SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prestarium Neo Forte orodisperzní tablety
tablety dispergovatelné v ústech

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta dispergovatelná v ústech obsahuje perindoprilum 6,790 mg, odpovídající 10 mg perindoprilum argininum.

Pomocné látky se známým účinkem: 125,46 mg laktosy,
0,4 mg aspartamu.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta dispergovatelná v ústech.
Bílá, kulatá tableta.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze:
Léčba hypertenze.

Stabilní ischemická choroba srdeční:
Snížení rizika kardiálních příhod u pacientů s anamnézou infarktu myokardu a/nebo revaskularizace.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

- Hypertenze:
Přípravek Prestarium Neo Forte orodisperzní tablety může být používán v monoterapii nebo v kombinaci s jinými třídami antihypertenziv (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).
Doporučená úvodní dávka je 5 mg jednou denně ráno.
U pacientů se silně aktivovaným systémem renin-angiotenzin-aldosteron (zvláště s renovaskulární hypertenzí, deplecí solí a/nebo objemu, srdeční dekompenzací nebo závažnou hypertenzí) může dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku po úvodní dávce. U takových pacientů se doporučuje úvodní dávka 2,5 mg a léčba by měla být zahájena pod lékařským dohledem.
Po jednom měsíci léčby může být dávka zvýšena na 10 mg jednou denně.

Po zahájení léčby přípravkem Prestarium Neo Forte orodisperzní tablety se může vyskytnout symptomatická hypotenze; s větší pravděpodobností se může vyskytnout u pacientů současně léčených diuretiky. Proto se doporučuje opatrnost, neboť tito pacienti mohou trpět deplecí objemu a/nebo solí.

Je-li to možné, diuretikum by mělo být vysazeno 2 až 3 dny před zahájením léčby přípravkem Prestarium Neo Forte orodisperzní tablety (viz bod 4.4).
U hypertoniků, u nichž vysazení diuretika není možné, by měla být léčba přípravkem Perindopril Arginine 2,5 mg Servier orodisperzní tablety zahájena v dávce 2,5 mg. Měly by být monitorovány renální funkce a hladiny draslíku v séru. Následné dávkování přípravku Prestarium Neo Forte orodisperzní tablety by mělo být přizpůsobeno míře poklesu krevního tlaku. Pokud je to nutné, může být znovu zahájena diuretická léčba.
U starších pacientů by měla být léčba zahájena dávkou 2,5 mg, která se může progresivně zvýšit na 5 mg po jednom měsíci, v případě nutnosti pak až na 10 mg, s ohledem na funkci ledvin (viz níže uvedená tabulka).

- Stabilní ischemická choroba srdeční:
Léčba přípravkem Prestarium Neo Forte orodisperzní tablety by měla být zahájena v dávce 5 mg jednou denně po dobu dvou týdnů, poté by měla být dávka zvýšena na 10 mg jednou denně s ohledem na funkci ledvin a pokud je dávka 5 mg dobře tolerována.
Starší pacienti by měli užívat 2,5 mg jednou denně po dobu jednoho týdne, poté 5 mg jednou denně v dalším týdnu před zvýšením dávky na 10 mg jednou denně s ohledem na funkci ledvin (viz tabulka 1 „Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin“). Dávka by měla být zvýšena, pouze pokud je předchozí nižší dávka dobře tolerována.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin:
U pacientů s poruchou funkce ledvin by měla být dávka upravena podle clearance kreatininu, jak ukazuje následující tabulka:

Tabulka 1: Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

Clearance kreatininu (ml/min)	**Doporučená dávka**
$Cl_{CR} \geq 60$	5 mg denně
$30 < Cl_{CR} < 60$	2,5 mg denně
$15 < Cl_{CR} < 30$	2,5 mg obden
Hemodialyzovaní pacienti *	
$Cl_{CR} < 15$	2,5 mg v den dialýzy

* Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min.
U hemodialyzovaných pacientů by měla být dávka podávána po dialýze.

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

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

Způsob podání
Perorální podání.
Doporučuje se užívat přípravek Prestarium Neo Forte orodisperzní tablety jednou denně ráno před jídlem. Tableta by měla být umístěna na jazyk pro rozmělnění a spolknuta se slinami.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jiný inhibitor ACE;
- Anamnéza angioneurotického edému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE;
- Dědičný nebo idiopatický angioneurotický edém;
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6);
- Současné užívání přípravku Prestarium Neo Forte orodisperzní tablety s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GRF < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Hypotenze:
Inhibitory ACE mohou způsobit náhlý pokles krevního tlaku. Symptomatická hypotenze je vzácná u pacientů s hypertenzí bez komplikací a s větší pravděpodobností se vyskytuje u pacientů se sníženým objemem např. po diuretické léčbě, omezením příjmu solí potravou, dialýzou, průjmem nebo zvracením anebo u pacientů se závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz bod 4.5 a 4.8). Symptomatická hypotenze byla zaznamenána u pacientů se symptomatickým srdečním selháním s nebo bez přidruženého renálního selhání. To je pravděpodobnější u pacientů s vážnějším stupněm srdečního selhání, a tedy léčených vysokými dávkami kličkových diuretik, nebo u pacientů s hyponatrémií nebo poruchou funkce ledvin. U těchto pacientů se zvýšeným rizikem symptomatické hypotenze by měla být léčba zahájena a dávkování upravováno pod pečlivým dohledem (viz bod 4.2 a 4.8). Podobná opatření se vztahují i na pacienty s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u nichž by výrazná hypotenze mohla vést k infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhodě.
Pokud se rozvine hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže a může být nutná intravenózní infúze roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Přechodná hypotenzní odpověď není kontraindikací pro podávání dalších dávek, které je možno podat obvykle bez obtíží, jakmile krevní tlak stoupl po zvýšení objemu.
U některých pacientů s městnavým srdečním selháním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, může při léčbě přípravkem Prestarium Neo Forte orodisperzní tablety dojít k dalšímu snížení celkového krevního tlaku. Jedná se o očekávaný účinek, který obvykle není důvodem pro ukončení léčby. Pokud začne být hypotenze symptomatická, může být nutné snížení dávky nebo vysazení přípravku Prestarium Neo Forte orodisperzní tablety.

Aortální a mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie:
Stejně jako i jiné inhibitory ACE by měl být přípravek Prestarium Neo Forte orodisperzní tablety podáván s opatrností pacientům se stenózou mitrální chlopně a obstrukcí průtoku krve levou komorou, jako např. aortální stenóza nebo hypertrofické kardiomyopatie.

Renální insuficience:
V případě renální insuficience (clearance kreatininu < 60 ml/min) by mělo být počáteční dávkování perindoprilu upraveno podle clearance kreatininu daného pacienta (viz bod 4.2) a poté podle pacientovy odpovědi na léčbu. U těchto pacientů je rutinní monitorování draslíku a kreatininu součástí běžné lékařské praxe (viz bod 4.8).
U pacientů se symptomatickým srdečním selháním může hypotenze po zahájení léčby inhibitory ACE vést k další poruše funkce. V takových situací může být zaznamenáno obvykle reverzibilní akutní renální selhání.
U některých pacientů s bilaterální stenózou renální artérie nebo stenózou renální artérie solitární ledviny léčených inhibitory ACE bylo pozorováno zvýšení urey v krvi a sérového kreatininu, které bylo obvykle reverzibilní po ukončení léčby. Toto je zvláště pravděpodobné u pacientů s renální

insuficiencí. Pokud je přítomna i renovaskulární hypertenze, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. U těchto pacientů by měla být léčba zahájena pod pečlivým lékařským dohledem, malými dávkami s opatrným zvyšováním dávek. Jelikož k výše uvedeným projevům může přispět léčba diuretiky, diuretika by měla být vysazena a během prvních týdnů léčby přípravkem Prestarium Neo Forte orodisperzní tablety by měla být monitorována funkce ledvin.
U některých hypertoniků bez zjevného existujícího renovaskulárního onemocnění se může rozvinout zvýšení urey v krvi a sérového kreatininu, obvykle mírné a přechodné, zvláště pokud byl přípravek Prestarium Neo Forte orodisperzní tablety podáván současně s diuretikem. S větší pravděpodobností se toto vyskytuje u pacientů s existující poruchou funkce ledvin. Může být nutné snížení dávky a/nebo vysazení diuretika a/nebo přípravku Prestarium Neo Forte orodisperzní tablety.

Hemodialyzovaní pacienti:
U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán a současně léčených inhibitorem ACE byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů by mělo být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

Transplantace ledvin:
Nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku Prestarium Neo Forte orodisperzní tablety pacientům po nedávné transplantaci ledvin.

Hypersenzitivita/angioedém:
U pacientů léčených inhibitory ACE včetně přípravku Prestarium Neo Forte orodisperzní tablety byl vzácně pozorován angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glotis a/nebo hrtanu (viz bod 4.8). Může se projevit kdykoli během léčby. V takovém případě musí být přípravek Prestarium Neo Forte orodisperzní tablety okamžitě vysazen a mělo by být zahájeno vhodné monitorování, které by mělo pokračovat do úplného vymizení symptomů. Pokud byl otok omezen na obličej a rty, tento stav obvykle ustupuje bez léčby, ačkoli antihistaminika se projevila jako přínosná na zmírnění symptomů. Angioedém související s otokem hrtanu může být smrtelný. Pokud je zasažen jazyk, glotis nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžité zahájení akutní léčby. Ta by měla zahrnovat podání adrenalinu a/nebo zachování průchodnosti dýchacích cest. Pacient by měl zůstat pod pečlivým lékařským dohledem do úplného a trvalého vymizení symptomů.

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

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

Souběžné užívání inhibitorů mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus):
Pacienti souběžně užívající terapii inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mohou mít zvýšené riziko angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka s poruchou dýchání nebo bez ní) (viz bod 4.5).

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

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

Hepatální selhání:
Podání inhibitorů ACE mělo vzácně souvislost se syndromem počínajícím cholestatickou žloutenkou a progredujícím až v náhlou hepatickou nekrózu a (někdy) úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu není znám. Pacienti užívající inhibitory ACE, u nichž se rozvine žloutenka nebo výrazné zvýšení jaterních enzymů, by měli ukončit léčbu inhibitorem ACE a zůstat pod vhodným lékařským dohledem (viz bod 4.8).

Neutropenie/Agranulocytóza/Trombocytopenie/Anémie:
Neutropenie/Agranulocytóza/Trombocytopenie/Anémie byly zaznamenány u pacientů užívajících inhibitory ACE. U pacientů s normální funkcí ledvin a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. Perindopril by měl být používán s extrémní opatrností u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při existující poruchou funkce ledvin. U některých pacientů se rozvinuly závažné infekce, které v několika málo případech neodpovídaly na intenzivní antibiotickou léčbu. Pokud je u těchto pacientů použit perindopril, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti by měli být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečka).

Rasa:
Inhibitory ACE způsobují vyšší procento angioedému u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami.
Stejně jako jiné inhibitory ACE i perindopril může být méně účinný na snížení krevního tlaku u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami, možná z důvodu vyšší prevalence stavů nízké hladiny reninu v populaci černošských hypertoniků.

Kašel:
Při používání inhibitorů ACE byl zaznamenán kašel. Tento kašel je obvykle neproduktivní, trvalý a ustupuje po ukončení léčby. Kašel vyvolaný inhibitorem ACE by měl být zavzat do úvahy jako součást diferenciální diagnostiky kašle.

Operace/anestézie:
U pacientů podstupujících závažný chirurgický zákrok nebo během anestézie látkami vyvolávajícími hypotenzi může Prestarium Neo Forte orodisperzní tablety blokovat tvorbu angiotenzinu II sekundárně ke kompenzačnímu uvolnění reninu. Léčba by měla být vysazena jeden den před zákrokem. Pokud se vyskytne hypotenze a je-li považována za důsledek tohoto mechanismu, je možná korekce zvýšením cirkulujícího objemu.

Hyperkalémie:
Zvýšení hladiny draslíku v séru bylo pozorováno u některých pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu. Mezi rizikové faktory rozvoje hyperkalémie patří renální insuficience, zhoršení renální funkce, věk (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza a souběžné užívání kalium-šetřících diuretik (např. spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid), doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík; nebo pacienti užívající jiné léky související se zvýšením draslíku v séru (např. heparin). Užívání doplňků draslíku, kalium-šetřících diuretik nebo doplňků solí obsahující draslík, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k signifikantnímu zvýšení sérové hladiny draslíku. Hyperkalémie může vyvolat závažné a někdy fatální arytmie. Pokud je souběžné užívání těchto látek považováno za nutné, měly by být užívány s opatrností a za pravidelného monitorování draslíku v séru (viz bod 4.5).

Diabetici:
U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulínem musí být během prvního měsíce léčby inhibitory ACE pečlivě monitorována glykémie (viz bod 4.5).

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

Kalium-šetřící léky, doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík:
Kombinace perindoprilu a kalium-šetřících léků, doplňků draslíku nebo doplňků solí obsahujících draslík se obecně nedoporučuje (viz bod 4.5).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalémie 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 léčba duální blokádou považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.
Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Těhotenství:
Podávání inhibitorů ACE by nemělo být zahájeno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba inhibitorem ACE nezbytná, by všechny ostatní pacientky měly být v případě plánovaného těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství. Pokud došlo k otěhotnění, je třeba ihned ukončit podávání inhibitorů ACE a musí být zahájena alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

Pomocné látky:
Vzhledem k přítomnosti laktózy by pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí galaktózy, glukózo-galaktózovým malabsorpčním syndromem, nebo s vrozenou deficiencí laktázy neměli užívat tento léčivý přípravek.
Obsahuje zdroj fenylalaninu. Může být škodlivý pro pacienty a fenylketonurií.

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 kombinovaném užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalémie 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 způsobující hyperkalémii
Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalémie: aliskiren, soli draslíku, draslík šetřící diuretika, inhibitory ACE, antagonisté receptorů angiotenzinu II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimetoprim. Kombinace těchto léků zvyšuje riziko hyperkalémie.

Současná léčba je kontraindikována (viz bod 4.3):
Aliskiren:
U pacientů s diabetem nebo zhoršením funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalémie, zhoršují se renální funkce a zvyšuje se riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.

Současná léčba není doporučena (viz bod 4.4):
Aliskiren:
U jiných pacientů než diabetiků nebo u pacientů se zhoršením funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalémie, zhoršují se renální funkce a zvyšuje se riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.

Současná léčba inhibitorem ACE a blokátorem receptoru angiotenzinu:
Z literatury bylo hlášeno, že u pacientů s aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo s diabetem s konečným orgánovým poškozením, je současná léčba inhibitorem ACE a blokátorem receptoru angiotenzinu spojována s vyšší frekvencí hypotenze, synkopy, hyperkalémie a zhoršující

se renální funkcí (zahrnující akutní renální selhání) ve srovnání s užitím samotného blokátoru systému renin-angiotenzin-aldosteron. Dvojitá blokáda (např. kombinací inhibitoru ACE s antagonistou receptoru angiotenzinu II) by měla být limitována v individuálních definovaných případech s pečlivým monitorováním renální funkce, hladin draslíku a krevního tlaku.

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

Racekadotril:
O inhibitorech ACE (např. perindopril) je známo, že způsobují angioedém. Toto riziko se může zvýšit při souběžném užívání s racekadotrilem (lék používaný k léčbě akutního průjmu).

Inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus):
Pacienti souběžně užívající terapii inhibitory mTOR mohou mít zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4).

Kalium-šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid …), draslík (soli draslíku):
Hyperkalémie (potenciálně letální), zvláště ve spojení s poruchou funkce ledvin (přídatné účinky hyperkalémie).
Kombinace perindoprilu s výše uvedenými léky se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je přesto současné použití indikováno, měly by být užívány s opatrností s častým monitorováním hladin draslíku v séru. Použití spironolaktonu u srdečního selhání, viz níže.

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

Současná léčba, která vyžaduje zvláštní opatrnost:

Antidiabetika (inzulíny, perorální antidiabetika):
Epidemiologické studie naznačily, že současné podávání inhibitorů ACE a antidiabetik (inzulín, perorální antidiabetika) může vyvolat zvýšení účinku na snížení krevní glukózy s rizikem hypoglykémie. Tento účinek se zdá být pravděpodobnější během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin.

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

Kalium-nešetřící diuretika:
U pacientů užívajících diuretika, zvláště trpí-li deplecí objemu a/nebo solí, může dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku po zahájení léčby inhibitorem ACE. Možnost hypotenzního účinku může být snížena vysazením diuretika, zvýšením objemu nebo užitím solí před zahájením léčby nízkými a postupně vzrůstajícími dávkami perindoprilu.
U arteriální hypertenze, kdy počáteční diuretická léčba může způsobit depleci soli/objemu, musí být buď léčba diuretikem přerušena před zahájením léčby inhibitorem ACE, v takovém případě může být léčba draslík nešetřící diuretikum opět zahájena nebo musí být léčba inhibitorem ACE zahájena nízkými dávkami a postupně zvyšována.
U diuretiky léčeného kongestivního srdečního selhání, léčba inhibitorem ACE by měla být zahájena velmi nízkými dávkami, pouze po redukci dávky současně podávaného draslík-nešetřícího diuretika. Ve všech případech musí být monitorovány renální funkce (hladiny kreatininu) během prvních několika týdnů léčby 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 hyperkalémie, potenciálně letální, zvláště v případě nedodržování předpisu dávkování v této kombinaci.
Před zahájením kombinace, zkontrolujte, že není přítomná hyperkalémie a renální selhání.
Pečlivé monitorování kalémie a kreatinemie je doporučeno na začátku léčby jednou týdně v prvním měsíci léčby a poté jednou za měsíc.

Nesteroidní antiflogistika (NSAID), včetně aspirinu ≥ 3 g/den:
Při současném podávání inhibitorů ACE a nesteroidních protizánětlivých léků (např. kyseliny acetylsalicylové v protizánětlivém dávkovacím režimu, COX-2 inhibitorů a neselektivních NSAIDs) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Podávání nesteroidních antiflogistik spolu s inhibitory ACE může vést ke zvýšení rizika zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin a zvýšení draslíku v séru, především u pacientů s již existující sníženou funkcí ledvin. Kombinace by měla být podávána s opatrností, především u starších pacientů. Pacienti by měli být adekvátně hydratováni a mělo by být zváženo monitorování renálních funkcí po zahájení současného podávání a periodicky poté.

Současná léčba, která vyžaduje určitou opatrnost:
Antihypertenziva a vazodilatancia:
Současné použití těchto léků může zvýšit hypotenzní účinek perindoprilu. Současné použití s nitroglycerinem a dalšími nitráty nebo jinými vazodilatancii může vést k dalšímu poklesu krevního tlaku.

Gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin):
Zvýšené riziko angioedému, kvůli snížené aktivitě dipeptidyl peptidázy IV (DPP-IV) způsobené gliptinem u pacientů léčených inhibitorem ACE.

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

Sympatomimetika:
Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinek inhibitorů ACE.

Zlato:
Nitritoidní reakce (se symptomy jako zčervenání v obličeji, nevolnost, zvracení a hypotenze) byly vzácně zaznamenány u pacientů léčených injekcemi zlata (natrium-aurothiomalát) a současně inhibitorem ACE včetně perindoprilu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

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

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání inhibitorů ACE během prvního trimestru těhotenství nejsou konzistentní, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pokud není další léčba inhibitorem ACE pro pacientku nezbytná, měly by pacientky plánující těhotenství, převedeny na jinou antihypertenzivní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání inhibitorů ACE a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.
Je-li inhibitor ACE podáván během druhého a třetího trimestru těhotenství, působí fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalémii) (viz bod 5.3). Pokud došlo k expozici inhibitorům ACE po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství inhibitory ACE, by měly být důkladně sledovány pro možnou hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení:
Podávání přípravku Prestarium Neo Forte orodisperzní tablety během kojení se nedoporučuje, protože nejsou dostupné žádné údaje ohledně užívání přípravku Prestarium Neo Forte orodisperzní tablety během kojení a je vhodnější používat jinou léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti.

Fertilita:
Přípravek Prestarium Neo Forte orodisperzní tablety nemá žádný vliv na reprodukční schopnost nebo fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Prestarium Neo Forte orodisperzní tablety nemá přímý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, ale u některých pacientů může vzniknout individuální reakce způsobená poklesem krevního tlaku, zvláště na počátku léčby nebo v kombinaci s jinými antihypertenzivy.
Z toho důvodu může být schopnost řídit nebo obsluhovat stroje snížena.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil perindoprilu je stejný s bezpečnostním profilem inhibitorů ACE:
Nejčastější nežádoucí účinky hlášené z klinických studií a pozorovány u perindoprilu jsou: závrať, bolest hlavy, parestézie, vertigo, zrakové poruchy, tinitus, hypotenze, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, průjem, dysgeuzie, dyspepsie, nauzea, zvracení, svědění, vyrážka, svalové křeče a astenie).

b. Tabulkový přehled nežádoucích reakcí

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány během klinických studií a/nebo postmarketingového užití s perindoprilem a jsou řazeny podle následující četnosti:

Velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10000 až <1/1000), velmi vzácné (< 1/10000); není známo (z dostupných údajů nelze zjistit).

MedDRA Třídy orgánových systémů	**Nežádoucí účinky**	**Frekvence**
Poruchy krve a lymfatického systému	Eosinofilie	Méně časté*
	Agranulocytóza a pancytopenie	Velmi vzácné
	Snížení hemoglobinu a snížení hematokritu	Velmi vzácné
	Leukopenie/neutropenie	Velmi vzácné
	Hemolytická anémie u pacientů s vrozenou deficiencí G-6PDH (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
	Trombocytopenie	Velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykémie (viz body 4.4 a 4.5)	Méně časté*
	Hyperkalémie, reverzibilní při vysazení léčby (viz bod 4.4)	Méně časté*
	Hyponatrémie	Méně časté*
Psychiatrické poruchy	Poruchy nálady	Méně časté
	Poruchy spánku	Méně časté
Poruchy nervového systému	Závrať	Časté
	Bolest hlavy	Časté

	Parestézie	Časté
	Vertigo	Časté
	Somnolence	Méně časté*
	Synkopa	Méně časté*
	Zmatenost	Velmi vzácné
Poruchy oka	Poruchy vidění	Časté
Poruchy ucha a labyrintu	Hučení v uších	Časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté*
	Tachykardie	Méně časté*
	Angina pectoris (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
	Arytmie	Velmi vzácné
	Infarkt myokardu, pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
Cévní poruchy	Hypotenze (a účinky související s hypotenzí)	Časté
	Vaskulitida	Méně časté*
	Cévní mozková příhoda pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Časté
	Dyspnoe	Časté
	Bronchospasmus	Méně časté
	Eosinofilní pneumonie	Velmi vzácné
	Rinitida	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha	Časté
	Zácpa	Časté
	Průjem	Časté
	Poruchy chuti	Časté
	Dyspepsie	Časté
	Nauzea	Časté
	Zvracení	Časté
	Sucho v ústech	Méně časté
	Pankreatitida	Velmi vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida cytolitická nebo cholestatická (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Svědění	Časté
	Vyrážka	Časté
	Kopřivka (viz bod 4.4)	Méně časté
	Angioedém tváře, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glotis a/nebo hrtanu /viz bod 4.4)	Méně časté
	Fotosensitivní reakce	Méně časté*
	Pemfigoid	Méně časté*
	Hyperhidróza	Méně časté
	Zhoršení psoriázy	Vzácné
	Erythema multiforme	Velmi vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče	Časté
	Artralgie	Méně časté*

	Myalgie	Méně časté*
Poruchy ledvin a močových cest	Renální insuficience	Méně časté
	Akutní renální selhání	Velmi vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektilní dysfunkce	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Asténie	Časté
	Bolest na hrudi	Méně časté*
	Nevolnost	Méně časté*
	Periferní edém	Méně časté*
	Pyrexie	Méně časté*
Vyšetření	Zvýšené hladiny urey v krvi	Méně časté*
	Zvýšené hladiny kreatininu v krvi	Méně časté*
	Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi	Vzácné
	Zvýšení jaterních enzymů	Vzácné
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Pád	Méně časté*

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

Klinická hodnocení:
Během randomizačního období studie EUROPA byly shromažďovány pouze závažné nežádoucí účinky. Závažné nežádoucí účinky mělo málo pacientů: 16 (0,3 %) pacientů ze 6 122 pacientů léčených perindoprilem a 12 (0,2 %) pacientů ze 6 107 pacientů léčených placebem. U pacientů léčených perindoprilem byla hypotenze pozorována u 6 pacientů, angioedém u 3 pacientů a náhlá srdeční zástava u 1 pacienta. Více pacientů léčených perindoprilem bylo vyřazeno z důvodu kašle, hypotenze nebo jiné nesnášenlivosti ve srovnání s pacienty léčenými placebem, 6,0 % (n = 366) u perindoprilu a 2,1 % (n = 129) u placeba.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

K dispozici jsou jen omezené údaje o předávkování u lidí. Mezi symptomy související s předávkováním inhibitory ACE mohou patřit hypotenze, oběhový šok, poruchy elektrolytů, renální selhání, hyperventilace, tachykardie, palpitace, bradykardie, závratě, úzkost a kašel.

Doporučenou léčbou předávkování je intravenózní infúze roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Při výskytu hypotenze by měl být pacient umístěn do protišokové polohy. Je-li k dispozici, může být zvážena léčba infúzí angiotenzinu II a/nebo katecholaminy intravenózně. Perindopril může být ze systémového oběhu odstraněn hemodialýzou (viz bod 4.4). Kardiostimulační léčba je indikována u bradykardie neodpovídající na léčbu. Nepřetržitě by měly být monitorovány životní funkce, sérové elektrolyty a koncentrace kreatininu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Perindopril je inhibitorem enzymu, který konvertuje angiotenzin I na angiotenzin II (angiotenzin konvertující enzym - ACE). Konvertující enzym, kináza, je exopeptidáza, která umožňuje konverzi angiotenzinu I na vazokonstrikční angiotenzin II a zároveň způsobuje rozklad vazodilatační látky bradykininu na neúčinný heptapeptid. Inhibice ACE vede ke snížení angiotenzinu II v plazmě, což vede ke zvýšení aktivity reninu v plazmě (inhibicí negativní zpětné vazby uvolnění reninu) a snížení sekrece aldosteronu. Jelikož ACE inaktivuje bradykinin, inhibice ACE zároveň vede ke zvýšení aktivity cirkulujícího a lokálního systému kalikrein-kinin (a tím k aktivaci prostaglandinového systému). Je možné, že tento mechanismus přispívá k účinku inhibitorů ACE na snížení krevního tlaku a že je částečně zodpovědný za jejich nežádoucí účinky (např. kašel).
Perindopril působí prostřednictvím svého účinného metabolitu perindoprilátu. Další metabolity nemají *in vitro* žádnou ACE-inhibiční aktivitu.

Klinická účinnost a bezpečnost
Hypertenze:
Perindopril je účinný u všech stupňů hypertenze: mírné, středně těžké, těžké; způsobuje snížení systolického a diastolického tlaku jak vleže, tak vstoje.
Perindopril snižuje periferní cévní odpor, což vede ke snížení krevního tlaku. Následkem toho se zvyšuje periferní průtok krve bez účinku na srdeční frekvenci.
Pravidlem je zvýšení průtoku krve ledvinami, zatímco rychlost glomerulární filtrace (GRF) obvykle zůstává nezměněna.
Maximálního antihypertenzního účinku je dosaženo za 4 - 6 hodin po podání jedné dávky a přetrvává nejméně 24 hodin: účinek v čase minimální účinnosti představuje přibližně 87-100 % účinku v čase maximální účinnosti.
Ke snížení krevního tlaku dochází rychle. U respondentů je normalizace krevního tlaku dosaženo během měsíce a přetrvává bez výskytu tachyfylaxe.
Ukončení léčby nevede k rebound fenoménu.
Perindopril redukuje hypertrofii levé komory.
U člověka byly prokázány vazodilatační vlastnosti perindoprilu. Perindopril zlepšuje elasticitu velkých artérií a snižuje poměr media/lumen malých artérií.
Současná léčba s thiazidovými diuretiky vede k synergii aditivního typu. Kombinace inhibitoru ACE a thiazidu také snižuje riziko hypokalémie vyvolávané diuretickou léčbou.

Pacienti se stabilní ischemickou chorobou srdeční:
Studie EUROPA byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie v délce trvání 4 roky.
Bylo randomizováno dvanáct tisíc dvě stě osmnáct (12 218) pacientů starších 18 let léčených 8 mg perindoprilu erbuminu (ekvivalentní 10 mg perindoprilu argininu) (n = 6 110) nebo placebem (n = 6 108).
Populace pacientů zařazených do studie měla prokázanou ischemickou chorobu srdeční bez výskytu klinických příznaků srdečního selhání. Celkově 90 % pacientů mělo předchozí infarkt myokardu a/nebo předchozí koronární revaskularizaci. Většina pacientů užívala studovanou léčbu navíc ke standardní terapii včetně antiagregancií, hypolipidemik a betablokátorů.
Hlavním kritériem účinnosti byl kombinovaný cíl zahrnující kardiovaskulární mortalitu, nefatální infarkt myokardu a/nebo srdeční zástavu s úspěšnou resuscitací. Léčba perindoprilem erbuminem v dávce 8 mg (ekvivalentní 10 mg perindoprilu argininu) jednou denně vedla k signifikantnímu absolutnímu snížení v primárním cíli o 1,9 % (snížení relativního rizika o 20 %, 95%CI [9,4; 28,6] - $p<0,001$).

U pacientů s anamnézou infarktu myokardu a/nebo revaskularizace bylo pozorováno absolutní snížení o 2,2 %, což odpovídá RRR o 22,4 % (95%CI [12,0; 31,6] - p<0,001) v primárním cíli ve srovnání s placebem.

Pediatrické použití:
Bezpečnost a účinnost perindoprilu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena.
V otevřené, nekomparativní klinické studii u 62 dětí s hypertenzí ve věku od 2 do 15 let s glomerulární filtrací > 30 ml/min/1,73 m^2 byl pacientům podáván perindopril v průměrné dávce 0,07 mg/kg. Dávka byla individuálně upravena dle profilu jednotlivých pacientů a odpovědi krevního tlaku až do maximální dávky 0,135 mg/kg/den.
59 pacientů dokončilo tříměsíční období studie a 36 pacientů dokončilo prodloužení studie, tj. byli sledováni nejméně 24 měsíců (průměrná délka studie: 44 měsíců).
Systolický a diastolický krevní tlak zůstal stabilní od zařazení do posledního hodnocení u pacientů, kteří byli již dříve léčeni jinými antihypertenzivy, a snížil se u dříve neléčených pacientů.
Více než 75 % dětí mělo při posledním hodnocení systolický a diastolický krevní tlak pod úrovní 95. percentilu.
Bezpečnost odpovídala známému bezpečnostnímu profilu perindoprilu.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) - data z klinických studií:
Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.
Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.
V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalémie, 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 inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalémie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Po perorálním podání je absorpce perindoprilu rychlá a maximálních koncentrací je dosaženo během 1 hodiny. Plazmatický poločas perindoprilu je 1 hodina.
Perindopril je proléčivo. Dvacet sedm procent podané dávky perindoprilu se dostane do krevního oběhu jako aktivní metabolit perindoprilát. Kromě účinného perindoprilátu má perindopril pět dalších metabolitů, všechny jsou neúčinné. Maximálních plazmatických koncentrací perindoprilátu je dosaženo za 3 až 4 hodiny.
Požití potravy snižuje přeměnu perindoprilu na perindoprilát, tudíž biologickou dostupnost, proto by měl být perindopril arginin užíván perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem.

Byl dokázán lineární vztah mezi dávkou perindoprilu a jeho expozicí v plazmě.

Distribuce
Distribuční objem je přibližně 0,2 l/kg u nenavázaného perindoprilátu. Vazba perindoprilátu na plazmatické proteiny je 20 %, hlavně na angiotenzin konvertující enzym, ale je závislá na koncentraci.

Eliminace
Perindoprilát je eliminován močí a konečný poločas nenavázané frakce je přibližně 17 hodin, vyúsťující po 4 dnech v rovnovážný stav.

Zvláštní populace
Eliminace perindoprilátu se snižuje u starých lidí a u pacientů se srdečním nebo renálním selháním. Úprava dávkování u renální insuficience je žádoucí v závislosti na stupni poškození (podle clearance kreatininu).
Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min.
U pacientů s cirhózou je kinetika perindoprilu změněna: hepatální clearance původní molekuly je o polovinu snížena. Množství vytvořeného perindoprilátu však není sníženo, proto není nutná úprava dávkování (viz bod 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích chronické perorální toxicity (potkani a opice) jsou cílovým orgánem ledviny, s reverzibilním poškozením.
Ve studiích *in vitro* a *in vivo* nebyla pozorována mutagenita.
Reprodukční toxikologické studie (na potkanech, myších, králících a opicích) neprokázaly žádné známky embryotoxicity nebo teratogenity. U inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu jako skupiny se ukázalo, že vyvolávají nežádoucí účinky na pozdní vývoj plodu, což vede k úmrtí plodu a vrozeným vadám u hlodavců a králíků: byly pozorovány renální léze a zvýšení peri- a postnatální mortality. Fertilita se nezhoršila ani u samců nebo samic potkanů.
V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyla pozorována kancerogenita.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Magnesium-stearát (E470B),
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551),
Monohydrát laktosy sušený rozprášením (monohydrát laktosy 85%, kukuřičný škrob 15 %),
Aspartam (E951),
Draselná sůl acesulfamu (E950).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v dobře uzavřené tubě, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5, 10, 14, 20, 30 nebo 50 tablet v PP tubě vybavené LDPE reduktorem a LDPE uzávěrem obsahujícím bílý vysoušecí silikagel.
Velikost balení: 1 x 5, 1 x 10, 1 x 14, 1 x 20, 1 x 30 nebo 1 x 50 tablet
2 x 30 nebo 2 x 50 tablet
3 x 30 tablet
4 x 30 tablet
10 x 50 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

58/056/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 1. 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 2. 12. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 3. 2017