

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

PROXIMIC 5 mg/1,25 mg/5 mg filmom obalené tablety
PROXIMIC 5 mg/1,25 mg/10 mg filmom obalené tablety
PROXIMIC 10 mg/2,5 mg/5 mg filmom obalené tablety
PROXIMIC 10 mg/2,5 mg/10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

PROXIMIC 5 mg/1,25 mg/5 mg obsahuje 5 mg perindopril-arginínu (*perindopril arginine*), čo zodpovedá 3,395 mg perindoprilu, 1,25 mg indapamidu (*indapamide*) a 5 mg amlodipínu (*amlodipine*) (ako amlodipínium-bezylát).

PROXIMIC 5 mg/1,25 mg/10 mg obsahuje 5 mg perindopril-arginínu (*perindopril arginine*), čo zodpovedá 3,395 mg perindoprilu, 1,25 mg indapamidu (*indapamide*) a 10 mg amlodipínu (*amlodipine*) (ako amlodipínium-bezylát).

PROXIMIC 10 mg/2,5 mg/5 mg obsahuje 10 mg perindopril-arginínu (*perindopril arginine*), čo zodpovedá 6,790 mg perindoprilu, 2,5 mg indapamidu (*indapamide*) a 5 mg amlodipínu (*amlodipine*) (ako amlodipínium-bezylát).

PROXIMIC 10 mg/2,5 mg/10 mg obsahuje 10 mg perindopril-arginínu (*perindopril arginine*), čo zodpovedá 6,790 mg perindoprilu, 2,5 mg indapamidu (*indapamide*) a 10 mg amlodipínu (*amlodipine*) (ako amlodipínium-bezylát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

PROXIMIC 5 mg/1,25 mg/5 mg: tablety sú biele, podlhovasté, filmom obalené tablety s vyrazeným „TEV“ na jednej strane a „2“ na druhej strane. Rozmery tablety sú približne 12,3 mm x 6,5 mm.

PROXIMIC 5 mg/1,25 mg/10 mg: tablety sú svetlobéžové, okrúhle, filmom obalené tablety s vyrazeným „TEV“ na jednej strane a „3“ na druhej strane. Priemer tablety je približne 9,0 mm.

PROXIMIC 10 mg/2,5 mg/5 mg: tablety sú svetlobéžové, podlhovasté, filmom obalené tablety s vyrazeným „TEV“ na jednej strane a „4“ na druhej strane. Rozmery tablety sú približne 12,3 mm x 6,5 mm.

PROXIMIC 10 mg/2,5 mg/10 mg: tablety sú biele, okrúhle, filmom obalené tablety s vyrazeným „TEV“ na jednej strane a „5“ na druhej strane. Priemer tablety je približne 9,0 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Proximic je indikovaný ako substitučná terapia na liečbu esenciálnej hypertenzie u pacientov, ktorí sú už kontrolovaní fixnou kombináciou perindopril/indapamid a amlodipínom, podávanými v rovnakých dávkach.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Jedna filmom obalená tableta Proximicu denne ako jednorazová dávka užitá najlepšie ráno a pred jedlom.

Fixná kombinácia nie je vhodná ako začiatková terapia.

Ak je potrebná zmena dávkovania, má sa titrovať s jednotlivými zložkami.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.3 a 4.4)

V prípade ťažkej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) je liečba kontraindikovaná.

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-60 ml/min) je Proximic v dávkach 10 mg/2,5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg kontraindikovaný. Odporúča sa začať liečbu s adekvátnou dávkou voľnej kombinácie.

Bežné lekárske sledovanie bude zahŕňať časté monitorovanie kreatinínu a draslíka.

Súbežné použitie perindoprilu s aliskirénom je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2)

V prípade ťažkej poruchy funkcie pečene je Proximic kontraindikovaný.

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má Proximic podávať s opatrnosťou, keďže dávkovací režim pre amlodipín u týchto pacientov nebol stanovený.

Staršie osoby (pozri časť 4.4)

Eliminácia perindoprilátu je u starších osôb znížená (pozri časť 5.2).

Starší ľudia môžu byť liečení Proximicom podľa funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť fixnej kombinácie perindopril/indapamid/amlodipín u detí a dospievajúcich neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Pacienti na dialýze
- Pacienti s neliečeným dekompenzovaným srdcovým zlyhávaním
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min)
- Stredne ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 60 ml/min) pre Proximic obsahujúci kombináciu perindopril/indapamid v dávkach 10 mg/2,5 mg (t.j. PROXIMIC 10 mg/2,5 mg/5 mg a PROXIMIC 10 mg/2,5 mg/10 mg)
- Precitlivenosť na liečivá alebo na iné sulfónamidy, na dihydropyridínové deriváty, na akýkoľvek iný inhibítor ACE alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Anamnéza angioedému (Quinckeho edém) súvisiaceho s predchádzajúcou liečbou inhibítorom ACE (pozri časť 4.4)
- Hereditárny/idiopatický angioedém
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6)
- Hepatálna encefalopatia
- Ťažká porucha funkcie pečene
- Hypokaliémia
- Závažná hypotenzia
- Šok vrátane kardiogénneho šoku

- Obštrukcia výtokovej časti ľavej komory (napr. vysoký stupeň aortálnej stenózy)
- Hemodynamicky nestabilné srdcové zlyhávanie po akútnom infarkte myokardu
- Súbežné užívanie Proximicu s liekmi obsahujúcimi aliskirén u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1)
- Súbežné užívanie s liečbou sakubitrilom/valsartanom. Liečba Proximicom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke 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).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všetky upozornenia vzťahujúce sa na jednotlivé zložky, ako je uvedené nižšie, sa majú aplikovať taktiež na fixnú kombináciu Proximic.

Osobitné upozornenia

Lítium

Kombinácia lítia s kombináciou perindopril/indapamid sa zvyčajne neodporúča (pozri časť 4.5).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, 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 kombinovaným použitím 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, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Draslík šetriace lieky, doplnky draslíka alebo náhrady soli s obsahom draslíka

Všeobecne sa kombinácia perindoprilu a draslík šetriacich liekov, doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka neodporúča (pozri časť 4.5).

Neutropénia/Agranulocytóza/Trombocytopénia/Anémia

U pacientov užívajúcich inhibitory ACE bola zaznamenaná 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 prokaínamid, alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak má pacient už existujúcu poruchu funkcie obličiek. U niektorých 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 prejav infekcie (napr. bolesť hrdla, horúčka) (pozri časť 4.8).

Renovaskulárna hypertenzia

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

Precitlivenosť/angioedém

U pacientov liečených inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu vrátane perindoprilu boli zriedkavo pozorované prípady angioedému tváre, končatín, pier, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana. Toto sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch sa má perindopril okamžite vysadiť a má sa zaviesť primerané monitorovanie, aby sa zabezpečilo úplné vymiznutie symptómov pred prepustením pacienta. V prípadoch, kde sa opuch obmedzil na oblasť tváre a pier, sa stav

zvyčajne upravil bez liečby, hoci antihistaminiká boli pri zmierňovaní symptómov užitočné. Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť fatálny. V prípadoch, kedy je postihnutý jazyk, hlasivky alebo hrtan, čo môže spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest, sa má okamžite poskytnúť primeraná liečba, ktorá môže zahŕňať subkutánne podanie roztoku adrenalínu 1:1 000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/alebo opatrenia na zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest.

U pacientov čiernej rasy užívajúcich inhibítory ACE bol hlásený vyšší výskyt angioedému v porovnaní s pacientmi iných rás.

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

U pacientov liečených inhibítormi ACE bol zriedkavo zaznamenaný intestinálny angioedém. Títo pacienti mali bolesti brucha (s alebo bez nauzey alebo vracania); v niektorých prípadoch bez predchádzajúceho angioedému tváre, pričom hladiny C-1 esterázy boli v norme. Angioedém bol diagnostikovaný prostredníctvom vyšetrení zahŕňajúcich CT brucha alebo ultrazvuk, alebo pri chirurgickom zákroku a symptómy ustúpili po zastavení podávania inhibítora ACE. Intestinálny angioedém má byť zahrnutý do diferenciálnej diagnostiky u pacientov užívajúcich inhibítory ACE s bolesťou brucha.

Kombinácia perindoprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovaná v dôsledku zvýšeného rizika angioedému (pozri časť 4.3). Sakubitril/valsartan nesmie byť podaný skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Ak je liečba sakubitrilom/valsartanom ukončená, liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5). Súbežné používanie ACE inhibítorov s NEP inhibítormi (napr. racekadotril), mTOR inhibítormi (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 dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) u pacientov, ktorí už užívajú ACE inhibítory, je potrebná opatrnosť.

Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie

Boli zaznamenané jednotlivé hlásenia o pacientoch, u ktorých sa vyskytli pretrvávajúce život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie pri užívaní inhibítorov ACE počas desenzibilizačnej liečby jedom blanokrídlavcov (včely, osy). Inhibítory ACE sa majú používať s opatrnosťou u alergických pacientov liečených desenzibilizáciou a ich používaniu je potrebné vyhnúť sa u tých pacientov, ktorí sa podrobujú imunoterapii jedom. U pacientov vyžadujúcich inhibítory ACE aj desenzibilizáciu sa však dá týmto reakciám predísť dočasným prerušením podávania inhibítora ACE najmenej 24 hodín pred liečbou.

Anafylaktoidné reakcie počas LDL aferézy

Zriedkavo sa u pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (*Low Density Lipoprotein*, LDL) síranom dextránu vyskytli život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám sa predišlo dočasným prerušením liečby inhibítorom ACE pred každou aferézou.

Hemodialyzovaní pacienti

U pacientov dialyzovaných pomocou vysokopriepustných membrán (napr. AN 69®) a súbežne liečených inhibítorom ACE boli zaznamenané anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov je potrebné zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej skupiny antihypertenzív.

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

Inhibítory ACE sa nemajú začať užívať počas gravidity. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe inhibítorom

ACE nepovažuje za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú otehotnieť, majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený profil bezpečnosti pre používanie v gravidite. V prípade diagnostikovanej gravidity sa má okamžite ukončiť liečba inhibítormi ACE a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Hepatálna encefalopatia

Pri poruche funkcie pečene môžu tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká spôsobiť, najmä v prípade nerovnováhy elektrolytov, hepatálnu encefalopatiu, ktorá môže prechádzať do hepatálnej kómy. V takomto prípade sa má podávanie diuretika ihneď ukončiť.

Fotosenzitivita

Pri tiazidových a tiazidom príbuzných diuretikách boli hlásené prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby vyskytnú fotosenzitívne reakcie, odporúča sa zastaviť liečbu. Ak je opätovné podávanie diuretik považované za nevyhnutné, odporúča sa chrániť obnažené časti pred slnkom alebo umelým UVA žiarením.

Opatrenia pri používaní

Funkcia obličiek

- V prípadoch ťažkej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je liečba kontraindikovaná.
- U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) je liečba Proximicom obsahujúcim kombináciu perindopril/indapamid v dávkach 10 mg/2,5 mg (t.j. PROXIMIC 10 mg/2,5 mg/5 mg a PROXIMIC 10 mg/2,5 mg/10 mg) kontraindikovaná. U niektorých hypertenzných pacientov bez zjavných už existujúcich lézií a u ktorých renálne krvné testy potvrdzujú funkčnú renálnu insuficienciu sa má liečba ukončiť a ak je to možné, znova začať buď pri nízkej dávke alebo len s jednou zložkou lieku. U týchto pacientov bude bežné lekárske sledovanie zahŕňať časté monitorovanie draslíka a kreatinínu, a to po dvoch týždňoch liečby a potom každé dva mesiace počas obdobia terapeutickej stabilizácie. Renálne zlyhanie bolo zaznamenané hlavne u pacientov so závažným srdcovým zlyháváním alebo so základným renálnym zlyháváním vrátane stenózy renálnej artérie. Liek sa obvykle neodporúča v prípade bilaterálnej stenózy renálnych artérií alebo pri jednej funkčnej obličke.
- Riziko arteriálnej hypotenzie a/alebo renálnej insuficiencie (v prípade srdcovej insuficiencie, deplécie vody a elektrolytov atď.): Výrazná stimulácia systému renín-angiotenzín-aldosterón perindoprilom bola pozorovaná najmä pri výraznej deplécii vody a elektrolytov (prísna diéta bez príjmu sodíka alebo dlhodobá diuretická liečba) u pacientov, ktorých krvný tlak bol na začiatku nízky, v prípade stenózy renálnej artérie, kongestívneho srdcového zlyhávania alebo cirhózy s edémom a ascitom. Blokovanie tohto systému inhibítorom angiotenzín konvertujúceho enzýmu môže preto spôsobiť, obzvlášť v čase prvého podania a počas prvých dvoch týždňov liečby náhly pokles krvného tlaku a/alebo zvýšenie plazmatických hladín kreatinínu s prejavom funkčnej renálnej insuficiencie. Príležitostne môže byť nástup akútny, hoci zriedkavý, a s premenlivým časom do nástupu. V takýchto prípadoch sa má potom liečba začať nižšou dávkou a tá sa má postupne zvyšovať. U pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením môže nadmerné zníženie krvného tlaku spôsobiť infarkt myokardu alebo cerebrovaskulárnu príhodu.
- Tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká sú plne účinné len pri normálnej funkcii obličiek alebo pri miernej poruche funkcie obličiek (hladiny kreatinínu nižšie ako približne 25 mg/l, t.j. 220 μmol/l u dospelých). U starších pacientov majú byť hodnoty plazmatických hladín kreatinínu upravené tak, aby zohľadnili vek, telesnú hmotnosť a pohlavie pacienta. Hypovolémia, sekundárna k strate vody a sodíka spôsobenej diuretikom na začiatku liečby, spôsobuje zníženie glomerulárnej filtrácie. Toto môže viesť k zvýšeniu hladín močoviny a kreatinínu v krvi. Táto prechodná funkčná renálna insuficiencia nemá žiadne nežiaduce následky pre pacientov s normálnou funkciou obličiek, môže však zhoršiť už existujúcu poruchu funkcie obličiek.

- Amlodipín sa môže používať u pacientov s renálnym zlyhaním v normálnych dávkach. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nesúvisia so stupňom poruchy funkcie obličiek.
- Účinok fixnej kombinácie Proximic sa neskúšal u pacientov s renálnou dysfunkciou. U pacientov s poruchou funkcie obličiek majú dávky Proximicu zohľadňovať dávky jednotlivých zložiek užívaných samostatne.

Hypotenzia a deplécia vody a sodíka

- V prípade už existujúcej deplécie sodíka (zvlášť u pacientov so stenózou renálnej artérie) existuje riziko náhlej hypotenzie. Preto sa má vykonávať systematické sledovanie klinických prejavov deplécie vody a elektrolytov, ktoré sa môžu objaviť pri pridruženej epizóde hnačky alebo vracania.
U týchto pacientov sa má vykonávať pravidelné monitorovanie plazmatických elektrolytov. Výrazná hypotenzia môže vyžadovať podanie intravenózneho infúzie fyziologického roztoku. Prechodná hypotenzia nie je kontraindikáciou pokračovania liečby. Po opätovnom dosiahnutí uspokojivého krvného objemu a krvného tlaku sa môže liečba znova začať, buď pri nižšej dávke alebo len s jednou zložkou lieku.
- Pokles hladín sodíka môže byť spočiatku asymptomatický, a preto je potrebné pravidelné sledovanie. Sledovanie má byť ešte častejšie u starších a u cirhotických pacientov (pozri časti 4.8 a 4.9). Každá diuretická liečba môže spôsobiť hyponatriémiu, niekedy s veľmi vážnymi následkami. Hyponatriémia s hypovolémiou môže spôsobiť dehydratáciu a ortostatickú hypotenziu. Spolu so stratou chloridových iónov môže viesť k sekundárnej kompenzačnej metabolickej alkalóze: výskyt a stupeň tohto účinku je mierny.

Draslík v plazme

- Kombinácia indapamidu s perindoprilom a amlodipínom nepredchádza nástupu hypokaliémie, najmä u diabetických pacientov alebo u pacientov s renálnym zlyhaním. Rovnako ako pri akomkoľvek inom antihypertenzíve v kombinácii s diuretikom sa majú pravidelne monitorovať hladiny draslíka v plazme.
- 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 renálna 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 alebo 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 receptorov angiotenzínu. 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 receptorov angiotenzínu sa majú používať opatrne u pacientov užívajúcich ACE inhibítory a majú sa monitorovať sérové hladiny draslíka a funkcia obličiek. Ak sa súbežné použitie vyššie uvedených látok považuje za potrebné, majú sa užívať s opatrnosťou a s častým sledovaním hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).
- Deplécia draslíka s hypokaliémiou je hlavné riziko spojené s tiazidovými a tiazidom príbuznými diuretikami. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové poruchy. Boli hlásené prípady rabdomyolýzy, hlavne v súvislosti so závažnou hypokaliémiou. Riziku zníženia hladín draslíka ($< 3,4$ mmol/l) sa má zabrániť u niektorých vysokorizikových skupín, ako sú starší pacienti a/alebo podvyživené osoby, bez ohľadu na to, či užívajú viaceré lieky alebo nie, cirhotickí pacienti s edémom a ascitom, pacienti s ochorením koronárnych artérií a pacienti so srdcovým zlyháváním. V takýchto prípadoch hypokaliémia zvyšuje kardiotoxicitu kardioglykozidov a riziko vzniku porúch rytmu.
Riziková sú aj pacienti s predĺženým QT intervalom, či už kongenitálneho alebo iatrogénneho pôvodu. Hypokaliémia, tak ako bradykardia, pôsobí ako faktor, ktorý podporuje vznik závažných porúch rytmu, obzvlášť *torsades de pointes*, ktoré môžu byť fatálne.
Vo všetkých prípadoch je potrebné častejšie vyšetřovanie hladín draslíka. Prvé vyšetřenie

plazmatických hladín draslíka sa má uskutočniť počas prvého týždňa po začatí liečby. Ak sa zaznamenajú nízke hladiny draslíka, vyžaduje sa ich úprava. Hypokaliémia zistená v súvislosti s nízkou koncentráciou horčíka v sére môže byť refraktérna na liečbu, pokiaľ nie je sérový horčík upravený.

Vápnik v plazme

Tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká môžu znížiť vylučovanie vápnika v moči a spôsobiť mierne a prechodné zvýšenie plazmatických hladín vápnika. Významne zvýšené hladiny vápnika môžu byť spojené s nediagnostikovaným hyperparatyreoidizmom. V takomto prípade má byť pred vyšetrením funkcie prištítnych teliesok liečba zastavená (pozri časť 4.8).

Horčík v plazme

Je preukázané, že tiazidy a podobné diuretiká vrátane indapamidu zvyšujú vylučovanie horčíka močom, čo môže mať za následok hypomagneziémiu (pozri časti 4.5 a 4.8).

Renovaskulárna hypertenzia

Liečba renovaskulárnej hypertenzie je revaskularizácia. Aj napriek tomu môžu byť inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu prínosné u pacientov s renovaskulárnou hypertenziou, ktorí čakajú na chirurgický zákrok, alebo keď uskutočnenie tohto zákroku nie je možné.

Ak je Proximic predpísaný pacientom so známou alebo predpokladanou stenózou renálnej artérie, liečba sa má začať v nemocničnom zariadení s nízkou dávkou a má sa monitorovať funkcia obličiek a hladiny draslíka, keďže u niektorých pacientov sa rozvinula funkčná renálna insuficiencia, ktorá sa upravila po ukončení liečby.

Kašeľ

Pri používaní inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu bol zaznamenaný suchý kašeľ. Je charakteristický svojou perzistenciou a vymiznutím po ukončení liečby. V prípade výskytu tohto symptómu sa má uvažovať o iatrogénnej etiológii. Ak sa naďalej uprednostňuje preskripcia inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu, môže sa zväziť pokračovanie liečby.

Ateroskleróza

Riziko hypotenzie existuje u všetkých pacientov, avšak zvláštna opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrálnou cirkulačnou insuficienciou, kedy sa liečba začína nízkou dávkou.

Hypertenzná kríza

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu v prípade hypertenznej krízy neboli stanovené.

Srdcové zlyhávanie/závažná srdcová nedostatočnosť

Pacienti so srdcovým zlyhávaním majú byť liečení s opatrnosťou.

V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdii u pacientov so závažným srdcovým zlyhávaním (NYHA trieda III a IV) bolo hlásenie výskytu pľúcneho edému častejšie v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine, ktorá dostávala placebo. U pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním sa majú blokátory kalciového kanála vrátane amlodipínu používať s opatrnosťou, pretože môžu zvýšiť riziko ďalších kardiovaskulárnych príhod a mortality. U pacientov so závažnou srdcovou nedostatočnosťou (stupeň IV) sa má liečba začať pod lekársym dohľadom so zníženou úvodnou dávkou. Liečba betablokátormi u hypertenzných pacientov s koronárnou insuficienciou sa nemá ukončiť: inhibítor ACE sa má pridať k betablokátoru.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia

Inhibítory ACE sa majú podávať opatrne pacientom s obštrukciou výtokovej časti ľavej komory.

Diabetickí pacienti

U pacientov s inzulín dependentným diabetom mellitus (spontánna tendencia k zvýšeným hladinám draslíka) sa má liečba začať pod lekársym dohľadom so zníženou úvodnou dávkou. Hladiny glykémie sa majú dôkladne monitorovať u diabetických pacientov, ktorí boli predtým liečení perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom, najmä počas prvého mesiaca liečby inhibítorm ACE.

Monitorovanie glukózy v krvi je dôležité u diabetických pacientov, najmä ak sú hladiny draslíka nízke.

Etnické rozdiely

Rovnako ako iné inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, aj perindopril je zjavne 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.

Operácia/anestézia

Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu môžu v prípade anestézie spôsobovať hypotenziu, najmä ak podané anestetikum je látka s hypotenzným potenciálom.

Preto sa odporúča liečbu dlhodobo účinkujúcimi inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu, ako je perindopril, podľa možnosti prerušiť jeden deň pred chirurgickým zákrokom.

Porucha funkcie pečene

Inhibítory ACE boli zriedkavo spojené so vznikom syndrómu, ktorý sa začína cholestatickou žltackou a progreduje do fulminantnej hepatálnej nekrózy a (niekedy) úmrtia. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Pacienti užívajúci inhibítory ACE, u ktorých sa rozvinie žltacka alebo u ktorých dôjde k výraznému zvýšeniu hepatálnych enzýmov, majú ukončiť užívanie inhibítora ACE a majú zostať pod náležitým lekársym dohľadom (pozri časť 4.8).

U pacientov s poruchou funkcie pečene je polčas amlodipínu predĺžený a hodnoty plochy pod krivkou (*Area Under the Curve*, AUC) sú vyššie; odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené. Podávanie amlodipínu sa má preto začať na dolnej hranici dávkovacieho rozmedzia a je potrebná opatnosť na začiatku liečby, ako aj pri zvyšovaní dávky. Pomalá titrácia dávky a starostlivé monitorovanie sa môžu vyžadovať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Účinok kombinácie perindopril/indapamid/amlodipín sa neskúšal u pacientov s hepatálnou dysfunkciou. S prihliadnutím na účinok jednotlivých zložiek tejto kombinácie je Proximic kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene je potrebné postupovať s opatnosťou.

Kyselina močová

Tendencia k vzniku záchvatov dny môže byť zvýšená u hyperurikemických pacientov.

Staršie osoby

Pred začatím liečby sa má vyšetriť funkcia obličiek a hladiny draslíka. Úvodná dávka sa následne upraví podľa odpovede krvného tlaku, najmä v prípade deplécie vody a elektrolytov, aby sa zabránilo náhlemu vzniku hypotenzie.

U starších pacientov sa má dávka amlodipínu zvyšovať opatrne (pozri časti 4.2 a 5.2).

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu, vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, prechodnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Medzi príznaky patrí akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a zvyčajne sa vyskytujú do niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je čo najrýchlejšie prerušenie užívania lieku. Ak vnútroočný tlak zostáva nekontrolovaný, môže byť potrebné zvážiť rýchle lekárske alebo chirurgické ošetrovanie. Rizikové faktory pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať anamnézu alergie na sulfónamid alebo penicilín.

Športovci

Športovci majú vziať do úvahy, že tento liek obsahuje účinnú látku, ktorá môže spôsobiť pozitívnu reakciu pri dopingových testoch.

Pomocné látky

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím liečiva ovplyvňujúceho RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lieky zvyšujúce riziko angioedému:

Súbežné používanie ACE inhibítorov so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa môže zvyšovať riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4). Liečba sakubitrilom/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 sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súbežné používanie ACE inhibítorov s racekadotrilom, 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 rámci normálnych limitov, u niektorých pacientov liečených Proximicom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskirén, draselné soli, draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), inhibítory ACE, antagonisti receptorov angiotenzínu-II, nesteroidné protizápalové lieky (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*, 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 Proximicu s vyššie uvedenými liekmi sa preto neodporúča. Ak je indikované súbežné použitie, majú sa používať opatrne a s častým monitorovaním draslíka v sére.

Kontraindikované súbežné použitie (pozri časť 4.3):

Aliskirén: 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 vysokopriepustnými 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:

Zložka	Známa interakcia s nasledujúcim liekom	Interakcia s iným liekom
perindopril/indapamid	Lítium	Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE boli zaznamenané reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Použitie perindoprilu v kombinácii s indapamidom spolu s lítiom sa neodporúča, ale ak sa potvrdí, že táto kombinácia je nutná, je potrebné starostlivo monitorovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).
perindopril	Aliskirén	U iných pacientov, ako sú diabetickí pacienti alebo pacienti s poruchou funkcie obličiek, sa zvyšuje riziko hyperkaliémie, zhoršenia funkcie obličiek a kardiovaskulárnej morbidity a mortality (pozri časť 4.4).

	Súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom angiotenzínového receptoru	V literatúre sa zaznamenalo, že u pacientov s preukázaným aterosklerotickým ochorením, srdcovým zlyháváním alebo diabetom s poškodením cieľového orgánu sa súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptorov angiotenzínu spája s vyššou frekvenciou hypotenzie, synkopy, hyperkaliémie a zhoršením funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím samotného blokátora systému renín-angiotenzín-aldosterón. Duálna blokáda (napr. kombinácia inhibítora ACE s antagonistom receptorov angiotenzínu II) sa má obmedziť na individuálne definované prípady s dôkladným monitorovaním funkcie obličiek, hladín draslíka a krvného tlaku (pozri časť 4.4).
	Estramustín	Riziko zvýšenia nežiaducich účinkov ako angioneurotický edém (angioedém).
	Draslík šetriace lieky (napr. triamterén, amilorid,...), draslík (soli)	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. Pre použitie spironolaktónu pri srdcovom zlyhávaní, pozri „Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú starostlivosť“.
amlodipín	Dantrolén (infúzia)	U zvierat sú po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozorované smrteľné komorové fibrilácie a kardiovaskulárny kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígne hypertermie vyhýbali súbežnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov ako je amlodipín.
	Grapefruit alebo grapefruitový džús	U niektorých pacientov môže dôjsť k zvýšeniu biologickej dostupnosti s následným zosilnením jeho účinkov na zníženie krvného tlaku.

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú starostlivosť:

Zložka	Známa interakcia s nasledujúcim liekom	Interakcia s iným liekom
perindopril/indapamid	Baklofén	Zosilnený antihypertenzný účinok. Monitorovanie krvného tlaku a v prípade potreby úprava dávky antihypertenzíva.
	Nesteroidné protizápalové lieky (vrátane kyseliny acetylsalicylovej vo vysokých dávkach)	Ak sa inhibítory ACE podávajú súbežne s nesteroidnými protizápalovými liekmi (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a

		neselektívne NSAID), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Súbežné užívanie inhibítorov ACE a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcií obličiek vrátane možného akútneho renálneho zlyhania a k zvýšeniu sérových hladín draslíka, predovšetkým u pacientov s už existujúcim oslabením funkcií obličiek. Táto kombinácia sa má podávať opatrne, predovšetkým u starších pacientov. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zväžiť monitorovanie funkcií obličiek po začatí súbežnej liečby a potom v pravidelných intervaloch.
perindopril	Antidiabetiká (inzulín, perorálne hypoglykemiká)	Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné podávanie ACE inhibítorov a antidiabetík (inzulíny, perorálne hypoglykemiká) môže spôsobiť zvýšenie účinku na zníženie hladiny glukózy v krvi s rizikom vzniku hypoglykémie. Tento jav sa zdá byť pravdepodobnejší počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek.
	Draslík nešetriace diuretiká	U pacientov užívajúcich diuretiká a najmä u tých, ktorí majú depléciu objemu a/alebo solí, môže dôjsť k nadmernému poklesu krvného tlaku po začatí liečby inhibítorom ACE. Možnosť hypotenzných účinkov sa môže znížiť vysadením diuretika, zvýšením objemu alebo príjmu solí pred začatím liečby nízkymi a postupne sa zvyšujúcimi dávkami perindoprilu. Pri arteriálnej hypertenzii, kedy predchádzajúca liečba diuretikom môže spôsobiť depléciu solí/objemu, sa buď musí pred začatím liečby inhibítorom ACE vysadiť diuretikum, a v takom prípade sa potom môže znovu použiť diuretikum nešetriace draslík, alebo sa musí začať liečba inhibítorom ACE s nízkou a postupne sa zvyšujúcou dávkou. Pri kongestívnom srdcovom zlyhavaní liečenom diuretikom sa má začať liečba inhibítorom ACE s veľmi nízkou dávkou, prípadne po znížení dávky pridaného diuretika nešetriaceho draslík. Vo všetkých prípadoch sa musí monitorovať funkcia obličiek (hladiny kreatinínu) počas prvých niekoľkých týždňov liečby inhibítorom ACE.
	Draslík šetriace diuretiká (eplerenón, spironolaktón)	Eplerenón alebo spironolaktón v dávkach medzi 12,5 mg až 50 mg denne a nízke dávky inhibítorov ACE: Pri liečbe srdcového zlyhávania triedy II - IV (NYHA) s ejekčnou frakciou < 40 % a predošlou liečbou inhibítormi ACE a slučkovými diuretikami je riziko

		hyperkaliémie potenciálne smrteľné, najmä v prípade nedodržania preskripčných odporúčaní týkajúcich sa tejto kombinácie. Pred začatím liečby touto kombináciou skontrolujte absenciu hyperkaliémie a poruchy funkcie obličiek. Dôkladné monitorovanie kaliémie a kreatinémie sa odporúča na začiatku liečby raz týždenne v prvom mesiaci liečby a potom raz za mesiac.
indapamid	Lieky indukujúce torsades de pointes	Pre riziko vzniku hypokaliémie sa má indapamid podávať s opatnosťou v kombinácii s liekmi vyvolávajúcimi torsades de pointes, ako sú okrem iného: - antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid); - antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, dofetilid, ibutilid, bretýlium, sotalol); - niektoré antipsychotiká: fenotiazíny (napr. chlórpromazín, cyamemazín, levomepromazín, tioridazín, trifluoperazín), benzamidy (napr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butyrofenóny (napr. droperidol, haloperidol), iné antipsychotiká (napr. pimoqid); - iné látky (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín i.v., halofantrín, mizolastín, moxifloxacín, pentamidín, sparfloxacín, vinkamín i.v., metadón, astemizol, terfenadín). Prevenca nízkyh hladín draslíka a v prípade potreby ich úprava: monitorovanie QT intervalu.
	Amfotericín B (i.v. podanie), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podanie), tetrakozaktid, stimulačné laxatíva	Zvýšené riziko nízkyh hladín draslíka (aditívny účinok). Monitorovanie hladín draslíka a v prípade potreby ich úprava; zvláštna pozornosť je potrebná v prípade liečby kardioglykozidmi. Majú sa používať nestimulačné laxatíva.
	Kardioglykozidy	Hypokaliémia a/alebo hypomagneziémia predisponujú k toxickým účinkom náprstníkových glykozidov. Odporúča sa monitorovanie draslíka a horčíka v plazme a EKG. V prípade potreby sa má liečba upraviť.
	Alopurinol	Súbežná liečba indapamidom môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol.
amlodipín	CYP3A4 induktory	Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má počas a po súbežnej liečbe, najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, <i>Hypericum perforatum</i> – ľubovníkom bodkovaným), monitorovať krvný tlak a zvažovať reguláciu dávky.
	CYP3A4 inhibítory	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 môže byť viac výraznejší u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky. U pacientov užívajúcich klaritromycín s amlodipínom je zvýšené riziko hypotenzie. V prípade podávania amlodipínu súbežne s klaritromycínom sa odporúča starostlivé sledovanie pacientov.
--	--	---

Súbežné použitie, ktoré treba vziať do úvahy:

Zložka	Známa interakcia s nasledujúcim liekom	Interakcia s iným liekom
perindopril/indapamid/amlodipín	Imipramínové antidepresíva (tricyklické), neuroleptiká	Zvýšený antihypertenzný účinok a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie (aditívny účinok).
	Iné antihypertenzíva	Použitie ďalších antihypertenzív môže spôsobiť ďalšie zníženie krvného tlaku.
	Kortikosteroidy, tetrakozaktid	Zníženie antihypertenzného účinku (retencia solí a vody spôsobená kortikosteroidmi).
perindopril	Antihypertenzíva a vazodilatanciá	Súbežné použitie s nitroglycerínom a inými nitrátmi alebo inými vazodilatanciami môže spôsobiť ďalšie zníženie krvného tlaku.
	Alopurinol, cytostatiká alebo imunosupresíva, systémové kortikosteroidy alebo prokaínamid	Súbežné podávanie s inhibítormi ACE môže viesť k zvýšeniu rizika leukopénie.
	Anestetiká	Inhibítory ACE môžu zosilniť hypotenzné účinky niektorých anestetík.
	Diuretiká (tiazidové alebo slučkové diuretiká)	Pri začatí liečby perindoprilom môže viesť predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík k deplécii objemu a riziku vzniku hypotenzie.
	Sympatomimetiká	Sympatomimetiká môžu znížiť antihypertenzný účinok inhibítorov ACE.
	Zlato	Nitritoidné reakcie (symptómy zahŕňajú sčervenanie tváre, nauzeu, vracanie a hypotenziu) boli hlásené zriedkavo u pacientov liečených injekčne podávaným zlatom (aurotiojablčnan sodný) a súbežne inhibítorom ACE vrátane perindoprilu.

indapamid	Metformín	Laktátová acidóza vyvolaná metformínom, spôsobená možnou funkčnou renálnou insuficienciou súvisiacou s diuretikami a najmä so slučkovými diuretikami. Nepoužívajte metformín, ak plazmatické hladiny kreatinínu prekročia 15 mg/l (135 mikromol/l) u mužov a 12 mg/l (110 mikromol/l) u žien.
	Jódované kontrastné látky	V prípade dehydratácie spôsobenej diuretikami existuje zvýšené riziko vzniku akútnej renálnej insuficiencie, najmä ak sú použité vysoké dávky jódovaných kontrastných látok. Pred podaním jódovanej látky sa má vykonať rehydratácia.
	Vápnik (solí)	Riziko zvýšených hladín vápnika v dôsledku zníženého vylučovania vápnika v moči.
	Cyklosporín	Riziko zvýšených hladín kreatinínu s nezmenenými hladinami cirkulujúceho cyklosporínu, aj pri stavoch bez deplécie solí a vody.
amlodipín	Atorvastatín, digoxín alebo warfarín	V klinických interakčných štúdiách nemal amlodipín žiadny vplyv na farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu alebo warfarínu.
	Takrolimus	Pri súbežnom podávaní s amlodipínom je riziko zvýšených hladín takrolimu v krvi. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, vyžaduje podávanie amlodipínu u pacienta liečeného takrolimom monitorovanie hladín takrolimu v krvi a ak je to potrebné, úpravu dávky takrolimu.
	Mechanistický cieľ rapamycinových (mTOR) inhibítorov	Inhibítory mTOR ako sirolimus, temsirolimus a everolimus sú substráty CYP3A4. Amlodipín je slabý inhibítor 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 inej populácie, s výnimkou pacientov po transplantácii obličky, u ktorých sa pozorovalo premenlivé zvyšovanie minimálnej koncentrácie cyklosporínu (priemerne 0% - 40%). U pacientov po transplantácii obličky užívajúcich amlodipín je potrebné zvážiť monitorovanie

		hladín cyklosporínu a ak je to nevyhnutné, znížiť dávku cyklosporínu.
	Simvastatín	Súbežné podávanie viacnásobných dávok amlodipínu 10 mg so simvastatínom 80 mg viedlo k 77% zvýšeniu expozície simvastatínu v porovnaní so samotným simvastatínom. U pacientov užívajúcich amlodipín obmedzte dávku simvastatínu na 20 mg denne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Vzhľadom na účinky jednotlivých zložiek v tejto fixnej kombinácii na graviditu a laktáciu sa Proximic počas prvého trimestra gravidity neodporúča. Proximic je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra gravidity.

Proximic nie je odporúčaný počas laktácie. Rozhodnutie, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť liečbu Proximicom, sa má vykonať po zvážení dôležitosti liečby pre matku.

Gravidita

Perindopril:

Používanie inhibítorov ACE sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Používanie inhibítorov ACE je kontraindikované počas 2. a 3. trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity nebol presvedčivý; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe inhibítorom ACE nepovažuje za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú otehotnieť, majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený profil bezpečnosti pre používanie v gravidite. V prípade diagnostikovanej gravidity sa má okamžite prerušiť liečba inhibítormi ACE a ak je to vhodné, má sa začať s alternatívnou liečbou.

Je známe, že expozícia liečbe inhibítorom ACE počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva fetotoxicitu u ľudí (znížené funkcie obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak dôjde k expozícii inhibítorom ACE od druhého trimestra gravidity, odporúča sa vykonať ultrazvukovú kontrolu funkcií obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali inhibítory ACE, sa majú starostlivo sledovať kvôli hypotenzii (pozri tiež časti 4.3 a 4.4).

Indapamid:

O použití indapamidu u gravidných žien nie sú žiadne alebo sú obmedzené údaje (menej ako 300 ukončených gravidít). Dlhodobé vystavenie účinku tiazidu počas tretieho trimestra gravidity môže znížiť plazmatický objem matky, ako aj uteroplacentárny tok krvi, čo môže spôsobiť fetoplacentárnu ischémiu a spomalenie rastu. Okrem toho boli hlásené zriedkavé prípady hypoglykémie a trombocytopenie u novorodencov po vystavení účinku na konci gravidity.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé vplyvy na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Amlodipín:

Bezpečnosť amlodipínu počas gravidity u žien nebola stanovená.

V štúdiách so zvieratami bola pri vysokých dávkach pozorovaná reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Proximic nie je odporúčaný počas laktácie.

Perindopril:

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa užívania perindoprilu počas dojčenia, perindopril sa neodporúča a je preferovaná alternatívna liečba s lepšie definovaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä ak je dojčené dieťa novorodenec alebo sa narodilo predčasne.

Indapamid:

O vylučovaní indapamidu/metabolitov do ľudského mlieka nie sú dostatočné informácie. Môže sa vyskytnúť precitlivosť na deriváty sulfónamidov a hypokaliémia. Riziko pre novorodencov/dojčatá sa nemôže vylúčiť.

Indapamid je veľmi podobný tiazidovým diuretikám, ktoré boli počas dojčenia spojené s poklesom alebo až potlačením vylučovania mlieka.

Amlodipín:

Amlodipín sa vylučuje do ľudského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dojča, sa odhaduje v medzikvartilovom rozpätí 3 – 7%, s maximom 15%. Vplyv amlodipínu na dojčatá nie je známy.

Fertilita

Spoločné pre perindopril a indapamid:

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch nepreukázali vplyv na fertilitu samcov a samíc (pozri časť 5.3). Nepredpokladá sa účinok na fertilitu u ľudí.

Amlodipín

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli zaznamenané reverzibilné biochemické zmeny na hlavičke spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii na potkanoch bol pozorovaný nežiaduci účinok na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch fixnej kombinácie perindopril/indapamid/amlodipín na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Perindopril a indapamid nemajú vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ale u niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť individuálne reakcie súvisiace s nízkym krvným tlakom. Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak pacienti užívajúci amlodipín trpia závratmi, bolesťou hlavy, únavou, slabosťou alebo nauzeou, ich schopnosť reagovať môže byť znížená. V dôsledku toho môže byť znížená schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Opatrnosť sa odporúča hlavne na začiatku liečby.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami spojenými s užívaním perindoprilu, indapamidu a amlodipínu podávanými samostatne sú: hypokaliémia, závrat, bolesť hlavy, parestézia, somnolencia, dysgeúzia, porucha videnia, diplopia, tinitus, vertigo, palpitácie, sčervenanie, hypotenzia (a účinky spojené s hypotenziou), kašeľ, dyspnoe, gastrointestinálne poruchy (bolesť brucha, zápcha, hnačka, dyspepsia, nauzea, vracanie, zmena činnosti čriev), svrbenie, vyrážka, makulopapulárna vyrážka, svalové spazmy, opuch členkov, asténia, edém a únava.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované a hlásené počas liečby perindoprilom, indapamidom alebo amlodipínom s nasledujúcimi frekvenciami:

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).

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia		
		Perindopril	Indapamid	Amlodipín
Infekcie a nákazy	Rinitída	Veľmi zriedkavé	-	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Eozinofília	Menej časté*	-	-
	Agranulocytóza (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé	-
	Aplastická anémia	-	Veľmi zriedkavé	
	Pancytopenia	Veľmi zriedkavé	-	-
	Leukopénia (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Neutropénia (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	-	-
	Hemolytická anémia	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé	-
	Trombocytopenia (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita	-	Menej časté	Veľmi zriedkavé
Poruchy endokrinného systému	Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH, <i>Syndrome of Inappropriate AntiDiuretic Hormone secretion</i>)	Zriedkavé	-	
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia (pozri časť 4.4)	-	Časté	-
	Hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5)	Menej časté*	-	-
	Hyperkaliémia, reverzibilná po vysadení (pozri časť 4.4)	Menej časté*	-	-
	Hyponatriémia (pozri časť 4.4)	Menej časté*	Menej časté	-
	Hypochlorémia	-	Zriedkavé	-
	Hypomagneziémia	-	Zriedkavé	-
	Hyperglykémia	-	-	Veľmi zriedkavé
	Hyperkalcémia	-	Veľmi zriedkavé	-
Psychické poruchy	Insomnia	-	-	Menej časté
	Zmeny nálad (vrátane úzkosti)	Menej časté-	-	Menej časté
	Depresia	Menej časté*	-	Menej časté
	Poruchy spánku	Menej časté	-	-
	Stav zmätenosti	Veľmi zriedkavé	-	Zriedkavé
Poruchy nervového systému	Závraty	Časté	-	Časté
	Bolesť hlavy	Časté	Zriedkavé	Časté
	Parestézia	Časté	Zriedkavé	Menej časté
	Somnolencia	Menej časté*	-	Časté
	Hypestézia	-	-	Menej časté
	Dysgeúzia	Časté	-	Menej časté
	Tremor	-	-	Menej časté
	Synkopa	Menej časté*	Neznáme	Menej časté
	Hypertónia	-	-	Veľmi zriedkavé

	Periférna neuropatia	-	-	Veľmi zriedkavé
	Extrapyramídová porucha (extrapyramídový syndróm)	-	-	Neznáme
	Cievna mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	-	-
	Možnosť nástupu hepatálnej encefalopatie v prípade hepatálnej insuficiencie (pozri časti 4.3 a 4.4)	-	Neznáme	-
Poruchy oka	Porucha videnia	Časté	Neznáme	Časté
	Akútny glaukóm s uzavretým uhlom	-	Neznáme	-
	Choroidálna efúzia	-	Neznáme	-
	Diplopia	-	-	Časté
	Myopia	-	Neznáme	-
	Rozmazané videnie	-	Neznáme	-
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	Časté	-	Menej časté
	Vertigo	Časté	Zriedkavé	-
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté*	-	Časté
	Tachykardia	Menej časté*	-	-
	Angína pectoris (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	-	-
	Arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie a atriálnej fibrilácie)	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Menej časté
	Infarkt myokardu, pravdepodobne sekundárny v dôsledku výraznej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	-	Veľmi zriedkavé
	<i>Torsade de pointes</i> (potenciálne smrteľné) (pozri časti 4.4 a 4.5)	-	Neznáme	-
Poruchy ciev	Sčervenanie	Zriedkavé*	-	Časté
	Hypotenzia (a účinky súvisiace s hypotenziou) (pozri časť 4.4)	Časté	Veľmi zriedkavé	Menej časté
	Vaskulitída	Menej časté*	-	Veľmi zriedkavé
	Raynaudov fenomén	Neznáme	-	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ (pozri časť 4.4)	Časté	-	Menej časté
	Dyspnoe	Časté	-	Časté
	Bronchospazmus	Menej časté	-	-
	Eozinofilná pneumónia	Veľmi zriedkavé	-	-
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolest' brucha	Časté	-	Časté
	Zápcha	Časté	Zriedkavé	Časté
	Hnačka	Časté	-	Časté
	Dyspepsia	Časté	-	Časté
	Nauzea	Časté	Zriedkavé	Časté
	Vracanie	Časté	Menej časté	Menej časté
	Suchosť v ústach	Menej časté	Zriedkavé	Menej časté
	Zmena činnosti čriev	-	-	Časté

	Hyperplázia ďasien	-	-	Veľmi zriedkavé
	Pankreatitída	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Gastritída	-	-	Veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest	Hepatitída (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	Neznáme	Veľmi zriedkavé
	Žltacka	-	-	Veľmi zriedkavé
	Abnormálna funkcia pečene	-	Veľmi zriedkavé	-
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Svrbenie	Časté	-	Menej časté
	Vyrážka	Časté	-	Menej časté
	Makulopapulárna vyrážka		Časté	-
	Urtikária (pozri časť 4.4)	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Menej časté
	Angioedém (pozri časť 4.4)	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Alopécia	-	-	Menej časté
	Purpura	-	Menej časté	Menej časté
	Zmeny sfarbenia kože	-	-	Menej časté
	Hyperhidróza	Menej časté	-	Menej časté
	Exantém	-	-	Menej časté
	Fotosenzitívne reakcie	Menej časté*	Neznáme (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé
	Zhoršenie psoriázy	Zriedkavé	-	-
	Pemfigoid	Menej časté*	-	-
	Multiformný erytém	Veľmi zriedkavé	-	Veľmi zriedkavé
	Stevensov-Johnsonov syndróm	-	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Exfoliatívna dermatitída	-	-	Veľmi zriedkavé
	Toxická epidermálna nekrolýza	-	Veľmi zriedkavé	Neznáme
	Quinckeho edém	-	-	Veľmi zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalové spazmy	Časté	Neznáme	Časté
	Opuch členkov	-	-	Časté
	Artralgia	Menej časté*	-	Menej časté
	Svalová slabosť	-	Neznáme	-
	Myalgia	Menej časté*	Neznáme	Menej časté
	Rabdomyolýza	-	Neznáme	-
	Bolest' chrbta	-	-	Menej časté
	Možné zhoršenie už existujúceho systémového lupus erythematosus	-	Neznáme	-
Poruchy obličiek a močových ciest	Poruchy močenia	-	-	Menej časté
	Noktúria	-	-	Menej časté
	Polakizúria	-	-	Menej časté
	Anúria/Oligúria	Zriedkavé*	-	-
	Akútne obličkové zlyhanie	Zriedkavé	-	-
	Zlyhanie obličiek	Menej časté	Veľmi	-

			zriedkavé	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Erektálna dysfunkcia	Menej časté	Menej časté	Menej časté
	Gynekomastia	-	-	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Časté	-	Časté
	Únava	-	Zriedkavé	Časté
	Edém	-	-	Veľmi časté
	Bolesť na hrudi	Menej časté*	-	Menej časté
	Bolesť	-	-	Menej časté
	Malátnosť	Menej časté*	-	Menej časté
	Periférny edém	Menej časté*	-	-
	Pyrexia	Menej časté*	-	-
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená telesná hmotnosť	-	-	Menej časté
	Znížená telesná hmotnosť	-	-	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	Neznáme	Veľmi zriedkavé
	Zníženie hemoglobínu a hematokritu (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	-	-
	Predĺžený QT interval na elektrokardiograme (pozri časti 4.4 a 4.5)	-	Neznáme	-
	Zvýšená hladina glukózy v krvi	-	Neznáme	-
	Zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi	-	Neznáme	-
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Pád	Menej časté*	-	-

* Frekvencia vypočítaná z klinických skúšaní pre nežiaduce účinky zistené zo spontánných hlásení

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Počas štúdie fázy II a III porovnávajúcej 1,5 mg a 2,5 mg indapamidu ukázala analýza draslíka v plazme účinok indapamidu závislý od dávky:

- Indapamid 1,5 mg: Po 4 až 6 týždňoch liečby bol draslík v plazme <3,4 mmol/l pozorovaný u 10 % pacientov a <3,2 mmol/l u 4 % pacientov. Po 12 týždňoch liečby bol priemerný pokles draslíka v plazme 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: Po 4 až 6 týždňoch liečby bol draslík v plazme <3,4 mmol/l pozorovaný u 25 % pacientov a <3,2 mmol/l u 10 % pacientov. Po 12 týždňovej liečbe bol priemerný pokles draslíka v plazme 0,41 mmol/l

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 informácie o predávkovaní fixnou kombináciou perindopril/indapamid/amlodipín u ľudí.

Pre kombináciu perindopril/indapamid

Príznaky

Najpravdepodobnejším nežiaducim účinkom pre kombináciu perindopril/indapamid v prípade predávkovania je hypotenzia, niekedy sprevádzaná nauzeou, vracaním, kŕčmi, závratmi, ospalosťou, zmätenosťou, oligúriou, ktorá sa môže vyvinúť do anúrie (v dôsledku hypovolémie). Môžu sa vyskytnúť poruchy solí a vody (nízke hladiny sodíka, nízke hladiny draslíka).

Liečba

Prvé opatrenia, ktoré je potrebné prijať, pozostávajú z rýchlej eliminácie požitého lieku gastrickou lavážou a/alebo podaním aktívneho uhlia, s následnou obnovou rovnováhy tekutín a elektrolytov do normálu v špecializovanom zdravotníckom zariadení.

Ak nastane výrazná hypotenzia, môže byť upravená uložením pacienta do polohy ležmo so zníženou hlavou. V prípade potreby môže byť podaná intravenózna infúzia fyziologického roztoku alebo môže byť použitá iná metóda zväčšenia objemu.

Perindoprilát, aktívna forma perindoprilu, sa dá dialyzovať (pozri časť 5.2).

Pre amlodipín

Pre amlodipín sú len obmedzené skúsenosti s úmyselným predávkovaním u ľudí.

Príznaky

Dostupné údaje pre amlodipín naznačujú, že veľké 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.

Včasná resuscitačná opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

Liečba

Klinicky významná hypotenzia po predávkovaní amlodipínom si vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podporu vrátane častého monitorovania srdcovej a dýchacej činnosti, zdvihnutie končatín a sledovanie objemu tekutín v obehu a objemu moču.

Podanie vazokonstrikčnej látky môže byť užitočné pri obnovení cievného tonusu a krvného tlaku za predpokladu, že jeho použitie nie je kontraindikované. Na zvrátenie účinkov blokády kalciového kanála je vhodné intravenózne podanie kalciumglukonátu.

V niektorých prípadoch môže byť vhodná gastrická laváž. U zdravých dobrovoľníkov bolo dokázané, že užitie aktívneho uhlia do dvoch hodín po podaní 10 mg amlodipínu znižuje absorpciu amlodipínu. Keďže amlodipín sa silne viaže na bielkoviny, dialýza pravdepodobne nebude účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, iné kombinácie. ATC kód: C09BX01

Fixná kombinácia perindopril/indapamid/amlodipín je kombinácia troch antihypertenzných zložiek s komplementárnym mechanizmom na kontrolu krvného tlaku u pacientov s hypertenziou. Arginínová soľ perindoprilu je inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu, indapamid je chlorosulfamoylové diuretikum a amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov z dihydropyridínovej skupiny.

Farmakologické vlastnosti fixnej kombinácie perindopril/indapamid/amlodipín sú odvodené z vlastností jednotlivých zložiek užívaných samostatne. Navyše, kombinácia perindopril/indapamid má aditívny synergický antihypertenzný účinok týchto dvoch zložiek.

Mechanizmus účinku

Perindopril:

Perindopril je inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (inhibítor ACE), ktorý konvertuje angiotenzín I na angiotenzín II, vazokonstrikčnú zložku; okrem toho enzým stimuluje vylučovanie aldosterónu kôrou nadobličiek a stimuluje rozpad bradykinínu, vazodilatačnej zložky, na neaktívny heptapeptid.

To vedie k:

- zníženiu sekrécie aldosterónu,
- zvýšeniu plazmatickej aktivity renínu, keďže aldosterón už nezabezpečuje negatívnu spätnú väzbu,
- poklesu celkovej periférnej rezistencie s preferenčným účinkom na cievne riečisko v svalu a obličke, bez sprievodnej retencie solí a vody alebo reflexnej tachykardie pri dlhotrvajúcej liečbe.

Antihypertenzný účinok perindoprilu sa prejavuje aj u pacientov s nízkymi alebo normálnymi koncentráciami renínu.

Perindopril účinkuje prostredníctvom svojho aktívneho metabolitu, perindoprilátu. Ostatné metabolity sú inaktívne.

Perindopril znižuje prácu srdca:

- vazodilatačným účinkom na žily, pravdepodobne spôsobeným zmenami v metabolizme prostaglandínov: zníženie *preloadu*,
- znížením celkovej periférnej rezistencie: zníženie *afterloadu*.

Štúdie uskutočnené u pacientov so srdcovou insuficienciou preukázali:

- zníženie pľniacich tlakov ľavej a pravej komory,
- zníženie celkovej periférnej cievnej rezistencie,
- zvýšenie srdcového výdaja a zlepšenie kardiálneho indexu,
- zvýšenie lokálneho prietoku krvi v svalu.

Výsledky záťažových testov tiež ukázali zlepšenie.

Indapamid:

Indapamid je sulfónamidový derivát s indolovým kruhom, farmakologicky príbuzný s tiazidovou skupinou diuretík. Indapamid inhibuje reabsorpciu sodíka v kortikálnom dilučnom segmente. Zvyšuje vylučovanie sodíka a chloridov močom a v menšej miere aj vylučovanie draslíka a horčíka, čím zvyšuje objem tvoreného moču a pôsobí antihypertenzne.

Amlodipín:

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov z dihydropyridínovej skupiny (blokátor pomalého kanála alebo antagonistu kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do srdcového svalu a hladkých svalov ciev.

Farmakodynamické účinky

Perindopril/indapamid:

U hypertenzných pacientov nezávisle od veku vykazuje kombinácia perindopril/indapamid od dávky závislý antihypertenzný účinok na diastolický a systolický arteriálny tlak v ľahu alebo v stoj. Počas klinických skúšok súbežné podávanie perindoprilu a indapamidu vyvolalo antihypertenzné účinky synergetickej povahy vo vzťahu ku každému z liekov podávanému samostatne.

Perindopril:

Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie: pri miernej až stredne ťažkej alebo ťažkej. Zníženie systolického a diastolického arteriálneho tlaku je pozorované v ľahu a v stoj.

Antihypertenzný účinok po jednorazovej dávke je maximálny medzi 4. a 6. hodinou a pretrváva počas 24 hodín.

Stupeň reziduálnej blokády angiotenzín konvertujúceho enzýmu po 24 hodinách je vysoký a to

približne 80 %.

U pacientov, ktorí reagujú na liečbu, sa normálny krvný tlak dosiahne po jednom mesiaci a udrží sa bez tachyfyaxie.

Ukončenie liečby nemá na hypertenziu „rebound“ účinok.

Perindopril má vazodilatačné účinky a obnovuje elasticitu hlavných arteriálnych vetiev, upravuje histomorfometrické zmeny v rezistencii artérií a spôsobuje zmenšenie hypertrofie ľavej komory.

V prípade potreby vedie pridanie tiazidového diuretika k aditívnej synergii.

Kombinácia inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu s tiazidovým diuretikom znižuje riziko vzniku hypokaliémie, ktoré je spojené so samotným diuretikom.

Indapamid:

Indapamid ako monoterapia má antihypertenzný účinok, ktorý trvá 24 hodín. Tento účinok nastáva pri dávkach, pri ktorých sú diuretické vlastnosti minimálne.

Jeho antihypertenzný účinok je proporcionálny zlepšeniu arteriálnej compliance a zníženiu celkovej cievnej rezistencie a periférnej cievnej rezistencie arteriol.

Indapamid znižuje hypertrofiu ľavej komory.

Ak sa dávka tiazidového diuretika a tiazidom príbuzného diuretika prekročí, antihypertenzný účinok dosiahne plató, zatiaľ čo nežiaduce účinky sa ďalej zhoršujú. Ak je liečba neúčinná, dávka sa nemá zvyšovať.

Okrem toho bolo preukázané, že z krátko-, stredne- a dlhodobého hľadiska u hypertenzných pacientov indapamid:

- neovplyvňuje metabolizmus tukov: triacylglyceroly, LDL-cholesterol a HDL-cholesterol,
- neovplyvňuje metabolizmus cukrov, ani u diabetických hypertenzných pacientov.

Amlodipín:

Mechanizmus antihypertenzného účinku amlodipínu je spôsobený priamym relaxačným vplyvom na hladké svalstvo ciev. Presný mechanizmus, ktorým amlodipín vyvoláva úľavu symptómov anginy pectoris, nie je úplne známy, ale amlodipín redukuje celkovú ischemickú záťaž dvoma nasledovnými účinkami:

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

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

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

Podávanie amlodipínu nie je spojené so žiadnymi nepriaznivými metabolickými účinkami, ani zmenami plazmatických hladín lipidov a je vhodné u pacientov s astmou, diabetom a dnou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Fixná kombinácia perindopril/indapamid/amlodipín sa neskúšala z hľadiska morbidít a mortality.

Perindopril/indapamid:

PICXEL, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, aktívne kontrolovaná štúdia hodnotila účinok kombinácie perindopril/indapamid v porovnaní s monoterapiou enalaprilom, na základe

hodnotenia hypertrofie ľavej komory (ĽK) echokardiograficky.

V štúdiu PICXEL boli hypertenzní pacienti s hypertrofiou ĽK (definovanou ako index masy ľavej komory (*Left Ventricular Mass Index*, LVMI) $> 120 \text{ g/m}^2$ u mužov a $> 100 \text{ g/m}^2$ u žien) randomizovaní buď na *terc*-butylamóniovú soľ perindoprilu 2 mg (množstvo zodpovedajúce 2,5 mg perindopril-arginínu)/indapamid 0,625 mg alebo na enalapril 10 mg jedenkrát denne po dobu jedného roku. Dávka bola prispôbená podľa kontroly krvného tlaku, *terc*-butylamóniová soľ perindoprilu až na 8 mg (množstvo zodpovedajúce 10 mg perindopril-arginínu) a indapamid na 2,5 mg alebo enalapril na 40 mg jedenkrát denne. Len 34 % osôb zostalo liečených dávkou *terc*-butylamóniovej soli perindoprilu 2 mg (množstvo zodpovedajúce 2,5 mg perindopril-arginínu)/indapamid 0,625 mg (verzus 20 % s enalaprilom 10 mg).

Na konci liečby sa LVMI znížil signifikantne viac v skupine perindopril/indapamid ($-10,1 \text{ g/m}^2$) v porovnaní so skupinou s enalaprilom ($-1,1 \text{ g/m}^2$) u celej populácie randomizovaných pacientov. Medziskupinový rozdiel v zmene LVMI bol $-8,3$ (95 % IS $(-11,5; -5,0)$, $p < 0,0001$).

Lepší účinok na LVMI bol dosiahnutý s vyššími dávkami perindoprilu/indapamidu v porovnaní so schválenými dávkami perindopril/indapamid 2,5 mg/0,625 mg a perindopril/indapamid 5 mg/1,25 mg. Čo sa týka krvného tlaku, odhadované priemerné medziskupinové rozdiely v randomizovanej populácii boli $-5,8 \text{ mmHg}$ (95 % IS $(-7,9; -3,7)$, $p < 0,0001$) pre systolický krvný tlak a $-2,3 \text{ mmHg}$ (95 % IS $(-3,6; -0,9)$, $p = 0,0004$) pre diastolický krvný tlak, a to v prospech skupiny perindopril/indapamid.

ADVANCE štúdia bola multicentrická, medzinárodná, randomizovaná, 2x2 faktoriálne dizajnovaná štúdia zameraná na určenie prínosov znižovania krvného tlaku fixnou kombináciou perindopril/indapamid proti placebo pri existujúcej štandardnej liečbe (dvojito zaslepené porovnanie) a liečbe gliklazidom MR založenej na stratégii intenzívnej glukózovej kontroly (cieľové HbA1c 6,5% alebo menej) oproti štandardnej glukózovej kontrole (dizajn prospektívnej otvorenej randomizovanej štúdie so zaslepeným hodnotením, PROBE [*Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation*]) na veľké makrovaskulárne a mikrovaskulárne príhody u pacientov s diabetom 2. typu. Primárny koncový ukazovateľ bol zložený z veľkých makrovaskulárnych príhod (kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda) a mikrovaskulárnych príhod (nová alebo zhoršená nefropatia a poruchy oka).

Celkom bolo do štúdie zapojených 11 140 pacientov s diabetom 2. typu (priemerné hodnoty: vek 66 rokov, BMI 28 kg/m^2 , trvanie diabetu 8 rokov, HbA1c 7,5 % a STK/DTK 145/81 mmHg). Medzi nimi bolo 83 % hypertonikov, 32 % a 10 % mali anamnézu makro- alebo mikro- vaskulárnych ochorení, v uvedenom poradí, a 27 % malo mikroalbuminúriu. Súbežné liečby zahŕňali lieky znižujúce krvný tlak (75 %), lieky znižujúce hladiny lipidov (35 %, hlavne statíny 28 %), aspirín a iné antitrombotiká (47 %).

Po 6-týždňovom úvodnom období na voľnej kombinácii perindopril/indapamid a zvyčajnej hypoglykemickej liečbe boli pacienti náhodne zaradení na placebo ($n = 5 571$) alebo na kombináciu perindopril/indapamid ($n = 5 569$).

Po priemernom trvaní sledovania 4,3 roka skončila liečba perindoprilom/indapamidom s výsledkom významného zníženia relatívneho rizika o 9 % v primárnom koncovom ukazovateli (95% IS (0,828; 0,996), $p = 0,041$).

Tento prínos bol sprevádzaný významným znížením relatívneho rizika celkovej mortality o 14 % (95% IS (0,75; 0,98), $p = 0,025$), kardiovaskulárnej smrti o 18 % (95% IS (0,68; 0,98), $p = 0,027$) a celkových renálnych príhod o 21 % (95% IS (0,74; 0,86), $p < 0,001$) v skupine liečenej perindoprilom/indapamidom v porovnaní so skupinou s placebom.

V podskupine sledovaných hypertenzných pacientov bolo zníženie relatívneho rizika kombinovaných makrovaskulárnych a mikrovaskulárnych príhod o 9 % v skupine liečenej perindoprilom/indapamidom v porovnaní so skupinou s placebom (95 % IS (0,82; 1,00), $p = 0,052$).

Taktiež bolo významne znížené relatívne riziko celkovej mortality o 16 % (95 % IS (0,73; 0,97), $p = 0,019$), kardiovaskulárnej smrti o 20 % (95% IS (0,66; 0,97), $p = 0,023$) a celkových renálnych príhod o 20 % (95% IS (0,73; 0,87), $p < 0,001$) v skupine s perindoprilom/indapamidom v porovnaní so skupinou s placebom.

Prínosy zníženia krvného tlaku boli nezávislé od tých, ktoré boli pozorované pri stratégii s intenzívnou glukózovou kontrolou.

Amlodipín:

V prípade amlodipínu bola vykonaná randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia morbidít a mortality s názvom Klinické skúšanie zamerané na antihypertenznú a hypolipidemickú liečbu za účelom prevencie infarktu myokardu (ALLHAT, “*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*”) na porovnanie liečby novšími liekmi: amlodipínom 2,5 – 10 mg/deň (blokátor kalciového kanála) alebo lizinoprilom 10 – 40 mg/deň (ACE inhibítor) 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 ischemickej choroby srdca (ICHS) vrátane predchádzajúceho infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody (> 6 mesiacov pred zaradením) alebo zdokumentované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (celkovo 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofiu ľavej srdcovej 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 signifikantný 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 srdcového zlyhávania (súčasť kompozitného kombinovaného kardiovaskulárneho cieľového ukazovateľa) v amlodipínovej skupine v porovnaní s chlortalidónovou skupinou signifikantne 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) $p = 0,20$).

Údaje z klinických štúdií duálnej inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS):

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and in combination with Ramipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) a VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov 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 súbežne 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 inhibítorom 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 placeba a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a sledované závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Pediatrická populácia:

K dispozícii nie sú žiadne údaje pre použitie fixnej kombinácii perindopril/indapamid/amlodipín u detí.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Proximicom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre hypertenziu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Fixná kombinácia perindopril/indapamid/amlodipín

Súbežné podávanie perindoprilu/indapamidu a amlodipínu nemení ich farmakokinetické vlastnosti v porovnaní s ich samostatným podávaním.

Perindopril:

Absorpcia a biologická dostupnosť

Po perorálnom podaní je absorpcia perindoprilu rýchla a maximálna koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 hodiny (perindopril je prekursor a perindoprilát je aktívny metabolit). Plazmatický polčas perindoprilu je 1 hodina. Keďže požitie jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biodostupnosť, perindopril-arginín sa má podávať perorálne v jednorazovej dennej dávke ráno pred jedlom.

Distribúcia

Distribučný 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.

Biotransformácia

Perindopril je prekursor. 27 % 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.

Eliminácia

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

Linearita/nelinearita

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

Osobitné populácie

- *Starší ľudia:* Eliminácia perindoprilátu je znížená u starších ľudí a taktiež u pacientov so srdcovým alebo renálnym zlyhaním.
- *Porucha funkcie obličiek:* Úprava dávkovania pri renálnej insuficiencii sa vyžaduje v závislosti od stupňa poruchy (klírensu kreatinínu).
- *V prípade dialýzy:* Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.
- *Pacienti s cirhózou:* Kinetika perindoprilu je modifikovaná, hepatálny klírens pôvodnej molekuly je znížený o polovicu. Množstvo vytvoreného perindoprilátu však nie je znížené, a preto nie je nutná úprava dávkovania (pozri časti 4.2 a 4.4).

Indapamid:

Absorpcia

Indapamid je z tráviaceho traktu rýchlo a úplne absorbovaný.

Maximálna plazmatická hladina sa u ľudí dosiahne približne jednu hodinu po perorálnom podaní lieku.

Distribúcia

Väzba na plazmatické proteíny je 79 %.

Metabolizmus a eliminácia

Eliminačný polčas je 14 až 24 hodín (priemerne 18 hodín). Opakované podanie nevedie k akumulácii. Vylučovanie je prevažne močom (70 % dávky) a stolicou (22 %) vo forme neaktívnych metabolitov.

Osobitné populácie

Farmakokinetika sa u pacientov s renálnou insuficienciou nemení.

Amlodipín:

Absorpcia a biologická dostupnosť

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva a maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu za 6 – 12 hodín po užití dávky. Absolútna biologická dostupnosť sa odhaduje na 64 až 80 %.

Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom potravy.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 21 l/kg. Štúdie *in vitro* ukázali, že približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu je viazaného na plazmatické bielkoviny.

Metabolizmus

Amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity, pričom 10 % materskej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje do moču.

Eliminácia

Terminálny plazmatický polčas eliminácie je v rozpätí 35 – 50 hodín a umožňuje podávanie amlodipínu v jednej dennej dávke.

Osobitné populácie

- Použitie u starších pacientov: čas na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších i mladých ľudí je podobný. Klírens amlodipínu má tendenciu k zníženiu, čo vedie k zväčšeniu plochy pod krivkou (AUC) a predĺženiu polčasu eliminácie u starších pacientov. Zvýšenie AUC a predĺženie eliminačného polčasu u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním boli v rozsahu, ktorý sa očakával vzhľadom na vek skúmanej skupiny pacientov.
- Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene: Dostupné sú veľmi obmedzené klinické údaje týkajúce sa podávania amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene. Pacienti s hepatálnou insuficienciou majú znížený klírens amlodipínu, ktorý má za následok predĺženie biologického polčasu a zvýšenie AUC približne o 40 - 60 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Perindopril:

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

Mutagenita nebola pozorovaná v *in vitro*, ani v *in vivo* štúdiách.

Reprodukčné toxikologické štúdie (na potkanoch, myšiach, králikoch a opiciach) nepreukázali žiadne prejavy embryotoxicity alebo teratogenity. Ukázalo sa však, že inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu ako skupina vyvolávajú nežiaduce účinky na neskorý vývoj plodu, čo pri hlodavcoch a králikoch vedie k úmrtiu plodu a vrodeným defektom: boli pozorované renálne lézie a zvýšenie peri- a postnatálnej mortality. Fertilita nebola narušená ani u samcov, ani u samíc potkanov.

V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach nebola pozorovaná karcinogenita.

Indapamid:

Najvyššie dávky podané perorálne rôznym živočíšnym druhom (40- až 8 000-násobky terapeutickej dávky) potvrdili exacerbáciu diuretických vlastností indapamidu. Hlavné symptómy otravy počas štúdií akútnej toxicity s indapamidom podaným intravenózne alebo intraperitoneálne boli spojené s farmakologickým účinkom indapamidu, t.j. bradypnoe a periférna vazodilatácia.

Testy na mutagénne a karcinogénne vlastnosti indapamidu boli negatívne.

Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali žiadny embryotoxický alebo teratogénny účinok na potkana, myši a králika.

Fertilita nebola poškodená ani u samcov, ani u samíc potkanov.

Perindopril/indapamid:

Kombinácia perindopril/indapamid má oproti svojim jednotlivým zložkám mierne zvýšenú toxicitu. U potkana sa renálne prejavy nezdajú byť potenciované. Avšak kombinácia vyvoláva gastrointestinálnu toxicitu u psov a u potkanov sa zdajú byť zvýšené toxické účinky u matiek (v porovnaní s perindoprilom).

Napriek tomu sa tieto nežiaduce účinky prejavili až pri hladinách dávok, ktoré v porovnaní s používanými terapeutickými dávkami korešpondujú s veľmi vysokými hranicami bezpečnosti. Predklinické štúdie vykonané oddelene pre perindopril a indapamid nepreukázali genotoxicitu, karcinogénny ani teratogénny potenciál.

Amlodipín:

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

Nepreukázal sa žiadny účinok na fertilitu potkanov liečených amlodipínom (samce 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m²). V inej štúdii na potkanoch, v ktorej boli samce potkanov liečené amlodipíniom-bezylátom 30 dní dávkou porovnateľnou s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy folikulostimulačného hormónu a testosterónu, rovnako ako zníženie hustoty spermií a počtu zreých spermatíd a Sertoliho buniek.

U potkanov a myši liečených amlodipínom v potrave po dobu 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 (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m²) 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 INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza
uhlíčitán vápenatý
predželatinovaný škrob
kroskarmelóza, sodná soľ
stearát horečnatý
koloidný oxid kremičitý bezvodý

PROXIMIC 5 mg/1,25 mg/5 mg a PROXIMIC 10 mg/2,5 mg/10 mg

Filmotvorná vrstva:

makrogol a polyvinylalkohol vrúbľovaný, kopolymér
mastenec
oxid titaničitý (E 171)
glycerol-monokaprylokaprát (typ I)
polyvinylalkohol

PROXIMIC 5 mg/1,25 mg/10 mg a PROXIMIC 10 mg/2,5 mg/5 mg

Filmotvorná vrstva:

makrogol a polyvinylalkohol vrúbľovaný, kopolymér
mastenec
oxid titaničitý (E 171)
glycerol-monokaprylokaprát (typ I)
polyvinylalkohol
žltý oxid železitý (E 172)

čierny oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

ALU/ALU blistre s vysúšadlom obsahujúce 10, 30 alebo 90 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

PROXIMIC 5 mg/1,25 mg/5 mg: 58/0249/25-S
PROXIMIC 5 mg/1,25 mg/10 mg: 58/0250/25-S
PROXIMIC 10 mg/2,5 mg/5 mg: 58/0251/25-S
PROXIMIC 10 mg/2,5 mg/10 mg: 58/0252/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2025