

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Perindopril PMCS 4 mg tablety
Perindopril PMCS 8 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Perindopril PMCS 4 mg: jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg.
Perindopril PMCS 8 mg: jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 8 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Perindopril PMCS 4 mg tablety: bílé bikonvexní tablety o průměru 8 mm s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

Perindopril PMCS 8 mg tablety: bílé bikonvexní tablety o průměru 10 mm s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze

Léčba hypertenze.

Srdeční selhání

Léčba symptomatického srdečního selhání.

Stabilní ischemická choroba srdeční

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

Cévní mozková příhoda

Prevence recidivy cévní mozkové příhody v kombinaci s indapamidem u pacientů s cerebrovaskulárním onemocněním v anamnéze (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 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

Perindopril PMCS 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-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 perindopril-erbuminem 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 Perindopril PMCS (viz bod 4.4).

U hypertoniků, u nichž vysazení diuretika není možné, by měla být léčba přípravkem Perindopril PMCS zahájena v dávce 2 mg. Měly by být monitorovány renální funkce a hladiny draslíku v séru. Následné dávkování přípravku Perindopril PMCS 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 Perindopril PMCS, obvykle v kombinaci s kalium-nešetřícími diuretiky a/nebo digoxinem a/nebo betablokátořem (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1), 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) 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 Perindopril PMCS. Měl by být pečlivě sledován krevní tlak, renální funkce a sérová hladina draslíku, a to před a během léčby přípravkem Perindopril PMCS (viz bod 4.4).

Stabilní ischemická choroba srdeční

Léčba přípravkem Perindopril PMCS by měla být 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 a pokud je dávka 4 mg dobře tolerována.

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 „Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin“). Dávka by měla být zvýšena, pouze pokud je předchozí nižší dávka dobře tolerována.

Prevence recidivy cévní mozkové příhody

U pacientů s cerebrovaskulárním onemocněním v anamnéze by měla být léčba přípravkem Perindopril PMCS 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 (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Léčba může být zahájena kdykoli v období od dvou týdnů až několik let po první epizodě cévní mozkové příhody.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou 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 by měla být dávka podávána po dialýze.

Pacienti s poruchou funkce jater

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

Pediatrické populace

Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla stanovena. Proto se použití u dětí nedoporučuje.

Způsob podání

Doporučuje se užívat Perindopril PMCS jednou denně ráno před jídlem.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, jiný inhibitor ACE nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Anamnéza angioneurotického edému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE;
- Dědičný nebo idiopatický angioneurotický edém;
- Současné užívání přípravku Perindopril PMCS s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1);
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.6).

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 perindopril-erbuminem, 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 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 body 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 měštnavým srdečním selháním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, může při léčbě přípravkem Perindopril PMCS 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 Perindopril PMCS.

Aortální a mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako i jiné inhibitory ACE by měl být Perindopril PMCS 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) má být počáteční dávkování perindopril-erbuminu 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 Perindopril PMCS 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 Perindopril PMCS 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 Perindopril PMCS.

Hemodialyzovaní pacienti

U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán a současně 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 Perindopril PMCS pacientům po nedávné transplantaci ledvin.

Hypersenzitivita/angioedém

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně přípravku Perindopril PMCS 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 Perindopril PMCS 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 okamžité zahájení akutní léčby. Ta by měla zahrnovat podání adrenalinu a/nebo zachování průchodnosti dýchacích cest. Pacienti mají 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).

Souběžné používání inhibitorů mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacienti podstupující souběžnou léčbu inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mohou mít zvýšené riziko angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka se zhoršením dýchání nebo bez něj) (viz bod 4.5).

Anafylaktická reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL)

U pacientů užívajících inhibitory ACE se během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL) pomocí sulfátu dextranu vzácně vyskytla život ohrožující anafylaktická 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, mají ukončit léčbu inhibitory ACE a zůstat pod vhodným lékařským dohledem (viz bod 4.8).

Neutropenie/Agranulocytóza/Trombocytopenie/Anémie

Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie a anémie byly zaznamenány u pacientů užívajících inhibitory ACE. U pacientů s normální funkcí ledvin a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. Perindopril-erbumin 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-erbumin, 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-erbumin 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 inhibitory ACE by měl být vzat do úvahy jako součást diferenciální diagnostiky kašle.

Operace/anestézie

U pacientů podstupujících závažný chirurgický zákrok nebo během anestézie látkami vyvolávajícími hypotenzi může Perindopril PMCS 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.

Hyperkalemie

Během léčby inhibitory ACE může dojít k hyperkalemii. K pacientům s rizikem rozvoje hyperkalemie patří pacienti s poruchou funkce ledvin, diabetes mellitus, hypoadosteronismem nebo pacienti souběžně užívající draslík šetřící diuretika, potravinové doplňky obsahující draslík nebo náhradu soli obsahující draslík a také pacienti užívající jiné účinné látky související se zvýšenou hladinou draslíku v séru (např. heparin nebo kotrimoxazol, označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol). Pokud je souběžně používání výše uvedených přípravků považováno za vhodné, doporučuje se pravidelně sledovat hladinu draslíku v séru (viz bod 4.5).

Diabetici

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

Lithium

Kombinace lithia a perindopril-erbuminu se obecně nedoporučuje (viz bod 4.5).

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

Kombinace perindopril-erbuminu a kalium-šetřících diuretik, 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, hyperkalemie 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.

Těhotenství a kojení

Viz body 4.3 a 4.6.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-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, 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).

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 perindopril-erbuminu.

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

Ačkoli sérové hladiny draslíku obvykle zůstávají v normálním rozmezí, u některých pacientů léčených perindopril-erbuminem se může vyskytnout hyperkalemie. Kalium-šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Proto se kombinace perindopril-erbuminu 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 perindopril-erbuminu 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 perindopril-erbuminu. Současné použití s nitroglycerinem a dalšími nitráty nebo jinými vazodilancii 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 hypoglykemie. Tento účinek se zdá být pravděpodobnější během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s renálním poškozením.

Kyselina acetylsalicylová, trombolytika, betablokátory, nitráty

Perindopril-erbumin 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.

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).

Kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol)

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Perindopril PMCS nemá být používán během prvního trimestru těhotenství. Pokud je těhotenství plánováno nebo potvrzeno, má být co nejrychleji zahájena alternativní léčba. Kontrolované studie s inhibitory ACE nebyly u lidí provedeny, ale v omezeném počtu případů léčby v prvním trimestru se neprojevily žádné malformace odpovídající humánní fetotoxicitě, jak je popsáno níže.

Perindopril-erbumin je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství.

Je známo, že prodloužené 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, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by od druhého trimestru těhotenství došlo k léčbě perindopril-erbuminem, doporučuje se ultrazvuková kontrola ledvin a lebky.

Kojení

Není známo, zda se perindopril-erbumin vylučuje do lidského mateřského mléka. Proto se Perindopril PMCS nedoporučuje u kojících žen.

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 perindopril-erbuminem byly pozorovány následující nežádoucí účinky, 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

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).

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: tinnitus.

Kardiovaskulární 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 tkáň

Časté: vyrážka, svědění.

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

Vzácné: zhoršení psoriázy.

Velmi vzácné: erythema multiforme.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

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: astenie.

Méně časté: pocení.

Vyšetření

Mohou se vyskytnout zvýšené hladiny urey v krvi a kreatininu v plazmě a hyperkalemie, 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.

Klinická hodnocení

Během randomizačního období studie EUROPA byly shromažďovány pouze závažné nežádoucí příhody. Závažné nežádoucí příhody mělo málo pacientů: 16 (0,3 %) pacientů ze 6 122 pacientů léčených perindopril-erbuminem a 12 (0,2 %) pacientů ze 6 107 pacientů léčených placebem. U pacientů léčených perindopril-erbuminem byla hypotenze pozorována u 6 pacientů, angioedém u 3 pacientů a náhlá srdeční zástava u 1 pacienta. Více pacientů léčených perindopril-erbuminem bylo vyřazeno z důvodu kašle, hypotenze nebo jiné nesnášenlivosti ve srovnání s pacienty léčenými placebem: 6,0 % (n = 366) u perindopril-erbuminu 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 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-erbumin může být ze systémového oběhu odstraněn hemodialýzou (viz bod 4.4, Hemodialyzovaní pacienti). 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: ACE inhibitory, samotné, ATC kód: C09AA04.

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

Hypertenze

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

Perindopril-erbumin 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-erbumin redukuje hypertrofii levé komory.

U člověka byly prokázány vazodilatační vlastnosti perindopril-erbuminu. Perindopril-erbumin 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-erbumin snižuje srdeční práci snížením preloadu a afterloadu.

Studie u pacientů se srdečním selháním prokázaly:

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

Ve srovnávacích studiích s placebem nevedlo podání první dávky 2 mg perindopril-erbuminu 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 slepá, placebem kontrolovaná klinická studie v délce trvání 4 roky.

Bylo randomizováno dvanáct tisíc dvě stě osmnáct (12 218) pacientů starších 18 let na léčbu perindopril-erbuminem 8 mg (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 perindopril-erbuminem v dávce 8 mg jednou denně vedla k významnému 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.

Pacienti s cerebrovaskulárním onemocněním v anamnéze

Multicentrická, mezinárodní, dvojitě slepá, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie (PROGRESS) hodnotila přínos 4letého léčebného období aktivní léčby (perindopril-erbumin 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 perindopril-erbuminem 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 perindopril-erbuminem 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.

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 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 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 k standardní terapii inhibitorem 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 (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Požítí potravy snižuje přeměnu perindopril-erbuminu na perindoprilát, tudíž biologickou dostupnost, proto by měl být perindopril-erbumin 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, vyústujícího po 4 dnech v rovnovážný stav.

Po opakovaném podání nebyla pozorována kumulace perindopril-erbuminu.

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 perindopril-erbuminu změněna: hepatální clearance původní molekuly je o polovinu snížena. Množství vytvořeného perindoprilátu však není sníženo, proto není nutná úprava dávkování (viz také body 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

Mikrokrytalická celulóza

Lehký oxid hořečnatý

Sodná sůl kroskarmelosy

Mannitol

Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC//Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30 tablet (3×10 tablet)
 60 tablet (6×10 tablet)
 100 tablet (10×10 tablet)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Perindopril PMCS 4 mg tablety: 58/096/09-C

Perindopril PMCS 8 mg tablety: 58/097/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 1. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 25. 11. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 7. 2017