

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Perindopril tosilate/amlodipin Teva 5 mg/5 mg tablety
Perindopril tosilate/amlodipin Teva 5 mg/10 mg tablety
Perindopril tosilate/amlodipin Teva 10 mg/5 mg tablety
Perindopril tosilate/amlodipin Teva 10 mg/10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Perindopril tosilate/amlodipin Teva 5 mg/5 mg:

Jedna tableta obsahuje perindoprilu tosilas 5 mg, což odpovídá perindoprilum 3,4 mg, který je *in situ* konvertován na perindoprilum natricum, a amlodipini besilas 6,935 mg, což odpovídá amlodipinum 5 mg.

Perindopril tosilate/amlodipin Teva 5 mg/10 mg:

Jedna tableta obsahuje perindoprilu tosilas 5 mg, což odpovídá perindoprilum 3,4 mg, který je *in situ* konvertován na perindoprilum natricum, a amlodipini besilas 13,87 mg, což odpovídá amlodipinum 10 mg.

Perindopril tosilate/amlodipin Teva 10 mg/5 mg:

Jedna tableta obsahuje perindoprilu tosilas 10 mg, což odpovídá perindoprilum 6,8 mg, který je *in situ* konvertován na perindoprilum natricum, a amlodipini besilas 6,935 mg, což odpovídá amlodipinum 5 mg.

Perindopril tosilate/amlodipin Teva 10 mg/10 mg:

Jedna tableta obsahuje perindoprilu tosilas 10 mg, což odpovídá perindoprilum 6,8 mg, který je *in situ* konvertován na perindoprilum natricum, a amlodipini besilas 13,87 mg, což odpovídá amlodipinum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Perindopril tosilate/amlodipin Teva 5 mg/5 mg: Jedna tableta obsahuje 41,672 monohydrátu laktosy.

Perindopril tosilate/amlodipin Teva 5 mg/10 mg: Jedna tableta obsahuje 41,972 monohydrátu laktosy.

Perindopril tosilate/amlodipin Teva 10 mg/5 mg: Jedna tableta obsahuje 83,344 monohydrátu laktosy.

Perindopril tosilate/amlodipin Teva 10 mg/10 mg: - Jedna tableta obsahuje 83,344 monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Perindopril tosilate/amlodipin Teva 5 mg/5 mg: bílá, oválná, bikonvexní tableta s vyraženým „5/5“ na jedné straně a hladká na straně druhé. Rozměry: přibližně 4,3 mm široká a 8,1 mm dlouhá.

Perindopril tosilate/amlodipin Teva 5 mg/10 mg: bílá, čtvercová bikonvexní tableta s vyraženým „5/10“ na jedné straně a hladká na straně druhé. Rozměry: přibližně 6,2 mm široká a 6,2 mm dlouhá.

Perindopril tosilate/amlodipin Teva 10 mg/5 mg: bílá, kulatá, bikonvexní tableta s vyraženým „10/5“ na jedné straně a hladká na straně druhé. Rozměry: průměr přibližně 6,9 mm.

Perindopril tosilate/amlodipin Teva 10 mg/10 mg: bílá, kulatá, bikonvexní tableta s vyraženým „10/10“ na jedné straně a hladká na straně druhé. Rozměry: průměr přibližně 8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Perindopril tosilate/amlodipin Teva je určen jako substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze a/nebo k léčbě stabilní ischemické choroby srdeční u pacientů, kteří jsou již kontrolováni perindoprilem a amlodipinem, podávanými současně v téže dávce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Fixní kombinace není vhodná pro iniciální léčbu.

Je-li nutná změna dávkování, může být dávka perindoprilu a amlodipinu v kombinaci upravena nebo lze zvážit individuální titraci s kombinací obou látek samostatně.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin a starší pacienti (viz body 4.4 a 5.2)

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších pacientů a u pacientů s renálním selháním. Proto by součástí běžného lékařského sledování mělo být časté monitorování kreatininu a draslíku.

Kombinaci perindoprilu a amlodipinu lze podávat pacientům s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min a není vhodná pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min. U těchto pacientů je doporučena individuální titrace dávek jednotlivých složek přípravku.

Amlodipin použitý v podobných dávkách u starších a mladších pacientů je stejně dobře tolerován. Běžné dávkování se doporučuje u starších pacientů, ale zvyšování dávek by mělo probíhat s opatrností. Změny v plazmatických koncentracích amlodipinu nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

Současné podávání perindoprilu a aliskirenu je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Porucha funkce jater (viz body 4.4 a 5.2)

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater nebylo stanoveno doporučené dávkování; volba dávky má proto probíhat s opatrností a je třeba začít podáváním nejnižší dávky z dávkovacího rozmezí (viz body 4.4 a 5.2). K nalezení optimální počáteční a udržovací dávky u pacientů s poruchou funkce jater by tyto pacienti měli užívat individuálně titrovanou volnou kombinaci amlodipinu a perindoprilu. Farmakokinetika amlodipinu nebyla sledována u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je třeba zahájit podávání amlodipinu nejnižší dávkou a pomalu titrovat.

Pediatrická populace

Kombinace perindoprilu a amlodipinu nemá být podávána dětem a dospívajícím, jelikož nebyla účinnost a snášenlivost kombinace perindoprilu a amlodipinu pro tuto věkovou skupinu stanovena (viz bod 5.1).

Způsob podání

Perorální podání.

Jedna tableta denně v jedné dávce, nejlépe ráno před jídlem.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, jakýkoli jiný inhibitor ACE, dihydropyridinové deriváty nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE.
- Dědičný nebo idiopatický angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Závažná hypotenze.
- Šok, včetně kardiogenního šoku.
- Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty).
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.
- Souběžné užívání perindoprilu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), (viz body 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Perindopril nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz bod 4.4. a 4.5.).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všechna upozornění mající vztah k jednotlivým složkám přípravku, jak je uvedeno níže, platí také pro fixní kombinaci perindoprilu a amlodipinu.

Související s perindoprilem

Hypersenzitivita /angioedém:

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu byl vzácně hlášen angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.8). Může se projevit kdykoli během léčby. V takových případech má být kombinace perindoprilu a amlodipinu okamžitě vysazena a je třeba zahájit vhodné monitorování, které by mělo pokračovat do úplného vymizení symptomů. Pokud byl otok omezen na obličej a rty, ustupuje tento stav obvykle bez léčby, ačkoli antihistaminika se projeví jako přínosná pro zmírnění symptomů.

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají ACE inhibitor, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinu.

Angioedém související s otokem hrtanu může být fatální. Pokud je zasažen jazyk, glottis nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžitě poskytnout léčebnou první pomoc. To může zahrnovat podání adrenalinu a/nebo udržování průchodnosti dýchacích cest. Pacient má zůstat pod pečlivým lékařským dohledem do úplného a trvalého vymizení symptomů.

Pacienti s angioedémem nesouvisejícím s léčbou inhibitorem ACE v anamnéze mohou mít vyšší riziko angioedému při užívání inhibitorů ACE (viz bod 4.3).

U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně zaznamenán intestinální angioedém. U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha (s nevolností či zvracením nebo bez těchto projevů); v některých případech nedošlo k prvotnímu angioedému obličeje a hladiny C-1 esterázy byly normální. Angioedém byl diagnostikován postupy jako CT vyšetření břicha, ultrazvuk nebo při chirurgickém zákroku a symptomy ustoupily po vysazení inhibitoru ACE. Intestinální angioedém by měl být součástí diferenciální diagnostiky u pacientů, kteří užívají inhibitory ACE a mají bolesti břicha (viz bod 4.8).

Anafylaktoidní reakce během aferézy lipoproteinů s nízkou denzitou (LDL):

U pacientů užívajících inhibitory ACE se během aferézy lipoproteinů s nízkou denzitou (LDL) pomocí

dextran-sulfátu vzácně vyskytly život ohrožující anafylaktoidní reakce. Těmto reakcím lze předejít dočasným vysazením léčby inhibitory ACE před každou aferézou.

Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:

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

Neutropenie/ Agranulocytóza/Trombocytopenie /Anémie:

Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly hlášeny u pacientů užívajících inhibitory ACE. U pacientů s normální funkcí ledvin a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. Perindopril má být používán s extrémní opatrností u pacientů s kolagenním vaskulárním onemocněním, u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při poruše funkce ledvin. U některých pacientů se rozvinuly závažné infekce, které v několika málo případech neodpovídaly na intenzivní antibiotickou léčbu. Pokud je těmto pacientům podáván perindopril, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti by měli být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečku).

Těhotenství:

Léčba inhibitory ACE nemá být zahájena během těhotenství. Není-li pokračování léčby inhibitory ACE považováno za nezbytné, měla by být pacientkám plánujícím těhotenství změněna léčba na alternativní antihypertenzní léčbu, která má zajištěný bezpečnostní profil pro užívání v těhotenství. Pokud je diagnostikováno těhotenství, léčba inhibitory ACE má být okamžitě zastavena a v případě potřeby má být zahájena vhodná alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

Hypotenze:

Inhibitory ACE mohou způsobit pokles krevního tlaku. U pacientů s nekomplikovanou hypertenzí je symptomatická hypotenze vzácná a s větší pravděpodobností se vyskytuje u pacientů se sníženým objemem (objemovou deplecí) např. po diuretické léčbě, omezením příjmu solí potravou, dialýzou, průjmem nebo zvracením anebo u pacientů se závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz body 4.5 a 4.8). U pacientů se zvýšeným rizikem symptomatické hypotenze má být během léčby kombinací perindoprilu a amlodipinu pečlivě sledován krevní tlak, renální funkce a hladina draslíku v séru.

Podobné úvahy se týkají pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u kterých by příliš velký pokles krevního tlaku mohl mít za následek infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Pokud se rozvine hypotenze, pacient má být umístěn do polohy vleže a může být nutná intravenózní infuze roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Přechodná hypotenzní odpověď není kontraindikací pro podávání dalších dávek, které je možno obvykle bez obtíží podat, jakmile krevní tlak po zvýšení objemu stoupne.

U některých pacientů s kongestivním srdečním selháním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, se může při léčbě perindoprilem projevit přídatné snížení krevního tlaku. Tento účinek je očekávaný a obvykle není důvodem pro přerušení léčby. Pokud začne být hypotenze symptomatická, může být nezbytná redukce dávky nebo přerušení léčby perindoprilem.

Aortální a mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie:

Stejně jako i jiné inhibitory ACE, má být perindopril podáván s opatrností pacientům se stenózou mitrální chlopně a obstrukcí výtokové části levé komory, jako je aortální stenóza nebo hypertrofická kardiomyopatie.

Porucha funkce ledvin:

V případě poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) je doporučena individuální titrace dávky jednotlivých složek přípravku (viz bod 4.2).

U pacientů s poruchou funkce ledvin je součástí běžné lékařské praxe rutinní monitorování draslíku a kreatininu (viz bod 4.8).

U některých pacientů s bilaterální stenózou renální artérie nebo stenózou renální artérie solitární ledviny léčených inhibitory ACE bylo pozorováno zvýšení urey v krvi a sérového kreatininu, které

bylo obvykle reverzibilní po ukončení léčby. Toto je zvláště pravděpodobné u pacientů s renální insuficiencí. Pokud je přítomna i renovaskulární hypertenze, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renální insuficience. U některých hypertoniků bez zjevného existujícího renovaskulárního onemocnění se může rozvinout zvýšení urey a sérového kreatininu v krvi, obvykle mírné a přechodné, zvláště pokud byl perindopril podáván současně s diuretikem. S větší pravděpodobností k tomu může dojít u pacientů s preexistující poruchou funkce ledvin. Může být nutné snížení dávky a/nebo vysazení diuretika a/nebo perindoprilu.

Selhání jater:

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

Rasa:

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

Kašel:

Při používání inhibitorů ACE byl hlášen kašel. Tento kašel je obvykle neproduktivní, trvalý a ustupuje po přerušení léčby. Kašel vyvolaný inhibitorem ACE má být součástí diferenciální diagnostiky kašle.

Operace/anestezie:

U pacientů podstupujících závažný chirurgický zákrok nebo během anestezie látkami vyvolávajícími hypotenzi může kombinace perindoprilu a amlodipinu blokovat tvorbu angiotenzinu II sekundárně ke kompenzačnímu uvolnění reninu. Léčba má být vysazena jeden den před zákrokem. Pokud se vyskytne hypotenze a je-li považována za důsledek tohoto mechanismu, je možná korekce zvýšením cirkulujícího objemu.

Sérové kalium:

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalémii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo u pacientů užívajících doplňky stravy obsahující kalium (včetně náhražek soli), kalium šetřící diuretika, trimethoprim nebo kotrimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol), a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotenzinu se ale hyperkalémie může objevit. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotenzinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).

Diabetici:

U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem má být během prvního měsíce léčby inhibitory ACE pečlivě monitorována glykemie (viz bod 4.5).

Transplantace ledvin:

S podáváním perindoprilu pacientům, kteří nedávno podstoupili transplantaci ledvin, nejsou žádné zkušenosti.

Hemodialyzovaní pacienti:

U pacientů dialyzovaných vysokopropustnými membránami, kteří byli současně léčeni ACE inhibitorem, byly hlášeny anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů má být zváženo použití odlišného typu dialyzační membrány nebo podávání jiné třídy antihypertenziv.

Stabilní ischemická choroba srdeční:

Pokud se během prvního měsíce léčby perindoprilem objeví epizoda nestabilní anginy pectoris (závažná, či nikoli), má být před dalším pokračováním léčby provedeno pečlivé zvážení přínosu a rizika.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Související s amlodipinem:

Bezpečnost a účinnost amlodipinu v případě hypertenzní krize nebyla stanovena.

Použití u pacientů se srdečním selháním:

Pacienti se srdečním selháním mají být léčeni s opatrností.

V dlouhodobé, placebem kontrolované studii s amlodipinem u pacientů se závažným srdečním selháním (třídy NYHA III a IV) byl ve skupině s amlodipinem pozorován vyšší výskyt plicního edému, než ve skupině s placebem (viz bod 5.1). Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, mají být používány s opatrností u pacientů s městnavým srdečním selháním, protože mohou zvýšit riziko vzniku budoucích kardiovaskulárních příhod a mortalitu.

Porucha funkce jater:

Poločas amlodipinu je prodloužen a hodnoty AUC (plocha pod křivkou) jsou vyšší u pacientů s poruchou funkce jater; doporučené dávkování nebylo stanoveno. Podávání amlodipinu má být proto zahájeno nejnižší dávkou z dávkovacího rozmezí a opatrnosti je třeba při zahajovací léčbě a při zvyšování dávky. Pomalá titrace dávky a pečlivé monitorování mohou být požadovány u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Starší pacienti:

U starších pacientů má být dávkování zvyšováno s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce ledvin:

Amlodipin může být použit u těchto pacientů v běžných dávkách. Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nesouvisí se stupněm poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

Související s kombinací perindoprilu a amlodipinu

Všechna upozornění týkající se jednotlivých složek přípravku, která jsou uvedena výše, by se měla vztahovat i na fixní kombinaci perindoprilu a amlodipinu.

Opatření pro použití

Interakce

Současné užívání kombinace perindoprilu a amlodipinu s lithiem, kalium šetřícími diuretiky nebo doplňky draslíku, nebo dantrolenem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Podávání perindoprilu v kombinaci s aliskirenem je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), (viz body 4.3, 4.5 a 5.1).

Pomocné látky

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Související s perindopilem

Kontraindikované (viz bod 4.3)

Léky zvyšující riziko angioedému

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitritlu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS)

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

Nedoporučuje se současné podávání s následujícími léčivy:

Kalium šetřící diuretika, doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium

Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě perindopilem objevit hyperkalemie. Kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Při podávání perindoprilu společně s dalšími látkami, které zvyšují sérové kalium, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Proto není kombinace perindoprilu s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

Lithium:

Při současném podávání s inhibitory ACE bylo hlášeno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a jeho toxicity (závažná neurotoxicita). Kombinace perindoprilu s lithiem se nedoporučuje. Pokud je taková kombinace nezbytná, doporučuje se pečlivé monitorování hladiny lithia v séru (viz bod 4.4).

Estramustin:

Riziko zvýšení nežádoucích účinků, jako je angioneurotický edém (angioedém).

Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:

Cyklosporin

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a cyklosporinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Heparin

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a heparinu se může objevit hyperkalemie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID), včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den:

Při současném podávání inhibitorů ACE a nesteroidních protizánětlivých léčiv (např. kyseliny acetylsalicylové v protizánětlivém dávkovacím režimu, COX-2 inhibitorů a neselektivních NSAID) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Podávání nesteroidních protizánětlivých léčiv spolu s inhibitory ACE může vést ke zvýšení rizika zhoršení funkce ledvin, včetně možného akutního selhání ledvin a zvýšení draslíku v séru, především u pacientů s již existující sníženou funkcí ledvin. Kombinace má být podávána s opatrností, především u starších pacientů. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a má být zváženo monitorování renálních funkcí po zahájení současného podávání a následně v pravidelných intervalech.

Antidiabetika (inzulin, hypoglykemizující sulfonamidy):

Podávání inhibitorů ACE může zvýšit hypoglykemický efekt u diabetiků léčených inzulinem nebo hypoglykemizujícími sulfonamidy. Vznik epizod hypoglykémie je velmi vzácný (je zde pravděpodobně zvýšení glukosové tolerance vedoucí k redukci požadavků na inzulin).

Současné podávání po pečlivém uvážení:

Diuretika:

U pacientů užívajících diuretika, zvláště trpící-li deplecí objemu a/nebo solí, může dojít po zahájení léčby inhibitorem ACE k nadměrnému poklesu krevního tlaku. Možnost hypotenzního účinku může být snížena přerušáním podávání diuretika, zvýšením objemu nebo užitím solí před zahájením léčby nízkými a postupně vzrůstajícími dávkami perindoprilu.

Sympatomimetika:

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzivní účinek inhibitorů ACE.

Zlato:

Nitritoidní reakce (symptomy zahrnují zčervenání obličeje, nauzeu, zvracení a hypotenzi) byly hlášeny vzácně u pacientů léčených injekčním zlatem (natrium-aurothiomalát) a současně inhibitorem ACE včetně perindoprilu.

Racekadotril

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

Inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacienti souběžně užívající terapii inhibitory mTOR mohou mít zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4).

Kotrimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol)

Pacienti souběžně užívající kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) mohou mít zvýšené riziko hyperkalemie (viz bod 4.4).

Související s amlodipinem

Nedoporučuje se současné podávání s následujícími léčivy:

Dantrolen (infuze):

U zvířat byla po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorována letální komorová fibrilace a kardiovaskulární kolaps ve spojení s hyperkalemií. Vzhledem k riziku hyperkalemie se doporučuje vyhnout se užití blokátorů kalciového kanálu, jako je amlodipin, u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a při léčbě maligní hypertermie.

Současné podávání vyžadující zvláštní opatrnost:

Induktory CYP3A4:

Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.

Inhibitory CYP3A4:

Současné podávání amlodipinu a silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 (inhibitory proteáz, azolová antimykotika, makrolidy, jako je erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo

diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu. Klinický význam těchto farmakokinetických variací může být významnější u starších pacientů. Proto může být potřebné klinické monitorování a přizpůsobení dávky.

Klarithromycin je inhibitor CYP3A4. U pacientů užívajících současně klarithromycin a amlodipin se zvyšuje riziko hypotenze. U těchto pacientů se doporučuje sledování.

Současné podávání, které je třeba pečlivě uvážit:

Antihypertenzivní účinek amlodipinu se sčítá s antihypertenzivním účinkem jiných léčivých přípravků, které mají antihypertenzivní účinky.

Další kombinace:

V klinických studiích interakcí neovlivňoval amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, warfarinu nebo cyklosporinu.

Podávání amlodipinu s grapefruítem nebo grapefruítovým džusem není doporučováno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což má za následek zvýšení poklesu krevního tlaku.

Simvastatin:

Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77% nárůstu expozice simvastatinu ve srovnání s podáváním simvastatinu samostatně. U pacientů užívajících amlodipin je třeba omezit dávku simvastatinu na 20 mg denně.

Takrolimus:

Jestliže je takrolimus podáván současně s amlodipinem, může dojít ke zvýšení hladin takrolimu v krvi. U těchto pacientů se z důvodu zabránění toxicity takrolimu doporučuje monitorování hladin takrolimu v krvi a pokud je to vhodné úprava dávkování.

Související s kombinací perindoprilu a amlodipinu

Současné podávání vyžadující zvláštní opatrnost:

Baklofen

Zesílení antihypertenzivního účinku. Monitorování krevního tlaku a renálních funkcí, a v případě potřeby přizpůsobení dávky antihypertenziva.

Současné podávání, které je třeba pečlivě uvážit:

- Antihypertenziva (jako beta-blokátory) a vazodilatancia:
Současné užívání těchto látek může zvýšit hypotenzní účinky perindoprilu a amlodipinu. Současné užívání s nitroglycerinem a dalšími nitráty nebo jinými vazodilatancii může dále snížit krevní tlak, proto je třeba opatrnosti.
- Kortikosteroidy, tetrakosaktid: snížení antihypertenzivního účinku (retence solí a vody působením kortikosteroidů).
- Alfa-blokátory (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin): zvýšení antihypertenzivního účinku a zvýšené riziko ortostatické hypotenze.
- Amifostin: může zesílit antihypertenzivní účinek amlodipinu.
- Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika: zvýšení antihypertenzivního účinku a zvýšené riziko ortostatické hypotenze.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Vzhledem k účinkům jednotlivých složek tohoto kombinovaného léčivého přípravku na těhotenství a kojení:

Kombinace perindoprilu a amlodipinu není doporučena během prvního trimestru těhotenství.

Kombinace perindoprilu a amlodipinu je kontraindikována během druhého a třetího trimestru těhotenství.

Kombinace perindoprilu a amlodipinu není doporučena během kojení. Rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu kombinací perindoprilu a amlodipinu, má být provedeno s ohledem na důležitost této léčby pro matku.

Těhotenství:

Související s perindoprilem

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

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po expozici inhibitorům ACE během prvního trimestru těhotenství nejsou průkazné, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pokud není další léčba inhibitory ACE pro pacientku nezbytná, měly by být pacientky plánující těhotenství převedeny na jinou antihypertenzivní léčbu, která má dobře ověřený bezpečnostní profil pro použití v těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je třeba ihned ukončit léčbu inhibitory ACE a v případě potřeby ji nahradit jinou léčbou.

Expozice inhibitorům ACE během druhého a třetího trimestru těhotenství vyvolává u lidí fetotoxicitu (snížení funkce ledvin, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalémie), (viz bod 5.3).

Pokud dojde k expozici inhibitoru ACE od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření funkce ledvin a lebky.

Děti matek, které užívaly v těhotenství inhibitory ACE, mají být důkladně sledovány pro možnou hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Související s amlodipinem

Bezpečnost amlodipinu u lidí během těhotenství nebyla dosud stanovena.

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

Použití v těhotenství je doporučováno jen tehdy, pokud není k dispozici bezpečnější alternativa a pokud vlastní onemocnění s sebou nese pro matku a plod větší riziko.

Kojení:

Související s perindoprilem

Podávání perindoprilu během kojení se nedoporučuje, protože nejsou dostupné žádné údaje ohledně užívání perindoprilu během kojení a je vhodnější používat jinou léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené kojence.

Související s amlodipinem

Amlodipin je vylučován do mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3–7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je třeba rozhodnout, zda pokračovat/přerušit kojení nebo pokračovat/přerušit podávání amlodipinu.

Fertilita:

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly hlášeny reverzibilní biochemické změny v hlavičkách spermií. Klinické údaje nejsou dostatečné k posouzení možného účinku amlodipinu na fertilitu. V jedné studii na potkanech byly zjištěny nežádoucí účinky na samčí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky kombinace perindoprilu a amlodipinu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Amlodipin může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jestliže pacienti trpí závratí, bolestí hlavy, únavou, malátností nebo nevolností, schopnost reagovat může být zhoršena. Opatrnost je doporučována především na začátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

a) Shrnutí bezpečnostního profilu

Perindopril

Bezpečnostní profil perindoprilu je v souladu s bezpečnostním profilem ostatních ACE inhibitorů: Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými z klinických studií a pozorovanými jsou: závrať, bolest hlavy, parestézie, vertigo, poruchy zraku, tinnitus, hypotenze, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, průjem, dysgeusie, dyspepsie, nauzea, zvracení, pruritus, vyrážka, svalové křeče a asténie.

Amlodipin

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby jsou somnolence, závrať, bolest hlavy, palpitace, zrudnutí, bolest břicha, nauzea, otoky kloubů, edémy a únava.

b) Seznam nežádoucích účinků

Během léčby perindoprilem nebo amlodipinem podávanými samostatně byly pozorovány následující nežádoucí účinky, které jsou řazeny podle klasifikace MedDRA dle tříd orgánových systémů a podle následující frekvence výskytu:

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

MedDRA Třídy orgánových systému	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Amlodipin	Perindopril
Poruchy krve a lymfatického sytému	Eosinofilie	-	Méně časté*
	Leukopenie/neutropenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Agranulocytóza nebo pancytopenie (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Trombocytopenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Hemolytická anémie u pacientů s vrozenou nedostatečností G-6PDH (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Snížení hemoglobinu a hematokritu	-	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Alergické reakce	Velmi vzácné	Méně časté
Endokrinní poruchy	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)		Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperglykémie	Velmi vzácné	-
	Hypoglykémie (viz body 4.4 a 4.5)	-	Méně časté*
	Hyponatrémie	-	Méně časté*
	Hyperkalémie, reverzibilní při vysazení léčby (viz bod 4.4)	-	Méně časté*
Psychiatrické	Insomnie	Méně časté	-

MedDRA Třídy orgánových systému	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Amlodipin	Perindopril
poruchy	Poruchy nálady (včetně úzkosti)	Méně časté	Méně časté
	Deprese	Méně časté	Méně časté
	Poruchy spánku	-	Méně časté
	Zmatenost	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy nervového systému	Somnolence (především na počátku léčby)	Časté	Méně časté*
	Závratě (především na počátku léčby)	Časté	Časté
	Bolest hlavy (především na počátku léčby)	Časté	Časté
	Dysgeuzie	Méně časté	Časté
	Třes	Méně časté	-
	Hypestezie	Méně časté	-
	Parestezie	Méně časté	Časté
	Synkopa	Méně časté	Méně časté*
	Hypertonie	Velmi vzácné	-
	Periferní neuropatie	Velmi vzácné	-
	Extrapyramidová porucha	Není známo	-
Vertigo	-	Časté	
Poruchy oka	Poruchy vidění (včetně diplopie)	Méně časté	Časté
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	Méně časté	Časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Časté	Méně časté*
	Angina pectoris	-	Velmi vzácné
	Infarkt myokardu, pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Tachykardie	-	Méně časté*
Cévní poruchy	Zčervenání	Časté	Vzácné
	Hypotenze (a účinky související s hypotenzí)	Méně časté	Časté

MedDRA Třídy orgánových systému	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Amlodipin	Perindopril
	Cévní mozková příhoda, pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Vaskulitida	Velmi vzácné	Méně časté*
	Raynaudův fenomén	-	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Méně časté	Časté
	Rinitida	Méně časté	Velmi vzácné
	Kašel	Velmi vzácné	Časté
	Bronchospasmus	-	Méně časté
	Eozinofilní pneumonie	-	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Gingivální hyperplazie	Velmi vzácné	-
	Bolest břicha, nauzea	Časté	Časté
	Zvracení	Méně časté	Časté
	Dyspepsie	Méně časté	Časté
	Změna způsobu vyprazdňování stolice	Méně časté	-
	Sucho v ústech	Méně časté	Méně časté
	Průjem, zácpa	Méně časté	Časté
	Pankreatitida	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Gastritida	Velmi vzácné	-
	Poruchy chuti	-	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida, žloutenka	Velmi vzácné	-
	Hepatitida cytolytická nebo cholestatická (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Zvýšení jaterních enzymů (většinou v souvislosti s cholestázou)	Velmi vzácné	-
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Quinckeho edém	Velmi vzácné	-
	Angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Méně časté
	Erythema multiforme	Velmi vzácné	Velmi vzácné

MedDRA Třídy orgánových systému	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Amlodipin	Perindopril
	Alopecie	Méně časté	-
	Purpura	Méně časté	-
	Zbarvení kůže	Méně časté	-
	Hyperhidróza	Méně časté	Méně časté
	Pruritus	Méně časté	Časté
	Vyrážka, exantém	Méně časté	Časté
	Kopřivka	Velmi vzácné	Méně časté
	Stevens-Johnsonův syndrom	Velmi vzácné	-
	Toxická epidermální nekrolýza	Není známo	-
	Exfoliativní dermatitida	Velmi vzácné	-
	Fotosenzitivita	Velmi vzácné	Méně časté*
	Zhoršení psoriázy	-	Vzácné
	Pemfigoid	-	Méně časté*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Otoky kotníků	Časté	-
	Artralgie, myalgie	Méně časté	Méně časté
	Svalové křeče	Méně časté	Časté
	Bolest v zádech	Méně časté	-
Poruchy ledvin a močových cest	Poruchy močení, noční močení, zvýšená četnost močení	Méně časté	-
	Porucha funkce ledvin	-	Méně časté
	Anurie/oligurie		Vzácné
	Akutní renální selhání	-	Vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Impotence	Méně časté	Méně časté
	Gynekomastie	Méně časté	-
	Erektivní dysfunkce	-	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Otok	Časté	Méně časté*
	Únava	Časté	-
	Bolest na hrudi	Méně časté	Méně časté*

MedDRA Třídy orgánových systému	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Amlodipin	Perindopril
	Astenie	Méně časté	Časté
	Bolest	Méně časté	-
	Malátnost	Méně časté	Méně časté*
	Pyrexie	-	Méně časté*
Vyšetření	Zvýšení hmotnosti, snížení hmotnosti	Méně časté	-
	Zvýšení sérového bilirubinu a jaterních enzymů	-	Vzácné
	Zvýšené hladiny urey a sérového kreatininu v krvi (viz bod 4.4)	-	Méně časté*
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Pád	-	Méně časté*

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

Doplňující informace související s amlodipinem:

V souvislosti s blokátory kalciových kanálů byly hlášeny výjimečné případy extrapyramidového syndromu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

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

4.9 Předávkování

Informace o předávkování kombinací perindoprilu a amlodipinu u lidí nejsou dostupné.

Pro amlodipin jsou zkušenosti s úmyslným předávkováním u lidí omezené.

Symptomy: dostupné údaje naznačují, že silné předávkování může způsobit nadměrnou periferní vazodilataci a možnou reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně prodloužená systémová hypotenze vedoucí až k šoku s fatálním koncem.

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

Léčba: klinicky významná hypotenze po předávkování amlodipinem vyžaduje aktivní kardiovaskulární podporu včetně častého monitorování srdečních a respiračních funkcí, zvednutí končetin a péči o cirkulující objem a výdej moči.

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

V některých případech může být prospěšný výplach žaludku. U zdravých dobrovolníků bylo prokázáno, že podání živočišného uhlí až do 2 hodin po podání 10 mg amlodipinu snižuje absorpci amlodipinu. Vzhledem k tomu, že se amlodipin ve značné míře váže na bílkoviny krevní plazmy, dialýza pravděpodobně není přínosem.

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

Doporučenou léčbou předávkování je intravenózní infúze fyziologického roztoku. Při výskytu hypotenze má být pacient umístěn do protišokové polohy. Je-li k dispozici, může být zvažena léčba infúzí angiotenzinu II a/nebo katecholaminy intravenózně. Perindopril může být ze systémového oběhu odstraněn hemodialýzou (viz bod 4.4). Kardiostimulační léčba je indikována u bradykardie neodpovídající na léčbu. Průběžně mají být monitorovány životní funkce, sérové elektrolyty a koncentrace kreatininu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém; ACE inhibitory a blokátory kalciových kanálů,

ATC kód: C09BB04.

Perindopril:

Mechanismus účinku

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

Perindopril působí prostřednictvím svého účinného metabolitu perindoprilátu. Další metabolity nemají *in vitro* žádnou ACE-inhibiční aktivitu.

Farmakodynamické účinky

Hypertenze:

Perindopril je účinný u všech stupňů hypertenze: mírné, středně těžké, těžké; způsobuje snížení systolického a diastolického tlaku jak vleže, tak vestoje.

Perindopril snižuje periferní cévní odpor, což vede ke snížení krevního tlaku. Následkem toho se zvyšuje periferní průtok krve bez účinku na srdeční frekvenci.

Pravidlem je zvýšení průtoku krve ledvinami, zatímco rychlost glomerulární filtrace (GRF) obvykle zůstává nezměněna.

Maximálního antihypertenzivního účinku je dosaženo za 4-6 hodin po podání jedné dávky a přetrvává nejméně 24 hodin, kdy dosahuje přibližně 87-100 % maximální účinnosti.

Ke snížení krevního tlaku dochází rychle. U respondérů je normalizace krevního tlaku dosaženo

během měsíce a přetrvává bez výskytu tachyfyaxe.

Ukončení léčby nevede k rebound fenoménu.

Perindopril redukuje hypertrofii levé komory.

U člověka byly prokázány vazodilatační vlastnosti perindoprilu. Perindopril zlepšuje elasticitu velkých artérií a snižuje poměr media:lumen malých artérií.

Pacienti se stabilní ischemickou chorobou srdeční:

Studie EUROPA byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie probíhající po dobu 4 let.

Bylo randomizováno dvanáct tisíc dvě stě osmnáct (12 218) pacientů starších 18 let léčených 8 mg perindopril-erbuminu (ekvivalentní 10 mg perindopril-argininu) (n=6110) nebo placebem (n=6108). Populace pacientů zařazených do studie měla prokázanou ischemickou chorobu srdeční bez výskytu klinických příznaků srdečního selhání. Celkově 90 % pacientů prodělalo před léčbou infarkt myokardu a/nebo koronární revaskularizaci. Většina pacientů užívala studovanou léčbu navíc ke standardní terapii zahrnující antiagregancia, hypolipidemika a betablokátory.

Hlavním kritériem účinnosti byl kombinovaný cílový parametr zahrnující kardiovaskulární mortalitu, nefatální infarkt myokardu a/nebo srdeční zástavu s úspěšnou resuscitací. Léčba 8 mg perindopril tert-butylaminu (ekvivalentní 10 mg perindopril argininu) jednou denně vedla k signifikantnímu absolutnímu snížení v primárním cílovém parametru o 1,9 % (snížení relativního rizika o 20 %, 95% CI [9,4; 28,6] - p<0,001).

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

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Amlodipin:

Mechanismus účinku

Amlodipin jako blokátor vápníkových kanálů dihydropyridinové skupiny (inhibitor pomalých kanálů nebo antagonistů kalciových iontů) inhibuje vstup vápníkových iontů membránou do srdečních buněk a do buněk hladkého svalstva cévních stěn.

Mechanismus antihypertenzivního působení amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny. Přesný mechanismus, jímž amlodipin vede k ústupu anginózních bolestí, nebyl dosud zcela poznán, avšak je známo, že amlodipin snižuje rozsah ischemického poškození myokardu dvěma mechanismy:

- Amlodipin dilatuje periferní arterioly, a tak redukuje celkovou periferní rezistenci (afterload), proti níž musí srdce pracovat. Vzhledem k tomu, že srdeční frekvence zůstává stabilní, vede toto snížení dotížení k odlehčení práce srdce a snížení spotřeby energie a kyslíkových nároků v myokardu.
- Mechanismus účinku amlodipinu zahrnuje pravděpodobně také dilataci hlavních větví koronárních tepen a koronárních arteriol, a to jak v normálních, tak i v ischemií postižených oblastech. Tato dilatace zlepšuje dodávku kyslíku k myokardu u pacientů s koronárními spazmy (Prinzmetalovou čili variantní anginou pectoris).

Farmakodynamické účinky

U nemocných s hypertenzí amlodipin při dávkování jedenkrát denně klinicky významně snižuje krevní tlak vleže i vestoje po celých 24 hodin. Vzhledem k pomalému nástupu účinku však podání amlodipinu nevede k akutní hypotenzi.

U nemocných s anginou pectoris zvyšuje jedna denní dávka amlodipinu celkovou dobu tolerance fyzické zátěže, dobu do nástupu anginózních bolestí a dobu do vzniku 1 mm depresí úseku ST na EKG, a snižuje jak frekvenci anginózních atak, tak spotřebu tablet glycerol-trinitrátu.

Amlodipin nebyl spojen s žádnými nežádoucími metabolickými účinky na lipidy ani se změnami jejich plazmatických koncentrací; podávání amlodipinu je vhodné i u pacientů s astmatem, diabetem či dnou.

Pacienti s ischemickou chorobou srdeční (coronary artery disease, CAD):

Účinnost amlodipinu v prevenci klinických příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (coronary artery disease, CAD) byla hodnocena v nezávislé, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii s 1997 pacienty; Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT), tj. srovnání amlodipin vs. enalapril v omezení výskytu trombózy. Z těchto pacientů bylo 663 léčeno amlodipinem v dávce 5-10 mg, 673 pacientů bylo léčeno enalaprilem v dávce 10-20 mg a 655 pacientů bylo léčeno placebem, navíc ke standardní léčbě statiny, betablokátory, diuretiky a aspirinem, a to po dobu 2 let. Hlavní výsledky týkající se účinnosti jsou uvedeny v tabulce 1. Výsledky ukazují, že léčba amlodipinem u pacientů s ischemickou chorobou srdeční byla spojena s nižším množstvím hospitalizací z důvodu anginy pectoris a s nižším počtem revaskularizačních výkonů.

Tabulka 1. Incidence významných klinických závěrů ze studie CAMELOT

Výsledky	Výskyt kardiovaskulárních příhod, počet (%)			Amlodipin vs. placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Poměr rizika (95% CI)	Hodnota p
<i>Primární cílový parametr</i>					
Nežádoucí kardiovaskulární příhody	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<i>Jednotlivé složky</i>					
Koronární revaskularizace	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizace z důvodu anginy pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nefatální IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
CMP nebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15

Kardiovaskulární úmrtí	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizace z důvodu městnavého srdečního selhání	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Resuscitovaná srdeční zástava	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Nově vzniklé periferní vaskulární onemocnění	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Zkratky: CHF, městnavé srdeční selhání; CI, interval spolehlivosti; IM, infarkt myokardu; TIA, tranzitorní ischemická ataka.

Použití u pacientů se srdečním selháním:

Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie, při nichž pacienti se srdečním selháním třídy II - IV podle klasifikace NYHA podstoupili zátěžový test, ukázaly, že amlodipin nevede ke zhoršení klinického stavu, hodnoceného pomocí tolerance fyzické zátěže, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

Z placebem kontrolované studie (PRAISE) vyplynulo, že u pacientů se srdečním selháním třídy III-IV NYHA léčených digoxinem, diuretiky a inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nedošlo po podání amlodipinu k vzestupu rizika mortality nebo rizika kombinované mortality a morbidit u pacientů se srdečním selháním.

V následující, dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u nemocných se srdečním selháním třídy NYHA III a IV bez klinických příznaků nebo bez objektivního nálezu svědčícího pro probíhající ischemickou chorobu, kteří užívali stabilní dávky ACE inhibitorů, digitalisu nebo diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou nebo kardiovaskulární mortalitu. Ve stejné skupině nemocných bylo užívání amlodipinu spojeno s vyšším výskytem hlášení plicního edému.

Studie sledující léčbu jako prevenci srdečních záchvatů (ALLHAT):

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, studie mortality a morbidit ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) sledovala srovnání léčby novějšími léky jako první volby amlodipin 2,5-10 mg/den (blokátor kalciového kanálu) nebo lisinopril 10-40 mg/den (ACE inhibitor) s léčbou thiazidovým diuretikem chlortalidonem 12,5-25 mg/den při léčbě mírné až středně těžké hypertenze.

Celkem 33357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 a více let bylo randomizováno a následně sledováno průměrně 4,9 let. Pacienti měli minimálně jeden další rizikový faktor ICHS, včetně: IM nebo CMP v anamnéze > 6 měsíců před zařazením do studie nebo zdokumentované jiné aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (celkem 51,5%), diabetes 2. typu (36,1%), HDL cholesterol < 35 mg/dl (11,6%), hypertrofii levé komory diagnostikovanou na EKG či echokardiografií (20,9%), kouření cigaret (21,9%).

Hlavní sledovaný cílový parametr byl souhrn fatální ischemické choroby srdeční a nefatálního infarktu myokardu. V tomto sledovaném parametru nebyl významný rozdíl mezi léčbou amlodipinem a chlortalidonem: RR 0,98 (95% CI [0,90-1,07] p=0,65). Mezi sekundárními sledovanými cílovými parametry byl výskyt srdečního selhání (součást kombinovaného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině léčené amlodipinem ve srovnání se skupinou léčenou chlortalidonem (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, (95%CI [1,25-1,52] p<0,001)). Nicméně nebyl žádný významný rozdíl v celkové mortalitě při léčbě amlodipinem a chlortalidonem, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

Pediatrická populace (ve věku 6 a více let)

Studie zahrnující 268 dětí ve věku mezi 6 až 17 lety především se sekundární hypertenzí, srovnávající 2,5 mg a 5 mg amlodipinu s placebem ukázala, že obě dávky snížily systolický krevní tlak významně výrazněji než placebo. Rozdíly mezi oběma dávkami nebyly statisticky významné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rychlost a rozsah absorpce kombinace perindoprilu a amlodipinu se signifikantně neliší od rychlosti a rozsahu absorpce perindoprilu a amlodipinu v tabletách obsahujících jednotlivé složky.

Perindopril:

Absorpce

Po perorálním podání je perindopril rychle absorbován a maximální koncentrace dosahuje za 1 hodinu. Plazmatický poločas perindoprilu činí 1 hodinu.

Perindopril je proléčivo. Dvacet sedm procent podané dávky perindoprilu se do krevního řečiště dostává ve formě aktivního metabolitu perindoprilátu. Kromě perindoprilátu perindopril vytváří dalších pět metabolitů, všechny jsou neúčinné. Maximální plazmatické koncentrace perindoprilátu je dosaženo za 3-4 hodiny po podání.

Konzumace jídla snižuje konverzi na perindoprilát, a tím i biologickou dostupnost; perindopril má být podáván perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem.

Byla prokázána lineární souvislost mezi dávkou perindoprilu a jeho hladinou v plazmě.

Distribuce

Distribuční objem volného perindoprilátu činí přibližně 0,2 l/kg. Vazba perindoprilátu na proteiny krevní plazmy je 20%, zejména na angiotenzin-konvertující enzym, je však závislá na koncentraci.

Eliminace

Perindoprilát se vylučuje močí a terminální poločas volné frakce činí přibližně 17 hodin, následkem čehož dochází k dosažení ustáleného stavu během 4 dnů.

Zvláštní skupiny pacientů

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších lidí a u pacientů se srdečním nebo renálním selháním (viz bod 4.2). Proto bude obvyklá lékařská kontrola zahrnovat pravidelné sledování kreatininu a draslíku.

Clearance perindoprilátu při dialýze činí 70 ml/min.

U pacientů s cirhózou je kinetika perindoprilu modifikována: jaterní clearance původní molekuly je snížena o polovinu. Nicméně množství vytvořeného perindoprilátu není sníženo a úprava dávkování není tudíž nutná (viz body 4.2 a 4.4).

Amlodipin:

Absorpce, distribuce, vazba na plazmatické proteiny

Po perorálním podání terapeutické dávky je amlodipin dobře absorbován, maximální plazmatické koncentrace dosahuje za 6-12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 64-80 %. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie ukázaly, že vazba amlodipinu na bílkoviny krevní plazmy je přibližně 97,5%. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Biotransformace/eliminace

Terminální plazmatický poločas eliminace je asi 35-50 hodin, což umožňuje podávání jednou denně. Amlodipin je rozsáhle metabolizován v játrech na neúčinné metabolity. 60 % podané dávky se vyloučí močí ve formě metabolitů, 10 % jako amlodipin v nezměněné formě.

Starší pacienti

Doba potřebná k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších osob podobná. Clearance amlodipinu se snižuje, a tím u starších pacientů dochází ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu. Zvýšení AUC a prodloužení eliminačního poločasu u pacientů s městnavým srdečním selháním bylo v souladu s očekáváními pro tuto věkovou skupinu pacientů.

Porucha funkce jater

Klinické údaje týkající se podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater jsou velmi omezené. U pacientů s jaterní insuficiencí byla snížena clearance amlodipinu, což vedlo k prodloužení poločasu a zvýšení AUC přibližně o 40-60 %.

Pediatrická populace

U 74 dětí s hypertenzí ve věku 1 až 17 let (34 pacientů bylo ve věku 6 až 12 let a 28 pacientů bylo ve věku 13 až 17 let) které užívaly amlodipin mezi 1,25 a 20 mg jednou nebo dvakrát denně, byla provedena populační farmakokinetická studie. U dětí ve věku 6 až 12 let a u dospívajících mezi 13 a 17 lety byla perorální clearance (CL/F) 22,5 l/h, respektive 27,4 l/h u chlapců a 16,4 l/h, respektive 21,3 l/h u dívek. V expozici byla pozorována velká interindividuální variabilita. Údaje hlášené u dětí ve věku do 6 let jsou omezené.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Perindopril:

Ve studiích chronické perorální toxicity (na potkanech a opicích) jsou cílovým orgánem ledviny, s reverzibilním poškozením.

Ve studiích *in vitro* a *in vivo* nebyla pozorována mutagenita.

Reprodukční toxikologické studie (na potkanech, myších, králících a opicích) neprokázaly žádné známky embryotoxicity nebo teratogenity. U inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu jako skupiny se však ukázalo, že vyvolávají nežádoucí účinky na pozdní vývoj plodu, což vede k úmrtí plodu a vrozeným vadám u hlodavců a králíků: byly pozorovány renální léze a zvýšení peri- a postnatální mortality.

V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyla pozorována karcinogenita.

Amlodipin:

Reprodukční studie u potkanů a myší prokázaly při dávkách přibližně 50krát vyšších, než jsou maximální doporučené dávky pro člověka přepočítané v mg/kg, oddálení termínu porodu, prodloužení trvání porodu a snížení přežití mláďat.

Nebyl pozorován účinek na fertilitu u potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před zabřeznutím) při dávkách až 10 mg/kg/den (8krát * maximální doporučená dávka pro člověka 10 mg přepočítaná na mg/m²). V jiné studii u potkanů, kde byli samci potkanů léčení amlodipin-besylátem po dobu 30 dní v dávce srovnatelné s dávkou užívanou u člověka při přepočtu na mg/kg, bylo zjištěno snížení množství folikuly stimulujícího hormonu a testosteronu v plazmě a také pokles denzity spermatu a snížení počtu zralých spermatid a Sertoliho buněk.

U potkanů a myší po dobu 2 let na dietě s amlodipinem v koncentracích, které zajišťovaly denní dávkovací hladiny 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/den, nebyla prokázána karcinogenita. Nejvyšší dávka (pro myši odpovídající maximální doporučené klinické dávce 10 mg při přepočtu na mg/m², pro potkany dvojnásobná* než tato dávka) byla u myší blízká maximální tolerované dávce, ale ne tak pro potkany.

Studie mutagenity neodhalily žádný účinek závislý na léku na genové ani na chromozomální úrovni.

* Založeno na hmotnosti pacienta 50 kg.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

hydrogenuhlíčan sodný

povidon K30 (E1201)

monohydrát laktosy

kukuřičný škrob

mikrokrytalická celulóza (E460)

sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

magnesium-stearát (E572)

hydrogenfosforečnan vápenatý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte obal na tablety pevně uzavřený, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílý neprůhledný PP obal na tablety vybavený pojistným PE reduktorem a bílý neprůhledný PE uzávěr s vysoušedlem (silikagel).

5mg/5mg: velikosti balení 10, 30, 50, 60, 90, 90 (3x30), 100 a 120 (2x60) tablet.

5mg/10mg, 10mg/5mg, 10mg/10mg: velikosti balení 30, 50, 60, 90, 90 (3x30), 100 a 120 (2x60) tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s. r.o., Radlická 3185/1c, Praha, Česká republika

8. REGISTRACNÍ ČÍSLA

Perindopril tosilate/amlodipin Teva 5 mg/5 mg: 58/221/14-C

Perindopril tosilate/amlodipin Teva 5 mg/10 mg: 58/222/14-C

Perindopril tosilate/amlodipin Teva 10 mg/5 mg: 58/223/14-C

Perindopril tosilate/amlodipin Teva 10 mg/10 mg: 58/224/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 6. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 12. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 7. 2022