

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Perinpa 8 mg/2,5 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje perindoprilum 6,676 mg odpovídající perindoprilum erbuminum 8 mg a indapamidum 2,5 mg.

#### Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 123,06 mg monohydrátu laktosy (odpovídající 116,91 mg laktosy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílá až téměř bílá podlouhlá bikonvexní tableta s půlicí rýhou na jedné straně, druhá strana hladká. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Perinpa 8 mg/2,5 mg je určen k substituční léčbě esenciální hypertenze u pacientů stabilizovaných na perindoprilu a indapamidu, které jsou ve stejných dávkách podávány samostatně.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Obvyklá dávka je jedna tableta přípravku Perinpa 8 mg/2,5 mg denně v jedné dávce, nejlépe ráno a před jídlem.

##### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Starší pacienti (viz bod 4.4)*

U starších pacientů musí být hodnota plazmatické hladiny kreatininu vztažena k věku, hmotnosti a pohlaví pacienta. Starší pacienti mohou být léčeni, pokud mají normální renální funkce a s ohledem na odpověď krevního tlaku.

##### *Porucha funkce ledvin (viz bod 4.4)*

V případě závažné nebo středně závažné poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 60 ml/min) je léčba kontraindikována.

V běžné lékařské praxi se provádí častá kontrola kreatininu a draslíku.

##### *Porucha funkce jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2)*

U závažné poruchy funkce jater je léčba kontraindikována.

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování.

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Perinpa u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Přípravek Perinpa se nemá používat u dětí a dospívajících.

### Způsob podání

Perorální podání.

Tableta se polyká s dostatečným množstvím tekutiny (např. se sklenicí vody).

## **4.3 Kontraindikace**

### *Související s perindoprilem*

- Hypersenzitivita na perindopril nebo jiné ACE inhibitory.
- Angioedém (Quinckeho edém) související s podáním ACE inhibitoru v anamnéze (viz bod 4.4).
- Hereditární/idiopatický angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Souběžné užívání přípravku Perinpa s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno 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).
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Perindopril nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4. a 4.5).
- Extrakorporální léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitými povrchy (viz bod 4.5).
- Významná bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jediné funkční ledviny (viz bod 4.4).

### *Související s indapamidem*

- Hypersenzitivita na indapamid nebo jiné sulfonamidy.
- Závažná a středně závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu pod  $60 \text{ ml/min}$ ).
- Hepatální encefalopatie.
- Závažná porucha funkce jater.
- Hypokalemie.

### *Související s přípravkem Perinpa*

- Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Z důvodu nedostatečných klinických zkušeností nemá být přípravek Perinpa používán:

- U dialyzovaných pacientů.
- U pacientů s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### **Zvláštní upozornění**

#### *Společná pro perindopril a indapamid*

#### **Lithium:**

Kombinace lithia s kombinací perindoprilu a indapamidu se obvykle nedoporučuje (viz bod 4.5).

### *Související s perindoprilem*

#### **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.

**Draslík šetřící léky, doplňky stravy obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík**  
Kombinace perindoprilu a draslík šetřících léků, doplňků stravy obsahujících draslík nebo náhražek soli obsahujících draslík se obvykle nedoporučuje (viz bod 4.5).

### **Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie**

Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anemie byly zaznamenány u pacientů užívajících inhibitory ACE. U pacientů s normální funkcí ledvin a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. Perindopril má být používán s extrémní opatrností u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu allopurinolem nebo prokainamidem nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při existující poruše funkce ledvin. U některých pacientů se rozvinuly závažné infekce, které v několika málo případech neodpovídaly na intenzivní antibiotickou léčbu. Pokud je u těchto pacientů použit perindopril, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečka) (viz body 4.5 a 4.8).

### **Renovaskulární hypertenze**

Existuje zvýšené riziko hypotenze a renální insuficience, pokud je pacient s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou arterie jediné funkční ledviny léčen inhibitory ACE (viz bod 4.3). Léčba diuretiky může být přispívajícím faktorem. Ztráta renálních funkcí se může nastat pouze s malými změnami hladin sérového kreatininu, a to i u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie.

### **Hypersenzitivita/angioedém**

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu byl vzácně pozorován angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, hlasivkové štěrbiny a/nebo hrtanu (viz bod 4.8). Může se projevit kdykoli během léčby. V takovém případě musí být perindopril okamžitě vysazen a má být zahájeno vhodné monitorování, aby se zajistilo úplné vymizení symptomů před propuštěním pacienta. Pokud byl otok omezen na obličej a rty, tento stav obvykle ustupuje bez léčby, ačkoli antihistaminika přispěla ke zmírnění symptomů.

Angioedém související s otokem hrtanu může být smrtelný. Pokud je zasažen jazyk, hlasivková štěrbina nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžitě zahájit akutní léčbu, která může zahrnovat subkutánní podání roztoku epinefrinu 1:1000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/nebo zajištění průchodnosti dýchacích cest.

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

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

U pacientů léčených ACE inhibitory byl vzácně zaznamenán intestinální angioedém. U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha (s nevolností nebo zvracením nebo bez těchto projevů); v některých případech nedošlo k prvotnímu angioedému obličeje a hladiny C-1 esterázy byly normální.

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

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

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

### **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace**

Byly zaznamenány izolované případy pacientů s přetrvávajícími, život ohrožujícími anafylaktoidními reakcemi při užívání ACE inhibitorů během desenzibilizační léčby jedem blanokřídlých (včely, vosy). ACE inhibitory mají být s opatrností používány u alergických pacientů léčených desenzibilizační léčbou a nemají být podávány u pacientů podstupujících imunoterapii tímto jedem. U pacientů, u nichž je nutná jak léčba ACE inhibitorem, tak desenzibilizace, je však možné těmto reakcím předejít dočasným vysazením ACE inhibitoru alespoň na 24 hodin před léčbou.

### **Anafylaktoidní reakce během aferézy LDL**

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

### **Hemodialyzovaní pacienti**

U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán (např. AN 69®) a současně léčených ACE inhibitorem byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů má být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

### **Primární aldosteronismus**

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obecně nebudou odpovídat na antihypertenziva působící prostřednictvím inhibice renin-angiotenzinového systému. Proto se podávání tohoto přípravku nedoporučuje.

### **Těhotenství**

Podávání ACE inhibitorů nemá být zahájeno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba ACE inhibitory nezbytná, mají všechny ostatní pacientky v případě plánovaného těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro použití v těhotenství. Pokud bylo zjištěno otěhotnění, je třeba ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě nutnosti zahájit alternativní léčbu (viz body 4.3 a 4.6).

*Související s indapamidem*

### **Hepatální encefalopatie**

V případě poruchy funkce jater mohou thiazidová diuretika a diuretika thiazidového typu, zejména při elektrolytové nerovnováze, vyvolat jaterní encefalopatii, která může progredovat do jaterního kómatu. V takovém případě je nutno podávání diuretik okamžitě přerušit.

### **Fotosenzitivita**

U thiazidů a diuretik příbuzných thiazidům byly zaznamenány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se reakce fotosenzitivity vyskytnou během léčby, doporučuje se léčbu ukončit. Je-li opětovně zahájení léčby diuretikem považováno za nezbytné, doporučuje se chránit oblasti vystavené slunci nebo umělému UVA záření.

### **Opatření pro použití**

*Společná pro perindopril a indapamid*

### **Porucha funkce ledvin**

V případě závažné nebo středně závažné poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) je léčba tímto přípravkem kontraindikována.

U některých hypertoniků bez zjevných stávajících renálních lézí, u nichž renální krevní testy svědčí o funkční renální insuficienci, má být léčba ukončena a případně znovu započata buď v nižší dávce, nebo podáním pouze jedné ze složek přípravku.

U těchto pacientů běžné lékařské prohlídky zahrnují časté sledování hladin draslíku a kreatininu, po dvou týdnech léčby a poté každé dva měsíce během období stabilní terapie. Renální selhání bylo zaznamenáno hlavně u pacientů se závažným srdečním selháním nebo souběžným renálním selháním zahrnujícím stenózu renální arterie.

Přípravek se obvykle nedoporučuje v případě bilaterální stenózy renální arterie nebo jedné funkční ledviny.

### **Hypotenze a deplece vody a elektrolytů**

Existuje riziko náhlé hypotenze v přítomnosti stávající deplece sodíku (zvláště u pacientů se stenózou renální arterie). Proto je nutné systematické sledování klinických příznaků deplece vody a elektrolytů, které se mohou objevit s interkurentní epizodou průjmu nebo zvracení. U těchto pacientů má být prováděno pravidelné sledování hladiny elektrolytů v plazmě.

Závažná hypotenze může vyžadovat podání intravenózní infuze fyziologického roztoku.

Přechodná hypotenze není kontraindikací pro pokračování léčby. Po obnovení uspokojivého objemu krve a krevního tlaku může být léčba zahájena buď ve snížené dávce, nebo podáváním jen jedné ze složek přípravku.

### **Kalemie**

Kombinace perindoprilu a indapamidu nevylučuje možnost vzniku hypokalemie, zvláště u diabetiků nebo u pacientů s renálním selháním. Stejně jako u jiných antihypertenziv v kombinaci s diuretikem má být prováděno pravidelné sledování plazmatických hladin draslíku.

*Související s perindoprilem*

### **Kašel**

Při užívání inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu byl zaznamenán suchý kašel. Kašel je charakteristický svojí perzistencí a vymizením při vysazení léčby. Pokud se objeví tento symptom, je nutno počítat s možnou iatrogenní etiologií. V případě, kdy se podávání inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu jeví jako nezbytné, může být zváženo pokračování léčby.

### **Pediatrická populace**

Účinnost a snášenlivost perindoprilu u dětí a dospívajících, v monoterapii nebo v kombinaci, nebyla stanovena.

### **Riziko arteriální hypotenze a/nebo renální insuficience (v případě srdeční insuficience, deplece vody a elektrolytů atd...)**

K významné stimulaci renin-angiotenzin-aldosteronového systému dochází zvláště během výrazné deplece vody a elektrolytů (striktní dieta s omezeným příjmem sodíku nebo dlouhodobá diuretická léčba), u pacientů s iniciálním nízkým krevním tlakem, v případě stenózy renální arterie, městnavého srdečního selhání nebo cirhózy s edémy a ascitem.

Blokáda tohoto systému inhibitorem angiotenzin-konvertujícího enzymu může tudíž způsobit, zvláště při prvním podání nebo během prvních dvou týdnů léčby, náhlý pokles krevního tlaku a/nebo zvýšení plazmatických hladin kreatininu nasvědčujících funkční renální insuficienci. Občas může dojít k akutnímu nástupu, ačkoli jsou takové případy vzácné, a k proměnlivé době nástupu.

V takových případech má být léčba následně zahájena v nižší dávce a dávka progresivně zvyšována.

### **Starší pacienti**

Před zahájením léčby mají být vyšetřeny renální funkce a kalemie. Počáteční dávka je následně přizpůsobena podle hodnoty krevního tlaku, zvláště v případě deplece vody a elektrolytů, aby se zabránilo vzniku náhlé hypotenze.

### **Ateroskleróza**

Riziko hypotenze existuje u všech pacientů, ale zvláštní opatrnost je třeba dodržovat zejména u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrální oběhovou nedostatečností; u těchto pacientů je třeba začít léčbu nízkou dávkou.

### **Renovaskulární hypertenze**

Léčbou renovaskulární hypertenze je revaskularizace. Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu však mohou být přínosné u pacientů s renovaskulární hypertenzí, kteří čekají na korektivní chirurgický zákrok nebo u nichž chirurgický zákrok není možný.

Léčba přípravkem Perinpa není vhodná u pacientů se známou stenózou renální arterie nebo s podezřením na stenózu renální arterie, protože léčba má být zahájena na nemocničním lůžku v dávce nižší, než jedna tableta přípravku Perinpa.

### **Srdeční selhání/těžká srdeční insuficience**

U pacientů se závažným srdečním selháním (stupeň IV) léčba přípravkem Perinpa není vhodná, protože má být zahájena pod lékařským dohledem se sníženou počáteční dávkou. U hypertoniků s koronární insuficiencí se nemá přerušovat léčba beta-blokátory: inhibitor ACE má být přidán k beta-blokátoru.

### **Diabetici**

U pacientů s inzulin-dependentním diabetem mellitem (spontánní tendence ke zvýšeným hladinám draslíku) není léčba přípravkem Perinpa vhodná, protože má být zahájena pod lékařským dohledem se sníženou počáteční dávkou.

U diabetiků léčených dříve perorálními antidiabetiky nebo inzulinem musí být pečlivě monitorována glykemie, zejména během prvního měsíce léčby ACE inhibitorem (viz bod 4.5).

### **Etnické rozdíly**

Stejně jako jiné ACE inhibitory 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.

### **Operace/anestezie**

Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu mohou vyvolat hypotenzi během anestézie, zvláště pokud má podávané anestetikum hypotenzní potenciál.

Proto se doporučuje, aby byla léčba dlouhodobě působícími inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, jako je perindopril, přerušena jeden den před operací, je-li to možné.

### **Aortální nebo mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie**

Inhibitory ACE mají být s opatrností používány u pacientů s obstrukcí výtokové části levé komory.

### **Jaterní selhání**

Vzácně byly ACE inhibitory spojovány se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou a postupuje v náhlou jaterní nekrózu a (někdy) v úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu nebyl pochopen. Pacienti užívající ACE inhibitory, u kterých se projeví žloutenka nebo zřetelná elevace jaterních enzymů, mají přestat užívat ACE inhibitor a mají být přiměřeně léčebně sledováni (viz bod 4.8).

### **Hyperkalemie**

Zvýšení hladin draslíku v séru bylo pozorováno u některých pacientů léčených ACE inhibitory včetně perindoprilu, ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu.

U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. Mezi rizikové faktory rozvoje hyperkalemie patří renální insuficience, zhoršení renální funkce, věk (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza a souběžné užívání draslík šetřících diuretik (např. spironolakton, eplerenon, triamteren, amilorid...), doplňků draslíku nebo náhražek soli obsahujících draslík; nebo pacienti užívající jiné léky související se zvýšením hladiny draslíku v séru (např. hepariny kotrimoxazol označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol, jiné ACE inhibitory, blokátory receptorů pro angiotenzin II, kyselina acetylsalicylová  $\geq 3$  g/den, inhibitory COX-2 a neselektivní NSAID, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim) a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů pro angiotenzin.

Užívání doplňků draslíku, draslík šetřících diuretik nebo náhražek soli obsahujících draslík, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k významnému zvýšení sérové hladiny draslíku. Hyperkalemie může vyvolat závažné a někdy fatální arytmie. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto draslík šetřící diuretika a blokátory receptorů pro angiotenzin užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. Pokud je souběžné užívání výše uvedených látek považováno za vhodné, mají být užívány s opatrností a za pravidelného monitorování hladiny draslíku v séru (viz bod 4.5).

## **Rovnováha vody a elektrolytů**

### **Hladiny sodíku**

Plazmatickou hladinu sodíku je nutné stanovit ještě před zahájením léčby a pak ji v pravidelných intervalech kontrolovat. Pokles hladiny sodíku může být zpočátku asymptomatický, a proto je nutné pravidelné sledování. Toto sledování musí být častější u starších pacientů a u pacientů s cirhózou (viz body 4.8 a 4.9). Jakákoli diuretická léčba může způsobit hyponatremii, někdy s velice závažnými následky. Hyponatremie s hypovolemií může být odpovědná za dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. Současná ztráta chloridových iontů může vést k sekundární kompenzační metabolické alkalóze: výskyt a stupeň tohoto účinku jsou nepatrné.

### **Hladiny draslíku**

Deplece draslíku s hypokalemií je hlavním rizikem thiazidových diuretik a thiazidu podobných diuretik. Hypokalemie může způsobit svalové poruchy. Zejména v souvislosti se závažnou hypokalemií, byly hlášeny případy rhabdomyolýzy. Riziku rozvoje nízkých hladin draslíku ( $< 3,4$  mmol/l) je nutno zabránit u vysoce rizikových populací, jako jsou starší a/nebo podvyživení jedinci, kteří užívají či neužívají najednou více léků, pacienti s cirhózou, s edémem a ascitem, koronární pacienti a pacienti se srdečním selháním.

V těchto případech hypokalemie zvyšuje kardiotoxicitu srdečních glykosidů a riziko poruch srdečního rytmu.

Pacienti s dlouhým QT intervalem jsou též riziková, ať je jeho původ vrozený nebo iatrogenní.

Hypokalemie, stejně jako bradykardie, působí jako faktor, který napomáhá rozvoji závažných poruch rytmu, zvláště torsades de pointes, které mohou být fatální.

U všech případů je nutné časté sledování hladin draslíku. První měření plazmatické hladiny draslíku má být provedeno během prvního týdne po zahájení léčby.

Pokud jsou zjištěny nízké hladiny draslíku, je nutná jejich korekce.

### **Hladiny vápníku**

Thiazidová a podobná diuretika mohou snižovat vylučování vápníku močí a způsobit tak mírné a přechodné zvýšení hladin vápníku v plazmě. Významná hyperkalcemie může mít souvislost s nediagnostikovaným hyperparathyroidismem. V takovém případě je nutno léčbu až do vyšetření funkce příštích tělísek přerušit.

### **Plazmatické hladiny hořčíku**

Bylo prokázáno, že thiazidy a podobná diuretika včetně indapamidu zvyšují vylučování hořčíku močí, což může mít za následek hypomagnezémii (viz body 4.5 a 4.8).

### **Glykemie**

Sledování glykemie je nutné u nemocných s diabetem, zejména pokud jsou hladiny draslíku nízké.

### **Kyselina močová**

Pacienti se zvýšenými hladinami kyseliny močové mohou vykazovat zvýšenou tendenci k záchvatům dny.

### **Renální funkce a diuretika**

Thiazidová a podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo jen minimálně snížené funkci ledvin (hladina kreatininu v plazmě nižší než přibližně 25 mg/l, tj. 220  $\mu$ mol/l u dospělých osob).

U starších pacientů má být hodnota plazmatické hladiny kreatininu vztažena k věku, hmotnosti a pohlaví pacienta podle Cockcroftova vzorce pro výpočet clearance kreatininu:

$$cl_{cr} = (140 - \text{věk}) \times \text{tělesná hmotnost} / 0,814 \times \text{plazmatická hladina kreatininu},$$

kdy: věk je vyjádřen v letech,

tělesná hmotnost v kg,

plazmatická hladina kreatininu v  $\mu$ mol/l.

Tento vzorec odpovídá starším mužům a má být upraven pro ženy vynásobením výsledku 0,85.

Hypovolemie na podkladě ztráty vody a sodíku navozené diuretikem na počátku léčby snižuje glomerulární filtraci. Výsledkem může být zvýšení hladin močoviny v krvi a kreatininu v plazmě. Tato přechodná funkční renální insuficience nemá žádné důsledky pro pacienty s normální renální funkcí, může však dále zhoršit již preexistující porucha funkce ledvin.

### **Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom se uzavřeným úhlem**

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a objevují se během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejšímsi vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

### Pomocné látky

#### *Laktosa*

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### *Společné pro perindopril a indapamid*

#### **Nedoporučované kombinace**

**Lithium:** Při současném podávání lithia s inhibitory ACE bylo zaznamenáno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací a toxicity lithia. Použití perindoprilu v kombinaci s indapamidem a lithia se nedoporučuje, ale je-li taková kombinace nezbytná, je nutné pečlivé sledování sérových hladin lithia (viz bod 4.4).

#### **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost**

- **Baklofen:** Zvýšení antihypertenzního účinku. Sledování krevního tlaku a v případě potřeby úprava dávkování antihypertenзивa.
- **Nesteroidní antiflogistika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové  $\geq 3$  g/den):** Při podávání ACE inhibitorů současně s nesteroidními antiflogistiky (t.j. kyselina acetylsalicylová v antiflogistickém dávkovacím režimu, COX-2 inhibitory a neselektivní NSAID) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Současné užívání ACE inhibitorů s NSAID může vést ke zvýšenému riziku zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního renálního selhání, a ke zvýšení sérových hladin draslíku, zvláště u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin. Tato kombinace má být podávána s opatrností, zvláště u starších pacientů. Pacienti musí být dobře hydratováni a je třeba zvážit sledování renálních funkcí po zahájení kombinované léčby i dále v průběhu terapie.

#### **Kombinace vyžadující určitou opatrnost**

- **Antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika:** zesílení antihypertenzního účinku a zvýšené riziko ortostatické hypotenze (aditivní účinek).

### *Související s perindoprilem*

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).



### Léky zvyšující riziko angioedému

- Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4). Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.4).
- Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

### Léky vyvolávající hyperkalemii

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

### Kontraindikované kombinace (viz bod 4.3)

- **Aliskiren:** U pacientů s diabetem nebo poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršení funkce ledvin a kardiovaskulární morbidity a mortality.
- **Extrakorporální léčba:** Extrakorporální léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitými povrchy jako je dialýza nebo hemofiltrace s určitými vysoce propustnými membránami (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza nízkodenzitních lipoproteinů pomocí dextran-sulfátu kvůli zvýšenému riziku závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Pokud je taková léčba vyžadována, má být zváženo použití jiného typu dialyzační membrány nebo jiné třídy antihypertenziv.

### Nedoporučované kombinace

- **Aliskiren:** U jiných pacientů než diabetiků nebo pacientů s poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršení funkce ledvin a kardiovaskulární morbidity a mortality (viz bod 4.4).
- **Souběžná léčba s ACE inhibitorem a blokátorem receptorů pro angiotenzin:** V literatuře bylo uvedeno, že u pacientů s prokázaným aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo s diabetem s poškozením cílových orgánů je souběžná léčba ACE inhibitorem a blokátorem receptorů pro angiotenzin spojena s vyšší frekvencí hypotenze, synkopy, hyperkalemie a zhoršení funkce ledvin (zahrnující akutní renální selhání) ve srovnání s užíváním jedné látky ovlivňující systém renin-angiotenzin-aldosteron. Duální blokáda (např. kombinací ACE inhibitoru s antagonistou receptorů pro angiotenzin II) má být omezena na individuálně definované případy s pečlivým monitorováním renální funkce, hladin draslíku a krevního tlaku (viz bod 4.4).
- **Estramustin:** Riziko zvýšeného výskytu nežádoucích účinků jako je angioneurotický edém (angioedém).
- **Draslík šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid...), draslík (soli):** Hyperkalemie (potenciálně letální), zvláště ve spojení s poruchou funkce ledvin (aditivní hyperkalemické účinky). Kombinace perindoprilu s výše zmíněnými přípravky se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je přesto současné podávání indikováno, mají být podávány s opatrností a s častým monitorováním hladin draslíku v séru. Použití spironolaktonu u srdečního selhání, viz „Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost“.

### Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost

- **Antidiabetika (inzulin, perorální antidiabetika):** Epidemiologické studie naznačily, že souběžné podávání ACE inhibitorů a antidiabetik (inzulin, perorální antidiabetika) může vyvolat

zvýšený hypoglykemický účinek antidiabetik s rizikem hypoglykemie. Tento jev se pravděpodobněji vyskytne během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin.

- **Draslík nešetřící diuretika:** U pacientů užívajících diuretika, zvláště trpí-li deplecí objemu a/nebo solí, může dojít po zahájení léčby ACE inhibitorem k nadměrnému snížení krevního tlaku. Pravděpodobnost hypotenzních účinků může být snížena vysazením diuretika, zvýšením objemu nebo příjmem solí před zahájením léčby nízkými a postupně se zvyšujícími dávkami perindoprilu.

*U arteriální hypertenze, kdy předchází diuretická léčba mohla způsobit depleci soli/objemu, se buď musí před zahájením léčby ACE inhibitorem vysadit diuretikum, v takovém případě může být léčba draslík nešetřícím diuretikem opět zahájena, nebo se musí zahájit léčba ACE inhibitorem nízkým dávkováním a postupně ho zvyšovat.*

*U městnavého srdečního selhání léčeného diuretiky se má zahájit léčba ACE inhibitorem velmi nízkým dávkováním, případně po snížení dávkování souběžně podávaného draslík nešetřícího diuretika.*

Ve všech případech musí být během prvních několika týdnů léčby ACE inhibitorem monitorována funkce ledvin (hladiny kreatininu).

- **Draslík šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton):** Eplerenon nebo spironolakton v dávkách od 12,5 mg do 50 mg denně a při nízkých dávkách ACE inhibitorů:  
Při léčbě srdečního selhání třídy II-IV (NYHA) s ejekční frakcí < 40% a s předchozí léčbou ACE inhibitory a kličkovými diuretiky, je riziko hyperkalemie, potenciálně letální, zvláště v případě nedodržení preskripčních doporučení týkajících se této kombinace.  
Před zahájením léčby touto kombinací zkontrolujte, že není přítomná hyperkalemie a porucha funkce ledvin.  
Pečlivé monitorování kalemie a kreatininemie je doporučeno na začátku léčby jednou týdně v prvním měsíci léčby a poté jednou za měsíc.

#### Kombinace vyžadující určitou opatrnost

- **Antihypertenziva a vazodilatátory:** Souběžné podávání těchto látek může zvýšit hypotenzní účinky perindoprilu. Souběžné podávání s nitroglycerinem a dalšími nitráty nebo jinými vazodilatátory může vést k dalšímu snížení krevního tlaku.
- **Alopurinol, cytostatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid:** Souběžné podávání s ACE inhibitory může vést ke zvýšení rizika leukopenie (viz bod 4.4).
- **Anestetika:** ACE inhibitory mohou zesílit hypotenzní účinky některých anestetik (viz bod 4.4).
- **Sympatomimetika:** Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinky ACE inhibitorů.
- **Zlato:** Nitritoidní reakce (se symptomy jako zrudnutí v obličeji, nauzea, zvracení a hypotenze) byly vzácně hlášeny u pacientů léčených injekčním zlatem (natrium-aurothiomalát) a současně ACE inhibitorem včetně perindoprilu.

#### *Související s indapamidem*

#### Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost

- **Přípravky vyvolávající torsade de pointes:** Vzhledem k riziku hypokalemie má být indapamid s opatrností podáván současně s přípravky vyvolávajícími torsade de pointes, jako jsou mimo jiné:
  - antiarytmika třídy IA (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid);
  - antiarytmika třídy III (např. amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretylium, sotalol);
  - některá antipsychotika  
fenothiaziny (např. chlorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, thioridazin, trifluoperazin),  
benzamidy (např. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),  
butyrofenony (např. droperidol, haloperidol),  
jiná antipsychotika (např. pimoqid),  
jiné látky (např. bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. erythromycin, halofantrin, mizolastin, moxifloxacin, pentamidin, sparfloxacin, i.v. vinkamin, methadon, astemizol, terfenadin).V případě potřeby prevence nízkých hladin draslíku a korekce: sledování QT intervalu.

- **Léky snižující hladiny draslíku:** Amfotericin B (i.v. podání), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimulační laxativa: zvýšené riziko nízkých hladin draslíku (aditivní účinek). Sledování nízkých hladin draslíku a korekce v případě potřeby; zvláštní opatrnosti je třeba při léčbě digitalisem. Nemají se používat stimulační laxativa.
- **Přípravky s digitalisem:** Nízké hladiny draslíku podporují toxické účinky digitalisu. Je třeba sledovat hladiny draslíku a EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu.
- **Alopurinol:** Souběžná léčba s indapamidem může zvýšit výskyt hypersenzitivních reakcí na alopurinol.

#### Kombinace vyžadující určitou opatrnost

- **Draslík šetřící diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren):** I když jsou u některých pacientů některé kombinace prospěšné, může se stále vyskytnout hypokalemie nebo hyperkalemie (zejména u pacientů se selháním ledvin nebo diabetem). Je třeba monitorovat hladiny draslíku v plazmě a EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu.
- **Metformin:** Laktátová acidóza po podání metforminu, navozená možnou funkční renální insuficiencí v souvislosti s podáváním diuretik, zvláště kličkových diuretik. Nepoužívat metformin, pokud plazmatické hladiny kreatininu překročí 15 mg/l (135 µmol/l) u mužů a 12 mg/l (110 µmol/l) u žen.
- **Jodované kontrastní látky:** Při dehydrataci způsobené diuretiky existuje zvýšené nebezpečí akutního renálního selhání, zvláště pokud se použijí vysoké dávky jodovaných kontrastních látek. Před podáním jodované látky je nutná rehydratace.
- **Vápník (soli vápníku):** Riziko zvýšených hladin vápníku následkem snížené eliminace vápníku močí.
- **Cyklosporin, takrolimus:** Riziko zvýšených hladin kreatininu beze změny hladin cyklosporinu v oběhu, i v nepřítomnosti deplece solí a vody.
- **Kortikosteroidy, tetrakosaktid (systémové podání):** Snížení antihypertenzního účinku (retence solí a vody způsobená kortikosteroidy).

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Účinky jednotlivých složek této kombinace na těhotenství a kojení:

Přípravek Perinpa se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Perinpa je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství.

Podávání přípravku Perinpa se během kojení nedoporučuje. Proto je třeba udělat rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo užívání přípravku Perinpa. Je třeba zvážit důležitost této léčby pro matku.

##### Těhotenství:

##### *Související s perindoprilem*

Podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství není doporučeno (viz bod 4.4).  
Podávání ACE inhibitorů v druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nejsou konzistentní, mírně zvýšené riziko však nelze vyloučit. Pokud není další léčba ACE inhibitory pro pacientku nezbytná, mají být všechny ženy, které plánují těhotenství, převedeny na jinou antihypertenzivní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.

Jsou-li ACE inhibitory podávány během druhého a třetího trimestru těhotenství, působí fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalemii) (viz bod 5.3). Pokud došlo k expozici ACE inhibitorům po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství ACE inhibitory, musí být sledovány pro možnou hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

##### *Související s indapamidem*

Údaje o podávání indapamidu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Dlouhodobé vystavení lidského plodu působení thiazidů během třetího trimestru těhotenství může snížit objem plazmy a uteroplacentální krevní perfúzi u matky, což může vyvolat fetoplacentální ischemii a retardaci růstu.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Podávání indapamidu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

#### Kojení

Podávání přípravku Perinpa se během kojení nedoporučuje.

#### *Související s perindopilem*

Vzhledem k nedostatečným údajům o užívání perindoprilu během kojení se jeho podávání během kojení nedoporučuje. Je třeba zvolit alternativní léčbu s lepším prokázaným bezpečnostním profilem, zejména při péči o novorozence nebo předčasně narozené dítě.

#### *Související s indapamidem*

Informace o vylučování indapamidu/metabolitů do lidského mateřského mléka jsou nedostatečné. Může se objevit hypersenzitivita na léky odvozené od sulfonamidů a hypokalemie. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Indapamid je blízce příbuzný s thiazidovými diuretiky, která jsou v souvislosti s kojením spojována se snížením nebo dokonce s potlačením tvorby mléka.

Podávání indapamidu se během kojení nedoporučuje.

#### Fertilita

##### *Společné pro perindopril a indapamid*

Studie reprodukční toxicity neprokázaly žádný vliv na fertilitu u samic ani samců potkanů (viz bod 5.3). Neočekávají se žádné účinky na fertilitu u člověka.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Obě léčivé látky, užívané samostatně nebo kombinované v přípravku Perinpa, nemají žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

U některých pacientů mohou vzniknout individuální reakce způsobené poklesem krevního tlaku, zvláště na počátku léčby nebo v kombinaci s jinými antihypertenzivy.

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### **a. Souhrn bezpečnostního profilu**

Podávání perindoprilu inhibuje osu renin-angiotenzin-aldosteron a vede k poklesu ztráty draslíku vyvolané indapamidem.

Šest procent pacientů léčených přípravkem Perinpa zaznamenalo hypokalemii (hladina draslíku < 3,4 mmol/l).

Nejčastěji hlášenými pozorovanými nežádoucími účinky jsou:

- s perindopilem: závrať, bolest hlavy, parestezie, dysgeuzie, postižení zraku, vertigo, tinitus, hypotenze, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, dyspepsie, průjem, nauzea, zvracení, pruritus, vyrážka, svalové křeče a astenie.
- s indapamidem: hypersenzitivní reakce, zvláště dermatologické, u pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím, a makulopapulární vyrážky.

### **b. Tabulkový přehled nežádoucích účinků:**

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány během klinických studií a/nebo po uvedení přípravku na trh a jsou řazeny podle následující četnosti:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

| Třídy orgánových systémů podle MedDRA      | Nežádoucí účinky                                                                                                | Frekvence    |              |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|
|                                            |                                                                                                                 | Perindopril  | Indapamid    |
| <b>Infekce a infestace</b>                 | Rinitida                                                                                                        | Velmi vzácné | -            |
| <b>Poruchy krve a lymfatického systému</b> | Eozinofilie                                                                                                     | Méně časté*  | -            |
|                                            | Agranulocytóza (viz bod 4.4)                                                                                    | Velmi vzácné | Velmi vzácné |
|                                            | Aplastická anémie                                                                                               | -            | Velmi vzácné |
|                                            | Pancytopenie                                                                                                    | Velmi vzácné | -            |
|                                            | Leukopenie                                                                                                      | Velmi vzácné | Velmi vzácné |
|                                            | Neutropenie (viz bod 4.4)                                                                                       | Velmi vzácné | -            |
|                                            | Hemolytická anémie                                                                                              | Velmi vzácné | Velmi vzácné |
|                                            | Trombocytopenie (viz bod 4.4)                                                                                   | Velmi vzácné | Velmi vzácné |
| <b>Poruchy imunitního systému</b>          | Hypersenzitivita (reakce, zvláště dermatologické, u pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím) | -            | Časté        |
| <b>Endokrinní poruchy</b>                  | Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)                                                    | Vzácné       | -            |
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b>        | Hypoglykemie (viz body 4.4 a 4.5)                                                                               | Méně časté*  | -            |
|                                            | Hyperkalemie, vratná po ukončení léčby (viz bod 4.4)                                                            | Méně časté*  | -            |
|                                            | Hyponatremie (viz bod 4.4)                                                                                      | Méně časté*  | Není známo   |
|                                            | Hypochloremie                                                                                                   | -            | Vzácné       |
|                                            | Hypomagnezemie                                                                                                  | -            | Vzácné       |
|                                            | Hyperkalcemie                                                                                                   | -            | Velmi vzácné |
|                                            | Hypokalemie                                                                                                     | -            | Časté        |
| <b>Psychiatrické poruchy</b>               | Změny nálady                                                                                                    | Méně časté   | -            |
|                                            | Porucha spánku                                                                                                  | Méně časté   | -            |
|                                            | Deprese                                                                                                         | Méně časté   | -            |
|                                            | Zmatenost                                                                                                       | Velmi vzácné | -            |
| <b>Poruchy nervového systému</b>           | Závrať                                                                                                          | Časté        | -            |
|                                            | Bolest hlavy                                                                                                    | Časté        | Vzácné       |
|                                            | Parestzie                                                                                                       | Časté        | Vzácné       |
|                                            | Dysgeuzie                                                                                                       | Časté        | -            |
|                                            | Somnolence                                                                                                      | Méně časté*  | -            |
|                                            | Synkopa                                                                                                         | Méně časté*  | Není známo   |
|                                            | Cévní mozková příhoda, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)         | Velmi vzácné | -            |
|                                            | Možnost vzniku hepatální encefalopatie v případě jaterní insuficience (viz body 4.3 a 4.4)                      | -            | Není známo   |
|                                            |                                                                                                                 |              |              |
| <b>Poruchy oka</b>                         | Postižení zraku                                                                                                 | Časté        | Není známo   |
|                                            | Akutní myopie                                                                                                   | -            | Není známo   |
|                                            | Akutní glaukom s uzavřeným úhlem                                                                                | -            | Není známo   |
|                                            | Choroidální efuze                                                                                               | -            | Není známo   |
|                                            | Rozmazané vidění                                                                                                | -            | Není známo   |

|                                                             |                                                                                                    |              |              |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b>                             | Vertigo                                                                                            | Časté        | Vzácné       |
|                                                             | Tinitus                                                                                            | Časté        | -            |
| <b>Srdeční poruchy</b>                                      | Palpitace                                                                                          | Méně časté*  | -            |
|                                                             | Tachykardie                                                                                        | Méně časté*  | -            |
|                                                             | Angina pectoris (viz bod 4.4)                                                                      | Velmi vzácné | -            |
|                                                             | Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie, fibrilace síní)                            | Velmi vzácné | Velmi vzácné |
|                                                             | Infarkt myokardu, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4) | Velmi vzácné | -            |
|                                                             | Torsade de pointes (potenciálně fatální) (viz body 4.4 a 4.5)                                      | -            | Není známo   |
|                                                             |                                                                                                    |              |              |
| <b>Cévní poruchy</b>                                        | Hypotenze (a účinky související s hypotenzí) (viz bod 4.4)                                         | Časté        | Velmi vzácné |
|                                                             | Vaskulitida                                                                                        | Méně časté*  | -            |
|                                                             | Zrudnutí                                                                                           | Vzácné       | -            |
|                                                             | Raynaudův fenomén                                                                                  | Není známo   |              |
| <b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>           | Kašel (viz bod 4.4)                                                                                | Časté        | -            |
|                                                             | Dyspnoe                                                                                            | Časté        | -            |
|                                                             | Bronchospasmus                                                                                     | Méně časté   | -            |
|                                                             | Eozinofilní pneumonie                                                                              | Velmi vzácné | -            |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                           | Bolest břicha                                                                                      | Časté        | -            |
|                                                             | Zácpa                                                                                              | Časté        | Vzácné       |
|                                                             | Průjem                                                                                             | Časté        | -            |
|                                                             | Dyspepsie                                                                                          | Časté        | -            |
|                                                             | Nauzea                                                                                             | Časté        | Vzácné       |
|                                                             | Zvracení                                                                                           | Časté        | Méně časté   |
|                                                             | Sucho v ústech                                                                                     | Méně časté   | Vzácné       |
|                                                             | Pankreatitida                                                                                      | Velmi vzácné | Velmi vzácné |
|                                                             | Intestinální angioedém                                                                             | Velmi vzácné | -            |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b>                       | Hepatitida (viz bod 4.4)                                                                           | Velmi vzácné | Není známo   |
|                                                             | Abnormální jaterní funkce                                                                          | -            | Velmi vzácné |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>                        | Pruritus                                                                                           | Časté        | -            |
|                                                             | Vyrážka                                                                                            | Časté        | -            |
|                                                             | Makulopapulární vyrážka                                                                            | -            | Časté        |
|                                                             | Kopřivka (viz bod 4.4)                                                                             | Méně časté   | Velmi vzácné |
|                                                             | Angioedém (viz bod 4.4)                                                                            | Méně časté   | Velmi vzácné |
|                                                             | Purpura                                                                                            | -            | Méně časté   |
|                                                             | Hyperhidróza                                                                                       | Méně časté   | -            |
|                                                             | Fotosenzitivní reakce                                                                              | Méně časté*  | Není známo   |
|                                                             | Pemfigoid                                                                                          | Méně časté*  | -            |
|                                                             | Zhoršení psoriázy                                                                                  | Vzácné*      | -            |
|                                                             | Erythema multiforme                                                                                | Velmi vzácné | -            |
|                                                             | Toxická epidermální nekrolýza                                                                      | -            | Velmi vzácné |
|                                                             | Stevensův-Johnsonův syndrom                                                                        | -            | Velmi vzácné |
|                                                             |                                                                                                    |              |              |
| <b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b> | Svalové křeče                                                                                      | Časté        | Není známo   |
|                                                             | Možné zhoršení preexistujícího akutního diseminovaného lupus erythematoses                         | -            | Není známo   |
|                                                             | Artralgie                                                                                          | Méně časté*  | -            |
|                                                             | Myalgie                                                                                            | Méně časté*  | Není známo   |
|                                                             | Svalová slabost                                                                                    | -            | Není známo   |
|                                                             | Rhabdomyolýza                                                                                      | -            | Není známo   |

|                                                   |                                                                 |              |              |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------|--------------|
| <b>Poruchy ledvin a močových cest</b>             | Renální selhání                                                 | Méně časté   | Velmi vzácné |
|                                                   | Akutní renální selhání                                          | Vzácné       | -            |
|                                                   | Anurie/oligurie                                                 | Vzácné*      | -            |
| <b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>       | Erektilní dysfunkce                                             | Méně časté   | -            |
| <b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>  | Astenie                                                         | Časté        | -            |
|                                                   | Bolest na hrudi                                                 | Méně časté*  | -            |
|                                                   | Malátnost                                                       | Méně časté*  | -            |
|                                                   | Periferní otok                                                  | Méně časté*  | -            |
|                                                   | Pyrexie                                                         | Méně časté*  | -            |
|                                                   | Únava                                                           | -            | Vzácné       |
| <b>Vyšetření</b>                                  | Zvýšená hladina močoviny v krvi                                 | Méně časté*  | -            |
|                                                   | Zvýšená hladina kreatininu v krvi                               | Méně časté*  | -            |
|                                                   | Zvýšená hladina bilirubinu v krvi                               | Vzácné       | -            |
|                                                   | Zvýšená hladina jaterních enzymů                                | Vzácné       | Není známo   |
|                                                   | Snížení hladiny hemoglobinu a snížení hematokritu (viz bod 4.4) | Velmi vzácné | -            |
|                                                   | Zvýšená hladina glukózy v krvi                                  | -            | Není známo   |
|                                                   | Zvýšená hladina kyseliny močové v krvi                          | -            | Není známo   |
|                                                   | Prodloužení QT intervalu na EKG (viz body 4.4 a 4.5)            | -            | Není známo   |
| <b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b> | Pád                                                             | Méně časté*  | -            |

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

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Během fáze II a III studií porovnávajících 1,5 mg a 2,5 mg indapamidu ukázala analýza hladiny draslíku, že účinek indapamidu je závislý na dávce:

- Indapamid 1,5 mg: po 4 až 6 týdnech léčby byla pozorována hladina draslíku v plazmě < 3,4 mmol/l u 10 % pacientů a < 3,2 mmol/l u 4 % pacientů. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku v plazmě 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: po 4 až 6 týdnech léčby byla pozorována hladina draslíku v plazmě < 3,4 mmol/l u 25 % pacientů a < 3,2 mmol/l u 10 % pacientů. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku v plazmě 0,41 mmol/l.

#### 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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky:

<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

#### Příznaky

V případě předávkování dojde nejpravděpodobněji k hypotenzi, která může být provázena nauzeou, zvracením, křečemi, závratěmi, ospalostí, zmateností, oligurií, která může progredovat až k anurii (následkem hypovolémie). Mohou se vyskytnout poruchy solí (nízké hladiny sodíku, nízké hladiny draslíku) a vody.

#### Léčba

K počátečním opatřením patří rychlé vyloučení požitých látek výplachem žaludku a/nebo podáním živočišného uhlí s následnou obnovou rovnováhy vody a elektrolytů ve specializovaném zdravotnickém zařízení až do návratu k normálnímu stavu.

Pokud nastane výrazná hypotenze, je třeba umístit pacienta do polohy vleže na zádech, s hlavou níže. Podle potřeby se intravenózně podá fyziologický roztok nebo se doplní objem jiným způsobem.

Perindoprilát, aktivní forma perindoprilu, je dialyzovatelný (viz bod 5.2).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitory, kombinace; perindopril a diuretika  
ATC kód: C09BA04.

Perinpa je kombinovaný přípravek obsahující terc-butylaminovou sůl perindoprilu, inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu, a indapamid, chlorsulfamoylové diuretikum. Jeho farmakologické vlastnosti vyplývají z vlastností jeho jednotlivých složek, k nimž je třeba přidat vlastnosti vyplývající z aditivního synergického účinku obou složek přípravku, jsou-li spolu v kombinaci.

#### Mechanismus účinku

##### *Související s perindoprilem*

Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který konvertuje angiotenzin I na vazokonstriktor angiotenzin II; konvertující enzym současně stimuluje sekreci aldosteronu kůrou nadledvin, a stimuluje degradaci bradykininu, vazodilatátoru, na inaktivní heptapeptidy.

Z toho vyplývá:

- snížení sekrece aldosteronu,
- zvýšení plazmatické aktivity reninu, přičemž aldosteron již neuplatňuje svou negativní zpětnou vazbu,
- pokles celkové periferní rezistence s preferenčním účinkem na cévní řečiště ve svalech a ledvinách, aniž by tento pokles byl doprovázen při dlouhodobé léčbě retencí soli a vody nebo reflexní tachykardií.

Antihypertenzní účinek perindoprilu se projevuje rovněž u osob s nízkou nebo normální plazmatickou koncentrací reninu.

Perindopril působí prostřednictvím svého aktivního metabolitu, perindoprilátu. Ostatní metabolity jsou inaktivní.

Perindopril snižuje srdeční práci:

- vazodilatačním účinkem na žíly, který je pravděpodobně způsoben změnami v metabolismu prostaglandinů: snížení preloadu,
- snížením celkové periferní rezistence: snížení afterloadu.

Studie provedené u pacientů se srdeční insuficiencí prokázaly:

- pokles plnicího tlaku v levé i pravé komoře,
- snížení celkové periferní vaskulární rezistence,
- zvýšení srdečního výdeje a zlepšení srdečního indexu,
- zvýšení regionálního průtoku krve svaly.

Bylo prokázáno též významné zlepšení zátěžových testů.

##### *Související s indapamidem*

Indapamid je derivát sulfonamidů s indolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidovým diuretikům. Indapamid inhibuje reabsorpci sodíku v kortikálním dilučním segmentu. Zvyšuje vylučování sodíku a chloridů močí a v menší míře i vylučování draslíku a hořčíku, čímž zvyšuje objem moči a má antihypertenzní účinek.



## Farmakodynamické účinky

### *Související s přípravkem Perinpa*

U hypertoniků jakéhokoli věku vykazuje Perinpa na dávce závislý antihypertenzní účinek na diastolický a systolický arteriální tlak v poloze vleže i vstoje.

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, kontrolovaná studie PICXEL echokardiograficky hodnotila účinnost kombinace perindopril/indapamid na hypertrofii levé komory v porovnání s enalapilem v monoterapii.

Ve studii PICXEL byli pacienti s hypertrofií levé komory (definovanou jako index masы levé komory (LVMI)  $> 120 \text{ g/m}^2$  u mužů a  $> 100 \text{ g/m}^2$  u žen) randomizováni buď na perindopril 2 mg/indapamid 0,625 mg nebo na enalapril 10 mg jednou denně po dobu jednoho roku léčby. Dávka byla upravena podle kontroly krevního tlaku až na perindopril 8 mg a indapamid 2,5 mg nebo enalapril 40 mg jednou denně. Pouze 34 % pacientů zůstalo léčeno perindoprilem 2 mg/indapamidem 0,625 mg (versus 20 % enalapilem 10 mg).

Na konci léčby se index masы levé komory snížil významněji u skupiny užívající perindopril/indapamid ( $-10,1 \text{ g/m}^2$ ), než u skupiny užívající enalapril ( $-1,1 \text{ g/m}^2$ ) u všech randomizovaných pacientů. Rozdíl mezi skupinami ve změně LVMI byl  $-8,3$  (95% CI  $(-11,5; -5,0)$ ,  $p < 0,0001$ ).

Lepší účinek na LVMI byl dosažen u vyšších dávek perindoprilu/indapamidu, než u dávek u přípravků Perinpa 2 mg/0,625 mg a Perinpa 4 mg/1,25 mg.

Co se týče krevního tlaku, odhadnutý průměr rozdílů mezi skupinami u randomizované populace byl  $-5,8 \text{ mmHg}$  (95% CI  $(-7,9; -3,7)$ ,  $p < 0,0001$ ) pro systolický krevní tlak a  $-2,3 \text{ mmHg}$  (95% CI  $(-3,6; -0,9)$ ,  $p = 0,0004$ ) pro diastolický krevní tlak, ve prospěch skupiny užívající perindopril/indapamid.

### *Související s perindoprilem*

Perindopril je účinný ve všech stádiích arteriální hypertenze: mírné, středně těžké i těžké. Vede ke snížení systolického a diastolického krevního tlaku v poloze vleže i vstoje.

Maximální antihypertenzní účinek nastupuje za 4 až 6 hodin po požití jednorázové dávky a trvá nejméně po dobu 24 hodin.

Reziduální blokáda angiotenzin konvertujícího enzymu po 24 hodinách je vysoká: pohybuje se kolem 80 %.

U pacientů, kteří odpovídají na léčbu, dochází k normalizaci krevního tlaku po 1 měsíci léčby bez následné tachyfyaxe.

Vysazení léčby neprovází rebound fenomén.

Perindopril má vazodilatační vlastnosti a obnovuje elasticitu hlavního arteriálního řečiště, koriguje histomorfologické změny v rezistentních arteriích a vyvolává snížení hypertrofie levé komory.

V případě potřeby přidání thiazidového diuretika dochází k synergistickému aditivnímu účinku.

Kombinace inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu a thiazidového diuretika snižuje riziko hypokalemie vyvolané samotným diuretikem.

### *Související s indapamidem*

V monoterapii má indapamid antihypertenzní účinek trvající po dobu 24 hodin. Tento účinek se objevuje při dávkách, kdy jsou diuretické vlastnosti minimální.

Antihypertenzní účinek je úměrný zlepšení arteriální compliance a snížení celkové a arteriolární periferní vaskulární rezistence.

Indapamid redukuje hypertrofii levé komory.

U thiazidových a podobných diuretik se terapeutický účinek nad určitou dávkou již dále nezvyšuje, dosáhne rovnovážného stavu, zatímco nežádoucí účinky se dále zvyšují. Je-li léčba neúčinná, dávka nemá být zvyšována.

U hypertoniků bylo dále při krátkodobém, střednědobém a dlouhodobém pozorování zjištěno, že indapamid:

- neovlivňuje metabolismus lipidů: triacylglyceroly, LDL- a HDL-cholesterol,
- neovlivňuje metabolismus sacharidů, a to dokonce ani u diabetiků s hypertenzí.

#### *Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) - údaje z klinických studií*

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

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

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

#### Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití přípravku Perinpa u dětí.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### *Související s přípravkem Perinpa*

Současné podávání perindoprilu a indapamidu neovlivňuje jejich farmakokinetické vlastnosti ve srovnání s jejich odděleným podáváním.

#### *Související s perindoprilem*

#### Absorpce a biologická dostupnost

Po perorálním podání je perindopril rychle absorbován a maximální koncentrace dosahuje za 1 hodinu. Plazmatický poločas perindoprilu činí 1 hodinu.

Konzumace jídla snižuje konverzi na perindoprilát, a tím i biologickou dostupnost; sůl perindopril-erbuminu má být podávána perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem.

#### Distribuce

Distribuční objem volného perindoprilátu činí přibližně 0,2 l/kg. Vazba perindoprilátu na proteiny krevní plazmy je 20%, zejména na angiotenzin konvertující enzym, je však závislá na koncentraci.

#### Biotransformace

Perindopril je proléčivo. Dvacet sedm procent podané dávky perindoprilu se do krevního řečiště dostává ve formě aktivního metabolitu perindoprilátu. Kromě perindoprilátu perindopril vytváří dalších pět metabolitů, všechny jsou neúčinné. Maximální plazmatické koncentrace perindoprilátu je dosaženo za 3-4 hodiny po podání.

### Eliminace

Perindoprilát se vylučuje močí a terminální poločas volné frakce činí přibližně 17 hodin, následkem čehož je dosažení rovnovážného stavu během 4 dnů.

### Linearita/nelinearita

Byla prokázána lineární závislost mezi dávkou perindoprilu a jeho plazmatickou expozicí.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Starší pacienti*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

Doporučuje se úprava dávky u renální insuficience v závislosti na stupni poruchy funkce (clearance kreatininu).

#### *V případě dialýzy*

Clearance perindoprilátu při dialýze činí 70 ml/min.

#### *Cirhóza*

U pacientů s cirhózou je kinetika perindoprilu modifikována: hepatální clearance původní molekuly je snížena o polovinu. Nicméně množství vytvořeného perindoprilátu není sníženo a úprava dávkování není tudíž nutná (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Související s indapamidem*

### Absorpce

Indapamid je rychle a zcela absorbován z trávicího traktu.

Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo přibližně za 1 hodinu po perorálním podání.

### Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je 79 %.

### Biotransformace a eliminace

Eliminační poločas je 14 až 24 hodin (průměr 18 hodin). Opakované podávání indapamidu nezpůsobuje kumulaci. Indapamid se vylučuje převážně ledvinami (70 % podané dávky) a stolicí (22 %) ve formě inaktivních metabolitů.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s renálním selháním se farmakokinetické parametry nemění.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Perinpa má mírně vyšší toxicitu než jeho jednotlivé složky. Renální toxicita se u potkanů nezdá být zvýšená. Kombinace však vyvolává gastrointestinální toxicitu u psů a toxický účinek pro samici u potkanů bez teratogenního účinku.

Tyto nežádoucí účinky se však projevují až při dávkách mnohonásobně vyšších, než jsou používané terapeutické dávky.

Předklinické studie prováděné odděleně s perindoprilem a indapamidem neprokázaly genotoxický, kancerogenní nebo teratogenní potenciál.

#### *Související s perindoprilem*

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

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

Studie reprodukční toxicity (potkani, myši, králíci a opice) neprokázaly žádné známky embryotoxicity nebo teratogenity. U inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu jako skupiny se však ukázalo, že vyvolávají nežádoucí účinky na pozdní vývoj plodu, což vede k úmrtí plodu a vrozeným vadám u hlodavců a králíků: byly pozorovány renální léze a zvýšení peri- a postnatální mortality. Fertilita nebyla narušena u samců ani u samic potkanů. V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyla pozorována kancerogenita.

#### *Související s indapamidem*

Nejvyšší dávky podávané perorálně různým zvířecím druhům (40 až 8 000násobek terapeutické dávky) ukázaly zhoršení diuretických vlastností indapamidu. Hlavní příznaky otravy během studií akutní toxicity s indapamidem podávaným intravenózně nebo intraperitoneálně souvisely s farmakologickým účinkem indapamidu, např. bradypnoe a periferní vazodilatace. Studie reprodukční toxicity neprokázaly embryotoxicitu ani teratogenitu a fertilita nebyla narušena. Indapamid byl testován na mutagenní a kancerogenní vlastnosti s negativním výsledkem.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktosy, mikrokrytalická celulóza, hydrofobní koloidní oxid křemičitý, magnesiumstearát.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PA-Al-PVC/Al blistr

Velikost balení: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 a 500 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89 079 Ulm, Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

58/253/11-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 30. 3. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 4. 8. 2016

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

31. 10. 2024