

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Perinalon 8 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 8 mg, což odpovídá perindoprilum 6,676 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílá, kulatá, bikonvexní tableta s vyraženým označením „8“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze:

Léčba hypertenze.

Stabilní ischemická choroba srdeční:

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučuje se užívat perindopril-erbumin jednou denně ráno před jídlem a zapít dostatečným množstvím tekutiny (např. vody).

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

Hypertenze:

Perindopril-erbumin lze používat v monoterapii nebo v kombinaci s jinými třídami antihypertenziv (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Doporučená úvodní dávka je 4 mg jednou denně ráno.

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

Po jednom měsíci léčby může být dávka zvýšena na 8 mg jednou denně.

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

Je-li to možné, diuretikum je nutno vysadit 2 až 3 dny před zahájením léčby perindopril-erbuminem (viz bod 4.4).

U hypertoniků, u nichž vysazení diuretika není možné, musí být léčba perindopril-erbuminem zahájena v dávce 2 mg. Musí být monitorovány renální funkce a hladiny kaliumu v séru. Následné dávkování perindopril-erbuminu musí být přizpůsobeno míře poklesu krevního tlaku. Pokud je to nutné, může být znovu zahájena diuretická léčba.

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

Stabilní ischemická choroba srdeční

Léčba perindopril-erbuminem se musí zahájit dávkou 4 mg jednou denně po dobu dvou týdnů, poté se dávka zvýší na 8 mg jednou denně s ohledem na funkci ledvin a pokud je dávka 4 mg dobře tolerována.

Starší pacienti musí užívat 2 mg jednou denně v prvním týdnu, poté 4 mg jednou denně v dalším týdnu před zvýšením dávky na 8 mg jednou denně s ohledem na funkci ledvin (viz Tabulka 1 „Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin“). Dávka se musí zvýšit pouze pokud je předchozí nižší dávka dobře snášena.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se dávka musí upravit podle clearance kreatininu, jak je uvedeno v následující tabulce:

Tab. 1: Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

<i>Clearance kreatininu (ml/min)</i>	<i>Doporučená dávka</i>
$Cl_{CR} \geq 60$	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 se dávka podává po dialýze.

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost perindopril-erbuminu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování. Proto se použití u dětí a dospívajících nedoporučuje.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na kterýkoli inhibitor ACE nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Anamnéza angioedému v souvislosti s předchozí terapií inhibitory ACE (viz bod 4.4);
- Dědičný nebo idiopatický angioedém;
- Současné užívání přípravku Perinalon s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1) ;
- Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod 4.5) ;
- Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza arterie u jedné fungující ledviny (viz bod 4.4);
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6);

- Souběžné užívání se sakubitrilem / valsartanem. Perindopril erbumin nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu / valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Stabilní ischemická choroba srdeční

Jestliže dojde k epizodě nestabilní anginy pectoris (závažné nebo nezávažné) během prvního měsíce léčby perindoprilem, je třeba provést pečlivé zhodnocení poměru přínosu a rizika před pokračováním léčby.

Hypotenze

Inhibitory ACE mohou způsobit náhlý pokles krevního tlaku. Symptomatická hypotenze je u pacientů s hypertenzí bez komplikací vzácná a s větší pravděpodobností se vyskytuje u pacientů s objemovou deplecí např. po diuretické léčbě, omezením příjmu soli potravou, léčených dialýzou, s průjmem nebo zvracením anebo u pacientů se závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz body 4.5 a 4.8). Symptomatická hypotenze byla zaznamenána u pacientů se symptomatickým srdečním selháním s přidruženým selháním ledvin nebo bez něj. To je nejpravděpodobnější u pacientů s vážnějším stupněm srdečního selhání, léčených vysokými dávkami kličkových diuretik, nebo u pacientů s hyponatremií nebo poruchou funkce ledvin. U pacientů se zvýšeným rizikem symptomatické hypotenze musí být léčba zahájena a dávkování upravováno pod pečlivým dohledem (viz body 4.2 a 4.8). Podobná opatření platí i pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u nichž výrazná hypotenze může vést k infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhodě.

Jestliže se rozvine hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže a v případě potřeby je nutná intravenózní infuze 0,9 % roztoku chloridu sodného (9 mg/ml). 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 perindopril-erbuminem 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 perindopril-erbuminu.

Aortální a mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako jiné inhibitory ACE se musí perindopril-erbumin podávat s opatrností pacientům se stenózou mitrální chlopně a obstrukcí výtoku krve z levé komory jako u aortální stenózy nebo hypertrofické kardiomyopatie.

Porucha funkce ledvin

Při poškození funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) se musí počáteční dávkování perindoprilu upravit podle clearance kreatininu pacienta (viz bod 4.2) a poté podle odpovědi pacienta na léčbu. U těchto pacientů je rutinní monitorování hladin kalia a kreatininu součástí běžné lékařské praxe (viz bod 4.8).

U pacientů se symptomatickým srdečním selháním může hypotenze po zahájení léčby inhibitory ACE vést k dalšímu poškození funkce ledvin. V takových situacích bylo popsáno akutní selhání ledvin, obvykle reverzibilní.

U některých pacientů s bilaterální stenózou renální artérie nebo stenózou renální artérie soliterní ledviny léčených inhibitory ACE bylo pozorováno zvýšení hladiny močoviny v krvi a kreatininu v séru, které bylo obvykle po ukončení léčby reverzibilní. Toto je pravděpodobné zejména u pacientů s renální insuficiencí. Pokud je přítomna i renovaskulární hypertenze, je zvýšené riziko závažné hypotenze a insuficience ledvin. U těchto pacientů se má léčba zahájit pod pečlivým lékařským dohledem, malými dávkami s opatrným zvyšováním dávek. Jelikož k výše uvedeným projevům může přispět léčba diuretiky, diuretika by měla být vysazena a během prvních týdnů léčby perindopril-erbuminem je třeba sledovat funkce ledvin.

U některých hypertoniků bez zjevného renovaskulárního onemocnění může dojít ke zvýšení hladiny močoviny v krvi a kreatininu v séru, které je obvykle mírné a přechodné, zvláště pokud byl perindopril-erbumin podáván současně s diuretikem.

S větší pravděpodobností se toto vyskytuje u pacientů s poškozením ledvin. Může být nutné snížení dávky a/nebo vysazení diuretika a/nebo perindopril-erbuminu.

Hemodialyzovaní pacienti

U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce průtokových membrán a současně léčených inhibitorem ACE byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů je třeba zvážit použití jiného typu dialyzační membrány nebo antihypertenziva jiné skupiny.

Transplantace ledvin

S podáváním přípravku Perinalon pacientům po nedávné transplantaci ledvin nejsou žádné zkušenosti.

Renovaskulární hypertenze

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

Hypersenzitivita/angioedém

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindopril-erbuminu byl vzácně pozorován angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.8). Angioedém se může projevit kdykoli během léčby. V takovém případě musí být perindopril-erbumin okamžitě vysazen a mělo by být zahájeno vhodné monitorování, které musí pokračovat do úplného vymizení symptomů. Pokud je otok omezen na obličej a rty, tento stav obvykle ustupuje bez léčby, i když antihistaminika se projevila jako přínosná na zmírnění symptomů.

Angioedém s otokem hrtanu může být smrtelný. Pokud je zasažen jazyk, glottis nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžitě zahájit akutní léčbu. Ta má spočívat v podání adrenalinu a/nebo zachování průchodnosti dýchacích cest. Pacient musí zůstat pod pečlivým lékařským dohledem do úplného a trvalého vymizení symptomů.

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

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

Souběžné užívání ACE inhibitorů s jinými NEP inhibitory (např. racekadotril), mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka s poruchou dýchání nebo bez ní) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají ACE inhibitor, je třeba opatrnosti při počátečním podání jiných NEP inhibitorů (racekadotril), mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinu.

U pacientů léčených ACE inhibitory byl vzácně zaznamenán intestinální angioedém. U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha (s nevolností a zvracením nebo bez těchto projevů); v některých případech nedošlo k prvotnímu angioedému obličeje a hladiny C-1 esterázy byly normální. Angioedém byl diagnostikován postupy jako CT vyšetření břicha, ultrazvuk nebo při chirurgickém zákroku a symptomy ustoupily po vysazení inhibitoru ACE. Intestinální angioedém by měl být součástí diferenciální diagnostiky u pacientů, kteří užívají inhibitory ACE a mají bolest břicha.

Anafylaktoidní reakce během aferézy lipoproteinů o nízké hustotě (LDL)

U pacientů léčených inhibitory ACE, kteří se podrobili aferéze lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) pomocí dextran-sulfátu, se vzácně vyskytly život ohrožující anafylaktoidní reakce. Těmto reakcím bylo zabráněno dočasným vysazením léčby inhibitory ACE před každou aferézou.

Anafylaktické reakce během desenzibilizace

U pacientů užívajících inhibitor ACE během desenzibilizační léčby (např. jedem hmyzu řádu blanokřídlých) se vyskytly anafylaktoidní reakce. Tyto reakce se nevyskytly, pokud těmto pacientům byl inhibitor ACE dočasně vysazen, nicméně opakovaly se po náhodném opakovaném podání léku.

Jaterní selhání

Vzácně se při léčbě inhibitory ACE vyskytuje syndrom, který začíná jako cholestatická žloutenka a progreduje do fulminantní nekrózy a (někdy) smrti. Mechanismus tohoto syndromu není znám. U pacientů léčených inhibitory ACE, u kterých se rozvine ikterus nebo výrazné zvýšení jaterních enzymů, je nutné inhibitor ACE vysadit a sledovat jejich zdravotní stav (viz bod 4.8).

Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anémie

U pacientů léčených inhibitory ACE byly hlášeny neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie a anémie. U pacientů s normální funkcí ledvin a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. U pacientů s kolagenní vaskulární chorobou, léčených imunosupresivy, alopurinolem nebo prokainamidem nebo s kombinací těchto komplikujících faktorů, zejména pokud již mají poruchu funkce ledvin, je třeba používat perindopril-erbumin s mimořádnou opatrností. U některých těchto pacientů došlo k rozvoji závažných infekcí, které v ojedinělých případech nereagovaly na antibiotickou léčbu. Jestliže tito pacienti používají Perinalon, je nutné u nich provádět pravidelné sledování bílého krevního obrazu a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoliv příznaky infekce (např. bolest v krku, horečka).

Rasa

Inhibitory ACE způsobují vyšší procento angioedému u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami.

Stejně jako ostatní inhibitory ACE, může být i perindopril méně účinný u černochů než u pacientů s jinou barvou pleti, pravděpodobně z důvodu vyšší prevalence stavů s nízkou hladinou reninu u populace černochů s hypertenzí.

Kašel

Při používání inhibitorů ACE byl hlášen výskyt kašle. Typicky je tento kašel bez tvorby hlenu, přetrvávající a odeznívá po vysazení léčby. Při diferenciální diagnóze kašle je nutné pomýšlet i na kašel vyvolaný inhibitory ACE.

Operace/anestézie

U pacientů, kteří se podrobují velké operaci nebo během anestézie látkami s hypotenzním účinkem, může perindopril-erbumin blokovat tvorbu angiotenzinu II sekundárně ke kompenzačnímu uvolňování reninu. Léčba by měla být vysazena jeden den před zákrokem. Dojde-li k hypotenzi, která je zřejmě způsobená tímto mechanismem, lze ji korigovat objemovou expanzí.

Hyperkalemie

U některých pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu bylo pozorováno zvýšení hladiny kalia v séru. ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin, starších 70 let, s diabetem mellitem, přidruženými příhodami, zejména dehydratací, akutní srdeční dekompenzací, metabolickou acidózou, hypoaldosteronismem a/ nebo u pacientů užívajících doplňky stravy obsahující kalium (včetně náhražek soli), kalium šetřící diuretika (např. spirolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid), nebo jiné léčivé přípravky související se zvýšením hladiny draslíku v séru (např. heparin, trimethoprim nebo kotrimoxazol známý jako trimethoprim / sulfamethoxazol a zejména antagonisté aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotenzinu) se ale hyperkalemie může objevit. Hyperkalemie může způsobit závažné, někdy fatální arytmie. Pokud je

souběžné použití výše uvedených látek považováno za vhodné, mají být používány s opatrností a s častým sledováním hladiny draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).

Diabetici

U pacientů s diabetem léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem jsou v prvním měsíci léčby inhibitory ACE nutné častější kontroly glykémie (viz bod 4.5).

Lithium

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

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

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

Primární hyperaldosteronismus

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

Těhotenství

Podávání ACE inhibitorů by nemělo být zahájeno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba ACE inhibitory nezbytná, by všechny ostatní pacientky měly být v případě plánovaného těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství a plod. Pokud došlo k otěhotnění, je třeba ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě nutnosti další léčby zahájit jinou léčbu (viz bod 4.3 a 4.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s inhibitory ACE, blokátory receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenem

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).

Léčivé přípravky vyvolávající hyperkalemii

Některé léčivé přípravky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, soli draslíku, draslík šetřící diuretika, inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim. Kombinace těchto léčivých přípravků zvyšuje riziko hyperkalemie.

Současné používání je kontraindikováno (viz bod 4.3):

Aliskiren

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

Mimotělní léčba

Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem jako je dialýza nebo hemofiltrace pomocí vysoce propustných membrán (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza

nízkodenzitních lipoproteinů pomocí dextran-sulfátu vzhledem ke zvýšenému riziku závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Pokud je potřeba tato léčba, má být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

Léčivé přípravky zvyšující riziko angioedému

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

Současné používání se nedoporučuje (viz bod 4.4):

Aliskiren

U jiných pacientů než diabetiků nebo pacientů s poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršují se renální funkce a zvyšuje se kardiovaskulární morbidita a mortalita.

Současná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptorů pro angiotenzin

Z literatury bylo hlášeno, že u pacientů s prokázaným aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo s diabetem s konečným orgánovým poškozením, je současná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptorů pro angiotenzin spojována s vyšší frekvencí hypotenze, synkopy, hyperkalemie a zhoršující se renální funkcí (zahrnující akutní renální selhání) ve srovnání s užitím samotného blokátoru systému renin-angiotenzin-aldosteron. Duální blokáda (např. kombinací inhibitoru ACE s antagonistou receptorů pro angiotenzin II) má být omezena na individuálně definované případy s pečlivým monitorováním renální funkce, hladin draslíku a krevního tlaku.

Estramustin

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

Kalium šetřící diuretika, doplňky draslíku nebo náhražky soli obsahující draslík

Ačkoli sérové hladiny kalia obvykle zůstávají v normálním rozmezí, u některých pacientů léčených perindoprilem se může vyskytnout hyperkalemie. Kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky draslíku nebo náhražky soli obsahující draslík mohou vést k významnému zvýšení hladiny kalia v séru (potenciálně letálnímu, zvláště ve spojení s poruchou funkce ledvin; přídavné hyperkalemičké účinky). Rovněž je třeba věnovat pozornost, pokud je perindopril podáván současně s jinými přípravky, které zvyšují hladinu draslíku v séru, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol), neboť je známo, že trimethoprim působí jako draslík šetřící diuretikum jako je amilorid. Proto se kombinace perindoprilu s výše uvedenými léky nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je současné použití přesto indikováno, je třeba je používat s opatrností s častým monitorováním hladin kalia v séru.

Použití spironolaktonu při srdečním selhání viz níže.

Lithium

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

Současné používání vyžaduje zvláštní opatrnost:

Antidiabetika (inzulíny, perorální antidiabetika)

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

Baklofen

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

Kalium-nešetřící diuretika

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

U arteriální hypertenze, kdy počáteční diuretická léčba může způsobit depleci solí/objemu, musí být buď léčba diuretikem přerušena před zahájením léčby inhibitory ACE, v takovém případě může být léčba draslík nešetřící diuretikum opět zahájena, nebo musí být léčba inhibitory ACE zahájena nízkými dávkami a postupně zvyšována.

U diuretiky léčeného městnavého srdečního selhání, léčba inhibitory ACE má být zahájena velmi nízkými dávkami, pouze po redukci dávky současně podávaného draslík-nešetřícího diuretika.

Ve všech případech musí být monitorovány renální funkce (hladiny kreatininu) během prvních několika týdnů léčby inhibitory ACE.

Kalium-šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton)

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

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

Před zahájením kombinace zkontrolujte, že není přítomna hyperkalemie a porucha funkce ledvin.

Pečlivé monitorování kalemie a kreatinemie je doporučeno na začátku léčby jednou týdně v prvním měsíci léčby a poté jednou za měsíc.

Cyklosporin

Při souběžném užívání inhibitorů ACE a cyklosporinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Heparin

Při souběžném užívání inhibitorů ACE a heparinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den

Při současném podávání inhibitorů ACE a nesteroidních protizánětlivých léků (např. kyseliny acetylsalicylové v protizánětlivém dávkovacím režimu, inhibitorů COX-2 a neselektivních NSAIDs) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Současné podávání inhibitorů ACE a NSAID může vést ke zvýšení rizika zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin a zvýšení hladiny draslíku v séru, především u pacientů s již existující sníženou funkcí ledvin. Kombinace má být podávána s opatrností, především u starších pacientů. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a má být zváženo monitorování renálních funkcí po zahájení současného podávání a pravidelně poté.

Přípravky zvyšující riziko angioedému

O inhibitory ACE (např. perindopril) je známo, že způsobují angioedém. Souběžné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) v důsledku snížené aktivity dipeptidyl peptidázy IV (DPP-IV) způsobené gliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

Současné používání vyžaduje určitou opatrnost

Antihypertenziva a vasodilatancia

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

Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika

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

Sympatomimetika

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinek inhibitorů ACE.

Zlato

U pacientů léčených injekčním zlatem (natrium-aurothiomalát) a současně inhibitorem ACE včetně perindoprilu byly vzácně zaznamenány nitritoidní reakce (se symptomy zahrnujícími zčervenání v obličeji, nauzeu, zvracení a hypotenzi).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

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

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

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

Kojení

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

Fertilita

Tento přípravek neměl žádný vliv na reprodukční schopnost nebo fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Perindopril nemá žádný přímý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, ale u některých pacientů může vzniknout individuální reakce způsobená poklesem krevního tlaku, zvláště na počátku léčby nebo v kombinaci s jinými antihypertenzivy. V důsledku toho může být snížena schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil perindoprilu je shodný s bezpečnostním profilem inhibitorů ACE.

Nejčastější nežádoucí účinky hlášené z klinických studií a pozorované u perindoprilu jsou: závrat, bolest hlavy, parestezie, vertigo, poruchy zraku, tinitus, hypotenze, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, průjem, dysgeuzie, dyspepsie, nauzea, zvracení, svědění, vyrážka, svalové křeče a astenie.

b. Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému		eosinofilie*		snížení hemoglobinu a hematokritu, trombocytopenie, leukopenie/neutropenie, a případy agranulocytózy nebo pancytopenie. U pacientů s vrozeným deficitem G-6PDH byly hlášeny velmi vzácné případy hemolytické anémie (viz bod 4.4)	
Endokrinní poruchy			syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)		
Poruchy metabolismu a výživy		hypoglykemie* (viz body 4.4 a 4.5), hyperkalemie, reverzibilní po vysazení léčby* (viz bod 4.4), hyponatremie*			
Psychiatrické poruchy		poruchy nálady nebo spánku, deprese			
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy, závratě, vertigo, parestézie	somnolence*, synkopa*		zmatenost	
Poruchy oka	poruchy vidění				
Poruchy ucha a labyrintu	tinnitus				
Srdeční poruchy		palpitace*, tachykardie*		arytmie, angina pectoris, infarkt	

				myokardu, pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	
Cévní poruchy	hypotenze a účinky související s hypotenzí	vaskulitida*	zčervenání	cévní mozková příhoda, pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4).	Raynaudův fenomén
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	kašel, dušnost	bronchospasmus		eosinofilní pneumonie, rhinitis	
Gastrointestinální poruchy	nauzea, zvracení, bolesti břicha, poruchy chuti, dyspepsie, průjem, zácpa	sucho v ústech		pankreatitida	
Poruchy jater a žlučových cest				hepatitida cytolytická nebo cholestatická (viz bod 4.4)	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	vyrážka, svědění	angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu, kopřivka (viz bod 4.4) hyperhidróza, fotosenzitivní reakce*, pemfigoid*	zhoršení psoriázy*	erythema multiforme	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	svalové křeče	artralgie*, myalgie*			
Poruchy ledvin a močových cest		porucha funkce ledvin	anurie/olig urie, akutní selhání ledvin		

Poruchy reprodukčního systému a prsu		erektilní dysfunkce			
Celkové poruchy	astenie	bolest na hrudi*, malátnost*, periferní edém*, pyrexie*			
Vyšetření		zvýšená hladina močoviny v krvi*, zvýšená hladina kreatininu v krvi*	zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšení hladin jaterních enzymů		
Poranění, otravy a procedurální komplikace		pád*			

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

Klinická hodnocení

V randomizační fázi studie EUROPA byly shromažďovány pouze údaje o závažných nežádoucích příhodách. Závažné nežádoucí příhody se vyskytly pouze u malého počtu pacientů: 16 (0,3 %) pacientů ze 6 122 pacientů léčených perindoprilem a 12 (0,2 %) pacientů ze 6 107 pacientů léčených placebem. Z pacientů léčených perindoprilem byla hypotenze pozorována u 6 pacientů, angioedém u 3 pacientů a náhlá srdeční zástava u 1 pacienta. Více pacientů léčených perindoprilem bylo vyřazeno z důvodu kašle, hypotenze nebo jiné nesnášenlivosti ve srovnání s pacienty léčenými placebem: 6,0 % (n = 366) u perindoprilu a 2,1 % (n = 129) u placeba.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

O předávkování u člověka jsou k dispozici jen omezené údaje.

Mezi *symptomy* související s předávkováním inhibitory ACE patří hypotenze, oběhový šok, elektrolytové poruchy, selhání ledvin, hyperventilace, tachykardie, palpitace, bradykardie, závratě, úzkost a kašel.

Doporučenou *léčbou* předávkování je intravenózní infuze 0,9% roztoku chloridu sodného (9 mg/ml). Při výskytu hypotenze je třeba pacienta umístit do protišokové polohy. Je-li k dispozici, lze zvážit léčbu infuzí angiotenzinu II a/nebo katecholaminy intravenózně. Perindopril a perindoprilát lze ze systémového oběhu odstranit hemodialýzou (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití, Hemodialyzovaní pacienti). U bradykardie neodpovídající na léčbu je indikována kardiostimulační léčba. Nepřetržitě je třeba sledovat životní funkce, hladiny elektrolytů a kreatininu v séru.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Perindopril je inhibitor 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 vasodilatační látky bradykininu na neúčinný heptapeptid.

Inhibice ACE vede ke snížení hladiny 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 se tento mechanismus podílí na účinku inhibitorů ACE na snížení krevního tlaku a že je částečně zodpovědný za jejich nežádoucí účinky (např. kašel).

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Hypertenze:

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

Perindopril snižuje periferní cévní odpor, což vede ke snížení krevního tlaku. Následkem toho se zvyšuje periferní průtok krve bez účinku na srdeční frekvenci.

Zpravidla dochází ke zvýšení průtoku krve ledvinami, přičemž rychlost glomerulární filtrace (GFR) obvykle zůstává nezměněna.

Maximálního antihypertenzního účinku je dosaženo za 4 až 6 hodin po podání jednorázové dávky a tento účinek přetrvává nejméně 24 hodin: účinek v čase minimální účinnosti představuje přibližně 87 až 100 % účinku v čase maximální účinnosti.

Ke snížení krevního tlaku dochází rychle. U respondentů je normalizace krevního tlaku dosaženo během měsíce a přetrvává bez výskytu tachyfylaxe.

Ukončení léčby nevede k rebound fenoménu.

Perindopril zmenšuje hypertrofii levé komory.

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

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

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 inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Pacienti se stabilní ischemickou chorobou srdeční:

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

Do studie bylo randomizováno 12 218 pacientů starších 18 let k léčbě 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 prodělalo infarkt myokardu a/nebo podstoupilo v minulosti koronární revaskularizaci. Většina pacientů užívala studovanou léčbu navíc ke standardní terapii včetně antiagregancií, hypolipidemik a betablokátorů.

Hlavním kritériem účinnosti byl složený parametr zahrnující kardiovaskulární mortalitu, nefatální infarkt myokardu a/nebo srdeční zástavu s úspěšnou resuscitací. Léčba perindoprilem v dávce 8 mg jednou denně vedla k významnému absolutnímu snížení primárního kritéria hodnocení o 1,9 % (snížení relativního rizika o 20 %, 95% interval spolehlivosti [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

U pacientů s anamnézou infarktu myokardu a/nebo revaskularizace bylo zjištěno absolutní snížení primárního kritéria hodnocení o 2,2 %, což odpovídá relativnímu snížení rizika o 22,4 % (95% interval spolehlivosti [12,0; 31,6] - $p < 0,001$) ve srovnání s placebem.

Pediatrické použití:

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

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

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

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

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

Bezpečnost odpovídala známému bezpečnostnímu profilu perindoprilu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorbce

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

Zhruba 20 % celkového množství absorbovaného perindoprilu se přemění na účinný metabolit perindoprilát. Kromě účinného perindoprilátu má perindopril pět dalších metabolitů, všechny jsou ale neúčinné. Plazmatický poločas perindoprilu je 1 hodina. Vrcholové plazmatické koncentrace perindoprilátu je dosaženo za 3 až 4 hodiny.

Požítí potravy snižuje přeměnu perindoprilu na perindoprilát, a tedy biologickou dostupnost. Proto se má Perinalon užívat perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem.

Distribuce

Distribuční objem je u nenavázaného perindoprilátu přibližně 0,2 l/kg. Vazba na proteiny je malá (vazba perindoprilátu na angiotenzin konvertující enzym je méně než 30 %), ale závisí na koncentraci.

Eliminace

Perindoprilát se vylučuje močí a polčas nenavázané frakce je přibližně 3 až 5 hodin.

Disociace perindoprilátu navázaného na angiotenzin konvertující enzym vede k „efektivnímu“ eliminačnímu poločasu 25 hodin, vyústujícího po 4 dnech v ustálený stav.

Kumulace perindoprilu po jeho opakovaném podání nebyla pozorována.

Zvláštní skupiny pacientů

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

Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min.

U pacientů s cirhózou je kinetika perindoprilu změněna: hepatální clearance původní molekuly je o polovinu snížena. Množství vytvořeného perindoprilátu však není sníženo, proto není nutná úprava dávkování (viz také body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích chronické perorální toxicity (na potkanech a opicích) jsou cílovým orgánem ledviny, s reverzibilním poškozením.

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

Reprodukční toxikologické studie (na potkanech, myších, králících a opicích) neprokázaly žádné známky embryotoxicity nebo teratogenity. U inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu jako lékové 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 perinatální a postnatální mortality.

Fertilita nebyla narušena ani u samců, ani u samic potkanů.

V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyla pozorována kancerogenita.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza

Silicifikovaná mikrokrytalická celulóza

Draselná sůl polakrilinu

Oxid křemičitý

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Hydroxypropylbetadex (obsahuje cyklodextrin)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety jsou baleny v Al/Al blistrech vložených do papírové krabičky.
Velikosti balení: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 112, 120, 500 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

58/336/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 4. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 17. 6. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 12. 2021