

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Perindamlostad 4 mg/5 mg tablety
Perindamlostad 4 mg/10 mg tablety
Perindamlostad 8 mg/5 mg tablety
Perindamlostad 8 mg/10 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 4 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu, čo zodpovedá 3,3 mg perindoprilu a 5 mg amlodipínu, čo zodpovedá 6,9 mg amlodipínium-bezylátu.

Jedna tableta obsahuje 4 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu, čo zodpovedá 3,3 mg perindoprilu a 10 mg amlodipínu, čo zodpovedá 13,9 mg amlodipínium-bezylátu.

Jedna tableta obsahuje 8 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu, čo zodpovedá 6,7 mg perindoprilu a 5 mg amlodipínu, čo zodpovedá 6,9 mg amlodipínium-bezylátu.

Jedna tableta obsahuje 8 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu, čo zodpovedá 6,7 mg perindoprilu a 10 mg amlodipínu, čo zodpovedá 13,9 mg amlodipínium-bezylátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Perindamlostad 4 mg/5 mg tablety sú biele až takmer biele oválne bikonvexné tablety, 5 mm x 9 mm, na jednej strane označené 4|5 a hladké na druhej strane.

Perindamlostad 4 mg/10 mg tablety sú biele až takmer biele obdĺžnikové bikonvexné tablety, 8 mm x 8 mm, na jednej strane označené 4|10 a hladké na druhej strane.

Perindamlostad 8 mg/5 mg tablety sú biele až takmer biele trojuholníkové bikonvexné tablety, jedna strana 9 mm dlhá, na jednej strane označené 8|5 a hladké na druhej strane.

Perindamlostad 8 mg/10 mg tablety sú biele až takmer biele okrúhle bikonvexné tablety, priemer 9 mm, na jednej strane označené 8|10 a hladké na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perindamlostad je indikovaný ako substitučná liečba na liečbu esenciálnej hypertenzie a/alebo stabilnej ischemickej choroby srdca u pacientov už kontrolovaných perindoprilom a amlodipínom, ktoré sa podávajú súbežne v rovnakých dávkach.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Jedna tableta užitá denne ako jednotlivá dávka, prednostne ráno a pred jedlom.

Na začiatočnú liečbu nie je vhodná fixná kombinácia dávok.

Ak je potrebná zmena dávkovania, dávka Perindamlostadu sa môže upraviť, alebo sa môže zväziť jednotlivá titrácia voľnou kombináciou.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek a starší ľudia (pozri časti 4.4 a 5.2)

U starších ľudí a pacientov so zlyhaním obličiek sa znižuje eliminácia perindoprilátu. Bežné lekárske sledovanie bude preto zahŕňať časté monitorovanie kreatinínu a draslíka.

Perindamlostad sa môže podávať u pacientov s hodnotou $Cl_{cr} \geq 60$ ml/min a nie je vhodný pre pacientov s hodnotou $Cl_{cr} < 60$ ml/min. U týchto pacientov sa odporúča individuálna titrácia dávky monokomponentmi.

Amlodipín použitý v podobných dávkach u starších alebo mladších pacientov je rovnako dobre tolerovaný. U starších ľudí sa odporúčajú normálne režimy dávkovania, ale pri zvyšovaní dávky sa má postupovať opatrne. Zmeny v koncentrácii amlodipínu v plazme nekorelujú so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Porucha funkcie pečene: pozri časti 4.4 a 5.2

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene neboli stanovené odporúčania týkajúce sa dávkovania, pri výbere dávky sa má preto postupovať opatrne a má sa začať na dolnej hranici dávkovacieho rozmedzia (pozri časti 4.4 a 5.2). V záujme určenia optimálnej začiatkovej a udržiavacej dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene sa majú pacienti individuálne titrovať pomocou voľnej kombinácie amlodipínu a perindoprilu. Farmakokinetika amlodipínu sa neskúmala v prípade ťažkej poruchy funkcie pečene. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene má podávanie amlodipínu začať pri najnižšej dávke a má sa pomaly titrovať.

Pediatrická populácia

Perindamlostad sa nemá používať u detí a dospelých, keďže u detí a dospelých nebola stanovená účinnosť a znášanlivosť kombinácie perindoprilu a amlodipínu.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Súvisiace s perindoprilom:

- Precitlivosť na perindopril alebo na iný ACE inhibítor alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Angioedém spojený s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítormi v anamnéze
- Dedičný alebo idiopatický angioedém
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6)
- Súbežné užívanie perindoprilu s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Súbežná liečba sakubitrilom/valsartanom. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5),
- Významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza artérie jednej funkčnej obličky (pozri časť 4.4).

Súvisiace s amlodipínom:

- Ťažká hypotenzia
- Precitlivosť na amlodipín alebo na deriváty dihydropyridínov alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Šok, vrátane kardiogénneho šoku

- Obštrukcia prietoku ľavej srdcovej komory (napr. vysoký stupeň aortálnej stenózy)
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu

Súvisiace s amlodipínom a perindoprilom:

Všetky kontraindikácie súvisiace s jednotlivými liečivami uvedené vyššie platia aj pre fixnú kombináciu amlodipínu s perindoprilom.

- Precitlivosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všetky upozornenia súvisiace s jednotlivými liečivami uvedené nižšie platia aj pre fixnú kombináciu amlodipín/perindopril.

Súvisiace s perindoprilom

Osobitné upozornenia

Precitlivosť/angioedém

U pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane perindoprilu bol hlásený angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.8). Môže sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takých prípadoch sa má okamžite prerušiť podávanie Perindamlostadu a má sa začať primerané monitorovanie, ktoré má pokračovať, až kým úplne nevymiznú príznaky. V prípadoch, kedy sa opuch obmedzil na tvár a pery, tento stav sa vo všeobecnosti upravil bez liečby, hoci pri zmierňovaní príznakov boli užitočné antihistaminiká.

Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť fatálny. Pri postihnutí jazyka, hlasiviek alebo hrtana, ktoré môže viesť k obštrukcii dýchacích ciest, sa má okamžite podať núdzová liečba. Táto liečba môže zahŕňať podanie adrenalínu a/alebo opatrenia na zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest pacienta. Pacient má byť pod dôsledným lekársym dohľadom, kým nedôjde k úplnému a pretrvávajúcemu ústupu príznakov.

U pacientov s anamnézou angioedému nesúvisiaceho s liečbou inhibítormi ACE môže byť zvýšené riziko vzniku angioedému počas užívania inhibítora ACE (pozri časť 4.3).

U pacientov liečených inhibítormi ACE bol zriedkavo hlásený črevný angioedém. Títo pacienti mali bolesti brucha (s nauzeou alebo vracaním alebo bez nich), v niektorých prípadoch bez predchádzajúceho angioedému tváre, pričom hladiny C-1 esterázy boli v norme. Angioedém sa diagnostikoval prostredníctvom vyšetrení zahŕňajúcich CT brucha alebo ultrazvuk alebo pri chirurgickom zákroku a príznaky ustúpili po vysadení inhibítorov ACE. Črevný angioedém má byť zahrnutý do diferenciálnej diagnózy pacientov užívajúcich inhibítory ACE, u ktorých sa vyskytne bolesť brucha (pozri časť 4.8).

Kombinácia perindoprilu so sakubitriľom/valsartanom je kontraindikovaná v dôsledku zvýšeného rizika angioedému (pozri časť 4.3). Sakubitriľ/valsartan nesmie byť podaný skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Ak je liečba sakubitriľom/valsartanom ukončená, liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitriľu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s NEP inhibítormi (napr. racekadotriľom), inhibítormi mTOR (mammalian target of rapamycin, cicavčia cieľová kináza rapamycínu) (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotriľom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú inhibítora ACE, je potrebná opatrnosť.

Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL)

Zriedkavo sa u pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) síranom dextransu vyskytli život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám sa predišlo dočasným vysadením liečby inhibítormi ACE pred každou aferézou.

Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie

U pacientov liečených inhibítormi ACE počas desenzibilizačnej liečby (napr. hymenoptera venom) sa vyskytli anafylaktoidné reakcie. U tých istých pacientov sa týmto reakciám predišlo dočasným vysadením liečby inhibítormi ACE, ale pri náhodnej opätovnej expozícii sa tieto reakcie objavili znova.

Neutropénia/agranulocytóza/trombocytopénia/anémia

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE boli hlásené neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia a anémia. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a bez ďalších komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Perindopril sa má používať s najvyššou opatrnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, u pacientov užívajúcich imunosupresívnu liečbu, alopurinol alebo prokainamid alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak má pacient preexistujúcu poruchu funkcie obličiek. U niektorých z týchto pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v niekoľkých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa perindopril používa u takýchto pacientov, odporúča sa pravidelne monitorovať počet leukocytov a pacientov poučiť, aby oznámili akýkoľvek náznak infekcie (napr. bolesť hrdla, horúčku).

Renovaskulárna hypertenzia

Existuje zvýšené riziko hypotenzie alebo renálnej insuficiencie u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, liečených ACE inhibítormi (pozri časť 4.3). Liečba diuretikami môže byť podporný faktor. Strata renálnej funkcie sa môže objaviť len s minimálnymi zmenami sérového kreatinínu dokonca u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Existujú dôkazy, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS prostredníctvom kombinovaného použitia inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, liečba sa má uskutočniť len pod dohľadom odborníka a za častého sledovania funkcie obličiek, elektrolytov a krvného tlaku.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú používať súčasne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom vo všeobecnosti nebudú odpovedať na antihypertenznú liečbu pôsobiacu prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Preto sa užívanie tohto lieku neodporúča.

Gravidita

Liečba inhibítormi ACE sa nemá začať počas gravidity. Ak je pokračujúca liečba ACE inhibítormi považovaná za nevyhnutnú, pacientkam, ktoré plánujú graviditu, sa má liečba zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil na použitie v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba inhibítormi ACE sa má ihneď ukončiť, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Opatrenia pri používaní

Hypotenzia

Inhibítory ACE môžu spôsobiť pokles krvného tlaku. Symptomatická hypotenzia sa zriedka vyskytuje u nekomplikovaných pacientov s hypertenziou a je vyššia pravdepodobnosť, že sa vyskytne u

pacientov s depléciou objemu, napr. pri liečbe diuretikom, pri obmedzení soli v potrave, pri dialýze, hnačke alebo vracaní alebo ak má pacient závažnú renín-dependentnú hypertenziu (pozri časti 4.5 a 4.8). U pacientov s vysokým rizikom symptomatickej hypotenzie sa má starostlivo sledovať krvný tlak, fungovanie obličiek a hladiny draslíka v sére počas liečby Perindamlostadom.

Podobnú pozornosť vyžadujú pacienti s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by nadmerný pokles krvného tlaku mohol mať za následok infarkt myokardu alebo cerebrovaskulárnu príhodu.

Ak sa vyskytne hypotenzia, pacient sa má uložiť na chrbát a, ak je to potrebné, má dostať intravenóznú infúziu roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Prechodná hypotenzná reakcia nie je kontraindikáciou pre ďalšie dávky, ktoré sa môžu zvyčajne podávať bez problémov, ak sa po objemovej expanzii zvýšil krvný tlak.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia

Podobne ako iné inhibítory ACE sa má perindopril podávať opatrne pacientom so stenózou mitrálnej chlopne a obštrukciou výtoku ľavej komory, ako je aortálna stenóza alebo hypertrofická kardiomyopatia.

Porucha funkcie obličiek

V prípade poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) sa odporúča individuálne titrovanie dávky s monokomponentmi (pozri časť 4.2).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je rutinné monitorovanie kaliémie a hladín kreatinínu súčasťou bežnej lekárskej praxe (pozri časť 4.8).

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo so stenózou artérie solitérnej obličky, ktorí boli liečení inhibítormi ACE, sa pozorovalo zvýšenie močoviny v krvi a sérového kreatinínu, zvyčajne reverzibilné po prerušení liečby. Je to zvlášť pravdepodobné u pacientov s renálnou insuficienciou. Zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie existuje tiež v prípade prítomnej renovaskulárnej hypertenzie. U niektorých pacientov s hypertenziou bez zjavného už existujúceho renálneho vaskulárneho ochorenia sa objavilo zvyčajne mierne a prechodné zvýšenie močoviny v krvi a sérového kreatinínu, predovšetkým keď sa perindopril podával súčasne s diuretikom. S vyššou pravdepodobnosťou sa vyskytuje u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek.

Zlyhanie funkcie pečene

Užívanie inhibítorov ACE bolo zriedkavo spojené so vznikom syndrómu, ktorý začína cholestatickou žltáčkou a pokračuje do fulminantnej nekrózy a (niekedy) úmrtiu. Mechanizmus vzniku tohto syndrómu nie je známy. Pacienti užívajúci inhibítory ACE, u ktorých sa rozvinie žltáčka, alebo u ktorých dôjde k výraznému zvýšeniu hepatálnych enzýmov, musia ukončiť užívanie inhibítora ACE a musia zostať pod náležitým lekárskeym dohľadom (pozri časť 4.8).

Rasa

Inhibítory ACE spôsobujú vyšší výskyt angioedému u pacientov čiernej rasy, ako u pacientov iných rás. Podobne ako iné inhibítory ACE, aj perindopril môže byť menej účinný v znižovaní tlaku krvi u pacientov čiernej rasy v porovnaní s inými rasami, možno z dôvodu vyššej prevalencie stavov s nízkou hladinou renínu v hypertenznej černošskej populácii.

Kašeľ

Pri používaní inhibítorov ACE bol zaznamenaný kašeľ. Kašeľ je zvyčajne neproduktívny, pretrvávajúci a ustúpi po ukončení liečby. Kašeľ vyvolaný inhibítormi ACE má byť považovaný za súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa.

Operácia/anestézia

U pacientov, ktorí sa podrobujú závažnému chirurgickému zákroku, alebo počas anestézie látkami vyvolávajúcimi hypotenziu, môže amlodipín / perindopril blokovať sekundárnu tvorbu angiotenzínu II

po kompenzačnom uvoľnení renínu. Liečba sa má vysadiť jeden deň pred chirurgickým zákrokom. Ak sa vyskytne hypotenzia, ktorá je považovaná za dôsledok tohto mechanizmu, je možné ju korigovať zvýšením cirkulujúceho objemu.

Hyperkaliémia

Zvýšenie hladín draslíka v sére bolo pozorované u niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane perindoprilu, ACE inhibítory môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Medzi rizikové faktory výskytu hyperkaliémie patria obličková insuficiencia, zhoršenie funkcie obličiek, vek (> 70 rokov), diabetes mellitus, pridružené udalosti, obzvlášť dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza a súbežné užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén, amilorid), doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka; alebo pacienti užívajúci iné lieky spôsobujúce zvýšenie hladín draslíka v sére (napr. heparín, kotrimoxazol, známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol) a najmä antagonisty aldosterónu alebo blokátory angiotenzínových receptorov. Použitie doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretík alebo soľných náhrad s obsahom draslíka môže hlavne u pacientov s poruchou funkcie obličiek viesť k významnému nárastu draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť závažné, niekedy fatálne arytmie. Draslík šetriace diuretiká a blokátory angiotenzínových receptorov sa majú používať opatrne u pacientov užívajúcich ACE inhibítory a majú sa monitorovať sérové hladiny draslíka a funkcia obličiek. Ak sa súbežné použitie perindoprilu a hociktorej z vyššie uvedených látok považuje za potrebné, majú sa užívať s opatnosťou a častým sledovaním hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Diabetickí pacienti

U pacientov s diabetom mellitus liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom sa má počas prvého mesiaca liečby inhibítorom ACE starostlivo monitorovať glykémia (pozri časť 4.5).

Súvisiace s amlodipínom

Opatrenia pri používaní

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

Zlyhávanie srdca Pacienti so zlyhávaním srdca majú byť liečení opatrne.

V dlhodobom placebom kontrolovanom skúšaní u pacientov so závažným zlyhávaním srdca (štádium NYHA III a IV) bolo hlásenie výskytu pľúcneho edému vyššie v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine pacientov, ktorí dostávali placebo (pozri časť 5.1). Blokátory vápnikových kanálov vrátane amlodipínu sa majú používať opatrne u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortality.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je polčas amlodipínu predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania týkajúce sa dávkovania neboli stanovené. Amlodipín sa má preto začať podávať na dolnej hranici dávkovacieho rozmedzia a je potrebná opatnosť na začiatku liečby ako aj pri zvyšovaní dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene môže byť potrebná pomalá titrácia dávky a dôsledné monitorovanie.

Starší pacienti

U starších pacientov sa má pri zvyšovaní dávky postupovať opatrne (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Títo pacienti môžu amlodipín užívať v bežných dávkach. Zmeny v plazmatických koncentráciách amlodipínu nekorelujú so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Súvisiace s kombináciou amlodipín/perindopril

Všetky upozornenia súvisiace s jednotlivými liečivami, ako sú uvedené vyššie, sa týkajú aj fixnej kombinácie amlodipínu a perindoprilu.

Opatrenia pri používaní

Interakcie

Súbežné použitie fixnej kombinácie amlodipínu a perindoprilu s lítiom, draslík šetriacimi diuretikami alebo doplnkami draslíka alebo dantrolénom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Pomocná látka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súvisiace s perindoprilom

Údaje z klinických skúšaní preukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) prostredníctvom kombinovaného použitia inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu je spojená s vyššou frekvenciou nežiaducich príhod, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím jedného liečiva pôsobiaceho na RAAS (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lieky zvyšujúce riziko angioedému:

Súbežné užívanie ACE inhibítorov so sakubitriolom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa zvyšuje riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4). Liečba sakubitriolom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitriolu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súbežné používanie ACE inhibítorov s racekadotriolom, mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

Lieky indukujúce hyperkaliémiu

Hoci sérový draslík zvyčajne zostáva v normálnych hladinách, u niektorých pacientov liečených perindoprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskiren, draselné soli, draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), inhibítory ACE, antagonisty receptorov angiotenzínu-II, NSAID, heparíny, imunosupresíva ako cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim / sulfametoxazol), pretože je známe, že trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum ako amilorid. Kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko hyperkaliémie. Kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liekmi sa preto neodporúča. Ak je indikované súbežné použitie, majú sa užívať opatrne a s častým monitorovaním draslíka v sére.

Kontraindikované súbežné použitie (pozri časť 4.3)

Aliskiren

U diabetických pacientov alebo pacientov s poruchou funkcie obličiek sa zvyšuje riziko hyperkaliémie, zhoršenia funkcie obličiek a kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Extrakorporálne terapie:

Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi, ako dialýza alebo hemofiltrácia s určitými vysoko-priepustnými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteínov s nízkou hustotou so síranom dextránu v dôsledku zvýšeného rizika závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Pokiaľ je táto liečba potrebná, má sa zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča (pozri časť 4.4)

Aliskiren

U pacientov iných ako diabetických a pacientov s poruchou funkcie obličiek sa zvyšuje riziko hyperkaliémie, zhoršenia funkcie obličiek a kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptoru angiotenzínu:

V literatúre bolo zaznamenané, že u pacientov so stanovenou aterosklerotickou chorobou, srdcovým zlyháváním alebo s diabetom s konečným orgánovým poškodením, je súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptoru angiotenzínu spojená s častejším výskytom hypotenzie, synkopy, hyperkaliémie a zhoršenia renálnej funkcie (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím liečiva systému renín–angiotenzín–aldosterón samostatne. Duálna inhibícia (napr. kombináciou inhibítora ACE a blokátora receptora angiotenzínu II) sa má obmedziť na individuálne definované prípady s podrobným monitorovaním renálnej funkcie, hladín draslíka a krvného tlaku.

Estramustín

Riziko zvýšenia nežiaducich účinkov ako angioneurotický edém (angioedém).

Draslík šetriace diuretiká (napr. triamterén, amilorid ...), soli draslíka

Hyperkaliémia (potenciálne smrteľná), najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívne hyperkaliemické účinky).

Kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liekmi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je ich súbežné použitie napriek tomu indikované, majú byť používané s opatrnosťou a pri častom monitorovaní hladín draslíka v sére. Použitie spironolaktónu v prípade srdcového zlyhávania, pozri nižšie.

Lítium

Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE boli hlásené reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity (závažná neurotoxicita). Kombinácia perindoprilu s lítiom sa neodporúča. Ak sa potvrdí, že je táto kombinácia nutná, majú sa starostlivo monitorovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú pozornosť

Antidiabetiká (inzulín, perorálne hypoglykemizujúce sulfónamidylieky)

Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné používanie inhibítorov ACE a antidiabetických liekov (inzulíny, perorálne hypoglykemiká) môže spôsobiť zvýšenie účinku znižujúceho hladinu glukózy v krvi s rizikom hypoglykémie. Tento fenomén sa častejšie vyskytuje počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Diuretiká nešetriace draslík

Pacienti užívajúci diuretiká a najmä tí s depléciou objemu a/alebo soli, môžu zaznamenať nadmerné zníženie krvného tlaku po začatí liečby inhibítorom ACE. Výskyt hypotenzného účinku možno znížiť prerušením diuretickej liečby, zvýšením objemu alebo príjmu soli pred začatím liečby s nízkymi a progresívnymi dávkami perindoprilu.

V prípade arteriálnej hypertenzie, keď predchádzajúca diuretická liečba mohla spôsobiť depléciu soli/objemu, sa musí diuretická liečba ukončiť pred začatím liečby inhibítorom ACE, v tomto prípade diuretikum nešetriace draslík môže byť potom znovu zavedené, alebo sa musí inhibítor ACE začať podávať v nízkej dávke a postupne zvyšovať.

V prípade diuretickej liečby kongestívneho srdcového zlyhávania sa má inhibítor ACE začať na veľmi nízkej dávke, prípadne po znížení dávky súvisiaceho diuretika nešetriaceho draslík.

Vo všetkých prípadoch sa musí počas prvých týždňov liečby inhibítorom ACE monitorovať renálna funkcia (hladiny kreatinínu).

Draslík šetriace diuretiká (eplerenón, spironolaktón)

S eplerenónom alebo spironolaktónom v dávkach medzi 12,5 mg až 50 mg na deň a s nízkymi dávkami inhibítorov ACE:

Pri liečbe srdcového zlyhávania triedy II-IV (NYHA) s ejekčnou frakciou < 40 % a predchádzajúcou liečbou inhibítormi ACE a slučkovými diuretikami je riziko hyperkaliémie, potenciálne smrteľnej, najmä v prípade nedodržania preskripčných odporúčaní týkajúcich sa tejto kombinácie.

Pred začatím podávania kombinácie, skontrolujte absenciu hyperkaliémie a poruchy funkcie obličiek.

Odporúča sa podrobné sledovanie kaliémie a kreatinínémie na začiatku raz týždenne počas prvého mesiaca liečby a následne mesačne.

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) vrátane kyseliny acetylsalicylovej v dávke ≥ 3 g/deň:
Ak sa inhibítory ACE podávajú súbežne s nesteroidnými protizápalovými liekmi (t. j. kyselinou acetylsalicylovou v protizápalových režimoch dávkovania, inhibítormi COX-2 a neselektívnymi NSAID), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Súbežné podávanie inhibítorov ACE a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnych funkcií vrátane možného akútneho zlyhania obličiek a k zvýšeniu hladiny draslíka v sére, predovšetkým u pacientov s už predtým existujúcou zníženou funkciou obličiek. Táto kombinácia sa má podávať opatrne, a to najmä u starších pacientov. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a je potrebné zvážiť monitorovanie renálnych funkcií po začatí súbežnej liečby a neskôr v pravidelných intervaloch.

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje určitú pozornosť:

Sympatomimetiká

Sympatomimetiká môžu znižovať antihypertenzné účinky inhibítorov ACE.

Zlato

Zriedka boli hlásené nitritoidné reakcie (symptómy zahŕňajú sčervenenie tváre, nauzeu, vracanie a hypotenziu) u pacientov liečených injekčným podávaním zlata (aurotiomalátu sodného) a súbežne inhibítorom ACE vrátane perindoprilu.

Súvisiace s amlodipínom

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča

Dantrolén (infúzia)

U zvierat sa pozorovali letálna fibrilácia komôr a kardiovaskulárny kolaps v súvislosti s hyperkaliémiou po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súčasnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú pozornosť

Induktory CYP3A4

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum* – ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zvážiť regulácia dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Inhibítory CYP3A4

Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými CYP3A4 inhibítormi (inhibítory proteáz, azolové antimykotiká, makrolidy ako erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže viesť k výraznému zvýšeniu expozície amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike (PK) môže byť viac výrazný u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

U pacientov užívajúcich klaritromycín s amlodipínom existuje zvýšené riziko hypotenzie. Ak sa amlodipín podáva súbežne s klaritromycínom, odporúča sa dôkladné sledovanie pacientov.

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje určitú pozornosť:

Účinok amlodipínu znižovať krvný tlak zosilňuje účinky znižovať krvný tlak ostatných liekov s antihypertenznými vlastnosťami.

Takrolimus

Pri súbežnom podávaní s amlodipínom existuje riziko zvýšených hladín takrolimu v krvi. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, podávanie amlodipínu u pacientov liečených takrolimom vyžaduje monitorovanie hladín takrolimu v krvi a úpravu dávky takrolimu, ak je to vhodné.

Mechanistický cieľ rapamycínových (mTOR) inhibítorov

Inhibitory mTOR ako sirolimus, temsirolimus a everolimus sú substráty CYP3A4. Amlodipín je slabý inhibitor CYP3A4. Pri súbežnom používaní inhibítorov mTOR môže amlodipín zvýšiť expozíciu inhibítorom mTOR.

Cyklosporín

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov alebo iných populácií s výnimkou pacientov po transplantácii obličiek, kde boli pozorované premenlivé zvýšenia minimálnej koncentrácie (priemer 0 % - 40 %) cyklosporínu. U pacientov po transplantácii obličiek, ktorí užívajú amlodipín, je potrebné zvážiť monitorovanie hladín cyklosporínu a ak je o nevyhnutné, dávka cyklosporínu sa má znížiť.

Simvastatín

Súbežné podávanie viacnásobných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu viedlo k 77% nárastu expozície simvastatínu v porovnaní so samotne podávaným simvastatínom. U pacientov užívajúcich amlodipín obmedzte dávku simvastatínu na 20 mg denne.

Iné kombinácie

V klinických interakčných skúšaniach nemal amlodipín vplyv na farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu, warfarínu.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov môže dôjsť k zvýšeniu biologickej dostupnosti amlodipínu s následným zosilnením jeho účinkov na zníženie tlaku krvi.

Súvisiace s kombináciou amlodipín/perindopril

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú pozornosť

Baklofén

Zvýšený antihypertenzný účinok. Sledujte krvný tlak a v prípade potreby upravte dávku antihypertenzív

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje určitú pozornosť

Antihypertenzíva (napríklad betablokátory) a vazodilatanciá

Súbežné používanie týchto liečiv môže viesť k zvýšeniu hypotenzných účinkov perindoprilu a amlodipínu. Súbežné používanie s nitroglycerínom a inými nitrátmi alebo vazodilatanciami môže viesť k ďalšiemu zníženiu krvného tlaku, a preto sa má dôsledne zvážiť.

Kortikosteroidy, tetrakozaktid

Zníženie antihypertenzného účinku (zadržiavanie soli alebo vody spôsobené kortikosteroidmi).

Alfablokátory (prazosín, alfuzosín, doxazosín, tamsulosín, terazosín)

Zvýšenie antihypertenzného účinku a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie.

Amifostín

Môže zosilniť antihypertenzný účinok amlodipínu.

Tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/anestetiká

Zvýšený antihypertenzný účinok a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Vzhľadom na účinky jednotlivých komponentov v tomto kombinovanom lieku na graviditu a laktáciu Fixná kombinácia amlodipínu a perindoprilu sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity. Amlodipín/perindopril je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra gravidity. Kombinácia amlodipínu a perindoprilu sa neodporúča počas laktácie. Je potrebné rozhodnúť, či sa má prerušiť dojčenie alebo liečba amlodipínom/perindoprilom, pričom je potrebné vziať do úvahy dôležitosť tejto liečby pre matku.

Gravidita

Súvisiace s perindoprilom

Použitie inhibítorov ACE sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie inhibítorov ACE je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Neexistujú presvedčivé epidemiologické údaje ohľadne rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Ak sa pokračovanie v terapii inhibítormi ACE nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce tehotenstvo majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má lepšie stanovený bezpečnostný profil na použitie počas tehotenstva.

Ak sa potvrdí tehotenstvo, terapia inhibítormi ACE sa má okamžite prerušiť a prípadne začať alternatívna liečba.

O expozícii liečbe inhibítorom ACE počas druhého a tretieho trimestra je známe, že môže vyvolať humánnu fetotoxicitu (znížené renálne funkcie, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenziu, hyperkaliémiu) (pozri časť 5.3).

Ak sa expozícia inhibítora ACE vyskytovala od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola renálnych funkcií a lebky.

Deti, ktorých matky užívali inhibítory ACE, sa majú dôsledne sledovať na možnosť hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súvisiace s amlodipínom

Bezpečnosť amlodipínu počas gravidity u ľudí nebola stanovená.

V štúdiách na zvieratách bola zaznamenaná reprodukčná toxicita pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3).

Použitie v tehotenstve sa odporúča len vtedy, ak nie je iná bezpečnejšia alternatíva a ak ochorenie samo o sebe predstavuje väčšie riziko pre matku a plod.

Dojčenie

Súvisiace s perindoprilom

Keďže nie sú k dispozícii žiadne informácie o použití perindoprilu počas dojčenia, perindopril sa neodporúča a dáva sa prednosť alternatívnej liečbe s lepšie stanoveným profilom bezpečnosti počas dojčenia, a to najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Súvisiace s amlodipínom

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7 % s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na deti nie je známy.

Rozhodnutie, či pokračovať v dojčení/prerušiť dojčenie alebo pokračovať v liečbe/prerušiť liečbu amlodipínom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby amlodipínom pre matku.

Fertilita

Súvisiace s perindoprilom

Nepozoroval sa žiadny účinok na reprodukčnú schopnosť alebo fertilitu.

Súvisiace s amlodipínom

U niektorých pacientov liečených blokátormi vápnikových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičkách spermií. Klinické údaje týkajúce sa potenciálneho účinku amlodipínu na fertilitu sú nedostatočné. V jednej štúdií na potkanoch boli zistené nežiaduce účinky na fertilitu samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonali sa žiadne skúšania o účinkoch kombinácie amlodipínu/perindoprilu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti pociťujú závraty, bolesť hlavy, vyčerpanosť, únavu alebo nauzeu, môže byť schopnosť reagovať znížená. Odporúča sa opatrnosť, najmä na začiatku liečby.

4.8 Nežiaduce účinky

a) Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie perindoprilu a amlodipínu, podaných samostatne, sú: edém, somnolencia, závrat, bolesť hlavy (najmä na začiatku liečby), dysgeúzia, parestézia, porucha zraku (vrátane diplopie), tinnitus, vertigo, palpitácie, návaly horúčavy, hypotenzia (a účinky súvisiace s hypotenziou), dyspnoe, kašeľ, abdominálna bolesť, nauzea, vracanie, dyspepsia, porucha činnosti čriev, hnačka, zápcha, pruritus, vyrážka, exantém, opuch kĺbov (opuch členkov), svalové kŕče, únava, asténia.

b). Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas klinických skúšaní s perindoprilom alebo amlodipínom a/alebo po uvedení liekov na trh boli pozorované tieto nežiaduce účinky, ktoré sú uvedené na základe klasifikácie databázy MedDRA podľa tried orgánových systémov a nasledujúcej frekvencie výskytu:

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

| MedDRA Trieda orgánových systémov | Nežiaduce účinky | Frekvencia výskytu | |
|--|--|---------------------------|--------------------|
| | | Amlodipín | Perindopril |
| Infekcie a nákazy | Rinitída | Menej časté | Veľmi zriedkavé |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | Eozinofília | - | Menej časté* |
| | Leukopénia/neutropénia (pozri časť 4.4) | Veľmi zriedkavé | Veľmi zriedkavé |
| | Agranulocytóza alebo pancytopénia (pozri časť 4.4) | – | Veľmi zriedkavé |
| | Trombocytopenia (pozri časť 4.4) | Veľmi zriedkavé | Veľmi zriedkavé |
| | Enzymovo špecifická hemolytická anémia u pacientov s vrodenou deficienciou G-6PDH (pozri časť 4.4) | – | Veľmi zriedkavé |

| | | | |
|--|--|-----------------|-----------------|
| Poruchy imunitného systému | Precitlivosť | Veľmi zriedkavé | Menej časté |
| Poruchy endokrinného systému | syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH „Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) | - | Zriedkavé |
| Poruchy metabolizmu a výživy | Hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5) | | Menej časté* |
| | Hyperkaliémia, reverzibilná po vysadení (pozri časť 4.4) | - | Menej časté* |
| | Hyponatriémia | - | Menej časté* |
| | Hyperglykémia | Veľmi zriedkavé | - |
| Psychické poruchy | Nespavosť | Menej časté | - |
| | Zmeny nálad (vrátane úzkosti) | Menej časté | Menej časté |
| | Depresia | Menej časté | Menej časté* |
| | Poruchy spánku | - | Menej časté |
| Poruchy nervového systému | Somnolencia (najmä na začiatku liečby) | Časté | |
| | Závraty (najmä na začiatku liečby) | Časté | Časté |
| | Bolest' hlavy (najmä na začiatku liečby) | Časté | Časté |
| | Dysgeúzia | Menej časté | Časté |
| | Tremor | Menej časté | - |
| | Hypestézia | Menej časté | - |
| | Parestézia | Menej časté | Časté |
| | Synkopa | Menej časté | Menej časté |
| | Stav zmätenosti | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé |
| | Hypertónia | Veľmi zriedkavé | - |
| | Periférna neuropatia | Veľmi zriedkavé | - |
| | Cievna mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4) | - | Veľmi zriedkavé |
| | Extrapyramídové poruchy (extrapyramídový syndróm) | Neznáme | - |
| Poruchy oka | Porucha zraku | Časté | Časté |
| | Diplopia | Časté | - |
| Poruchy ucha a labyrintu | Tinnitus | Menej časté | Časté |
| | Vertigo | - | Časté |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | Palpitácie | Časté | Menej časté* |
| | Tachykardia | - | Menej časté* |
| | Angina pectoris (pozri časť 4.4) | - | Veľmi zriedkavé |
| | Infarkt myokardu, prípadne sekundárny k nadmernej hypotenzii u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4) | Veľmi zriedkavé | Veľmi zriedkavé |
| | Arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie a atriálnej fibrilácie) | Menej časté | Veľmi zriedkavé |
| Poruchy ciev | Sčervenenie | Časté | Zriedkavé |
| | Hypotenzia (a účinky súvisiace s hypotenziou) | Menej časté | Časté |

| | | | | |
|---|---|-----------------------------|-----------------|-----------|
| | Vaskulitída | Veľmi zriedkavé | Menej časté* | |
| | Raynaudov fenomén | - | Neznáme | |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Dyspnoe | Časté | Časté | |
| | Kašeľ | Menej časté | Časté | |
| | Bronchospazmus | – | Menej časté | |
| | Eozinofilná pneumónia | – | Veľmi zriedkavé | |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Hyperplázia gingívy | Veľmi zriedkavé | – | |
| | Bolesť brucha, nauzea | Časté | Časté | |
| | Nauzea | Časté | Časté | |
| | Vracanie | Menej časté | Časté | |
| | Dyspepsia | Časté | Časté | |
| | Zmena činnosti čriev | Časté | – | |
| | Sucho v ústach | Menej časté | Menej časté | |
| | Hnačka | Časté | Časté | |
| | Zápcha | Časté | Časté | |
| | Pankreatitída | Veľmi zriedkavé | Veľmi zriedkavé | |
| | Gastritída | Veľmi zriedkavé | – | |
| Poruchy pečene a žľových ciest | Hepatitída žltáčka | Veľmi zriedkavé | – | |
| | Cytolytická alebo cholestatická hepatitída (pozri časť 4.4) | – | Veľmi zriedkavé | |
| | Zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov (väčšinou zhodné s cholestázou) | Veľmi zriedkavé | – | |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Quinckeho edém | Veľmi zriedkavé | – | |
| | Angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.4) | Veľmi zriedkavé | Menej časté | |
| | Multiformný erytém | Veľmi zriedkavé | Veľmi zriedkavé | |
| | Alopécia | Menej časté | – | |
| | Purpura | Menej časté | – | |
| | Zmeny sfarbenia pokožky | Menej časté | – | |
| | Hyperhidróza | Menej časté | Menej časté | |
| | Pruritus | Menej časté | Časté | |
| | Vyrážka, exantém | Menej časté | Časté | |
| | Urtikária (pozri časť 4.4) | Menej časté | Menej časté | |
| | Fotosenzitívne reakcie | Veľmi zriedkavé | Menej časté* | |
| | Pemfigoid | - | Menej časté* | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | Zhoršenie psoriázy | – | Zriedkavé |
| | | Stevensov-Johnsonov syndróm | Veľmi zriedkavé | – |
| | Exfoliatívna dermatitída | Veľmi zriedkavé | – | |
| | Fotosenzitivita | Veľmi zriedkavé | – | |
| | Toxická epidermálna nekrolýza | Neznáme | – | |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Opuch kĺbov (opuch členkov) | Časté | – | |
| | Artralgia, myalgia | Menej časté | Menej časté* | |
| | Myalgia | Menej časté | Menej časté* | |
| | Svalové kŕče | Časté | Časté | |
| | Bolesť chrbta | Menej časté | – | |
| Poruchy obličiek a močových ciest | Poruchy močenia, nočné močenie, polakizúria | Menej časté | – | |
| | Zlyhanie obličiek | – | Menej časté | |
| | Akútne zlyhanie obličiek | – | Zriedkavé | |

| | | | |
|---|--|-------------|-----------------|
| | Anúria/oligúria | – | Zriedkavé |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | Erektilná dysfunkcia | Menej časté | Menej časté |
| | Gynekomastia | Menej časté | – |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Edém | Veľmi časté | – |
| | Periférny edém | - | Menej časté* |
| | Únava | Časté | – |
| | Bolesť na hrudníku | Menej časté | Menej časté* |
| | Asténia | Časté | Časté |
| | Bolesť | Menej časté | – |
| | Celková nevoľnosť | Menej časté | Menej časté* |
| | Pyrexia | - | Menej časté* |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | Zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti | Menej časté | – |
| | Zvýšená hladina močoviny v krvi | - | Menej časté* |
| | Zvýšená hladina kreatinínu v krvi | - | Menej časté* |
| | Zvýšená hladina bilirubínu v krvi | – | Zriedkavé |
| | Zvýšená hladina hepatálnych enzýmov | – | Zriedkavé |
| | Zníženie hemoglobínu a hematokritu | - | Veľmi zriedkavé |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu | Pád | - | Menej časté* |

* Frekvencia vypočítaná z klinických skúšaní nežiaducich udalostí zistených zo spontánnych hlásení.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné žiadne informácie o predávkovaní amlodipínom/perindoprilom u ľudí.

S amlodipínom sú len obmedzené skúsenosti s úmyselným predávkovaním u ľudí.

Príznaky: dostupné údaje pre amlodipín naznačujú, že ťažké predávkovanie môže spôsobiť nadmernú periférnu vazodilatáciu a možnú reflexnú tachykardiu. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhodobá systémová hypotenzia vrátane/až do šoku s fatálnym koncom.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejaviť oneskoreným nástupom (24-48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasné resuscitačné opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

Liečba: Klinicky významná hypotenzia v dôsledku predávkovania amlodipínom si vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podporu vrátane častého monitorovania srdcovej a dýchacej činnosti, zdvihnutie končatín a sledovanie objemu cirkulujúcich tekutín a objemu moču.

Pri obnovení cievného tonusu a krvného tlaku môže byť užitočné podanie vazokonstriktora za predpokladu, že jeho použitie nie je kontraindikované. Na zvrátenie účinkov blokády kalciového kanála je vhodné intravenózne podanie glukonátu vápenatého.

V niektorých prípadoch môže byť vhodný výplach žalúdka. U zdravých dobrovoľníkov sa dokázalo, že užitie aktívneho uhlia do 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu zníži rýchlosť absorpcie amlodipínu.

Keďže amlodipín sa silno viaže na bielkoviny, dialýza by pravdepodobne nebola účinná.

Pre perindopril sú k dispozícii obmedzené údaje o predávkovaní u ľudí. Symptómy súvisiace s predávkovaním inhibítormi ACE môžu zahŕňať hypotenziu, obehový šok, poruchy elektrolytov, renálne zlyhanie, hyperventiláciu, tachykardiu, palpitácie, bradykardiu, závraty, úzkosť a kašeľ.

Odporúčaná liečba predávkovania je intravenózna infúzia fyziologického roztoku. Ak nastane hypotenzia, pacienta má byť uložený do protišokovej polohy. Ak je k dispozícii, môže sa tiež zvážiť liečba infúziou angiotenzínu II a/alebo intravenózne podanie katecholamínov. Perindopril možno odstrániť zo systémového obehu pomocou hemodialýzy (pozri časť 4.4). Kardiostimulačná liečba je indikovaná v prípade bradykardie rezistentnej na liečbu. Nepretržité musia byť monitorované životne dôležité funkcie, sérové elektrolyty a koncentrácie kreatinínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém; inhibítory ACE a blokátory kalciového kanála, ATC kód: C09BB04.

Perindopril

Mechanizmus účinku

Perindopril je inhibítor enzýmu, ktorý konvertuje angiotenzín I na angiotenzín II (angiotenzín konvertujúci enzým, ACE). Tento konvertujúci enzým alebo kináza, je exopeptidáza, ktorá umožňuje konverziu angiotenzínu I na vazokonstrikčný angiotenzín II a zároveň spôsobuje rozpad vazodilatačného bradykinínu na inaktívny heptapeptid. Inhibícia ACE vedie k redukcii angiotenzínu II v plazme, čo vedie k zvýšenej aktivite plazmatického renínu (inhibíciou negatívnej spätnej väzby uvoľnenia renínu) a zníženej sekrécii aldosterónu. Keďže ACE inaktivuje bradykinín, inhibícia ACE vedie zároveň k zvýšenej aktivite obehového a lokálneho kalikreín-kinínového systému (a tým aj k aktivácii prostaglandínového systému). Je možné, že tento mechanizmus prispieva k účinku inhibítorov ACE na zníženie tlaku krvi a čiastočne je zodpovedný za ich niektoré vedľajšie účinky (napr. kašeľ).

Perindopril pôsobí prostredníctvom svojho aktívneho metabolitu, perindoprilátu. Ostatné metabolity nemajú *in vitro* žiadnu ACE inhibičnú aktivitu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Hypertenzia

Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie: miernej, stredne závažnej, závažnej, a znižuje systolický a diastolický tlak krvi v polohe ležmo a v stojí.

Perindopril znižuje periférnu vaskulárnu rezistenciu, čo vedie k zníženiu tlaku krvi. Dôsledkom toho sa zvyšuje periférny prietok krvi bez ovplyvnenia srdcovej frekvencie.

Spravidla sa zvyšuje prietok krvi obličkami, kým rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) sa zvyčajne nemení.

Antihypertenzný účinok je maximálny medzi 4 a 6 hodinou po podaní jednotlivej dávky a pretrváva najmenej 24 hodín: účinok v čase minimálnej účinnosti predstavuje približne 87–100 % účinku v čase maximálnej účinnosti.

K zníženiu tlaku krvi dochádza rýchlo. U reagujúcich pacientov sa normalizácia tlaku dosiahne v priebehu jedného mesiaca a pretrváva bez výskytu tachyfyaxie.

Ukončenie liečby nevedie k *rebound* efektu.

Perindopril redukuje hypertrofiu ľavej komory.

U ľudí boli potvrdené vazodilatačné vlastnosti perindoprilu. Perindopril zlepšuje elasticitu veľkých artérií a znižuje pomer média: lúmen malých artérií.

Stabilná koronárna choroba srdca

Skúšanie EUROPA bolo multicentrálne, medzinárodné, randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie trvajúce 4 roky.

Dvanásťtisíc dvesto osemnásť (12 218) pacientov vo veku nad 18 rokov bolo randomizovaných na 8 mg *terc*-butylamínovej soli perindoprilu (čo zodpovedá 10 mg perindoprilu arginínu) (n = 6 110) alebo placebo (n = 6 108).

Populácia v skúšaní mala potvrdenú koronárnu chorobu srdca bez klinických známk zlyhávania srdca. Celkovo 90 % pacientov prekonal v minulosti infarkt myokardu a/alebo boli po koronárnej revaskularizácii. Väčšine pacientov bol skúšaný produkt pridaný ku konvenčnej liečbe zahŕňajúcej antiagregačné látky, hypolipidemiká a betablokátory.

Hlavné hodnotiace kritérium účinnosti bol kompozit kardiovaskulárnej mortality, nefatálneho infarktu myokardu a/alebo zastavenia srdca s úspešnou resuscitáciou. Liečba 8 mg *terc*-butylamínovej soli perindoprilu (ekvivalentných s 10 mg perindoprilu arginínu) raz denne viedla k signifikantnému absolútnemu zníženiu primárneho cieľa o 1,9 % (zníženie relatívneho rizika o 20 %, 95 % CI [9,4; 28,6] – p < 0,001).

U pacientov s infarktomyokardu a/alebo revaskularizáciou v anamnéze bolo v porovnaní s placebom pozorované absolútne zníženie primárneho cieľa o 2,2 %, zodpovedajúce zníženiu relatívneho rizika (RRR) o 22,4 % (95 % CI [12,0; 31,6] – p < 0,001).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS), údaje z klinických skúšaní

V dvoch veľkých randomizovaných kontrolovaných skúšaní (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) sa skúmalo použitie kombinácie inhibítora ACE s blokátorom receptora angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie.

Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súčasne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítormi

ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Amlodipín

Mechanizmus účinku

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov dihydropyridínovej skupiny (blokátor pomalého kanála alebo antagonist kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkých svalov srdca a ciev.

Mechanizmus antihypertenzného účinku amlodipínu spočíva v priamom relaxačnom účinku na hladké svaly ciev. Presný mechanizmus, ktorým amlodipín zmiernuje anginu pectoris, nie je úplne známy, ale amlodipín znižuje celkovú ischemickú záťaž dvoma nasledovnými mechanizmami:

Amlodipín dilatuje periférne arterioly, čím znižuje celkovú periférnu rezistenciu („afterload“), proti ktorej srdce pracuje. Keďže frekvencia srdca ostáva stabilná, táto menšia záťaž srdca znižuje spotrebu energie v myokarde a potrebu kyslíka.

Mechanizmus účinku amlodipínu pravdepodobne zahŕňa aj dilatáciu hlavných vetiev koronárnych tepien a koronárnych arteriôl v normálnych aj ischemických oblastiach. Táto dilatácia zvyšuje dodanie kyslíka do myokardu u pacientov so spazmom koronárnych artérií (Prinzmetalova alebo variantná angina pectoris).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

U pacientov s hypertenziou vedie dávkovanie jedenkrát denne ku klinicky signifikantnému zníženiu krvného tlaku v ľahu aj v stojí počas celého 24-hodinového intervalu. Vzhľadom na pozvoľný nástup účinku nie je podávanie amlodipínu spojené s akútnou hypotenziou.

U pacientov s anginou pectoris dávkovanie amlodipínu jedenkrát denne predlžuje celkový čas schopnosti vykonávať fyzickú záťaž, časový interval do vzniku anginózných ťažkostí a čas do objavenia sa 1-milimetrovej depresie ST segmentu a znižuje frekvenciu anginózných záchvatov, ako aj potrebu užívania tabliet nitroglycerínu.

Amlodipín sa nespája so žiadnymi nežiaducimi metabolickými účinkami ani zmenami plazmatických lipidov a je vhodný pre pacientov s astmou, diabetom a dnou.

Koronárna choroba srdca (KCHS) (Coronary artery Disease, CAD):

Účinnosť amlodipínu v prevencii klinických udalostí u pacientov s koronárnou chorobou srdca (KCHS) sa posudzovalo v rámci nezávislého, multicentrického, randomizovaného, dvojito zaslepeného, placebo kontrolovaného skúšania s 1 997 pacientmi zameranej na porovnanie amlodipínu s enalaprilom zamerané na zníženie výskytu trombózy (Comparison of Amlodipín vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT). Z týchto pacientov bolo 663 liečených amlodipínom v dávke 5 – 10 mg, 673 pacientov bolo liečených enalaprilom v dávke 10 – 20 mg a 655 pacientov bolo liečených placebo navyše k štandardnej liečbe statínmi, betablokátormi, diuretikami a kyselinou acetylsalicylovou počas 2 rokov. Najdôležitejšie výsledky týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke 1. Výsledky naznačujú, že liečba amlodipínom sa spája s menším výskytom hospitalizácií pre anginu pectoris a revaskularizačné procedúry u pacientov s KCHS.

| Tabuľka 1. Výskyt významných klinických výsledkov pre CAMELOT | | | | | |
|--|-----------|---------|-----------|------------------------------|-----------|
| <u>Výskyt kardiovaskulárnych príhod, počet (%)</u> | | | | <u>Amlodipín vs. placebo</u> | |
| Výsledky | Amlodipín | Placebo | Enalapril | Pomer rizika (95% IS) | Hodnota P |

| <u>Primárny koncový bod</u> | | | | | |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|--------------|
| Nežiaduce kardiovaskulárne príhody | <u>110 (16,6)</u> | <u>151 (23,1)</u> | <u>136 (20,2)</u> | <u>0,69 (0,54-0,88)</u> | <u>0,003</u> |
| <u>Jednotlivé zložky</u> | | | | | |
| Koronárna revaskularizácia | 78 (11,8) | 103 (15,7) | 95 (14,1) | 0,73 (0,54-0,98) | 0,03 |
| Hospitalizácia pre anginu pectoris | 51 (7,7) | 84 (12,8) | 86 (12,8) | 0,58 (0,41-0,82) | 0,002 |
| Nefatálny IM | 14 (2,1) | 19 (2,9) | 11 (1,6) | 0,73 (0,37-1,46) | 0,37 |
| Mozgová mŕtvica alebo TIA | 6 (0,9) | 12 (1,8) | 8 (1,2) | 0,50 (0,19-1,32) | 0,15 |
| Smrť z kardiovaskulárnych príčin | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 5 (0,7) | 2,46 (0,48-12,7) | 0,27 |
| Hospitalizácia kvôli KZS | 3 (0,5) | 5 (0,8) | 4 (0,6) | 0,59 (0,14-2,47) | 0,46 |
| Resuscitované zastavenie srdca | 0 | 4 (0,6) | 1 (0,1) | NA | 0,04 |
| Novodiagnostikované ochorenie periférnych ciev | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 8 (1,2) | 2,6 (0,50-13,4) | 0,24 |

Skratky: KZS – kongestívne zlyhávanie srdca; IS – interval spoľahlivosti; IM – infarkt myokardu; TIA – tranzitórny ischemický atak.

Zlyhávanie srdca

Hemodynamické štúdie a kontrolované klinické skúšania na základe záťažových testov u pacientov so srdcovým zlyhaním (štádium NYHA II – IV) preukázali, že amlodipín na základe posúdenia tolerancie fyzickej záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie nespôsobuje klinické zhoršenie stavu.

Placebom kontrolovaná štúdia (PRAISE) navrhnutá na hodnotenie pacientov so srdcovým zlyhaním (štádium NYHA II – IV), ktorí užívali digoxín, diuretiká a ACE inhibítory ukázala, že amlodipín nevedie k zvýšeniu rizika mortality alebo kombinovanej mortality a morbidity pri srdcovom zlyhaní.

V následnej dlhodobej placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhaním (štádium NYHA III a IV) bez klinických príznakov alebo objektívnych nálezov sugestívnej alebo základnej ischemickej choroby, na stabilných dávkach ACE inhibítorov, digitálistu a diuretik, amlodipín nemal žiadny vplyv na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. U tejto istej populácie bol amlodipín spojený so zvýšeným počtom hlásení pľúcneho edému.

Liečba zameraná na prevenciu infarktu myokardu (ALLHAT)

Randomizované dvojito-zaslepené morbiditno-mortalitné skúšanie nazvané Klinické skúšanie zamerané na antihypertenznú a hypolipidemickú liečbu za účelom prevencie infarktu myokardu (ALLHAT “Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial“) bolo vykonané na porovnanie terapie novšími liekmi: amlodipínom 2,5 – 10 mg/deň (blokátor kalciového kanála) alebo lizinoprilom 10 – 40 mg/deň (inhibítor ACE) ako liekov prvej voľby s liečbou tiazidovým diuretikom chlortalidónom 12,5 – 25 mg/deň pri miernej až stredne závažnej hypertenzii.

Celkovo bolo randomizovaných 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších, ktorí pokračovali v liečbe v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor KCHS vrátane prekonaného infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody > 6 mesiacov pred zaradením do štúdie alebo dokumentované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (celkom 51,5 %), diabetes typu 2 (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanú pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenie cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny cieľový ukazovateľ bol kombináciou fatálnej ICHS alebo nefatálneho infarktu myokardu. V primárnom cieľovom ukazovateli nebol významný rozdiel medzi amlodipínovou liečbou a chlortalidónovou liečbou: RR 0,98 (95 % IS [0,90–1,07] p = 0,65). Medzi sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi bola incidencia zlyhávania srdca (súčasť kompozitného zloženého kardio-vaskulárneho cieľového ukazovateľa) v amlodipínovej skupine v porovnaní s chlortalidónovou skupinou významne

vyššia (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, (95 % IS [1,25–1,52] $p < 0,001$). Nebol však žiadny signifikantný rozdiel v mortalite z akejkoľvek príčiny medzi amlodipínovou liečbou a chlortalidónovou liečbou: RR 0,96 (95 % IS [0,89 – 1,02] $p = 0,20$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rýchlosť a miera absorpcie perindoprilu a amlodipínu z fixnej kombinácie perindoprilu a amlodipínu nie sú významne rozdielne v porovnaní s rýchlosťou a mierou absorpcie perindoprilu a amlodipínu zo samostatných tabletových foriem.

Perindopril

Absorpcia

Po perorálnom podaní je absorpcia perindoprilu rýchla a maximálna koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 hodiny. Plazmatický polčas perindoprilu je 1 hodina.

Perindopril je prodrug. Dvadsaťsedem percent podanej dávky perindoprilu sa dostane do krvného obehu ako aktívny metabolit perindoprilát. Okrem aktívneho perindoprilátu poskytuje perindopril ďalších päť metabolitov, ktoré sú všetky neaktívne. Maximálna plazmatická koncentrácia perindoprilátu sa dosiahne v priebehu 3 až 4 hodín.

Keďže požitie jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biodostupnosť, terc-butylamóniová soľ perindoprilu sa má podávať perorálne v jednorazovej dennej dávke ráno pred jedlom.

Bol dokázaný lineárny vzťah medzi dávkou perindoprilu a jeho expozíciou v plazme.

DistribúciaDistribučný objem neviazaného perindoprilátu je približne 0,2 l/kg. Väzba perindoprilátu na plazmatické bielkoviny je 20 %, prevažne na angiotenzín konvertujúci enzým, ale je závislá od koncentrácie.

Eliminácia

Perindoprilát sa vylučuje močom a konečný polčas neviazanej frakcie je približne 17 hodín, takže rovnovážny stav sa dosiahne v priebehu 4 dní.

Starší ľudia, zlyhávanie srdca, renálne zlyhanie

Vylučovanie perindoprilátu je znížené u starších osôb a tiež u pacientov so srdcovým alebo renálnym zlyhaním (pozri časť 4.2). Preto je súčasťou bežnej lekárskej praxe časté monitorovanie kaliémie a hladín kreatinínu.

Porucha funkcie pečene

Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

Kinetika perindoprilu je modifikovaná u pacientov s cirhózou: hepatálny klírens pôvodnej molekuly je znížený o polovicu. Množstvo vytvoreného perindoprilátu však nie je znížené, a preto nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časti 4.2 a 4.4).

Amlodipín

Absorpcia, distribúcia, väzba na plazmatické bielkoviny

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva, pričom maximálne koncentrácie v krvi sa dosiahnu za 6 až 12 hodín po podaní dávky. Absolútna biologická dostupnosť nezmeneného aktívneho liečiva sa odhaduje na 64 až 80 %. Distribučný objem je približne 21 l/kg. Štúdie *in vitro* ukázali, že približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu je naviazaných na plazmatické bielkoviny.

Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom potravy.

Biotransformácia/eliminácia

Terminálny plazmatický eliminačný polčas je približne 35 až 50 hodín a umožňuje podávanie amlodipínu v jednej dennej dávke. Amlodipín sa rozsiahlo metabolizuje v pečeni cytochrómovým systémom P450, prevažne izoenzýmom CYP 3A4, na neúčinné metabolity, pričom 10 % pôvodného liečiva a 60 % metabolitov sa vylučuje do moču.

Starší ľudia

Čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších aj mladších jedincov je podobný. Klírens amlodipínu má tendenciu k zníženiu, čo vedie k zväčšeniu plochy pod krivkou (AUC) a predĺženiu eliminačného polčasu u starších pacientov. Zväčšenie plochy pod krivkou (AUC) a predĺženie eliminačného polčasu u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním bolo v rozsahu, aký sa očakával vzhľadom na vek skúmanej skupiny pacientov.

Porucha funkcie pečene

O podávaní amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene sú dostupné veľmi obmedzené klinické údaje. Pacienti s hepatálnou insuficienciou majú znížený klírens amlodipínu, ktorý má za následok predĺženie biologického polčasu a zvýšenie AUC o približne o 40 – 60 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Perindopril:

V štúdiách chronickej perorálnej toxicity (na potkanoch a opiciach) sú cieľovým orgánom obličky s reverzibilným poškodením.

Mutagenita sa v štúdiách *in vitro* alebo *in vivo* nepozorovala.

Reprodukčné toxikologické štúdie (na potkanoch, myšiach, králikoch a opiciach) nepreukázali žiadne náznaky embryotoxicity alebo teratogenity. Napriek tomu sa pri inhibítoroch angiotenzín-konvertujúceho enzýmu ako skupiny potvrdilo, že majú nežiaduce účinky na neskoré štádiá vývinu plodu, čo vedie v prípade hlodavcov a králikov k úmrtiu plodu a vrodeným defektom: boli pozorované renálne lézie a zvýšenie perinatálnej a postnatálnej mortality. Fertilita nebola narušená u samcov ani u samíc potkanov.

V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach nebola pozorovaná karcinogenita.

Amlodipín

Reprodukčná toxicita

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach preukázali oneskorený dátum pôrodu, predĺžené trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

Porucha fertility

Na potkanoch (samce 64 dní a samice 14 dní pred párením), liečených amlodipínom v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu) nebol zaznamenaný žiadny účinok na fertilitu. V inej štúdií na potkanoch, v ktorej boli samce potkanov liečené amlodipíniom-bezylátom počas 30 dní v dávke porovnateľnej s dávkou pre ľudí, vyjadrenej v mg/kg, sa zistilo zníženie plazmatických hladín folikulostimulačného hormónu a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zrelých spermatoblastov a Sertolihov podporných buniek.

Karcinogenita, mutagenita

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách prepočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom či už na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

* Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg.

6. FARMACEUTICKÉ VLASTNOSTI

6.1 Zoznam pomocných látok

karboxymetylškrob A, sodná soľ
glycerol-dibehenát
hydrogenfosforečnan vápenatý
trehalóza, dihydrát
celulóza, mikrokryštalická
oxid horečnatý, ľahký
krospovidón
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Blistrové balenie (ALU/ALU): 2 roky

Blistrové balenie (ALU/ALU): 4 mg/10 mg tablety: 15 mesiacov

HDPE fľaše: 2 roky

HDPE fľaše po prvom otvorení: 3 mesiace

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blistrové balenie (ALU/ALU): Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Blistrové balenie (ALU/ALU): 4 mg/10 mg tablety: Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

HDPE fľaše: Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Podmienky uchovávania po prvom otvorení obalu, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkovo/hliníkový (ALU/ALU) blister

Nádoba na tablety (HDPE fľaše) utesnená fóliou a uzatvorená PP uzáverom so závitom.

Veľkosti balenia:

Blister: 10, 30, 60, 90 tabliet

HDPE fľaša: 100 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Perindamlostad 4 mg/5 mg tablety: 58/0144/17-S
Perindamlostad 4 mg/10 mg tablety: 58/0145/17-S
Perindamlostad 8 mg/5 mg tablety: 58/0146/17-S
Perindamlostad 8 mg/10 mg tablety: 58/0147/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. júna 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. septembra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2026