

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva 4 mg/1,25 mg/5 mg tablety  
Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva 4 mg/1,25 mg/10 mg tablety  
Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva 8 mg/2,5 mg/5 mg tablety  
Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva 8 mg/2,5 mg/10 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva 4 mg/1,25 mg/5 mg tablety  
Jedna tableta obsahuje 4 mg perindopril-erbuminu (odpovídající 3,338 mg perindoprilu), 1,25 mg indapamidu a 5 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilát).

Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva 4 mg/1,25 mg/10 mg tablety  
Jedna tableta obsahuje 4 mg perindopril-erbuminu (odpovídající 3,338 mg perindoprilu), 1,25 mg indapamidu a 10 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilát).

Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva 8 mg/2,5 mg/5 mg tablety  
Jedna tableta obsahuje 8 mg perindopril-erbuminu (odpovídající 6,676 mg perindoprilu), 2,5 mg indapamidu a 5 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilát).

Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva 8 mg/2,5 mg/10 mg tablety  
Jedna tableta obsahuje 8 mg perindopril-erbuminu (odpovídající 6,676 mg perindoprilu), 2,5 mg indapamidu a 10 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilát).

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva 4 mg/1,25 mg/5 mg tablety: Tmavě růžové mramorované kulaté tablety o průměru 7 mm s vyraženým označením „4 1.25 5“ na jedné straně.

Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva 4 mg/1,25 mg/10 mg tablety: Světle růžové kulaté tablety o průměru 9,4 mm s vyraženým označením „4 1.25 10“ na jedné straně.

Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva 8 mg/2,5 mg/5 mg tablety: Růžové mramorované kulaté tablety o průměru 9,4 mm s vyraženým označením „8 2.5 5“ na jedné straně.

Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva 8 mg/2,5 mg/10 mg tablety: Tmavě růžové mramorované kulaté tablety o průměru 9,4 mm s vyraženým označením „8 2.5 10“ na jedné straně.

## 4 KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva je indikován jako substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze u dospělých pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindopril/indapamid a amlodipinem, podávanými současně v téže dávce.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Pacienti mají užívat sílu odpovídající jejich předchozí léčbě.

Obvyklá dávka přípravku Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva je jedna tableta denně v jedné dávce.

#### *Starší pacienti (viz bod 4.4)*

Eliminace perindoprilátu je u starších pacientů snížena (viz bod 5.2).

Léčba má být zahájena po zvážení odpovědi krevního tlaku a renálních funkcí.

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

##### V souvislosti s kombinací perindopril/indapamid

U těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) je léčba kontraindikována.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–60 ml/min) je přípravek Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva kontraindikován v dávkách 8 mg/2,5 mg/5 mg a 8 mg/2,5 mg/10 mg (viz bod 4.3).

U pacientů s clearance kreatininu větší nebo rovnou 60 ml/min není vyžadována úprava dávkování. Obvyklý lékařský postup bude zahrnovat časté sledování hladin kreatininu a draslíku.

##### V souvislosti s amlodipinem

Změny koncentrací amlodipinu v krevní plazmě nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin, proto je doporučeno normální dávkování. Amlodipin není dialyzovatelný (viz bod 5.2).

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

U těžké poruchy funkce jater je léčba kontraindikována. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater má být přípravek Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva podáván s opatrností, dávkovací režim pro amlodipin totiž nebyl u těchto pacientů stanoven.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Děti a dospívající nemají přípravek Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva užívat.

#### Způsob podání

Tableta se nejlépe užívá ráno a před jídlem.

### 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, na kterékoli jiné sulfonamidy, na deriváty dihydropyridinů, na kterýkoli jiný inhibitor ACE nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Anamnéza angioedému (Quinckeho edém) souvisejícího s předchozí léčbou inhibitory ACE (viz bod 4.4).
- Souběžné užívání s kombinací sakubitril/valsartan. Přípravek Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce kombinace sakubitril/valsartan (viz body 4.4 a 4.5).
- Hereditární/idiopatický angioedém.

- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Souběžné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s onemocněním diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min /1,73 m<sup>2</sup>) (viz body 4.5 a 5.1.).
- Pacienti s mimotělní léčbou vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitými povrchy (viz bod 4.5).
- Pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod 4.4).
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).
- Středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) pro dávky přípravku Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva obsahující 8 mg/2,5 mg kombinace perindopril/indapamid (tj. Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva 8 mg/2,5 mg/5 mg a 8 mg/2,5 mg/10 mg).
- Hepatální encefalopatie.
- Těžká porucha funkce jater.
- Hypokalemie.
- Kombinace s přípravky bez antiarytmického účinku, které způsobují torsade de pointes (viz bod 4.5).
- Dialyzovaní pacienti.
- Pacienti s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním.
- Těžká hypotenze.
- Šok (včetně kardiogenního šoku).
- Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň aortální stenózy).
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všechna upozornění týkající se jednotlivých složek, která jsou uvedena níže, se mají vztahovat i na fixní kombinaci přípravku Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva.

##### Upozornění

##### *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 absolutně 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.

##### *Lithium*

Kombinace lithia s kombinací perindopril a indapamid se obvykle nedoporučuje (viz bod 4.5).

##### *Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie*

Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly hlášeny u pacientů užívajících inhibitory ACE. U pacientů s normální renální funkcí a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. Perindopril se má užívat s mimořádnou opatrností u pacientů se systémovým onemocněním pojiva (*collagen vascular disease*), u osob léčených imunosupresivou, alopurinolem nebo prokainamidem nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při již existující poruše funkce ledvin. U některých z těchto pacientů se vyvinuly závažné infekce, které v malém množství případů nereagovaly na intenzivní terapii antibiotiky. Pokud je perindopril podáván takovému pacientům, doporučuje se periodické sledování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni o nutnosti hlásit jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečka) (viz body 4.5 a 4.8).

### *Renovaskulární hypertenze*

Pokud je pacient s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčen inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renální insuficience (viz bod 4.3). Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu, a to i u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie.

### *Hypersenzitivita/angioedém*

Angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, hlasivkové štěrbině a/nebo hrtanu byl vzácně hlášen u pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu (viz bod 4.8). Může nastat kdykoli během léčby. V takových případech je třeba podávání perindoprilu ihned přerušit a zahájit příslušné monitorování do úplného odeznění příznaků před propuštěním pacienta. V případech, ve kterých se otok omezil na obličej a rty, tento stav obecně ustoupil bez léčby, i když antihistaminika pomohla zmírnit příznaky. Angioedém související s otokem hrtanu může být fatální. Pokud je pravděpodobnost, že postižení jazyka, hlasivkové štěrbině nebo hrtanu způsobí obstrukci dýchacích cest, je třeba okamžité zahájení odpovídající léčby, která má zahrnovat subkutánní podání roztoku epinefrinu 1:1000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/nebo opatření k zachování průchodnosti dýchacích cest.

U pacientů černošské rasy, kteří užívali inhibitory ACE, byla v porovnání s jinou než černošskou rasou hlášena vyšší incidence angioedému.

Pacienti s anamnézou angioedému bez souvislosti s léčbou inhibitory ACE mohou mít při podávání některého inhibitoru ACE zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.3).

Při současném užívání s jinými léky, které mohou způsobovat angioedém, je možné zvýšené riziko angioedému (viz body 4.3 a 4.5).

Souběžné užívání inhibitorů ACE a kombinace sakubitril/valsartan je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému. Léčba kombinací sakubitril/valsartan nesmí být zahájena dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Léčba perindoprilem nesmí být zahájena dříve než 36 hodin po poslední dávce kombinace sakubitril/valsartan (viz body 4.3 a 4.5).

Souběžné užívání inhibitorů ACE s racekadotriem, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem 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 inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, inhibitorů mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinu.

U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně hlášen intestinální angioedém. U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha (s nauzeou či zvracením nebo bez nich); v některých případech nedošlo k prvotnímu angioedému obličeje a hladiny C-1 esterázy byly normální. Angioedém byl prokázán diagnostickými postupy včetně CT, ultrazvuku břicha nebo při chirurgickém zákroku a symptomy ustoupily po vysazení inhibitoru ACE. Intestinální angioedém má být zahrnut do diferenciální diagnostiky u pacientů užívajících inhibitory ACE a vykazujících bolest břicha.

### *Anafylaktoidní reakce během desenzibilace*

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

#### *Anafylaktoidní reakce během aferézy LDL*

Pacienti užívající inhibitory ACE během aferézy lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) dextran-sulfátem prodělali vzácně život ohrožující anafylaktoidní reakce. Těmto reakcím se předešlo dočasným vysazením terapie inhibitory ACE před každou aferézou.

#### *Hemodialyzovaní pacienti*

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

#### *Primární hyperaldosteronismus*

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící prostřednictvím inhibice systému renin-angiotenzin (RAS). Proto se užívání přípravku Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva u těchto pacientů nedoporučuje.

#### *Těhotenství*

Léčba inhibitory ACE nesmí být zahájena během těhotenství. Není-li pokračování léčby inhibitory ACE považováno za nezbytné, má se u pacientek plánujících těhotenství změnit léčba na alternativní antihypertenzivní léčbu, která má zajištěný bezpečnostní profil pro užívání v těhotenství. Pokud je diagnostikováno těhotenství, léčba inhibitory ACE musí být okamžitě ukončena a musí být zahájena vhodná alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6), je-li to potřeba.

#### *Hepatální encefalopatie*

V případě poruchy funkce jater mohou thiazidová a thiazidům podobná diuretika způsobit zejména v případě nerovnováhy elektrolytů, hepatální encefalopatii, která se může rozvinout v hepatální kóma. Pokud se objeví, je třeba podávání diuretik okamžitě přerušit.

#### *Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s 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 obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejším 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.

#### *Fotosenzitivita*

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

#### *Sportovci*

Sportovci musí vzít v úvahu, že tento přípravek obsahuje léčivou látku, která může způsobit pozitivní reakci v dopingových testech.

#### Opatření pro použití

##### *Renální funkce*

- Léčba kombinací perindopril/indapamid je kontraindikována v případech těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).  
U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod < 60 ml/min) je léčba přípravkem Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva, obsahujícím

dávky 8 mg/2,5 mg kombinace perindopril/indapamid, kontraindikována (tj. Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva 8 mg/2,5 mg/5 mg a 8 mg/2,5 mg/10 mg).

- U některých pacientů s hypertenzí bez zjevné preexistující renální léze, u kterých krevní testy prokázaly funkční renální nedostatečnost, má být léčba zastavena a je možné ji obnovit v nižší dávce nebo jen s jednou složkou.

U těchto pacientů má obvyklé lékařské sledování zahrnovat časté monitorování draslíku a kreatininu, a to po dvou týdnech léčby, a dále každé dva měsíce během období stabilní léčby. Renální selhání bylo zaznamenáno zejména u pacientů se závažným srdečním selháním nebo existujícím renálním selháním včetně stenózy renální arterie.

- Lék není obvykle doporučován v případě bilaterální stenózy renální arterie nebo u jedné funkční ledviny.
- Thiazidová a thiazidům podobná diuretika jsou plně účinná, pouze pokud jsou renální funkce normální nebo jen mírně snížené (plazmatické hladiny kreatininu u dospělých pacientů nižší než přibližně 25 mg/l, tj. 220 μmol/l).

U starších pacientů musí být hladina kreatininu upravena vzhledem k věku, tělesné hmotnosti a pohlaví, podle Cockcroftova vzorce:

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

s tím že: věk je vyjádřen v letech

tělesná hmotnost v kg

plazmatická hladina kreatininu v μmol/l

Tento vzorec je vhodný pro starší muže a pro ženy musí být upraven vynásobením výsledku 0,85.

- Hypovolémie, která je důsledkem ztráty vody a sodíku vyvolané diuretikem na počátku léčby, je příčinou snížení glomerulární filtrace. To může vést ke zvýšení hladiny urey a kreatininu v krvi. Tato přechodná renální nedostatečnost nemá u pacientů s normálními renálními funkcemi žádné nežádoucí následky, ale může zhoršit stávající poruchu funkce ledvin.
- Amlodipin může být u pacientů s poruchou funkce ledvin použit v normálních dávkách. Změny plazmatických koncentrací amlodipinu neodpovídají stupni poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

#### *Hypotenze a deplece vody a sodíku*

- U pacientů léčených kombinací perindopril/indapamid existuje riziko náhlé hypotenze v přítomnosti preexistující 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 se má provádět 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.
- K významné stimulaci systému renin-angiotenzin-aldosteron dochází v případě perindoprilu zvláště během výrazné deplece vody a elektrolytů (striktní bezsodíkový režim 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 ACE 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, i když vzácně, mohou mít tyto obtíže akutní nástup a doba nástupu obtíží bývá proměnlivá. V takových případech má být léčba následně zahájena v nižší dávce a dávka progresivně zvyšována.
- Hladiny sodíku se musí testovat před zahájením léčby indapamidem a potom v pravidelných intervalech. Snížení hladin sodíku může být zpočátku asymptomatické, a proto je nezbytné

pravidelné testování. U starších pacientů a nemocných s cirhózou jater má být testování ještě častější (viz body 4.8 a 4.9). Jakákoli diuretická léčba může způsobit hyponatremii, někdy se závažnými následky. Hyponatremie s hypovolémií 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*

- Kombinace indapamidu s perindoprilem nebrání vzniku hypokalemie, zvláště u pacientů s diabetem nebo u pacientů s renálním selháním. Obdobně jako u všech antihypertenziv v kombinaci s diuretikem, je zapotřebí pravidelně sledovat plazmatické hladiny draslíku.
- Inhibitory ACE mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo u pacientů užívajících doplňky stravy obsahující kalium (včetně náhražek soli), kalium šetřící diuretika, trimethoprim nebo kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu se ale hyperkalemie může objevit. U pacientů užívajících inhibitory ACE mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány s opatrností a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).
- U některých pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu byly pozorovány vzestupy sérových koncentrací draslíku. Rizikovými faktory pro rozvoj hyperkalemie jsou renální insuficience, zhoršené renální funkce, věk (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené stavy, zejména dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidóza a současné užívání kalium šetřících diuretik (např. spironolaktonu, eplerenonu, triamterenu nebo amiloridu), draslíkových doplňků nebo náhrad soli s obsahem draslíku; nebo užívání jiných léčivých přípravků, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku (např. heparin, kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), jiné inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, kyselina acetylsalicylová v dávkách  $\geq 3$  g/den, inhibitory COX-2 a neselektivní NSAID, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim). Užívání draslíkových doplňků, kalium šetřících diuretik nebo náhrad soli s obsahem draslíku, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k významnému vzestupu draslíku v krevním séru. Hyperkalemie může způsobit závažné a někdy fatální arytmie. Pokud se současné užívání kterékoliv z výše uvedených látek považuje za nutné, má být podávána s opatrností a za pravidelného monitorování sérového draslíku (viz bod 4.5).
- Deplece draslíku s hypokalemií je hlavním rizikem thiazidových a thiazidům podobných diuretik.
- Hypokalemie zjištěná v souvislosti s nízkou koncentrací hořčíku v séru může být na léčbu nedpovídající, pokud není korigován sérový hořčík.
- Hypokalemie může způsobit svalové poruchy. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy, zejména v souvislosti s těžkou hypokalemií.
- Riziku rozvoje nízkých hladin draslíku (< 3,4 mmol/l) je nutno zabránit u vysoce rizikových populací, jako jsou starší a/nebo podvyživené osoby, bez ohledu na to, zda užívají nebo neužívají současně více léků, pacienti s cirhózou s edémem a ascitem, pacienti s ischemickou chorobou srdeční a pacienti se srdečním selháním.
- V těchto případech hypokalemie zvyšuje kardiotoxicitu srdečních glykosidů a riziko poruch srdečního rytmu.
- Pacienti s dlouhým intervalem QT jsou též riziková, bez ohledu na to, jestli je jeho původ vrozený nebo iatrogenní. Hypokalemie, stejně jako bradykardie, působí jako faktor, který napomáhá rozvoji závažných poruch rytmu, zvláště torsade de pointes, které mohou být fatální.
- U všech uvedených případů je nutné časté sledování plazmatických 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 thiazidům 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 takových případech je nutno až do vyšetření funkce příštítných tělísek léčbu přerušit.

### *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).

### *Kyselina močová*

Pacienti se zvýšenými hladinami kyseliny močové, kteří jsou léčeni indapamidem, mohou vykazovat zvýšenou tendenci k záchvatům dny.

### *Renovaskulární hypertenze*

Léčbou renovaskulární hypertenze je revaskularizace. Nicméně, inhibitory ACE mohou být prospěšné u pacientů s přítomnou renovaskulární hypertenzí, kteří čekají na korektivní chirurgický zákrok nebo když takový chirurgický zákrok není možný.

Jestliže je přípravek Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva předepsán pacientům se známou nebo suspektní stenózou renální arterie, léčba má být zahájena v nemocnici nízkou dávkou a mají být monitorovány renální funkce a hladiny draslíku, protože u některých pacientů se rozvinula funkční renální nedostatečnost, která byla reverzibilní po ukončení léčby.

### *Ateroskleróza*

Riziko hypotenze existuje u všech pacientů, ale zvláštní péči je třeba věnovat pacientům s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulární insuficiencí, a léčbu perindoprilem zahájit v nízkých dávkách.

### *Porucha funkce jater*

- Vzácně byly inhibitory ACE spojovány se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou a progreduje ve fulminantní jaterní nekrózu a (někdy) v úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu není znám. Pacienti užívající inhibitory ACE, u kterých se projeví žloutenka nebo zřetelná elevace jaterních enzymů, mají přestat užívat inhibitor ACE a mají být přiměřeně léčebně sledováni (viz bod 4.8).
- Poločas amlodipinu je prodloužen a hodnoty AUC jsou u pacientů s poruchou funkce jater zvýšeny; dávkovací schéma u těchto pacientů nebylo stanoveno. V těchto případech je třeba dávku amlodipinu zahajovat na dolní hranici dávkovacího rozmezí a zahajovat i zvyšovat dávku s opatrností. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je potřebné pomalu titrovat dávku a pacienta pečlivě monitorovat.

### *Srdeční selhání/závažná srdeční nedostatečnost*

- Pacienti se srdečním selháním mají být léčeni se zvýšenou opatrností. V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů se závažným srdečním selháním (třídy NYHA III a IV) byla incidence plicního edému vyšší ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině léčené placebem (viz bod 5.1). Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu mají být užívány s opatrností u pacientů s městnavým srdečním selháním, protože mohou zvyšovat riziko budoucích kardiiovaskulárních příhod a mortality.
- U pacientů se závažnou srdeční nedostatečností (stupeň IV) má být léčba perindoprilem zahájena nižší počáteční dávkou pod lékařským dohledem. Léčba beta-blokátory u hypertenzních pacientů se srdeční nedostatečností nesmí být ukončena: inhibitor ACE má být přidán k beta-blokátoru.

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

Inhibitory ACE mají být podávány u pacientů s obstrukcí výtokového traktu levé komory s opatrností.

### *Hypertenzní krize*

Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla stanovena.

### *Pacienti s diabetes mellitus*

U pacientů s inzulin-dependentním diabetes mellitus (spontánní sklon ke zvýšeným hladinám draslíku) má být léčba zahájena pod lékařským dohledem se sníženou zahajovací dávkou.

U diabetiků léčených dříve perorálními antidiabetiky nebo inzulinem musí být hladiny glykemie pečlivě monitorovány, zejména během prvního měsíce léčby inhibitory ACE (viz bod 4.5) nebo během léčby indapamidem, zejména pokud jsou nízké hladiny draslíku.

### *Etnické rozdíly*

Stejně jako u jiných inhibitorů ACE, může být i perindopril méně účinný při snižování krevního tlaku u osob černošského původu než u jiných etnik, pravděpodobně vzhledem k vyšší prevalenci stavů s nízkou hladinou reninu u populace hypertoniků černošského původu.

### *Operace/anestezie*

Inhibitory ACE mohou způsobovat hypotenzi v případě anestezie, zejména když má podávané anestetikum hypotenzní potenciál.

Proto se, pokud je to možné, doporučuje léčbu inhibitory ACE s dlouhodobým účinkem, jako je perindopril, vysadit jeden den před chirurgickým zákrokem.

### *Kašel*

Při užívání inhibitorů ACE byl hlášen suchý kašel. Tento kašel je přetrvávající a ustupuje po přerušení léčby. V případě tohoto symptomu je třeba uvažovat o iatrogení etiologii.

Pokud je přesto upřednostňováno předepsání inhibitoru ACE, je možné zvážit pokračování léčby.

### *Starší pacienti*

Před zahájením léčby perindoprilem je třeba vyšetřit renální funkce a hladiny draslíku. Zahajovací dávka je následně upravena podle odpovědi krevního tlaku, zejména v případech poklesu objemu tekutin a elektrolytů, aby se vyhnulo náhlému nástupu hypotenze.

U starších pacientů má být dávka amlodipinu zvyšována s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

### *Pediatriká populace*

Účinnost a snášenlivost přípravku Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva u dětí a dospívajících nebyla stanovena.

### *Upozornění na pomocné látky*

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

### Léky vyvolávající hyperkalemii

Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, soli draslíku, kalium šetřící diuretika, inhibitory ACE, blokátory receptorů pro angiotenzin-II, NSAID, hepariny, imunosupresiva, jako je cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim. Kombinace těchto léků zvyšuje riziko hyperkalemie.

Současné užívání je kontraindikováno (viz bod 4.3)

<b>Léčivá látka</b>	<b>Interakce s</b>	<b>Popis interakce</b>
perindopril	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.
	sakubitril/valsartan	Současné užití inhibitorů ACE s kombinací sakubitril/valsartan je kvůli zvýšenému riziku angioedému kontraindikováno (viz bod 4.3 a 4.4).
	mimotělní léčba	Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitými povrchy 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.

Současné užívání se nedoporučuje

<b>Léčivá látka</b>	<b>Interakce s</b>	<b>Popis interakce</b>
perindopril	aliskiren	U jiných pacientů než diabetiků nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršují se renální funkce, zvyšuje se riziko kardiovaskulární morbidity a mortality (viz bod 4.4).
	současná léčba inhibitorem ACE a blokátorem receptoru pro angiotenzin	Z literatury bylo hlášeno, že u pacientů s aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo s diabetem s poškozením cílových orgánů, je současná léčba inhibitorem ACE a blokátorem receptoru pro angiotenzin spojována s vyšší frekvencí hypotenze, synkopy, hyperkalemie a zhoršením renálních funkcí (zahrnující akutní renální selhání) ve srovnání s užitím samotného blokátoru systému renin-angiotenzin-aldosteron. Duální blokáda (např. kombinací inhibitoru ACE s antagonistou receptoru pro angiotenzin II) má být omezena na individuální definované případy s pečlivým monitorováním renálních funkcí, hladin draslíku a krevního tlaku (viz bod 4.4).
	estramustin	Riziko zvýšených nežádoucích účinků jako je angioneurotický edém (angioedém).
	kalium šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid), doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium	Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě perindoprilem objevit hyperkalemie, zvláště ve spojení s poruchou funkce ledvin (aditivní účinky hyperkalemie). Kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. 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. Použití spironolaktonu u srdečního selhání, viz „Současná léčba, která vyžaduje zvláštní opatrnost“.

perindopril/ indapamid	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 pokud je taková kombinace nezbytná, je nutné pečlivé monitorování hladin lithia (viz bod 4.4).
amlodipin	dantrolen (infuze)	U zvířat byla po podání verapamilu a dantrolenu i.v. pozorována letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Vzhledem k riziku hyperkalemie se nedoporučuje současné podávání blokátorů kalciových kanálů, jako je amlodipin, u pacientů náchylných k maligní hypertermii a při léčbě maligní hypertermie.

#### Současné užívání, které vyžaduje opatrnost

<b>Léčivá látka</b>	<b>Interakce s</b>	<b>Popis interakce</b>
perindopril	antidiabetika (inzulin, perorální antidiabetika)	Epidemiologické studie naznačily, že současné podávání inhibitorů ACE a antidiabetik (inzulin, perorální antidiabetika) může vyvolat zvýšení účinku na snížení krevní glukózy s rizikem hypoglykemie. Tento účinek se zdá být pravděpodobnější během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin.
	kalium nešetřící diuretika	U pacientů užívajících diuretika, zvláště u pacientů s deplecí objemu a/nebo solí, může dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku po zahájení léčby inhibitorem ACE. Možnost hypotenzního účinku může být snížena vysazením diuretika, zvýšením objemu nebo užitím solí před zahájením léčby nízkými a postupně vzrůstajícími dávkami perindoprilu. <i>U arteriální hypertenze, kdy počáteční diuretická léčba může způsobit depleci soli/objemu, musí být buď léčba diuretikem přerušena před zahájením léčby inhibitorem ACE, v takovém případě může být léčba kalium nešetřícím diuretikem opět zahájena nebo musí být léčba inhibitorem ACE zahájena nízkými dávkami a postupně zvyšována.</i> <i>U diuretiky léčeného městnavého srdečního selhání má být léčba inhibitorem ACE zahájena velmi nízkými dávkami, pouze po redukci dávky současně podávaného kalium nešetřícího diuretika.</i> Ve všech případech musí být monitorovány renální funkce (hladiny kreatininu) během prvních několika týdnů léčby inhibitorem 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: V 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 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.

	racekadotril, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus)	Souběžné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem a inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).
	trimethoprim, kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamet hoxazol)	Při podávání perindoprilu společně s dalšími látkami, které zvyšují sérové kalium, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid (viz bod 4.4).
	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.
indapamid	léky vyvolávající torsade de pointes	Vzhledem k riziku hypokalemie má být indapamid užíván s opatrností ve spojení s léčivými přípravky, které vyvolávají <i>torsade de pointes</i> , jako jsou: antiarytmika třídy IA (chinidin, hydrochinidin, disopyramid); antiarytmika třídy III (amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretylium, sotalol); některá neuroleptika (chlorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, thioridazin, trifluoperazin); benzamidy (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid); butyrofenony (droperidol, haloperidol); jiná neuroleptika (pimozid); ostatní látky jako je bepridil, cisaprid, difemanilium, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, moxifloxacin, pentamidin, sparfloxacin, vinkamin i.v., metadon, astemizol, terfenadin. Prevence nízkých hladin draslíku a v případě potřeby korekce: monitorování QT intervalu.
	léky snižující hladiny draslíku	Amfotericin B (i.v.), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimulační laxativa: Zvýšené riziko nízkých hladin draslíku (aditivní účinek). Sledování hladin draslíku a korekce v případě potřeby; zvláštní opatrnosti je zapotřebí v případech léčby srdečními glykosidy. Mají se používat nestimulační laxativa.
	digitalisové přípravky	Hypokalemie a/nebo hypomagnezemie zvyšuje toxické účinky digitalisu. V těchto případech je doporučeno sledování plazmatické hladiny draslíku, hořčíku a EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu.
	alopurinol	Současná léčba s indapamidem může zvýšit výskyt hypersenzitivních reakcí na alopurinol.
perindopril /indapamid	baklofen	Zvýšený antihypertenzní účinek. Sledujte krevní tlak a v případě potřeby upravte dávku antihypertenziva.
	nesteroidní antiflogistika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové v dávce $\geq 3$ g/den)	Pokud jsou inhibitory ACE podávány současně s nesteroidními antiflogistiky (tj. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, inhibitory COX-2 a neselektivní NSAID) může se projevit zeslabení antihypertenzního účinku. Současné podávání inhibitorů ACE a NSAID může způsobovat zvýšené riziko zhoršení renálních funkcí včetně možného akutního renálního selhání a zvýšení hladiny draslíku v krevním séru, zejména u pacientů, u kterých již byla renální funkce zhoršená. Tato kombinace se má podávat s opatrností, zejména u starších osob. Pacienti mají být

		adekvátně hydratováni a je třeba pravidelně monitorovat renální funkce při zahajování léčby a pravidelně v průběhu léčby.
amlodipin	inhibitory CYP3A4	Současné užívání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) mohou vyvolat signifikantní zvýšení expozice amlodipinu, což vede k zvýšenému riziku hypotenze. Klinický projev těchto farmakokinetických změn může být výraznější u starších osob. Proto může být zapotřebí klinické monitorování a úprava dávky.
	takrolimus	Při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při současném podávání amlodipinu třeba monitorovat hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávkování takrolimu.
	inhibitory mTOR (mechanistic target of rapamycin)	Inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabým inhibitorem CYP3A. Při souběžném použití inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorům mTOR.

#### Současné užívání, které vyžaduje opatrnost

<b>Léčivá látka</b>	<b>Interakce s</b>	<b>Popis interakce</b>
perindopril	antihypertenziva a vazodilatancia	Současné užívání těchto látek může zvýšit hypotenzivní účinek perindoprilu. Současné užití s nitroglycerinem a dalšími nitráty nebo jinými vazodilatancii může dále snížit krevní tlak.
	alopurinol, cytostatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid	Současné podávání s inhibitory ACE může vést ke zvýšení rizika leukopenie (viz bod 4.4).
	anestetika	Inhibitory ACE mohou zesílit hypotenzivní působení některých anestetik (viz bod 4.4).
	gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin)	Zvýšené riziko angioedému u pacientů léčených současně i inhibitorem ACE kvůli gliptinem snížené aktivitě dipeptidylpeptidázy IV (DPP-IV).
	sympatomimetika	Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzivní účinky inhibitorů ACE.
	zlato	Nitritoidní reakce (se symptomy jako zčervenání v obličeji, nauzea, zvracení a hypotenze) byly vzácně zaznamenány u pacientů léčených injekcemi zlata (natrium-aurothiomalát) a současně inhibitorem ACE včetně perindoprilu.
indapamid	kalium šetřící diuretika (amilorid,	I když jsou racionální kombinace u některých pacientů užitečné, hypokalemie nebo hyperkalemie se mohou i tak vyskytnout (zejména u pacientů s renálním selháním nebo

spironolakton, triamteren)	diabetem). Plazmatické hladiny draslíku a EKG mají být monitorovány, a v případě potřeby překontrolovány.	
metformin	Zvýšené riziko laktátové acidózy po podání metforminu, navozené možnou poruchou funkce ledvin v souvislosti s podáváním diuretik, zvláště klíčkových diuretik. Nepoužívejte 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 riziko akutního renálního selhání, zvláště pokud se použijí vysoké dávky jodovaných kontrastních látek. Před podáním jodované látky je nutná rehydratace.	
vápník (soli)	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 antihypertenzivního účinku (retence solí a vody vyvolaná kortikosteroidy).	
perindopril/ indapamid	antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika	Zvýšení antihypertenzivního účinku a rizika ortostatické hypotenze (aditivní účinek).
amlodipin	induktory CYP3A4	Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky. Užívání amlodipinu s grapefruitem či grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může vést k vyšší biologické dostupnosti amlodipinu působící větší pokles krevního tlaku.
jiná antihypertenziva		Účinky amlodipinu na snížení krevního tlaku mohou zesílit účinky na snížení krevního tlaku jiných léčivých přípravků s antihypertenzními vlastnostmi.
cyklosporin		Nebyly provedeny žádné studie interakcí s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo jiných populací vyjma pacientů po transplantaci ledvin, u nichž bylo pozorováno variabilní zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (v průměru 0–40 %). Je třeba uvážit sledování hladin cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin léčených amlodipinem a podle potřeby snížit dávku cyklosporinu.
simvastatin		Společné podání násobných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77% nárůstu v expozici simvastatinu ve srovnání se simvastatinem podávaným samostatně. Omezte dávku simvastatinu na 20 mg denně u pacientů užívajících amlodipin.
atorvastatin, digoxin, warfarin		V klinických studiích interakcí neovlivnil amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu ani warfarinu.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství.

Přípravek Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva se nedoporučuje během kojení. Při rozhodnutí o tom, zda nepokračovat v kojení nebo v léčbě přípravkem Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva má být zvážena důležitost terapie pro matku.

### Těhotenství

#### *V souvislosti s perindoprilem*

Užívání inhibitorů ACE se nedoporučuje v prvním trimestru těhotenství (viz bod 4.4). Užívání inhibitorů ACE je kontraindikováno ve druhém a třetím trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické údaje ohledně rizika teratogenity po expozici inhibitorům ACE v prvním trimestru těhotenství nejsou průkazné; avšak malé zvýšení rizika nelze vyloučit. Pokud není pokračující léčba inhibitory ACE nezbytná, mají být pacientky plánující těhotenství převedeny na alternativní způsoby antihypertenzní léčby, které mají ověřený bezpečnostní profil pro použití v těhotenství.

Když je diagnostikováno těhotenství, musí být léčba inhibitory ACE ihned ukončena, a je-li to vhodné, má se zavést alternativní léčba.

Expozice léčbě inhibitory ACE během druhého a třetího trimestru vyvolává u lidí fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, retardaci osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalemii). (Viz bod 5.3).

Pokud by expozice inhibitoru ACE nastala od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření funkce ledvin a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství inhibitory ACE, mají být pečlivě sledovány pro možnou hypotenzi (viz také body 4.3 a 4.4).

#### *V souvislosti s indapamidem*

Neexistuje žádné nebo jen omezené množství údajů (méně než 300 těhotenských výstupů) o použití indapamidu u těhotných žen. Dlouhodobé vystavení působení thiazidů během třetího trimestru těhotenství může snížit objem plazmy u matky a uteroplacentální krevní perfúzi, což může vyvolat fetoplacentální ischemii a retardaci růstu.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření je vhodné zabránit užívání indapamidu během těhotenství.

#### *V souvislosti s amlodipinem*

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena.

Ve studiích na zvířatech byla při vysokých dávkách pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

Proto se jeho použití v těhotenství doporučuje pouze tehdy, pokud neexistuje jiná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě vede k většímu riziku pro matku a plod.

### Kojení

Přípravek Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva se nedoporučuje během kojení.

Účinek kombinace perindopril+indapamid+amlodipin na kojence není znám.

#### *V souvislosti s perindoprilem*

Omezené údaje ukazují nízké hladiny perindoprilu a jeho aktivního metabolitu v mateřském mléce, proto se neočekává významný klinický účinek na kojene dítěti.

#### *V souvislosti s indapamidem*

Nejsou k dispozici žádné údaje o množství indapamidu v mateřském mléce. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Indapamid je úzce příbuzný s thiazidovými diuretiky, která jsou během kojení spojena se snížením nebo dokonce potlačením laktace. Dávky thiazidových diuretik používaných k potlačení laktace jsou

mnohem vyšší než terapeutické dávky těchto diuretik u esenciální hypertenze. Při typických antihypertenzních dávkách nebyly hlášeny žádné případy suprese laktace. Indapamid se nedoporučuje během kojení.

#### *V souvislosti s amlodipinem*

Amlodipin je vylučován do lidského mateřského mléka. Množství maternální dávky, které přechází do kojence, se odhaduje s mezikvartilovým rozpětím 3-7 % (max. 15 %). Další studie zjistily nižší relativní dávku pro kojence nebo nedetekovatelné hladiny amlodipinu v mateřském mléce. Omezené údaje ukazují nedetekovatelné hladiny amlodipinu v plazmě kojených dětí.

### Fertilita

#### *V souvislosti s perindoprilem a indapamidem*

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

#### *V souvislosti s amlodipinem*

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermií. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii s potkany byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

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

Přípravek Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Jestliže pacienti užívající přípravek Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva mají závratě, bolesti hlavy, únavu nebo nauzeu, může být jejich schopnost reagovat narušena. Opatrnost je doporučována zejména na začátku léčby.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### V souvislosti s kombinací perindopril/indapamid

#### *Souhrn bezpečnostního profilu*

Podávání perindoprilu inhibuje osu renin-angiotenzin-aldosteron a má tendenci snižovat ztráty draslíku způsobené indapamidem.

U čtyř procent pacientů léčených kombinací 5 mg perindopril-argininu/1,25 mg indapamidu byla zaznamenána hypokalemie (hladina draslíku < 3,4 mmol/l).

U šesti procent pacientů léčených kombinací 10 mg perindopril-argininu/2,5 mg indapamidu byla zaznamenána hypokalemie (hladina draslíku < 3,4 mmol/l).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou:

- s perindoprilem: závrať, bolest hlavy, parestázie, dysgeuzie, porucha vidění, vertigo, tinitus, hypotenze, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, dyspepsie, průjem, nauzea, zvracení, pruritus, vyrážka, svalové křeče a astenie.
- s indapamidem: hypokalemie, hypersenzitivní reakce, zejména dermatologické u subjektů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím a makulopapulárním vyrážkám.

#### *Tabulkový seznam nežádoucích účinků*

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány během léčby kombinací perindopril/indapamid a byly zařazeny pod následující frekvence výskytu: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánového systému 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 anemie	-	Velmi vzácné
	Pancytopenie	Velmi vzácné	-
	Leukopenie	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Neutropenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-
	Hemolytická anemie	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Trombocytopenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
<b>Poruchy imunitního systému</b>	Hypersenzitivita (reakce, zejména dermatologické, u subjektů 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, reverzibilní po přerušení léčby (viz bod 4.4)	Méně časté*	-
	Hyponatremie (viz bod 4.4)	Méně časté*	Méně časté
	Hyperkalcemie	-	Velmi vzácné
	Hypokalemie (viz bod 4.4)	-	Časté
	Hypochloremie	-	Vzácné
	Hypomagnezemie	-	Vzácné
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Změny nálad	Méně časté	-
	Poruchy spánku	Méně časté	-
	Deprese	Méně časté	-
	Zmatenost	Velmi vzácné	-
<b>Poruchy nervového systému</b>	Závratě	Časté	-
	Bolest hlavy	Časté	Vzácné
	Parestezie	Časté	Vzácné
	Dysgeuzie	Časté	-
	Somnolence	Méně časté*	-
	Synkopa	Méně časté*	Není známo
	Cévní mozková příhoda, pravděpodobně sekundárně při nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-
	Možnost vzniku jaterní encefalopatie v případě jaterní insuficience (viz body 4.3 a 4.4)	-	Není známo
<b>Poruchy oka</b>	Poruchy vidění	Časté	Není známo
	Myopie (viz bod 4.4)	-	Není známo
	Rozmazané vidění	-	Není známo
	Choroidální efuze	-	Není známo

	Glaukom s uzavřeným úhlem	-	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, pravděpodobně 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 časté
	Vaskulitida	Méně časté*	-
	Zčervenání	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
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Hepatitida (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Není známo
	Abnormální hepatální funkce	-	Velmi vzácné
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</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	-
	Možnost zhoršení stávajícího systémového lupus erythematoses	-	Není známo
	Artralgie	Méně časté*	-
	Myalgie	Méně časté*	-
	Svalová slabost	-	Není známo
	Rhabdomyolýza	-	Není známo
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Renální nedostatečnost	Méně časté	-
	Anurie/Oligurie	Vzácné	-
	Akutní renální selhání	Vzácné	Velmi vzácné
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Erektivní dysfunkce	Méně časté	Méně časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Astenie	Časté	-
	Bolest na hrudníku	Méně časté*	-
	Malátnost	Méně časté*	-
	Periferní edém	Méně časté*	-
	Pyrexie	Méně časté*	-
	Únava	-	Vzácné
<b>Vyšetření</b>	Zvýšení hladin urey v krvi	Méně časté*	-
	Zvýšení hladin kreatininu v krvi	Méně časté*	-
	Zvýšení hladin bilirubinu v krvi	Vzácné	-
	Zvýšení hladiny jaterních enzymů	Vzácné	Není známo
	Snížení hemoglobinu a hematokritu (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-
	Zvýšená hladina glukózy v krvi	-	Není známo
	Zvýšená hladina kyseliny močové v krvi	-	Není známo
	EKG: prodloužený interval QT (viz body 4.4 a 4.5)	-	Není známo
<b>Zranění, otravy a procedurální komplikace</b>	Pád	Méně časté*	-

\* Frekvence vypočítaná z klinických studií pro nežádoucí účinky zjištěné ze spontánního 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 u 10 % pacientů hladina draslíku < 3,4 mmol/l a u 4 % pacientů < 3,2 mmol/l. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: po 4 až 6 týdnech léčby byla pozorována u 25 % pacientů hladina draslíku < 3,4 mmol/l a u 10 % pacientů < 3,2 mmol/l. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku 0,41 mmol/l.

## V souvislosti s amlodipinem

### *Souhrn bezpečnostního profilu*

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky během léčby jsou somnolence, závrať, bolest hlavy, palpitace, zarudnutí, bolesti břicha, nauzea, otoky kotníků, edémy a únava.

### *Tabulkový seznam nežádoucích účinků*

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány a hlášeny během léčby amlodipinem a byly zařazeny pod následující frekvence výskytu: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Třída orgánového systému MedDRA</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>	<b>Frekvence</b>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Leukocytopenie, trombocytopenie	Velmi vzácné
<b>Poruchy imunitního systému</b>	Alergické reakce	Velmi vzácné
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Hyperglykemie	Velmi vzácné
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Deprese, změny nálad (včetně úzkosti), insomnie	Méně časté
	Zmatenost	Vzácné
<b>Poruchy nervového systému</b>	Somnolence, závrať, bolest hlavy (zejména na začátku léčby)	Časté
	Třes, dysgeuzie, synkopa, hypestezie, parestezie	Méně časté
	Hypertonie, periferní neuropatie	Velmi vzácné
	Extrapyramidová porucha	Není známo
<b>Poruchy oka</b>	Poruchy vidění (včetně diplopie)	Časté
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	Tinnitus	Méně časté
<b>Srdeční poruchy</b>	Palpitace	Časté
	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace)	Méně časté
	Infarkt myokardu	Velmi vzácné
<b>Cévní poruchy</b>	Zarudnutí kůže	Časté
	Hypotenze	Méně časté
	Vaskulitida	Velmi vzácné
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Dyspnoe	Časté
	Kašel, rinitida	Méně časté
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Bolest břicha, nauzea, dyspepsie, změny vyprazdňování (včetně průjmu a zácpy)	Časté
	Zvracení, sucho v ústech	Méně časté
	Pankreatitida, gastritida, hyperplazie dásní	Velmi vzácné
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Hepatitida, žloutenka, zvýšení jaterních enzymů*	Velmi vzácné

<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Alopecie, purpura, změna zbarvení kůže, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém, kopřivka	Méně časté
	Angioedém, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita	Velmi vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza	Není známo
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Otok kotníku, svalové křeče	Časté
	Artralgie, myalgie, bolest v zádech	Méně časté
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Poruchy močení, nykturie, zvýšená frekvence močení	Méně časté
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Impotence, gynekomastie	Méně časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Edém	Velmi časté
	Únava, astenie	Časté
	Bolest na hrudi, bolest, malátnost	Méně časté
<b>Vyšetření</b>	Zvýšená tělesná hmotnost, snížená tělesná hmotnost	Méně časté

\*Většinou konzistentní s cholestázou.

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

#### **4.9 Předávkování**

Neexistují žádné zkušenosti s předávkováním přípravkem Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva.

#### Symptomy

*V souvislosti s kombinací perindopril/indapamid*

Nejpravděpodobnější nežádoucí účinek v případě předávkování je hypotenze, někdy spojená s nauzeou, zvracením, křečemi, závratěmi, ospalostí, duševní zmateností, oligurií, která může vést k anurii (vzhledem k hypovolémii). Mohou se vyskytnout poruchy rovnováhy soli a tekutin (nízké hladiny sodíku, nízké hladiny draslíku).

*V souvislosti s amlodipinem*

Zkušenosti s úmyslným předávkováním u lidí jsou omezené.

Dostupné údaje ukazují, že výrazné předávkování může způsobit rozsáhlou periferní vasodilataci a pravděpodobně reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně prolongovaná systémová hypotenze vedoucí až k šoku s fatálním zakončením.

Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24-48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilační podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory.

## Opatření

### *V souvislosti s kombinací perindopril/indapamid*

První léčebná opatření jsou rychlá eliminace požitého přípravku/přípravků žaludečním výplachem a/nebo podání aktivního uhlí, poté obnova rovnováhy tekutin a elektrolytů ve specializovaném centru, dokud se stav nenavrátil k normálu.

Pokud se vyskytne výrazná hypotenze, je možné ji léčit položením pacienta do vodorovné polohy vleže na zádech s hlavou níže. Pokud je to nutné, může být podána intravenózní infuze izotonického roztoku chloridu sodného nebo se použije jiná metoda expanze objemu.

Perindoprilát, aktivní forma perindoprilu, může být dialyzován (viz bod 5.2).

### *V souvislosti s amlodipinem*

Klinicky významná hypotenze v důsledku předávkování amlodipinem vyžaduje aktivní podporu kardiiovaskulárních funkcí včetně častého sledování srdeční a respirační funkce, zvednutí končetin a zvýšené pozornosti cirkulujícímu objemu tekutin a objemu vyloučené moči.

Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku mohou být užitečné vazokonstrikční látky, pokud není jejich aplikace kontraindikována. K potlačení účinku blokátorů kalciových kanálů může být užitečné podat intravenózně kalcium-glukonát.

V některých případech může být prospěšné provést výplach žaludku. Bylo prokázáno, že podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům během až 2 hodin po požití 10 mg amlodipinu snižuje rychlost absorpce amlodipinu.

Vzhledem k tomu, že amlodipin se ve značné míře váže na bílkoviny v plazmě, dialýza nemá při předávkování větší význam.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: látky působící na renin-angiotenzinový systém, ACE inhibitory, kombinace, ATC kód: C09BX01

Přípravek Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva je kombinací tří antihypertenzivních složek s doplňkovými mechanismy ke kontrole krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí: perindopril, inhibitor ACE, indapamid, chlorosulfonamidové diuretikum a amlodipin, inhibitor transportu kalciových iontů ze skupiny dihydropyridinů. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek, který snižuje krevní tlak ve větší míře než každá látka samostatně.

### Mechanismus účinku

#### *V souvislosti s perindoprilem*

Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který přeměňuje angiotenzin I na angiotenzin II, vazokonstrikční látku; navíc enzym stimuluje sekreci aldosteronu kůrou nadledvin a stimuluje degradaci vazodilatační látky bradykininu na neaktivní heptapeptidy.

To má za následek:

- 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 také projevuje u pacientů s nízkou nebo normální koncentrací reninu. Perindopril účinkuje prostřednictvím svého aktivního metabolitu, perindoprilátu. Ostatní metabolity jsou neaktivní.

Perindopril snižuje práci srdce:

- vazodilatačním účinkem na žíly, který je pravděpodobně způsobený 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.

#### *V souvislosti s indapamidem*

Indapamid je sulfonamidový derivát s indolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidové skupině diuretik. Indapamid působí inhibicí zpětné absorpce 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 antihypertenzivní účinek.

#### *V souvislosti s amlodipinem*

Amlodipin je inhibitor přenosu kalciových iontů ze skupiny dihydropyridinu (blokátor pomalých kalciových kanálů nebo antagonist kalciových iontů), a inhibuje tak membránový transport kalciových iontů do hladkého svalstva srdce a cévních stěn.

Mechanismus antihypertenzního účinku amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny. Přesný mechanismus, kterým amlodipin vyvolává ústup anginózních bolestí, nebyl dosud zcela popsán; je však známo, že amlodipin omezuje celkovou ischemickou zátěž srdečního svalu dvěma mechanismy:

Amlodipin rozšiřuje periferní arterioly, a tak snižuje celkový periferní odpor („afterload“), proti němuž musí srdce krev pumpovat. Srdeční frekvence zůstává stabilní, toto snížení vede ke snížení spotřeby energie a kyslíku.

Mechanismus účinku amlodipinu zahrnuje pravděpodobně i rozšíření hlavních koronárních artérií a koronárních arteriol, a to jak v normální oblasti, tak v oblasti ischemické. Toto rozšíření u pacientů s koronárními arteriálními spazmy (Prinzmetalova neboli variantní angina pectoris) zvyšuje přívod kyslíku do srdečního svalu.

### Farmakodynamické účinky

#### *V souvislosti s perindoprilem*

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

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

Reziduální blokáda angiotenzin konvertujícího enzymu po 24 hodinách je vysoká, okolo 80 %.

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

Vysazení léčby neprovází rebound fenomén u hypertenze.

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

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

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

#### *V souvislosti s indapamidem*

Indapamid v monoterapii má antihypertenzní účinek, který přetrvává 24 hodin. Tento účinek se projevuje v dávkách, ve kterých jsou diuretické vlastnosti minimální.

Jeho antihypertenzní účinek je proporcionální ke zlepšení arteriální compliance a snížení celkové a arteriální periferní vaskulární rezistence.

Indapamid snižuje hypertrofii levé komory.

Když je dávka thiazidového a thiazidům podobného diuretika překročena, antihypertenzní účinek dosahuje plateau, zatímco nežádoucí účinky se dále zvyšují. Jestliže je léčba neefektivní, dávka se nesmí zvyšovat.

Navíc bylo prokázáno, že krátkodobě, střednědobě a dlouhodobě indapamid u hypertenzních pacientů:

- nemá účinek na lipidový metabolismus: triglyceridy, LDL cholesterol a HDL cholesterol,
- nemá účinek na metabolismus sacharidů, ani u pacientů s diabetem.

#### *V souvislosti s kombinací perindopril/indapamid*

U hypertoniků jakéhokoli věku vykazuje kombinace perindopril-arginin/indapamid v dávce 5 mg/1,25 mg na dávce závislý antihypertenzní účinek na diastolický a systolický arteriální tlak v poloze vleže i vestoje. Tento antihypertenzní účinek přetrvává 24 hodin. Snížení krevního tlaku je dosaženo za necelý měsíc bez tachyfylaxe; ukončení léčby neprovází rebound fenomén. V klinických studiích vedlo současné podávání perindoprilu a indapamidu ve srovnání s jednotlivě podanými látkami k antihypertenznímu účinku synergistické povahy.

#### *V souvislosti s amlodipinem*

U pacientů s hypertenzí při podávání amlodipinu jedenkrát denně došlo ke klinicky významnému snížení krevního tlaku v průběhu 24 hodin, a to jak vleže, tak vestoje. Díky pomalému nástupu účinku nedochází při podávání amlodipinu k akutní hypotenzii.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *V souvislosti s perindoprilem*

##### *Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) v klinických studiích*

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 onemocněním diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s onemocněním 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 ke standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocnění, 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.

### *V souvislosti s kombinací perindopril/indapamid*

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná studie PICXEL hodnotila echokardiograficky účinnost kombinace perindoprilu/indapamidu na hypertrofii levé komory oproti enalaprilu v monoterapii.

Ve studii PICXEL byli pacienti s hypertenzí a s hypertrofií levé komory (definovanou jako index masy levé komory (LVMI) > 120 g/m<sup>2</sup> u mužů a > 100 g/m<sup>2</sup> u žen) randomizováni buď k léčbě kombinací perindopril-erbumin 2 mg (odpovídající perindopril-argininu 2,5 mg)/indapamid 0,625 mg nebo k léčbě enalaprilem v dávce 10 mg jednou denně po dobu jednoho roku léčby. Dávka byla upravena podle kontroly krevního tlaku až do dávky 8 mg perindopril-erbuminu (odpovídající 10 mg perindopril-argininu) a 2,5 mg indapamidu nebo 40 mg enalaprilu jednou denně. Pouze 34 % pacientů zůstalo léčeno kombinací perindopril 2 mg (odpovídající 2,5 mg perindopril-argininu)/indapamid 0,625 mg (versus 20 % enalapril 10 mg).

Na konci léčby se LVMI snížil významněji u skupiny užívající perindopril/indapamid (-10,1 g/m<sup>2</sup>), než u skupiny užívající enalapril (-1,1 g/m<sup>2</sup>) 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 kombinace perindopril/indapamid než u licencovaných kombinací perindopril/indapamid 2,5 mg/0,625 mg a perindopril/indapamid 5 mg/1,25 mg.

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

### *V souvislosti s amlodipinem*

Při podání amlodipinu nebyly zjištěny žádné nežádoucí metabolické účinky na lipidy ani změny jejich plazmatických koncentrací a podávání je vhodné i u pacientů s astmatem, diabetem či dnou.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Současné podávání kombinace perindopril/indapamid a amlodipinu nemění farmakokinetické vlastnosti léčivých látek v porovnání s jejich podáním samostatně.

Absorpce a biologická dostupnost	perindopril	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; perindopril má být podáván perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem.
	indapamid	Indapamid je rychle a kompletně absorbován z trávicího traktu. Maximální plazmatické koncentrace je u člověka dosaženo přibližně za jednu hodinu po perorálním podání přípravku.
	amlodipin	Po perorálním podání terapeutických dávek se amlodipin dobře absorbuje, maximální plazmatické koncentrace dosahuje za 6 až 12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost je přibližně mezi 64 a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna jídlem.
Distribuce	perindopril	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.
	indapamid	Vazba na plazmatické proteiny je 79 %.
	amlodipin	Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. <i>In vitro</i> studie ukázaly, že vazba amlodipinu na bílkoviny krevní plazmy je přibližně 97,5 %.

Biotransformace a eliminace	perindopril	Perindopril je proléčivo. Dvacet sedm procent podané dávky perindoprilu se do krevního řečiště dostává ve formě aktivního metabolitu perindoprilátu. Kromě perindoprilátu vytváří perindopril dalších pět metabolitů, všechny jsou neúčinné. Maximální plazmatické koncentrace perindoprilátu je dosaženo za 3 až 4 hodiny po podání. Perindoprilát se vylučuje močí a terminální poločas volné frakce činí přibližně 17 hodin, následkem čehož dochází k dosažení rovnovážného stavu během 4 dnů.
	indapamid	Poločas eliminace je 14 až 24 hodin (průměr 18 hodin). Opakované podávání nevede ke kumulaci. Vylučování probíhá zejména močí (70 % podané dávky) a stolicí (22 %) ve formě inaktivních metabolitů.
	amlodipin	Amlodipin je rozsáhle metabolizován v játrech na neúčinné metabolity, přičemž 10 % původní látky a 60 % metabolitů se vylučuje močí. Terminální plazmatický poločas eliminace je asi 35 až 50 hodin a je konzistentní s podáváním jednou denně.
Linearita/non-linearita	perindopril	Byla prokázána lineární souvislost mezi dávkou perindoprilu a jeho hladinou v plazmě.

#### Zvláštní populace

<b>Zvláštní populace</b>	<b>Léčivá látka</b>	<b>Farmakokinetické vlastnosti</b>
Starší pacienti	perindopril	Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších osob a také u pacientů se srdečním nebo renálním selháním.
	amlodipin	Doba dosažení maximální plazmatické koncentrace amlodipinu je u starších i mladších osob podobná. Clearance amlodipinu se u starších pacientů snižuje, proto u těchto osob dochází ke vzestupu AUC a eliminačního poločasu. U sledované věkové skupiny pacientů s městnavým srdečním selháním se očekávalo zvýšení AUC a eliminačního poločasu.
Porucha funkce ledvin	perindopril	Úprava dávkování u poruchy funkce ledvin je žádoucí v závislosti na stupni poruchy funkce (podle clearance kreatininu). Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min.
	indapamid	U pacientů s renální insuficiencí zůstává farmakokinetika nezměněná.
Porucha funkce jater	perindopril	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).
	amlodipin	U pacientů s poruchou funkce jater jsou k dispozici jen velmi omezené klinické údaje týkající se podávání amlodipinu. Pacienti s jaterní insuficiencí mají sníženou clearance amlodipinu, což vede k delšímu poločasu eliminace a zvýšení AUC přibližně o 40-60 %.

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

#### V souvislosti s perindoprilem

Ve studiích chronické perorální toxicity (potkani a opice) jsou cílovým orgánem ledviny, s reverzibilním poškozením. Ve studiích *in vitro* nebo *in vivo* nebyla pozorována mutagenita. 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. V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyla pozorována kancerogenita.

#### V souvislosti s indapamidem

Nejvyšší dávky podávané perorálně různým zvířecím druhům (40- až 8000násobky 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, tj. bradypnoe a periferní vazodilatace. Indapamid byl testován ohledně mutagenních a kancerogenních vlastností s negativním výsledkem.

#### V souvislosti s kombinací perindopril/indapamid

Kombinace perindopril/indapamid má mírně zvýšenou toxicitu než její jednotlivé složky. Renální manifestace se u potkanů nejeví jako potenciální. Kombinace však vykazuje gastrointestinální toxicitu u psů a u potkanů se toxické účinky na březí samici jeví vyšší (v porovnání s perindoprilem). Nicméně se tyto nežádoucí účinky projevují při dávkách odpovídajících velmi výraznému bezpečnostnímu rozpětí v porovnání s použitými terapeutickými dávkami. Preklinické studie provedené odděleně s perindoprilem a indapamidem neukázaly genotoxický, kancerogenní nebo teratogenní potenciál. Reprodukční toxikologické studie neukázaly embryotoxicitu nebo teratogenitu a fertilita nebyla snížena.

#### V souvislosti s amlodipinem

##### *Reprodukční toxikologie*

Reprodukční studie u potkanů a myší prokázaly zpoždění termínu porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50× vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

##### *Poruchy fertility*

Nedošlo k ovlivnění fertility u potkanů léčených amlodipinem (samci 64 dnů a samice 14 dnů před pářením) v dávkách až 10 mg/kg/den (8násobek\* maximální doporučené dávky u člověka 10 mg vztahované na mg/m<sup>2</sup>). V další studii na potkanech, kde byli samci potkanů léčeni amlodipin-besilátem po dobu 30 dnů v dávce srovnatelné s dávkou u člověka ve vztahu na mg/kg, bylo zjištěno snížení plazmatické hladiny folikuly-stimulujícího hormonu a testosteronu, stejně tak i snížení hustoty spermatu a počtu zralých spermatid a Sertoliho buněk.

##### *Kancerogeneze, mutogeneze*

Potkani a myši léčené amlodipinem ve stravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby poskytly denní hladiny ve výši 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den neukázaly známky kancerogenity. Nejvyšší dávka (u myší podobná a u potkanů dvojnásobná\* proti doporučené maximální klinické dávce 10 mg vztahované na mg/m<sup>2</sup>) se blížila maximální tolerované dávce u myší, ale ne u potkanů. Studie mutagenity neodhalily žádné účinky na geny nebo hladiny chromozomů související s léčbou.

\*Na základě tělesné hmotnosti pacienta 50 kg

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mikrokrystalická celulóza (PH-112)  
Bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý  
Červený oxid železitý (E172)

Sodná sůl kroskarmelózy  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

OPA/Al/PVC/Al blistr, krabička.  
Velikost balení: 30, 60, 90 tablet.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

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

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

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

Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva 4 mg/1,25 mg/5 mg tablety: 58/043/20-C  
Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva 4 mg/1,25 mg/10 mg tablety: 58/044/20-C  
Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva 8 mg/2,5 mg/5 mg tablety: 58/045/20-C  
Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva 8 mg/2,5 mg/10 mg tablety: 58/046/20-C

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

Datum první registrace: 19. 8. 2021

Datum posledního prodloužení registrace: 31. 10. 2025

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

30. 4. 2026