

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva k.s. 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 k.s. 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 k.s. 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 k.s. 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 renální funkce.

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 k.s. 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 k.s. podáván s opatrností, dávkovací režim pro amlodipin totiž nebyl u těchto pacientů stanoven.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva k.s. u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Děti a dospívající nemají přípravek Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva k.s. 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 k.s. 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 m²) (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 k.s. obsahující 8 mg/2,5 mg kombinace perindopril/indapamid (tj. Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva k.s. 8 mg/2,5 mg/5 mg a 8 mg/2,5 mg/10 mg).
- Jaterní 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 k.s..

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 renální funkce se může projevit pouze minimálními změnami sérového kreatininu, a to i u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie.

Hypersenzitivita/angioedém

Angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, hlasivkové štěrbiny 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 štěrbiny 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 zahájení podávání 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 příznaky 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 blanokřídlého hmyzu (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 k.s. 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 stanovený bezpečnostní profil pro užívání v těhotenství. Pokud je potvrzeno 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.

Jaterní encefalopatie

V případě poruchy funkce jater mohou thiazidová a thiazidům podobná diuretika způsobit, zejména v případě nerovnováhy elektrolytů, jaterní encefalopatii, která může přerůst v jaterní 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 alergii na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

Fotosenzitivita

U thiazidů a diuretik podobných 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 indapamid, 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 < 60 ml/min) je léčba přípravkem Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva k.s., obsahujícím

- dávky 8 mg/2,5 mg kombinace perindopril/indapamid, kontraindikována (tj. Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva k.s. 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 renální 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 artérie.
 - Lék není obvykle doporučován v případě bilaterální stenózy renální arterie nebo v případě jedné funkční ledviny.
 - Thiazidová a thiazidům podobná diuretika jsou plně účinná, pouze pokud jsou renální funkce normální nebo jen mírně sníženy (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 Cockroftova 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 normální renální funkcí 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 známek 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 znovu 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 bezsodíková dieta 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 inhibitory 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 postupně 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 perindopilem 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 draslík (včetně náhražek soli), draslík 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 draslík 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, zhoršení renální funkce, věk (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené stavy, zejména dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidóza a současné užívání draslík 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 ≥ 3 g/den, inhibitory COX-2 a neselektivní NSAID, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim). Užívání draslíkových doplňků, draslík šetřících diuretik nebo náhrad solí 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 kterékoli z výše uvedených látek považuje za nutné, má být podávána s opatrností a za častého monitorování sérového draslíku (viz bod 4.5).
- Deplece draslíku s hypokalemií je hlavním rizikem thiazidových a thiazidům podobných diuretik.
- Hypokalémie zjištěná v souvislosti s nízkou koncentrací hořčíku v séru může být na léčbu neodpovídající, pokud není korigován sérový hořčík.
- Hypokalémie může způsobit svalové poruchy. Byly hlášeny případy rabdomyolýzy, zejména v souvislosti s těžkou hypokalémií.
- 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 nediagnostikovanou hyperparatyreózou. V takových případech je nutno až do vyšetření funkce příštítných tělísek léčbu přerušit.

Hladiny hořčíku

Bylo prokázáno, že thiazidy a příbuzná diuretika včetně indapamidu zvyšují vylučování hořčíku močí, což může vést k 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 k.s. 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 sledováni lékařem (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 třeba 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 kardiovaskulárních 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 příznaku 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 vody 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 k.s. 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, draslík 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)

Léčivá látka	Interakce s	Popis interakce
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 zvaženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

Současné užívání se nedoporučuje

Léčivá látka	Interakce s	Popis interakce
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 inhibitory 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 inhibitory 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).
	draslík šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid), doplňky stravy obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík	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). Draslík šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík 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 častými 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 v séru (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 zvýšenou opatrnost

Léčivá látka	Interakce s	Popis interakce
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.
	draslík 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 zvyšovanými 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 draslík 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 draslík nešetřícího diuretika.</i> Ve všech případech musí být monitorovány renální funkce (hladiny kreatininu) během prvních několika týdnů léčby inhibitorem ACE.
	draslík 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 sérový draslík, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako draslík 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, difemanil, 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.
	srdeční glykosidy (digoxin)	Hypokalémie a/nebo hypomagnezémie zvyšuje toxické účinky digitalisu. V těchto případech je nutné sledovat plazmatické hladiny draslíku a 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. Monitorování krevního tlaku a v případě potřeby úprava dávky antihypertenziva.
	nesteroidní antiflogistika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové v dávce ≥ 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 zvážit monitorování renální funkce po zahájení souběžné 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 pečlivé 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 (<i>mechanistic target of rapamycin</i>)	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 určitou opatrnost

Léčivá látka	Interakce s	Popis interakce
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 (s příznaky jako zčervenání obličeje, nauzea, zvracení a hypotenze) byly vzácně zaznamenány u pacientů léčených injekcemi zlata (natrium-aurothiomalát) a současně inhibitorem ACE včetně perindoprilu.
indapamid	draslík šetřící diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren)	I když jsou racionální kombinace u některých pacientů užitečné, hypokalemie nebo hyperkalemie se mohou i tak vyskytnout (zejména u pacientů s renálním selháním nebo diabetem). Plazmatické hladiny draslíku a EKG mají být monitorovány, a v případě potřeby léčba přehodnocena.

metformin		Zvýšené riziko laktátové acidózy po podání metforminu, navozené možným funkčním renálním selháním v souvislosti s podáváním diuretik, zvláště kličkových diuretik. Nepoužívejte metformin, pokud plazmatické hladiny kreatininu překročí 15 mg/l (135 μ mol/l) u mužů a 12 mg/l (110 μ mol/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 (solí)		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 vícenásobných 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 k.s. se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva k.s. je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství.

Přípravek Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva k.s. je kontraindikován v období kojení. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva k.s.

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 stanovený bezpečnostní profil pro použití v těhotenství.

Když je potvrzeno 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 člověka fetotoxicitu (snížení renálních funkce, oligohydramnion, retardaci osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalemii). (Viz bod 5.3).

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

V souvislosti s indapamidem

Údaje o použití indapamidu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 těhotenských výstupů) nebo nejsou k dispozici. Dlouhodobé vystavení působení thiazidů během třetího trimestru těhotenství může snížit objem plazmy u matky a uteroplacentární průtok krve, což může vyvolat fetoplacentární ischemii a retardaci růstu.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání indapamidu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

V souvislosti s amlodipinem

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena.

Ve studiích na zvířatech byla ve 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 k.s. se v období kojení nedoporučuje.

Účinek kombinace perindoprilu, indapamidu a amlodipinu na kojené děti není znám.

V souvislosti s perindoprilem

Informace o vylučování perindoprilu a jeho aktivního metabolitu do mateřského mléka jsou nedostatečné; ukazují na nízké hladiny perindoprilu a jeho aktivního metabolitu v mateřském mléce, proto se neočekává významný klinický účinek na kojence.

V souvislosti s indapamidem

Není známo, zda se indapamid vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené 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 při esenciální hypertenzi. Při typických antihypertenzních dávkách nebyly hlášeny žádné případy potlačení laktace.

Indapamid se v období kojení nedoporučuje.

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 %). Ostatní studie zjistily nižší relativní dávku pro kojence nebo ne zjistitelné hladiny amlodipinu v mateřském mléce. Omezené údaje ukazují ne zjistitelné hladiny amlodipinu v plazmě kojenců.

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 k.s. má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Jestliže pacienti užívající přípravek Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva k.s. 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: závratě, 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 pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím a makulopapulární vyrážky.

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

Třída orgánového systému MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Perindopril	Indapamid
Infekce a infestace	Rinitida	Velmi vzácné	-
Poruchy krve a lymfatického systému	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
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (reakce, zejména dermatologické, u subjektů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím)	-	Časté
Endokrinní poruchy	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	Vzácné	-
Poruchy metabolismu a výživy	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
Psychiatrické poruchy	Změny nálad	Méně časté	-
	Poruchy spánku	Méně časté	-
	Deprese	Méně časté	-
	Zmatenost	Velmi vzácné	-
Poruchy nervového systému	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	-	Není známo

	v případě jaterní insuficience (viz body 4.3 a 4.4)		
Poruchy oka	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
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Časté	Vzácné
	Tinitus	Časté	-
Srdeční poruchy	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
Cévní poruchy	Hypotenze (a účinky související s hypotenzí) (viz bod 4.4)	Časté	Velmi vzácné
	Vaskulitida	Méně časté*	-
	Zčervenání	Vzácné	-
	Raynaudův fenomén	Není známo	-
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel (viz bod 4.4)	Časté	-
	Dyspnoe	Časté	-
	Bronchospasmus	Méně časté	-
	Eozinofilní pneumonie	Velmi vzácné	-
Gastrointestinální poruchy	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
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Není známo
	Abnormální hepatální funkce	-	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáň	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
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče	Časté	-
	Možnost zhoršení stávajícího systémového lupus erythematodes	-	Není známo
	Artralgie	Méně časté*	-
	Myalgie	Méně časté*	-
	Svalová slabost	-	Není známo
	Rabdomyolýza	-	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	Renální nedostatečnost	Méně časté	-
	Anurie/Oligurie	Vzácné	-
	Akutní renální selhání	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektivní dysfunkce	Méně časté	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Časté	-
	Bolest na hrudníku	Méně časté*	-
	Malátnost	Méně časté*	-
	Periferní edém	Méně časté*	-
	Pyrexie	Méně časté*	-
	Únava	-	Vzácné
Vyšetření	Zvýšení urey v krvi	Méně časté*	-
	Zvýšení kreatininu v krvi	Méně časté*	-
	Zvýšení bilirubinu v krvi	Vzácné	-
	Zvýšení jaterních enzymů	Vzácné	Není známo
	Snížení hemoglobinu a hematokritu (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-
	Zvýšení glukózy v krvi	-	Není známo
	Zvýšení kyseliny močové v krvi	-	Není známo
	EKG: prodloužený interval QT (viz body 4.4 a 4.5)	-	Není známo
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Pád	Méně časté*	-

* Frekvence vypočítaná z klinických studií pro nežádoucí účinky zjištěné ze spontánního hlášení.

Popis vybraných nežádoucích účinků:

Během studií fáze II a III, ve kterých se srovnávaly dávky indapamidu 1,5 mg a 2,5 mg, analýza plazmatického draslíku ukázala účinek indapamidu závislý na dávce:

- Indapamid 1,5 mg: Plazmatický draslík <3,4 mmol/l byl zaznamenán u 10 % pacientů a < 3,2 mmol/l u 4 % pacientů po 4 až 6 týdnech léčby. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles plazmatického draslíku 0,23 mmol/l.

- Indapamid 2,5 mg: Plazmatická hladina draslíku <3,4 mmol/l byla zaznamenána u 25 % pacientů a < 3,2 mmol/l u 10 % pacientů po 4 až 6 týdnech léčby. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles plazmatické 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, zrudnutí, bolesti břicha, nauzea, otoky kotníků, edém 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.

Třída orgánového systému MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Leukocytopenie, trombocytopenie	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Alergické reakce	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperglykemie	Velmi vzácné
Psychiatrické poruchy	Deprese, změny nálad (včetně úzkosti), insomnie	Méně časté
	Zmatenost	Vzácné
Poruchy nervového systému	Somnolence, závrať, bolest hlavy (zejména na začátku léčby)	Časté
	Třes, dysgeuzie, synkopa, hypoestezie, parestezie	Méně časté
	Hypertonie, periferní neuropatie	Velmi vzácné
	Extrapyramidová porucha	Není známo
Poruchy oka	Poruchy vidění (včetně diplopie)	Časté
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	Méně časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Časté
	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace)	Méně časté
	Infarkt myokardu	Velmi vzácné
Cévní poruchy	Zrudnutí	Časté
	Hypotenze	Méně časté
	Vaskulitida	Velmi vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Časté
	Kašel, rinitida	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, nauzea, dyspepsie, změny vyprazdňování (včetně průjmu a zácpy)	Časté
	Zvracení, sucho v ústech	Méně časté
	Pankreatitida, gastritida, hyperplazie dásní	Velmi vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida, žloutenka, zvýšení jaterních enzymů*	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáň	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
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Otok kotníku, svalové křeče	Časté
	Artralgie, myalgie, bolest zad	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	Poruchy močení, nokturie, zvýšená frekvence močení	Méně časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Impotence, gynekomastie	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Edém	Velmi časté
	Únava, astenie	Časté
	Bolest na hrudi, bolest, malátnost	Méně časté
Vyšetření	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 prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

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

Příznaky

V souvislosti s kombinací perindopril/indapamid

Nejpravděpodobnější nežádoucí účinek v případě předávkování je hypotenze, někdy spojená s nauzeou, zvracením, svalovými křečemi, závratěmi, ospalostí, duševní zmateností, oligurií, která může vést k anurii (vzhledem k hypovolémii). Mohou se vyskytnout poruchy rovnováhy soli a vody (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 prolouvaná systémová hypotenze vedoucí až k šoku s fatálním následkem.

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 podání tekutin) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být urychlujícími 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 kardiovaskulárních 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: léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, ACE inhibitory, kombinace, ATC kód: C09BX01

Přípravek Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva k.s. 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 angiotenzinkonvertujícího 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 cév.

Mechanismus antihypertenzního účinku amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cév. Přesný mechanismus, kterým amlodipin zmírňuje anginu pectoris, 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 odlehčení vede ke snížení spotřeby energie myokardu a snížení požadavků na kyslík.

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 myokardu.

Farmakodynamické účinky

V souvislosti s perindoprilem

Perindopril je účinný ve všech stupních hypertenze: mírném, středně závažném i závažném. 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 histomorfometrické 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 úměrný zlepšení arteriální compliance a snížení celkové a arteriolární 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 signifikantnímu snížení krevního tlaku v průběhu 24 hodin, a to jak v poloze 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 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.

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/m² u mužů a > 100 g/m² u žen) randomizováni buď k léčbě kombinací perindopril-erbumin 2 mg (odpovídající 2,5 mg perindopril-argininu)/indapamid 0,625 mg nebo k léčbě enalaprilem v dávce 10 mg jednou denně po dobu jednoho roku. 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-erbumin 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/m²) než u skupiny užívající enalapril (-1,1 g/m²) 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.

Pokud jde o krevní tlak, odhadované průměrné rozdíly mezi skupinami u randomizované populace byly

-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 těchto léčivých látek v porovnání s jejich podáním samostatně.

Absorpce a biologická dostupnost	perindopril	Po perorálním podání je perindopril rychle absorbován a maximální koncentrace dosahuje do 1 hodiny. Plazmatický poločas perindoprilu je 1 hodina. Konzumace jídla snižuje konverzi na perindoprilát, a tím i biologickou dostupnost; perindopril-erbumin 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 neaktivní. 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 do 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 neaktivní 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/nelinearita	perindopril	Byla prokázána lineární souvislost mezi dávkou perindoprilu a jeho hladinou v plazmě.

Zvláštní populace

Zvláštní populace	Léčivá látka	Farmakokinetické vlastnosti
Starší pacienti	perindopril	Eliminace perindoprilátu je snížena u starších pacientů 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 pacientů dochází ke vzestupu AUC a eliminačního poločasu. U sledované věkové skupiny pacientů s městnavým srdečním selháním bylo zvýšení AUC a eliminačního poločasu v souladu s očekáváním.
Porucha funkce ledvin	perindopril	Úprava dávkování u poruchy funkce ledvin je žádoucí v závislosti na stupni poruchy funkce (podle clearance kreatininu). Clearance perindoprilátu je 70 ml/min.
	indapamid	U pacientů s renální insuficiencí zůstává farmakokinetika nezměněna.
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. V *in vitro* nebo *in vivo* studiích 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 u hlodavců a králíků k úmrtí plodu a vrozeným vadám: 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 zesílení 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 neprokázaly embryotoxicitu nebo teratogenitu a fertilita nebyla snížena.

V souvislosti s amlodipinem

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myši 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, kterým byl podáván amlodipin (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/m²). V další studii na potkanech, kde byl samcům potkanů podáván amlodipin-besilát 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, kterým byl podáván amlodipin v krmivu po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby denní dávky dosáhly výše 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den, nevykazovali známky kancerogenity. Nejvyšší dávka (u myši podobná a u potkanů dvojnásobná* proti doporučené maximální klinické dávce 10 mg vztahované na mg/m²) se blížila maximální tolerované dávce u myši, ale ne u potkanů. Studie mutagenity neodhalily žádné účinky na geny nebo hladiny chromozomů související s podávanou látkou.

*Na základě tělesné hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza 112
Hydrogenfosforečnan vápenatý
Červený oxid železitý (E 172)
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 blistru, 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 k.s. 4 mg/1,25 mg/5 mg tablety: 58/238/24-C
Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva k.s. 4 mg/1,25 mg/10 mg tablety: 58/239/24-C
Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva k.s. 8 mg/2,5 mg/5 mg tablety: 58/240/24-C
Perindopril/Indapamid/Amlodipin Zentiva k.s. 8 mg/2,5 mg/10 mg tablety: 58/241/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 2. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 4. 2026