sukls142341/2011**

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prenessa 4 mg
tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Prenessa 4 mg: perindoprilum erbuminum (perindopril-erbumin) 4,000 mg odpovídá perindoprilum 3,338 mg v jedné tabletě.

Pomocné látky: monohydrát laktosy.

Jedna tableta obsahuje 68,67 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

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

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).

Cévní mozková příhoda

Prevence recidivy cévní mozkové příhody v kombinaci s indapamidem u pacientů s cerebrovaskulárním onemocněním v anamnéze.

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučuje se užívat přípravek Prenessa jednou denně ráno před jídlem.

Dávka by měla 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.

Doporučená úvodní dávka je 4 mg jednou denně ráno.

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

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 současně léčených diuretiky. Proto se doporučuje opatrnost, neboť tyto 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 Prenessa (viz bod 4.4).

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

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

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 by měla 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) 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 léčbou, by měli být stabilizováni pokud možno před zahájením léčby přípravkem Prenessa. Měl by 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 by měla být léčba přípravkem Prenessa zahájena v dávce 4 mg jednou denně po dobu dvou týdnů, poté by měla být dávka zvýšena na 8 mg jednou denně s ohledem na funkci ledvin.

Starší pacienti by měli užívat 2 mg jednou denně po dobu jednoho týdne, poté 4 mg jednou denně v dalším týdnu před zvýšením dávky na 8 mg jednou denně s ohledem na funkci ledvin (viz tabulka 1).

Prevence recidivy cévní mozkové příhody

U pacientů s cerebrovaskulárním onemocněním v anamnéze by měla být léčba přípravkem Prenessa zahájena v dávce 2 mg denně po dobu dvou týdnů, poté by měla být dávka zvýšena na 4 mg denně na dobu dalších dvou týdnů, následně by měl být přidán indapamid.

Léčba může být zahájena kdykoli v období od dvou týdnů až několik let po první epizodě cévní mozkové příhody.

Úprava dávkování u pacientů s poškozením funkce ledvin

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

Tabulka 1: Úprava dávkování u pacientů s poškozením funkce ledvin

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

* Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min. U hemodialyzovaných pacientů by měla být dávka podávána po dialýze.

Úprava dávkování u pacientů s poškozením funkce jater

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

Použití v pediatrii

Účinnost a bezpečnost u dětí nebyla stanovena. Proto se použití u dětí nedoporučuje.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na perindopril nebo na kteroukoli pomocnou látku 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).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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 fyziologického roztoku. Přechodná 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 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.

Aortální a mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie

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

Renální insuficience

V případě renální insuficience selhání (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 artérie nebo stenózou renální artérie soliterní 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 Prenessa 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 Prenessa 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 Prenessa.

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 Prenessa pacientům po nedávné transplantaci ledvin.

Hypersenzitivita/angioneurotický edém

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 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, glottis nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžité zahájení akutní léčby. Ta by měla zahrnovat podání adrenalinu a/nebo zachování průchodnosti dýchacích cest. Pacient by měl zůstat pod pečlivým lékařským dohledem do úplného a trvalého vymizení symptomů.

Inhibitory ACE způsobují vyšší procento výskytu angioedému u černošské populace pacientů ve srovnání s jinými rasami.

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

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 blanokřídých) se projevily 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 inhibitorem 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 allopurinolem 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.

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 Perna 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. Mezi pacienty s rizikem rozvoje hyperkalémie patří pacienti s renální insuficiencí, nekontrolovaným diabetem mellitem nebo pacienti užívající současně kalium-šetřící diuretika, doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík; nebo pacienti užívající jiné léky související se zvýšením draslíku v séru (např. heparin). Pokud je současné použití výše uvedených látek považováno za nutné, doporučuje se pravidelné monitorování draslíku v séru.

Diabetici

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

Lithium

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

Kalium-šetřící 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).

Těhotenství

Podávání ACE inhibitorů by nemělo být zahájeno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba ACE inhibitory nezbytná, by všechny ostatní pacientky měly být 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).

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Diuretika

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

Kalium-šetřící diuretika, doplňky draslíku nebo doplňky obsahující soli draslíku

Ačkoli sérové hladiny draslíku obvykle zůstávají v normálním rozmezí, u některých pacientů léčených perindoprilem se může vyskytnout hyperkalémie. Kalium-šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík mohou vést k signifikantnímu zvýšení hladiny draslíku v séru. Proto se kombinace perindoprilu s výše uvedenými léky nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je současné použití indikováno z důvodu prokázané hypokalémie, měly by být užívány s opatrností s častým monitorováním hladin draslíku v séru.

Lithium

Při současném podávání lithia s inhibitory ACE bylo zaznamenáno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a jeho toxicity. Současné použití thiazidových diuretik může zvýšit riziko toxicity lithia a ještě zvýšit již zvýšené riziko toxicity lithia s inhibitory ACE. Použití perindoprilu s lithiem se nedoporučuje, ale pokud je taková kombinace nezbytná, je nutné pečlivé monitorování hladin lithia (viz bod 4.4).

Nesteroidní antiflogistika (NSAID), včetně aspirinu ≥ 3 g/den

Podávání nesteroidních antiflogistik může snížit antihypertenzní účinek inhibitorů ACE. Kromě toho mají NSAID a inhibitory ACE aditivní účinek na zvýšení draslíku v séru a mohou způsobit zhoršení renálních funkcí. Tyto účinky jsou obvykle reverzibilní. Vzácně se může vyskytnout akutní renální selhání, zvláště u pacientů se sníženou renální funkcí, např. starších či dehydratovaných pacientů.

Antihypertenziva a vazodilatancia

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

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 renálním poškozením.

Kyselina acetylsalicylová, trombolytika, betablokátory, nitráty

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

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.

4.6 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, měly by být všechny ženy, které plánují těhotenství, převedeny na jinou antihypertenzivní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.

Jsou-li ACE inhibitory podávány během druhého a třetího trimestru těhotenství, působí fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalémii). (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.

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.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při řízení vozidel či obsluze strojů je třeba mít na paměti, že se příležitostně mohou vyskytnout závratě nebo malátnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Během léčby perindoprilem byly pozorovány následující nežádoucí účinky, řazeny podle následující četnosti:

Velmi časté (> 1/10), časté (> 1/100, < 1/10), méně časté (>1/1000, < 1/100), vzácné (>1/10 000, <1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), včetně izolovaných případů.

Psychiatrické poruchy:

Méně časté: poruchy nálady nebo spánku.

Poruchy nervového systému:

Časté: bolest hlavy, závratě, vertigo, parestézie.

Velmi vzácné: zmatenost.

Poruchy oka:

Časté: poruchy vidění.

Poruchy ucha a labyrintu:

Časté: hučení v uších.

Srdeční poruchy:

Časté: hypotenze a účinky související s hypotenzí.

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

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Časté: kašel, dyspnoe.

Méně časté: bronchospasmus.

Velmi vzácné: eosinofilní pneumonie, rhinitis.

Gastrointestinální poruchy:

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

Méně časté: sucho v ústech.

Velmi vzácné: pankreatitida.

Poruchy jater a žlučových cest:

Velmi vzácné: hepatitida cytolytická nebo cholestatická (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).

Velmi vzácné: erythema multiforme.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Časté: svalové křeče.

Poruchy ledvin a močových cest:

Méně časté: renální insuficience.

Velmi vzácné: akutní renální selhání.

Poruchy reprodukčního systému a prsu:

Méně časté: impotence.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Časté: asténie.

Méně časté: pocení.

Poruchy krve a lymfatického systému:

Snížení hemoglobinu a hematokritu, trombocytopenie, leukopenie/neutropenie, a případy agranulocytózy nebo pancytopenie byly zaznamenány velmi vzácně. U pacientů s vrozenou nedostatečností G-6PDH byly zaznamenány velmi vzácné případy hemolytické anémie (viz bod 4.4).

Vyšetření:

Mohou se vyskytnout zvýšené hladiny urey v krvi a kreatininu v plazmě a hyperkalémie, které jsou reverzibilní při vysazení léčby, a to zvláště u pacientů s renální insuficiencí, závažným srdečním selháním a renovaskulární hypertenzí. Vzácně bylo zaznamenáno zvýšení jaterních enzymů a sérového bilirubinu.

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, palpitate, bradykardie, závratě, úzkost a kašel.

Doporučenou léčbou předávkování je intravenózní infúze fyziologického roztoku. 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: ACE inhibitory, ATC kód: C09AA04.

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.

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

Prenessa snižuje srdeční práci snížením preloadu a afterloadu.

Studie u pacientů se srdečním selháním prokázaly:

- Snižování plnicího tlaku levé a pravé komory,
- Snižování 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.

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 kontrovaná 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 proděláným 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 artérií 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 hyperlipidémie, 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.

Snižování 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 kontrovaná 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 artérií (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 zabrání vzniku jedné cévní mozkové příhody a léčba 18 pacientů po dobu 5 let zabrání vzniku jedné závažné kardiovaskulární příhody.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je absorpce perindoprilu rychlá a maximálních koncentrací je dosaženo během 1 hodiny. Biologická dostupnost je 65 až 70 %.

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.

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

Distribuční objem je přibližně 0,2 l/kg u nenavázaného perindoprilátu. Vazba na proteiny je nízká (vazba perindoprilátu na angiotenzin konvertující enzym je méně než 30 %), ale závisí na koncentraci. Perindoprilát je eliminován močí a poločas nenavázané frakce je přibližně 3 až 5 hodin. Rozštěpení perindoprilátu navázaného na angiotenzin konvertující enzym vede k „efektivnímu“ eliminačnímu poločasu 25 hodin, vyústějícího po 4 dnech v rovnovážný stav.

Po opakovaném podání nebyla pozorována kumulace perindoprilu.

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

Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min.

U pacientů s 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 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.

V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyla pozorována kancerogenita.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Magnesium-stearát, monohydrát laktosy, mikrokrystalická celulóza, hydrogenuhličitan sodný, koloidní bezvodý oxid křemičitý.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 roků.

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 velikost balení

Průhledný PVC-PE-PVDC/ALU blistr, krabička.
Velikost balení: 30, 60 a 90 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA Polska, Varšava, Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Prenessa 4mg: 58/561/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

14.12.2005 / 24.8. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

24.8. 2011