

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, SIL LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, ZPŮSOBŮ
PODÁNÍ, DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Rakousko	Servier Austria GmbH	COVERSUM	2 mg	Tablety	Perorální podání
Rakousko	Servier Austria GmbH	COVERSUM	4 mg	Tablety	Perorální podání
Belgie	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorální podání
Belgie	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorální podání
Dánsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorální podání
Dánsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorální podání
Finsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorální podání
Finsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorální podání
Francie	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorální podání
Francie	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorální podání
Německo	Les Laboratoires Servier	COVERSUM COR	2 mg	Tablety	Perorální podání
Německo	Les Laboratoires Servier	COVERSUM	4 mg	Tablety	Perorální podání
Řecko	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorální podání
Řecko	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorální podání
Island	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorální podání
Island	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorální podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Síla	Léková forma	Způsob podání
Irsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorální podání
Irsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorální podání
Itálie	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorální podání
Lucembursko	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorální podání
Lucembursko	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorální podání
Nizozemí	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorální podání
Nizozemí	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorální podání
Norsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorální podání
Norsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorální podání
Portugalsko	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorální podání
Portugalsko	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorální podání
Španělsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorální podání
Švédsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorální podání
Švédsko	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorální podání
Velká Británie	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Tablety	Perorální podání
Velká Británie	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Tablety	Perorální podání

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O
PŘÍPRAVKU PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

SOUHRNNÝ PŘEHLED VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU COVERSYL A SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (viz příloha I)

Přípravek Coversyl a související přípravky s jinými názvy obsahují perindopril, známý účinný inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I), který je pod obchodním názvem Coversyl 2 a 4 mg od roku 1988 prodáván ve Francii, v celé Evropské unii a celosvětově ve více než 10 zemích včetně USA a Japonska. Perindopril je v současné době indikován pro léčbu *hypertenze* a *symptomatického srdečního selhání*.

Základní informace o změně typu II v rámci procedury vzájemného uznávání (MRP)

V původní dokumentaci předložené se žádostí o změnu typu II v rámci MRP (FR/H/246/01-02/001) žadatel uváděl následující indikaci přípravku:

„Stabilní onemocnění koronárních artérií: snížení rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů se stabilním onemocněním koronárních artérií“.

Tato formulace vycházela z významného snížení relativního rizika (RRR) o 20 % (95% CI [9,4; 28,6] $p=0,0003$) zaznamenaného ve studii EUROPA u primárního kombinovaného výsledného ukazatele, kterým byla kardiovaskulární mortalita, nefatální infarkt myokardu (IM) nebo srdeční zástava s úspěšnou resuscitací. Příznivý účinek perindoprilu byl pozorován u všech složek primárního kombinovaného výsledného ukazatele, nicméně statistické významnosti dosáhlo snížení rizika pouze u „nefatálního IM“.

Vzhledem k tomu, že v rámci primárního výsledného ukazatele bylo snížení rizika prokázáno pouze u složky „nefatální IM“ a že účinek perindoprilu byl jednoznačně prokázán pouze u pacientů se zkušeností s IM, byla v závěrečné hodnotící zprávě (ze dne 14. 2. 2005) referenčním členským státem (RMS) navržena indikace, která byla omezena na „Snížení rizika opakovaného IM u pacientů s anamnézou IM“. Žadatel následně dne 23. 2. 2005 zaslal všem členským státům stanovisko, ve kterém uvedl, že indikace navržená RMS je nepřijatelná a že by měla být schválena širší indikace zohledňující populaci zařazenou do studie, a sice: „Stabilní onemocnění koronárních artérií: snížení rizika srdečních příhod u pacientů s anamnézou infarktu myokardu a/nebo revaskularizace“.

Tuto indikaci schválilo několik zúčastněných členských států (CMS). V závěru procedury vzájemného uznávání (MRP) se objevil rozpor mezi CMS, pokud jde o formulaci indikace, která by dostatečně odrážela data získaná ve studii EUROPA. Nizozemsko dne 17. 3. 2005 oznámilo Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) podání žádosti o zahájení arbitrážního řízení. CHMP přijal v dubnu 2005 následující seznam otázek (LoQ):

- 1.- Žadatel odůvodní navrhovanou indikaci založenou na výsledcích studie EUROPA a relevantních publikovaných pracích týkajících se jiných inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I), a to z hlediska cílové skupiny pacientů a cílů léčby. Žadatel se zaměří zejména na pacienty, kteří mají v anamnéze revaskularizaci, ale nikoli IM, jelikož tato populace je z hlediska závažnosti lézí, techniky revaskularizace a doprovodné léčby heterogenní. Výsledky u této populace jsou méně přesvědčivé a před začleněním této skupiny pacientů do formulace o indikaci přípravku bude zřejmě nutná další diferenciací rizik.
- 2.- Dalším sporným bodem je otázka, zda je možné rozšířit příznivý účinek přípravku z pouhého snížení rizika IM na snížení rizika srdečních příhod. Mezi jednotlivými složkami primárního výsledného ukazatele byla zaznamenána konzistence, avšak statistické významnosti bylo dosaženo pouze u prevence IM. Významný účinek byl zaznamenán u výskytu srdečního selhání. Tento bod vyžaduje další diskusi.

Hodnocení klinické účinnosti

Posuzovaná indikace vychází z výsledků studie EUROPA, klinické zkoušky provedené za účelem zhodnotit schopnost perindoprilu snížit riziko u primárního kombinovaného výsledného ukazatele, kterým byla kardiovaskulární mortalita, nefatální akutní IM a srdeční zástava s úspěšnou resuscitací, u pacientů se stabilním onemocněním koronárních artérií bez prokázaného srdečního selhání. Výsledky prokázaly, že užívání perindoprilu jednou denně mělo u primárního výsledného ukazatele za následek významné absolutní snížení. Tento příznivý účinek byl statisticky významný u nefatálního IM, tedy jedné ze složek kombinovaného výsledného ukazatele. Příznivý, avšak nikoli statisticky významný účinek byl zaznamenán u zbylých dvou složek.

Jelikož se očekávalo, že podskupina pacientů, kteří mají v anamnéze revaskularizaci, ale nikoli IM, je z hlediska závažnosti lézí, techniky revaskularizace a doprovodné léčby heterogenní, žadatel byl požádán, aby se k tomuto spornému bodu vyjádřil a odůvodnil začlenění této specifické skupiny pacientů do navrhované indikace.

Společnost předložila údaje, které prokazují, že tato populace není zcela heterogenní a že je naopak dosti podobná celkové populaci zařazené do studie EUROPA, přinejmenším pokud se jedná o techniky revaskularizace a doprovodnou léčbu. Vyšší procento pacientů, u kterých bylo zjištěno minimálně 70 % zúžení jedné nebo více hlavních artérií (82,4 % vs. 60,5 %), odráželo závažné koronární léze ve skupině pacientů, kteří měli v anamnéze revaskularizaci, ale nikoli IM.

Žadatel byl rovněž požádán, aby odůvodnil indikaci, která vycházela z výsledků získaných z relevantních publikovaných prací týkajících se jiných inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I), pokud jde o cílovou skupinu pacientů a cíle léčby. Porovnávání jednotlivých klinických zkoušek je spojeno s obtížemi, poněvadž zahrnují různé skupiny pacientů a užívají různé výsledné ukazatele. Žadatel se nicméně pokusil analyzovat výsledky dvou studií (PEACE a HOPE), do kterých byli zařazeni pacienti se stabilním onemocněním koronárních artérií (CAD) a normální ejekční frakcí. Zdá se, že výsledky klinických zkoušek HOPE a PEACE podporují příznivý účinek perindoprilu, který byl pozorován ve studii EUROPA u pacientů se středním až vysokým rizikem srdeční příhody. Pacienti, kteří mají v anamnéze revaskularizaci, by náleželi do těchto dvou skupin.

Žadatel byl rovněž požádán, aby odůvodnil rozšíření příznivého účinku perindoprilu z pouhého snižování rizika IM. U dvou ze tří složek kombinovaného výsledného ukazatele sice z důvodu nižší četnosti jejich výskytu nebyl prokázán statisticky významný přínos, u obou ovšem byla zaznamenána pozitivní tendence ve prospěch perindoprilu. Rovněž byla zaznamenána konzistence u sekundárních parametrů a u výskytu srdečního selhání v celkové populaci byl dokonce prokázán významný účinek.

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) zastává názor, že absence statisticky významného rozdílu u dvou ze tří složek kombinovaného výsledného ukazatele studie EUROPA není důvodem k omezení indikace na jedinou složku, a to zejména s ohledem na skutečnost, že u daných dvou složek byl zaznamenán pozitivní a zcela konzistentní účinek. Jelikož konzistence byla prokázána rovněž u sekundárních parametrů, je přiměřené rozšířit indikaci ze „snížení rizika IM“ na „snížení rizika srdečních příhod“. Tento termín zahrnuje pacienty, kteří mají v anamnéze IM a/nebo revaskularizaci. Tato formulace by byla v souladu s obecnou politikou CHMP, pokud jde o přípravky, u kterých se při hodnocení účinnosti používají kombinované výsledné ukazatele.

Vzhledem k výše uvedenému CHMP usuzuje, že navrhovaná indikace pro přípravek Coversyl ve znění „*Stabilní onemocnění koronárních artérií: snížení rizika srdečních příhod u pacientů s anamnézou infarktu myokardu a/nebo revaskularizace*“ je poskytnutými informacemi dostatečně podložena.

Celkové rozhodnutí o poměru přínosu a rizika

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) na své schůzi konané ve dnech 25. – 28. července 2005 posoudil údaje o účinnosti přípravku předložené držiteli rozhodnutí o registraci a rozhodl, že bylo prokázáno, že Coversyl a související názvy jsou účinné pro *snížení rizika srdečních příhod u pacientů*

se stabilním onemocněním koronárních artérií a anamnézou infarktu myokardu a/nebo revaskularizace.

CHMP doporučil povolit změnu typu II za účelem rozšíření indikace přípravku.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) posoudil návrh podaný v souladu s článkem 6.12 nařízení Komise (ES) č. 1084/2003 a týkající se přípravku Coversyl a souvisejících názvů (viz příloha I),
- držitel rozhodnutí o registraci začlenil do souhrnu údajů o přípravku text navržený Výborem CHMP,
 - Do oddílu 4.1 se navrhuje přidat následující indikaci:
„Stabilní onemocnění koronárních artérií: snížení rizika srdečních příhod u pacientů s anamnézou infarktu myokardu a/nebo revaskularizace”.
 - Dávkování přípravku uvedené v oddíle 4.2 bylo aktualizováno následujícím způsobem:
Stabilní onemocnění koronárních artérií:
Léčba přípravkem COVERSYL by měla být zahájena počáteční dávkou 4 mg jednou denně po dobu dvou týdnů, poté by měla být dávka zvýšena na 8 mg jednou denně v závislosti na renálních funkcích a za předpokladu, že dávka 4 mg byla dobře snášena.
Starší pacienti by měli užívat dávku 2 mg jednou denně po dobu jednoho týdne a poté 4 mg jednou denně během dalšího týdne než bude dávka zvýšena na 8 mg jednou denně v závislosti na renálních funkcích (viz tabulka 1: „Úprava dávkování při onemocnění ledvin“). Dávka by měla být zvyšována pouze v případě, že předchozí nižší dávka byla dobře snášena.
 - Do oddílu 4.4 bylo zařazeno následující upozornění:
Stabilní onemocnění koronárních artérií:
V případě, že se během prvního měsíce léčby perindoprilem vyskytne epizoda nestabilní anginy pectoris (závažná či nikoli), je třeba před pokračováním léčby přistoupit k důkladnému zhodnocení poměru přínosu a rizika.
 - Do oddílu 4.8 byl přidán následující popis pozorovaných vedlejších účinků:
Klinické zkoušky:
V průběhu randomizované části studie EUROPA byly shromažďovány pouze závažné nežádoucí účinky. Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u malé části pacientů: u 16 z 6122 pacientů užívajících perindopril (0,3 %) a u 12 z 6107 pacientů užívajících placebo (0,2 %). Ve skupině pacientů léčených perindoprilem byla u 6 pacientů zaznamenána hypotenze, u 3 pacientů angioedém a u 1 pacienta náhlá srdeční zástava. Z důvodu kašle, hypotenze nebo jiných příznaků nesnášenlivosti ukončilo léčbu více pacientů ve skupině užívající perindopril než ve skupině užívající placebo: 6,0 % (n=366) vs. 2,1 % (n=129).
 - Do oddílu 5.1 byly při aktualizaci zařazeny následující výsledky studie EUROPA:
Pacienti se stabilním onemocněním koronárních artérií:
Studie EUROPA byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická zkouška, která probíhala 4 roky.
Dvanáct tisíc dvě stě osmnáct (12 218) pacientů ve věku nad 18 let bylo randomizováno do dvou skupin léčených buď perindoprilem v dávce 8 mg (n=6110), anebo placebem (n=6108).
U populace zařazené do studie bylo potvrzeno onemocnění koronárních artérií bez klinicky prokázaného srdečního selhání. Celkem 90 % pacientů v minulosti překonalo infarkt myokardu a/nebo koronární revaskularizaci. Většina pacientů užívala kromě zkoumaného léčiva také konvenční terapii včetně inhibitorů krevních destiček, hypolipidemik a betablokátorů.
Hlavním kritériem účinnosti byla kombinace výskytu kardiovaskulární mortality, nefatálního infarktu myokardu a/nebo srdeční zástavy s úspěšnou resuscitací. Užívání perindoprilu v dávce 8 mg jednou denně způsobilo u primárního výsledného ukazatele významné absolutní snížení dosahující hodnoty 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 ve srovnání s placebem u primárního výsledného ukazatele zaznamenáno absolutní snížení dosahující hodnoty 2,2 %, což odpovídá snížení relativního rizika o 22,4 % (95 % CI [12,0; 31,6] – $p < 0,001$).

- V souvislosti s rozšířením indikace nebyly zjištěny žádné nežádoucí skutečnosti týkající se bezpečnosti.
- Výbor CHMP proto pokládá poměr přínosu a rizika u výše uvedeného rozšíření indikace za příznivý,

Výbor CHMP doporučil povolit změnu rozhodnutí o registraci se vztahem k souhrnu údajů o přípravku pro Coversyl a související názvy (viz příloha I), který je uveden v příloze III.

PŘÍLOHA III
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

<COVERSYL a přidružená jména (viz Příloha I)>, <síla>, tablety

<[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]>

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

<COVERSYL a přidružená jména> 2 mg:

2 mg perindoprilum erbuminum odpovídá perindoprilum 1,669 mg

Jedna tableta obsahuje:

2 mg perindoprilum erbuminum odpovídá perindoprilum 1,669 mg

<[Doplní se národní údaje]>

Pomocné látky viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

<[Doplní se národní údaje]>

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze:

Léčba hypertenze.

Srdeční selhání:

Léčba symptomatického srdečního selhání.

Stabilní ischemická choroba srdeční:

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučuje se užívat <COVERSYL a přidružená jména> jednou denně ráno před jídlem.

Dávka by měla být určena individuálně podle profilu pacienta (viz 4.4 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“) a míry poklesu krevního tlaku.

Hypertenze:

<COVERSYL a přidružená jména> 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 <COVERSYL a přidružená jména> 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 <COVERSYL a přidružená jména> (viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“).

U hypertoniků, u nichž vysazení diuretika není možné, by měla být léčba přípravkem <COVERSYL a přidružená jména> zahájena v dávce 2 mg. Měly by být monitorovány renální funkce a hladiny draslíku v séru. Následné dávkování přípravku <COVERSYL a přidružená jména> 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 jednou měsíci, v případě nutnosti až na 8 mg, s ohledem na funkci ledvin (viz níže uvedená tabulka).

Symptomatické srdeční selhání:

Doporučuje se, aby byla léčba přípravkem <COVERSYL a přidružená jména>, obvykle v kombinaci s kalium-nešetřícími diuretiky a/nebo digoxinem a/nebo betablokátozem, zahájena pod pečlivým lékařským dohledem v doporučené úvodní dávce 2 mg ráno. Tato dávka může být zvýšena přidáním 2 mg v nejméně 2-týdenním 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 poškozenou funkcí ledvin a tendencí k elektrolytové nerovnováze, pacienti souběžně užíající diuretika a/nebo vazodilatancia) by léčba měla být zahájena pod pečlivým lékařským dohledem (viz 4.4 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“).

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 mít tyto stavy stabilizovány, pokud možno před zahájením léčby přípravkem <COVERSYL a přidružená jména>. Měl by být pečlivě sledován krevní tlak, renální funkce a sérová hladina draslíku, a to před a během léčby přípravkem <COVERSYL a přidružená jména> (viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“).

Stabilní ischemická choroba srdeční:

Léčba přípravkem <COVERSYL a přidružená jména> 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 poškozením ledvin“). Dávka by měla být zvýšena pouze pokud je předchozí nižší dávka dobře tolerována.

Úprava dávkování u pacientů s poškozením ledvin:

U pacientů s poškozením ledvin by měla být dávka založena na clearance kreatininu, jak je uvedeno v tabulce 1 níže:

Tabulka 1: úprava dávkování u pacientů s poškozením 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 užitá po dialýze.

Úprava dávkování u pacientů s poškozením jater:

U pacientů s poškozením jater není nutná úprava dávkování (viz body 4.4 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“ a 5.2 „Farmakokinetické vlastnosti“).

Použití v pediatrii:

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

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na perindopril, 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 4.6 „Těhotenství a kojení“).

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní 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 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, s omezením příjmu solí potravou, dialýzou, průjemem nebo zvracením anebo u pacientů se závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz body 4.5 „Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce“ a 4.8 „Nežádoucí účinky“). Symptomatická hypotenze byla zaznamenána u pacientů se symptomatickým srdečním selháním s nebo bez přidružené renální insuficience. To je pravděpodobnější u pacientů se závažnějším stupněm srdečního selhání, a tedy užívajících vysoké dávky kličkových diuretik, 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 4.2 „Dávkování a způsob podání“ a 4.8 „Nežádoucí účinky“). Podobná opatření se vztahují i na pacienty s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u nichž by výrazný pokles krevního tlaku mohl vést k infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhodě.

Pokud se objeví hypotenze, pacient by měl být umístěn do polohy vleže a pokud je to nutné, měl by dostat intravenózní infúzi 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 <COVERSYL a přidružená jména> 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 <COVERSYL a přidružená jména>.

Aortální a mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie:

Stejně jako i jiné inhibitory ACE by měl být přípravek <COVERSYL a přidružená jména> podáván s opatrností pacientům se stenózou mitrální chlopně a obstrukcí průtoku krve levou komorou, jako aortální stenóza nebo hypertrofická kardiomyopatie.

Poškození ledvin:

V případě poškození ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) by mělo být počáteční dávkování perindoprilu upraveno podle clearance kreatininu pacienta (viz 4.2 „Dávkování a způsob podání“) a poté podle pacientovy odpovědi na léčbu. U těchto pacientů je rutinní monitorování draslíku a kreatininu součástí běžné lékařské praxe (viz 4.8 „Nežádoucí účinky“).

U pacientů se symptomatickým srdečním selháním může hypotenze po zahájení léčby inhibitory ACE vést k dalšímu poškození renální funkce. V takových situacích bylo 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, nízkými dávkami a opatrnou titrací dávky. Jelikož léčba diuretiky může být faktor, který přispěje k výše uvedenému, diuretika by měla být vysazena a během prvních týdnů léčby přípravkem <COVERSYL a přidružená jména> by měla být monitorována funkce ledvin.

U některých hypertenzních pacientů bez zjevného existujícího renovaskulárního onemocnění se rozvinulo zvýšení urey v krvi a sérového kreatininu, obvykle mírné a přechodné, zvláště pokud byl přípravek <COVERSYL a přidružená jména> 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 <COVERSYL a přidružená jména>.

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 týkající se podávání přípravku <COVERSYL a přidružená jména> u pacientů s nedávnou transplantací ledvin.

Hypersenzitivita/Angioneurotický edém:

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně přípravku <COVERSYL a přidružená jména> byl vzácně zaznamenán angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz 4.8 „Nežádoucí účinky“). Může se projevit kdykoli během léčby. V takovém případě by měl být přípravek <COVERSYL a přidružená jména> 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 byla přínosná na zmírnění symptomů. Angioedém související s otokem hrtanu může být smrtelný. Pokud je postižen jazyk, glottis nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, měla by být okamžitě podána akutní léčba. Ta může zahrnovat podání adrenalinu a/nebo zachování průchodnosti dýchacích cest. Pacient by měl zůstat pod pečlivým lékařským dohledem, až dojde k úplnému a trvalému 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 zvýšené riziko angioedému při užívání inhibitoru ACE (viz 4.3 „Kontraindikace“).

Anafylaktická reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL):

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

Anafylaktické reakce během desenzibilizace:

U pacientů užívajících inhibitory ACE během desenzibilizační léčby (např. jedem blanokřídlých) se projeví anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů bylo těmto reakcím zamezeno dočasným vysazením inhibitorů ACE, ale po náhodném opětovném vystavení se znovu objevily.

Hepatální selhání:

Podání inhibitoru 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 4.8 „Nežádoucí účinky“).

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 by měl být používán s extrémní opatrností u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, s imunosupresivní léčbou, s léčbou 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. Charakteristicky je tento kašel 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 <COVERSYL a přidružená jména> 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 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 vhodné, doporučuje se pravidelné monitorování draslíku v séru.

Diabetici:

U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem musí být během prvního měsíce léčby inhibitorem ACE pečlivě monitorována glykémie (viz 4.5 „Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce“, Antidiabetika).

Lithium:

Kombinace lithia a perindoprilu se obecně nedoporučuje (viz 4.5 „Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce“).

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 4.5 „Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce“).

Těhotenství a kojení:

(Viz bod 4.3 „Kontraindikace“ a bod 4.6 „Těhotenství a kojení“).

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 hypotenzních účinků 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, mělo by být prováděno 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, jako starších nebo dehydratovaných.

Antihypertenziva a vazodilatancia:

Současné použití těchto látek může zvýšit hypotenzní účinky 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 účinky inhibitorů ACE.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství:

<COVERSYL a přidružená jména> by neměl být používán během prvního trimestru těhotenství. Pokud je těhotenství plánováno nebo potvrzeno, měla by být co nejrychleji zahájena změna na alternativní léčbu. Kontrolované studie s inhibitory ACE nebyly u lidí provedeny, ale v omezeném počtu případů vystavení léčbě v prvním trimestru se neprojeví žádné malformace odpovídající humánní fetotoxicitě, jak je popsáno níže.

Perindopril je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství.

Je známo, že prodloužené vystavení plodu inhibitorům ACE během druhého a třetího trimestru indukuje humánní fetotoxicitu (snížení renální funkce, oligohydramnion, retardace osifikace lebky) a

neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalémie). (Viz 5.3 „Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti“).

Pokud by od druhého trimestru těhotenství došlo k léčbě perindoprilem, doporučuje se ultrazvuková kontrola renální funkce a ledvy.

Kojení:

Není známo, zda se perindopril vylučuje do mateřského mléka. Proto se použití přípravku <COVERSYL a přidružená jména> nedoporučuje u kojících žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že se příležitostně mohou vyskytnout závratě nebo malátnost.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Velmi časté (> 1/10), časté (> 1/100, < 1/10), méně časté (>1/1000, < 1/100), vzácné (>1/10000, <1/1000), velmi vzácné (< 1/100000), včetně izolovaných případů.

Psychiatrické poruchy:

Méně časté: poruchy nálady nebo spánku.

Poruchy nervového systému:

Časté: bolest hlavy, závratě, vertigo, parestázie.

Velmi vzácné: zmatenost.

Oční poruchy:

Časté: poruchy vidění.

Ušní poruchy:

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 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“).

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 4.4 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“).

Poruchy kůže a podkoží:

Časté: vyrážka, svědění.

Méně časté: angioedém tváře, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu, kopřivka (viz 4.4 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“).
Velmi vzácné: erythema multiforme.

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně:

Časté: svalové křeče.

Poruchy ledvin a močových cest:

Méně časté: renální insuficience.

Velmi vzácné: akutní renální selhání.

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů:

Méně časté: impotence.

Celkové poruchy:

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 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“).

Laboratorní nálezy:

Mohou se vyskytnout zvýšené hladiny urey v krvi a kreatininu v plazmě a hyperkalémie, 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 perindopilem a 12 (0,2 %) pacientů ze 6 107 pacientů léčených placebem. U pacientů léčených perindopilem byla hypotenze pozorována u 6 pacientů, angioedém u 3 pacientů a náhlá srdeční zástava u 1 pacienta. Více pacientů léčených perindopilem 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.

4.9 Předávkování

K dispozici jsou 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 může být ze systémového oběhu odstraněn hemodialýzou. (Viz 4.4 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“, Hemodialyzovaní pacienti). 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

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 některé 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 tepovou 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: účinky v čase minimální účinnosti představují přibližně 87 - 100 % účinků 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:

<COVERSYL a přidružená jména> snižuje srdeční práci snížením preloadu a afterloadu.

Studie u pacientů se srdečním selháním prokázaly:

- Snížení plicních tlaků 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 přípravku <COVERSYL a přidružená jména> pacientům s mírným až středně těžkým srdečním selháním k žádnému významnému snížení krevního tlaku.

Pacienti se stabilní ischemickou chorobou srdeční:

Studie EUROPA byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojité 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 perindoprilem 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 perindoprilem v dávce 8 mg

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.

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 %.

Přibližně 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 <COVERSYL a přidružená jména> 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, vyúsťujícího po 4 dnech v rovnovážný stav.

Po opakovaném podání nebyla pozorována kumulace perindoprilu.

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starých lidí a také u pacientů se srdečním nebo renálním selháním. Úprava dávkování u renální insuficience je žádoucí v závislosti na stupni poškození (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 také body 4.2 „Dávkování a způsob podání“ a 4.4 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“).

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. Nicméně 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

<[Doplň se národní údaje]>

6.2 Inkompatibility

<[Doplň se národní údaje]>

6.3 Doba použitelnosti

<[Doplň se národní údaje]>

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

<[Doplň se národní údaje]>

6.5 Druh obalu a velikost balení

<[Doplň se národní údaje]>

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním

<[Doplň se národní údaje]>

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

<[Viz Příloha I - Doplň se národní údaje]>

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

<[Doplň se národní údaje]>

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

<[Doplň se národní údaje]>

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

<COVERSYL a přidružená jména (viz Příloha I)>, <síla>, tablety

<[Viz Příloha I - Doplní se národní údaje]>

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

<COVERSYL a přidružená jména> 4 mg:

4 mg perindoprilum erbuminum odpovídá perindoprilum 3,338 mg

Jedna tableta obsahuje:

4 mg perindoprilum erbuminum odpovídá perindoprilum 3,338 mg

<[Doplní se národní údaje]>

Pomocné látky viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety.

<[Doplní se národní údaje]>

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze:

Léčba hypertenze.

Srdeční selhání:

Léčba symptomatického srdečního selhání.

Stabilní ischemická choroba srdeční:

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučuje se užívat <COVERSYL a přidružená jména> jednou denně ráno před jídlem.

Dávka by měla být určena individuálně podle profilu pacienta (viz 4.4 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“) a míry poklesu krevního tlaku.

Hypertenze:

<COVERSYL a přidružená jména> 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 <COVERSYL a přidružená jména> 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 <COVERSYL a přidružená jména> (viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“).

U hypertoniků, u nichž vysazení diuretika není možné, by měla být léčba přípravkem <COVERSYL a přidružená jména> zahájena v dávce 2 mg. Měly by být monitorovány renální funkce a hladiny draslíku v séru. Následné dávkování přípravku <COVERSYL a přidružená jména> 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 jednou měsíci, v případě nutnosti až na 8 mg, s ohledem na funkci ledvin (viz níže uvedená tabulka).

Symptomatické srdeční selhání:

Doporučuje se, aby byla léčba přípravkem <COVERSYL a přidružená jména>, 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 2-týdenním 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 poškozenou funkcí ledvin a tendencí k elektrolytové nerovnováze, pacienti souběžně užíající diuretika a/nebo vazodilatancia) by léčba měla být zahájena pod pečlivým lékařským dohledem (viz 4.4 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“).

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 mít tyto stavy stabilizovány, pokud možno před zahájením léčby přípravkem <COVERSYL a přidružená jména>. Měl by být pečlivě sledován krevní tlak, renální funkce a sérová hladina draslíku, a to před a během léčby přípravkem <COVERSYL a přidružená jména> (viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“).

Stabilní ischemická choroba srdeční:

Léčba přípravkem <COVERSYL a přidružená jména> 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 poškozením ledvin“). Dávka by měla být zvýšena pouze pokud je předchozí nižší dávka dobře tolerována.

Úprava dávkování u pacientů s poškozením ledvin:

U pacientů s poškozením ledvin by měla být dávka založena na clearance kreatininu, jak je uvedeno v tabulce 1 níže:

Tabulka 1: úprava dávkování u pacientů s poškozením 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 užitá po dialýze.

Úprava dávkování u pacientů s poškozením jater:

U pacientů s poškozením jater není nutná úprava dávkování (viz body 4.4 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“ a 5.2 „Farmakokinetické vlastnosti“).

Použití v pediatrii:

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

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na perindopril, 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 4.6 „Těhotenství a kojení“).

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Stabilní ischemická choroba srdeční:

Pokud dojde k epizodě nestabilní anginy pectoris (závažné nebo nezávažné) během prvního měsíce léčby perindopilem, mělo by být provedeno pečlivé zhodnocení poměru přínosu a rizika před pokračováním léčby.

Hypotenze:

Inhibitory ACE mohou způsobit 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, s omezením příjmu solí potravou, dialýzou, průjemem nebo zvracením anebo u pacientů se závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz body 4.5 „Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce“ a 4.8 „Nežádoucí účinky“). Symptomatická hypotenze byla zaznamenána u pacientů se symptomatickým srdečním selháním s nebo bez přidružené renální insuficience. To je pravděpodobnější u pacientů se závažnějším stupněm srdečního selhání, a tedy užívajících vysoké dávky kličkových diuretik, 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 4.2 „Dávkování a způsob podání“ a 4.8 „Nežádoucí účinky“). Podobná opatření se vztahují i na pacienty s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u nichž by výrazný pokles krevního tlaku mohl vést k infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhodě.

Pokud se objeví hypotenze, pacient by měl být umístěn do polohy vleže a pokud je to nutné, měl by dostat intravenózní infúzi 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 <COVERSYL a přidružená jména> 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 <COVERSYL a přidružená jména>.

Aortální a mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie:

Stejně jako i jiné inhibitory ACE by měl být přípravek <COVERSYL a přidružená jména> podáván s opatrností pacientům se stenózou mitrální chlopně a obstrukcí průtoku krve levou komorou, jako aortální stenóza nebo hypertrofická kardiomyopatie.

Poškození ledvin:

V případě poškození ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) by mělo být počáteční dávkování perindoprilu upraveno podle clearance kreatininu pacienta (viz 4.2 „Dávkování a způsob podání“) a poté podle pacientovy odpovědi na léčbu. U těchto pacientů je rutinní monitorování draslíku a kreatininu součástí běžné lékařské praxe (viz 4.8 „Nežádoucí účinky“).

U pacientů se symptomatickým srdečním selháním může hypotenze po zahájení léčby inhibitory ACE vést k dalšímu poškození renální funkce. V takových situacích bylo 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, nízkými dávkami a opatrnou titrací dávky. Jelikož léčba diuretiky může být faktor, který přispěje k výše uvedenému, diuretika by měla být vysazena a během prvních týdnů léčby přípravkem <COVERSYL a přidružená jména> by měla být monitorována funkce ledvin.

U některých hypertenzních pacientů bez zjevného existujícího renovaskulárního onemocnění se rozvinulo zvýšení urey v krvi a sérového kreatininu, obvykle mírné a přechodné, zvláště pokud byl přípravek <COVERSYL a přidružená jména> 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 <COVERSYL a přidružená jména>.

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 týkající se podávání přípravku <COVERSYL a přidružená jména> u pacientů s nedávnou transplantací ledvin.

Hypersenzitivita/Angioneurotický edém:

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně přípravku <COVERSYL a přidružená jména> byl vzácně zaznamenán angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz 4.8 „Nežádoucí účinky“). Může se projevit kdykoli během léčby. V takovém případě by měl být přípravek <COVERSYL a přidružená jména> 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 byla přínosná na zmírnění symptomů. Angioedém související s otokem hrtanu může být smrtelný. Pokud je postižen jazyk, glottis nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, měla by být okamžitě podána akutní léčba. Ta může zahrnovat podání adrenalinu a/nebo zachování průchodnosti dýchacích cest. Pacient by měl zůstat pod pečlivým lékařským dohledem, až dojde k úplnému a trvalému 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 zvýšené riziko angioedému při užívání inhibitoru ACE (viz 4.3 „Kontraindikace“).

Anafylaktická reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL):

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

Anafylaktické reakce během desenzibilizace:

U pacientů užívajících inhibitory ACE během desenzibilizační léčby (např. jedem blanokřídlých) se projeví anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů bylo těmto reakcím zamezeno dočasným vysazením inhibitorů ACE, ale po náhodném opětovném vystavení se znovu objevily.

Hepatální selhání:

Podání inhibitoru 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 4.8 „Nežádoucí účinky“).

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 by měl být používán s extrémní opatrností u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, s imunosupresivní léčbou, s léčbou 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. Charakteristicky je tento kašel 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 <COVERSYL a přidružená jména> 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 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 vhodné, doporučuje se pravidelné monitorování draslíku v séru.

Diabetici:

U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem musí být během prvního měsíce léčby inhibitorem ACE pečlivě monitorována glykémie (viz 4.5 „Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce“, Antidiabetika).

Lithium:

Kombinace lithia a perindoprilu se obecně nedoporučuje (viz 4.5 „Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce“).

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 4.5 „Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce“).

Těhotenství a kojení:

(Viz bod 4.3 „Kontraindikace“ a bod 4.6 „Těhotenství a kojení“).

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 hypotenzních účinků 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, mělo by být prováděno 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, jako starších nebo dehydratovaných.

Antihypertenziva a vazodilatancia:

Současné použití těchto látek může zvýšit hypotenzní účinky 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 účinky inhibitorů ACE.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství:

<COVERSYL a přidružená jména> by neměl být používán během prvního trimestru těhotenství. Pokud je těhotenství plánováno nebo potvrzeno, měla by být co nejrychleji zahájena změna na alternativní léčbu. Kontrolované studie s inhibitory ACE nebyly u lidí provedeny, ale v omezeném počtu případů vystavení léčbě v prvním trimestru se neprojeví žádné malformace odpovídající humánní fetotoxicitě, jak je popsáno níže.

Perindopril je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství.

Je známo, že prodloužené vystavení plodu inhibitorům ACE během druhého a třetího trimestru indukuje humánní fetotoxicitu (snížení renální funkce, oligohydramnion, retardace osifikace lebky) a

neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalémie). (Viz 5.3 „Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti“).

Pokud by od druhého trimestru těhotenství došlo k léčbě perindoprilem, doporučuje se ultrazvuková kontrola renální funkce a ledvy.

Kojení:

Není známo, zda se perindopril vylučuje do mateřského mléka. Proto se použití přípravku <COVERSYL a přidružená jména> nedoporučuje u kojících žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že se příležitostně mohou vyskytnout závratě nebo malátnost.

4.8 Nežádoucí účinky

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

Velmi časté (> 1/10), časté (> 1/100, < 1/10), méně časté (>1/1000, < 1/100), vzácné (>1/10000, <1/1000), velmi vzácné (< 1/100000), včetně izolovaných případů.

Psychiatrické poruchy:

Méně časté: poruchy nálady nebo spánku.

Poruchy nervového systému:

Časté: bolest hlavy, závratě, vertigo, parestázie.

Velmi vzácné: zmatenost.

Oční poruchy:

Časté: poruchy vidění.

Ušní poruchy:

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 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“).

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 4.4 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“).

Poruchy kůže a podkoží:

Časté: vyrážka, svědění.

Méně časté: angioedém tváře, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu, kopřivka (viz 4.4 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“).
Velmi vzácné: erythema multiforme.

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně:

Časté: svalové křeče.

Poruchy ledvin a močových cest:

Méně časté: renální insuficience.

Velmi vzácné: akutní renální selhání.

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů:

Méně časté: impotence.

Celkové poruchy:

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 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“).

Laboratorní nálezy:

Mohou se vyskytnout zvýšené hladiny urey v krvi a kreatininu v plazmě a hyperkalémie, 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 perindopilem a 12 (0,2 %) pacientů ze 6 107 pacientů léčených placebem. U pacientů léčených perindopilem byla hypotenze pozorována u 6 pacientů, angioedém u 3 pacientů a náhlá srdeční zástava u 1 pacienta. Více pacientů léčených perindopilem 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.

4.9 Předávkování

K dispozici jsou 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 může být ze systémového oběhu odstraněn hemodialýzou. (Viz 4.4 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“, Hemodialyzovaní pacienti). 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

ATC kód: C09AA04.

Perindopril je inhibítor 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 některé 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 tepovou 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: účinky v čase minimální účinnosti představují přibližně 87 - 100 % účinků 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

<COVERSYL a přidružená jména> snižuje srdeční práci snížením preloadu a afterloadu.

Studie u pacientů se srdečním selháním prokázaly:

- Snížení plicních tlaků 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 přípravku <COVERSYL a přidružená jména> pacientům s mírným až středně těžkým srdečním selháním k žádnému významnému snížení krevního tlaku.

Pacienti se stabilní ischemickou chorobou srdeční:

Studie EUROPA byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojité 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 perindoprilem 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 perindoprilem v dávce 8 mg

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.

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 %.

Přibližně 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 <COVERSYL a přidružená jména> 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, vyúsťujícího po 4 dnech v rovnovážný stav.

Po opakovaném podání nebyla pozorována kumulace perindoprilu.

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starých lidí a také u pacientů se srdečním nebo renálním selháním. Úprava dávkování u renální insuficience je žádoucí v závislosti na stupni poškození (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 také body 4.2 „Dávkování a způsob podání“ a 4.4 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“).

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. Nicméně 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

<[Doplň se národní údaje]>

6.2 Inkompatibility

<[Doplň se národní údaje]>

6.3 Doba použitelnosti

<[Doplň se národní údaje]>

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

<[Doplň se národní údaje]>

6.5 Druh obalu a velikost balení

<[Doplň se národní údaje]>

6.7 Návod k použití přípravku, zacházení s ním

<[Doplň se národní údaje]>

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

<[Viz Příloha I - Doplň se národní údaje]>

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

<[Doplň se národní údaje]>

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

<[Doplň se národní údaje]>

10. DATUM REVIZE TEXTU