

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Priamlo 4 mg/5 mg tablety  
Priamlo 4 mg/10 mg tablety  
Priamlo 8 mg/5 mg tablety  
Priamlo 8 mg/10 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Priamlo 4 mg/5 mg: Jedna tableta obsahuje 4 mg perindopril-erbuminu odpovídající 3,338 mg perindoprilu a 5 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilátu).

Priamlo 4 mg/10 mg: Jedna tableta obsahuje 4 mg perindopril-erbuminu odpovídající 3,338 mg perindoprilu a 10 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilátu).

Priamlo 8 mg/5 mg: Jedna tableta obsahuje 8 mg perindopril-erbuminu odpovídající 6,676 mg perindoprilum a 5 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilátu).

Priamlo 8 mg/10 mg: Jedna tableta obsahuje 8 mg perindopril-erbuminu odpovídající 6,676 mg perindoprilu a 10 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Priamlo 4 mg/5 mg: Bílé až téměř bílé kulaté tablety s vyraženým označením 4/5 na jedné straně (přibližně 7,0 mm).

Priamlo 4 mg/10 mg: Bílé až téměř bílé kulaté tablety s vyraženým označením 4/10 na jedné straně (přibližně 9,4 mm).

Priamlo 8 mg/5 mg: Bílé až téměř bílé kulaté tablety s vyraženým označením 8/5 na jedné straně (přibližně 9,4 mm).

Priamlo 8 mg/10 mg: Bílé až téměř bílé kulaté tablety s vyraženým označením 8/10 na jedné straně (přibližně 9,4 mm).

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Priamlo je indikován jako substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze a/nebo stabilní ischemické choroby srdeční (ICHS) u pacientů, u kterých již bylo dosaženo kontroly perindoprilem a amlodipinem podávanými současně v odpovídajících dávkách.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Pacienti mají užívat sílu přípravku odpovídající jejich předchozí léčbě.

Obvyklé dávkování přípravku Priamlo 4 mg/5 mg je 1 nebo 2 tablety denně.

Obvyklé dávkování přípravku Priamlo 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg a 8 mg/10 mg je 1 tableta denně.

Přípravek Priamlo není vhodný pro zahajovací léčbu. Pokud je nutná změna dávkování, má se provést individuální titrace obou látek samostatně.

Maximální denní dávka perindoprilu je 8 mg a maximální denní dávka amlodipinu je 10 mg.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Porucha funkce ledvin a starší pacienti*

U starších pacientů a u pacientů se selháním ledvin je eliminace perindoprilátu snížena.

Přípravek Priamlo lze podávat u pacientů s clearance kreatininu  $\geq 60$  ml/min, není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu  $< 60$  ml/min. U těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávek jednotlivých složek (viz bod 4.4).

Změny koncentrací amlodipinu v krevní plazmě nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin, a proto se doporučuje běžné dávkování. Užívání amlodipinu v podobných dávkách tolerují jak mladší, tak i starší pacienti stejně dobře. U starších pacientů je doporučeno běžné dávkování, ale zvyšování dávky má být prováděno opatrně (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Doporučené dávkování u pacientů s poruchou funkce jater nebylo stanoveno (viz body 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Přípravek Priamlo se nemá podávat dětem a dospívajícím, jelikož bezpečnost a účinnost perindoprilu samotného nebo v kombinaci s amlodipinem nebyla u dětí a dospívajících stanovena.

V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1.

### Způsob podání

Přípravek Priamlo se má užívat ráno před jídlem.

## 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na perindopril nebo na kterýkoli inhibitor ACE, hypersenzitivita na amlodipin nebo deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažná hypotenze.
- Šok (včetně kardiogenního šoku).
- Obstrukce výtokové části levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty),
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu,
- Anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí léčbou inhibitory ACE (viz bod 4.4),
- Dědičný nebo idiopatický angioedém.
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Přípravek Priamlo nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Současné užívání přípravku Priamlo s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz body 4.5 a 5.1).
- Extrakorporální léčba vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitým povrchem (viz bod 4.5).
- Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie v jediné funkční ledvině (viz bod 4.4).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Veškerá níže uvedená varování vztahující se ke každé jednotlivé složce platí rovněž pro fixní kombinaci přípravku Priamlo.

##### Perindopril

###### *Stabilní ischemická choroba srdeční*

Pokud dojde k epizodě nestabilní anginy pectoris (závažné nebo nezávažné) během prvního měsíce léčby perindoprilem, má být provedeno pečlivé zhodnocení poměru přínosu a rizika před pokračováním léčby.

###### *Hypotenze*

Inhibitory ACE mohou způsobit náhlý pokles krevního tlaku. Symptomatická hypotenze je vzácná u pacientů s hypertenzí bez komplikací a s větší pravděpodobností se objeví u pacientů s volumovou deplecí způsobenou např. léčbou diuretiky, omezením příjmu soli potravou, dialýzou, průjmem nebo zvracením anebo u pacientů se závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz body 4.5 a 4.8). Symptomatická hypotenze byla pozorována u pacientů se symptomatickým srdečním selháním s přidruženým renálním selháním i bez něj. Je pravděpodobnější u pacientů se závažnějším stupněm srdečního selhání, a tedy léčených vysokými dávkami kličkových diuretik, nebo u pacientů s hyponatremií nebo poruchou funkce ledvin. U těchto pacientů se zvýšeným rizikem symptomatické hypotenze má být léčba zahájena a dávkování upravováno pod pečlivým dohledem. Podobná opatření se vztahují i na pacienty s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u nichž by výrazný pokles krevního tlaku mohl vést k infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhodě.

Pokud se rozvine hypotenze, pacient musí 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 podat obvykle bez obtíží, jakmile se krevní tlak zvýší po zvýšení objemu tekutin.

U některých pacientů s městnavým srdečním selháním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, může při léčbě perindoprilem dojít k dalšímu snížení systémového krevního tlaku. Jedná se o očekávaný účinek, který obvykle není důvodem pro ukončení léčby. Pokud začne být hypotenze symptomatická, může být nutné snížení dávky nebo vysazení perindoprilu.

###### *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 např. aortální stenóza nebo hypertrofická kardiomyopatie.

###### *Porucha funkce ledvin*

V případě poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) má být počáteční dávkování perindoprilu upraveno podle clearance kreatininu daného pacienta (viz bod 4.2) a poté podle pacientovy odpovědi na léčbu. U těchto pacientů je rutinní monitorování draslíku a kreatininu součástí běžné lékařské praxe (viz bod 4.8).

U pacientů se symptomatickým srdečním selháním může hypotenze po zahájení léčby inhibitory ACE vést k dalšímu zhoršení renálních funkcí. V takových situacích bylo hlášeno obvykle reverzibilní akutní renální selhání.

U některých pacientů s bilaterální stenózou renální artérie nebo stenózou renální artérie solitární ledviny léčených inhibitory ACE bylo pozorováno zvýšení hladiny urey v krvi a sérového kreatininu, které bylo obvykle reverzibilní po ukončení léčby. Toto je zvláště pravděpodobné u pacientů s renální insuficiencí. Pokud je přítomna i renovaskulární hypertenze, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. U těchto pacientů má být léčba zahájena pod pečlivým lékařským dohledem malými dávkami s opatrným zvyšováním dávek. Jelikož k výše uvedeným projevům může přispět léčba diuretiky, diuretika mají být vysazena a během prvních týdnů léčby perindoprilem má být monitorována funkce ledvin.

U některých hypertoniků bez zjevného existujícího renovaskulárního onemocnění se může rozvinout zvýšení hladiny urey v krvi a sérového kreatininu, obvykle mírné a přechodné, zvláště pokud byl perindopril podáván současně s diuretikem. S větší pravděpodobností se toto vyskytuje u pacientů s již existující poruchou funkce ledvin. Může být nutné snížení dávky a/nebo vysazení diuretika a/nebo perindoprilu.

### *Hemodialyzovaní pacienti*

U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán a současně léčených inhibitory ACE byly hlášeny anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů má být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných tříd antihypertenziv.

### *Transplantace ledvin*

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním perindoprilu pacientům po nedávné transplantaci ledvin.

### *Renovaskulární hypertenze*

Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie v jediné funkční ledvině léčení inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání (viz bod 4.3). Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie.

### *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 takovém případě musí být perindopril okamžitě vysazen a má být zahájeno vhodné monitorování, které má pokračovat do úplného vymizení symptomů. Pokud byl otok omezen na obličej a rty, tento stav obvykle ustupuje bez léčby, ačkoli antihistaminika se projevila jako přínosná ke zmírnění symptomů.

Angioedém související s otokem hrtanu může být fatální. Pokud je zasažen jazyk, glottis nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžitě zahájit akutní léčbu. Ta může zahrnovat podání epinefrinu a/nebo zachování průchodnosti dýchacích cest. Pacient má zůstat pod pečlivým lékařským dohledem do úplného a trvalého vymizení symptomů.

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

U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně hlášen intestinální angioedém. U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha (s nauzeou nebo zvracením nebo bez těchto projevů); v některých případech nedošlo k prvotnímu angioedému obličeje a hladiny C-1 esterázy byly normální. Diagnostické postupy zahrnovaly rovněž CT vyšetření břicha, ultrazvuk nebo chirurgický zákrok a symptomy ustoupily po vysazení inhibitoru ACE. Intestinální angioedém má být součástí diferenciální diagnostiky u pacientů, kteří užívají inhibitory ACE a mají bolesti břicha.

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

Souběžné užívání inhibitorů ACE a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz bod 4.3). 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).

Současné užívání dalších NEP inhibitorů (např. racekadotril) a inhibitorů ACE může také zvýšit riziko angioedému (viz bod 4.5). U pacientů užívajících perindopril je proto nutné před zahájením léčby NEP inhibitory pečlivě posoudit poměr přínosu a rizik.

### *Anafylaktoidní reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL)*

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

### *Anafylaktické reakce během desenzibilizace*

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

### *Jaterní selhání*

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

### *Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie*

U pacientů užívajících inhibitory ACE byly hlášeny neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anemie. 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 onemocněním pojiva a cév, u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při již existující poruše funkce ledvin. U některých pacientů se rozvinuly závažné infekce, které v několika málo případech neodpovídaly na intenzivní antibiotickou léčbu. Pokud je u těchto pacientů použit perindopril, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečka).

### *Rasa*

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

### *Kašel*

Při používání inhibitorů ACE byl hlášen kašel. Tento kašel je neproduktivní, trvalý a ustupuje po ukončení léčby. Kašel vyvolaný inhibitorem ACE má být zvážen jako součást diferenciální diagnostiky kašle.

### *Operace/anestezie*

U pacientů podstupujících závažný chirurgický zákrok nebo během anestezie látkami vyvolávajícími hypotenzi může perindopril 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.

### *Hyperkalemie*

Inhibitory ACE mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. Mezi rizikové faktory rozvoje hyperkalemie patří renální insuficience, zhoršení renálních funkcí, věk (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené stavy, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza a souběžné užívání kalium šetřících diuretik (např. spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid), doplňků draslíku nebo náhražek solí obsahujících draslík; nebo pacienti používající jiné léky spojené se zvýšením hladiny draslíku v séru (např. heparin, trimethoprim, kotrimoxazol známý též jako trimethoprim/sulfamethoxazol), a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotenzinu. Užívání doplňků draslíku, kalium šetřících diuretik nebo náhražek solí obsahující draslík, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k signifikantnímu zvýšení sérové hladiny draslíku. Hyperkalemie může vyvolat závažné a někdy fatální arytmie. Pokud je souběžné užívání výše zmíněných látek považováno za nutné, mají být užívány s opatrností a za pravidelného monitorování draslíku v séru (viz bod 4.5).

### *Diabetici*

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

### *Lithium*

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

### *Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, 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.

#### *Primární aldosteronismus*

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje.

#### *Těhotenství*

Léčba inhibitory ACE nemá být zahájena během těhotenství. Není-li pokračování léčby inhibitory ACE považováno za nezbytné, mají být pacientky plánující těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu, která má ověřený bezpečnostní profil pro užívání v těhotenství. Pokud došlo k otěhotnění, je třeba ihned ukončit podávání inhibitorů ACE a v případě nutnosti další léčby zahájit jinou léčbu (viz body 4.3 a 4.6).

#### Amlodipin

Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla stanovena.

#### *Srdeční selhání*

Pacienty se srdečním selháním je třeba léčit s opatrností. V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů se závažným srdečním selháním (NYHA třída III a IV) byl hlášen vyšší výskyt plicního edému ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině užívající placebo (viz bod 5.1). Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, mají být u pacientů s městnavým srdečním selháním podávány s opatrností z důvodu možného zvýšení rizika dalších kardiovaskulárních příhod a mortality.

#### *Porucha funkce jater*

Eliminační poločas amlodipinu je prodloužen a hodnoty AUC jsou vyšší u pacientů s poruchou funkce jater; doporučení pro dávkování nebyla stanovena. Podávání amlodipinu proto má být zahájeno na spodní hranici dávkového rozpětí a je třeba opatrnosti jak na začátku léčby, tak při zvyšování dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být nutné pomalé titrování dávky a pečlivé sledování.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů je třeba dávku zvyšovat s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

#### *Selhání ledvin*

Amlodipin by měl být u těchto pacientů užíván v normálním dávkování. Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

#### *Upozornění na pomocné látky*

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Perindopril

Současná léčba je kontraindikována (viz bod 4.3)

#### *Aliskiren*

U pacientů s diabetem nebo poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršují se renální funkce a zvyšuje se riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.

### *Extrakorporální léčba*

Extrakorporální léčba vedoucí ke kontaktu krve s negativně nabitým povrchem jako je dialýza nebo hemofiltrace pomocí vysoce propustných membrán (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza nízkodenzitních lipoproteinů pomocí dextran-sulfátu vzhledem ke zvýšenému riziku závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Pokud je potřeba tato léčba, má by být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

### *Sakubitril/valsartan*

Současné užívání inhibitorů ACE se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4). Sakubitril/valsartan nesmí být podán dříve než za 36 hodin od poslední dávky perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem přerušena, léčba perindoprilem nesmí být zahájena dříve než za 36 hodin od poslední dávky sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.4).

### *Současná léčba není doporučena (viz bod 4.4)*

### *Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (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).

### *Estramustin*

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

### *Léky způsobující hyperkalemii*

Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, soli draslíku, kalium šetřící diuretika, inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimetoprim. Kombinace těchto léků zvyšuje riziko hyperkalemie.

### *Trimetoprim, kotrimoxazol (trimetoprim/sulfamethoxazol)*

Při podávání perindoprilu společně s dalšími látkami, které zvyšují hladinu sérového kalia, jako je trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimetoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid (viz bod 4.4).

### *Kalium šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid), 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 perindoprilem objevit hyperkalemie, zvláště ve spojení s poruchou funkce ledvin (přidatné hyperkalemické účinky). 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. 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. Použití spironolaktonu u srdečního selhání viz níže.

### *Lithium*

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

### *Současná léčba, která vyžaduje zvláštní opatrnost*

### *Antidiabetika (inzuliny, perorální antidiabetika)*

Epidemiologické studie naznačily, že současné podávání inhibitorů ACE a antidiabetik (inzulin, perorální antidiabetika) může vyvolat zesílení účinku na snížení hladiny glukózy v krvi s rizikem hypoglykemie. Tento

účinek se zdá být pravděpodobnější během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin.

#### *Baklofen*

Zvýšený antihypertenzní účinek. Je nezbytné sledovat krevní tlak a přizpůsobit dávku antihypertenziva, pokud je to nutné.

#### *Jiná než kalium šetřící diuretika*

U pacientů užívajících diuretika, zvláště trpí-li deplecí objemu a/nebo solí, může dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku po zahájení léčby inhibitory ACE. Možnost hypotenzního účinku může být snížena vysazením diuretika, zvýšením objemu nebo užitím solí před zahájením léčby nízkými a postupně se zvyšujícími dávkami perindoprilu.

U arteriální hypertenze, kdy počáteční diuretická léčba může způsobit depleci solí/objemu, musí být buď léčba diuretikem přerušena před zahájením léčby inhibitory ACE, v takovém případě může být léčba jiným než kalium šetřícím diuretikem opět zahájena nebo musí být léčba inhibitory ACE zahájena nízkými dávkami a postupně zvyšována.

U diuretiky léčeného městnavého srdečního selhání má být léčba inhibitory ACE zahájena velmi nízkými dávkami, pouze po redukci dávky současně podávaného jiného než kalium šetřícího diuretika. Ve všech případech musí být monitorovány renální funkce (hladiny kreatininu) během prvních několika týdnů léčby inhibitory ACE.

#### *Kalium šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton)*

S eplerenonem nebo spironolaktonem v dávkách mezi 12,5 mg až 50 mg denně a s nízkými dávkami inhibitorů ACE:

V léčbě srdečního selhání třídy II-IV (NYHA) s ejekční frakcí <40 % a s předchozí léčbou inhibitory ACE a kličkovými diuretiky, vzniká riziko hyperkalemie, potenciálně letální, zvláště v případě nedodržování předpisu dávkování v této kombinaci.

Před zahájením užívání kombinace je nutno zkontrolovat, že není přítomná hyperkalemie a porucha funkce ledvin.

Pečlivé monitorování kalemie a kreatininemie je doporučeno na začátku léčby jednou týdně v prvním měsíci léčby a poté jednou za měsíc.

#### *Nesteroidní antiflogistika (NSAID), včetně kyseliny acetylsalicylové $\geq 3$ g/den*

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

#### *Racekadotril, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus)*

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

#### *Cyklosporin*

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

#### *Heparin*

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



### Současná léčba, která vyžaduje určitou opatrnost

#### *Antihypertenziva a vazodilatancia*

Současné použití těchto léků může zvýšit hypotenzní účinek perindoprilu. Současné použití s nitroglycerinem a dalšími nitráty nebo jinými vazodilatancii může vést k dalšímu snížení krevního tlaku.

#### *Gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin)*

Zvýšené riziko angioedému, kvůli snížené aktivitě dipeptidyl peptidázy IV (DPP-IV) způsobené gliptinem u pacientů léčených inhibitorem ACE.

#### *Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika*

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

#### *Sympatomimetika*

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinek inhibitorů ACE.

#### *Zlato*

Nitritoidní reakce (se symptomy jako zrudnutí obličeje, nauzea, zvracení a hypotenze) byly vzácně hlášeny u pacientů léčených injekcemi zlata (natrium-aurothiomalát) a současně inhibitorem ACE včetně perindoprilu.

### Amlodipin

#### Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin

##### *Inhibitory CYP3A4*

Při současném užívání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může dojít k významnému zvýšení expozice amlodipinu, což vede ke zvýšenému riziku hypotenze. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Doporučuje se proto pacienty pečlivě klinicky sledovat a může být nutné upravit dávku.

##### *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.

##### *Grapefruity a grapefruitová šťáva*

Užívání amlodipinu s grapefruitem nebo s grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což může vést k zesílení účinku přípravku na snižování krevního tlaku.

##### *Dantrolen (infuze)*

U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Z důvodu možného rizika hyperkalemie se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie doporučuje vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.

#### Účinky amlodipinu na jiné léčivé přípravky

Účinek amlodipinu na snížení krevního tlaku zesiluje účinky jiných léčivých přípravků s antihypertenzními vlastnostmi.

V klinických studiích interakcí nebyl zjištěn vliv amlodipinu na farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu nebo warfarinu.

### *Takrolimus*

Při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při současném podávání amlodipinu třeba monitorovat hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávkování takrolimu.

### *Inhibitory mTOR (Mechanistic target of rapamycin)*

Inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabým inhibitorem CYP3A. Při souběžném užívání inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorům mTOR.

### *Cyklosporin*

U zdravých dobrovolníků a dalších skupin pacientů nebyly provedeny žádné studie interakcí cyklosporinu a amlodipinu. Výjimku tvořili pacienti po transplantaci ledvin, kde byl pozorován variabilní nárůst (průměr 0-40 %) minimálních koncentrací cyklosporinu. U pacientů po transplantaci ledvin, kteří užívají amlodipin, má být věnována zvýšená pozornost monitoringu hladin cyklosporinu. V případě potřeby má být dávka cyklosporinu snížena.

### *Simvastatin*

Při současném podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu došlo k 77% nárůstu expozice simvastatinu ve srovnání s podáváním samotného simvastatinu. Pro pacienty užívající amlodipin je limitní dávka simvastatinu 20 mg denně.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Užívání přípravku Priamlo se při zvážení účinků jeho jednotlivých složek nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství. Pokud pacientka plánuje otěhotnět nebo je těhotenství potvrzeno, má být co nejdříve převedena na jiný druh léčby. Přípravek Priamlo je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství.

### *Perindopril*

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

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání inhibitorů ACE během prvního trimestru těhotenství nejsou konzistentní, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit.

Pokud není další léčba inhibitory ACE pro pacientku nezbytná, mají být všechny ženy, které plánují těhotenství, převedeny na jinou antihypertenzivní léčbu s lépe ověřeným bezpečnostním profilem pro těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání inhibitorů ACE a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.

Jsou-li inhibitory ACE podávány během druhého a třetího trimestru těhotenství, působí fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalémii) (viz bod 5.3). Pokud došlo k expozici inhibitorům ACE po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství inhibitory ACE, musí být sledovány pro možnou hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

### *Amlodipin*

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena.

Ve studiích na zvířatech byla při podání vysokých dávek pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Proto se jeho použití v těhotenství doporučuje pouze tehdy, pokud neexistuje jiná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě vede k většímu riziku pro matku a plod.

### Kojení

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. Není známo, zda se perindopril vylučuje do mateřského mléka. Kojícím ženám se proto nedoporučuje užívat přípravek Priamlo. Při rozhodování, zda pokračovat pokračovat v kojení/ukončit kojení, či pokračovat v

léčbě/ukončit léčbu přípravkem Priamlo, je třeba zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby amlodipinem pro matku..

## Fertilita

### *Perindopril*

Klinické údaje nejsou k dispozici. U perindoprilu bylo prokázáno, že nemá vliv na spermatogenezi a oogenezi u potkanů.

### *Amlodipin*

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly hlášeny reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermie. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii na potkanech byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky přípravku Priamlo na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Pokud pacienti užívající přípravek Priamlo trpí závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nauzeou, může být jejich schopnost reagovat narušena.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky hlášené dříve u jednotlivých složek (perindopril nebo amlodipin) mohou být taktéž potenciálními nežádoucími účinky přípravku Priamlo.

### Perindopril

#### *Souhrn bezpečnostního profilu*

Bezpečnostní profil perindoprilu je stejný s bezpečnostním profilem inhibitorů ACE:

Nejčastější nežádoucí účinky hlášené z klinických studií a pozorované u perindoprilu jsou: závrať, bolest hlavy, parestezie, vertigo, poruchy zraku, tinitus, hypotenze, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, průjem, dysgeuzie, dyspepsie, nauzea, zvracení, pruritus, vyrážka, svalové křeče a astenie.

#### *Tabulkový přehled nežádoucích účinků*

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány během klinických studií s perindoprilem a/nebo po jeho uvedení na trh a jsou řazeny podle následující četnosti: 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).

<b>Třídy orgánových systémů MedDRA</b>	<b>Frekvence výskytu</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Eozinofilie
	Velmi vzácné	Agranulocytóza nebo pancytopenie, pokles hladiny hemoglobinu a hematokritu, leukopenie/neutropenie, hemolytická anemie u pacientů s vrozeným deficitem G-6PDH (viz bod 4.4), trombocytopenie
Endokrinní poruchy	Vzácné	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Hypoglykemie (viz body 4.4 and 4.5), hyperkalemie, reverzibilní po vysazení léčby (viz bod 4.4), hyponatremie

Psychiatrické poruchy	Méně časté	Poruchy nálady nebo spánku
	Méně časté	Deprese
Poruchy nervového systému	Časté	Závrať, bolest hlavy, parestezie, vertigo
	Méně časté*	Somnolence, synkopa
	Velmi vzácné	Zmatenost
Poruchy oka	Časté	Poruchy zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Tinnitus
Srdeční poruchy	Méně časté*	Palpitace, tachykardie
	Velmi vzácné	Angina pectoris (viz bod 4.4), arytmie, infarkt myokardu, pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze (a účinky související s hypotenzí)
	Méně časté*	Vaskulitida
	Vzácné	Zčervenání
	Velmi vzácné	Cévní mozková příhoda pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)
	Není známo	Raynaudův fenomén
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Kašel, dyspnoe
	Méně časté	Bronchospasmus
	Velmi vzácné	Eozinofilní pneumonie, rinitida
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolest břicha, zácpa, průjem, dysgeuzie, dyspepsie, nauzea, zvracení
	Méně časté	Sucho v ústech
	Velmi vzácné	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Cytolitická nebo cholestatická hepatitida (viz bod 4.4)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Pruritus, vyrážka
	Méně časté*	Kopřivka, angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.4), fotosensitivní reakce, pemfigoid, hyperhidróza

	Vzácné*	Zhoršení psoriázy
	Velmi vzácné	Erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Svalové křeče
	Méně časté*	Artralgie, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Renální insuficience
	Vzácné	Anurie/Oligurie
	Vzácné	Akutní renální selhání
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Erektální dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Astenie
	Méně časté*	Bolest na hrudi, malátnost, periferní edém, pyrexie
Vyšetření	Méně časté*	Zvýšené hladiny urey v krvi, zvýšené hladiny kreatininu v krvi
	Vzácné	Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, zvýšení hladin jaterních enzymů
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Méně časté*	Pád

\*Frekvence počítána z klinických studií pro nežádoucí účinky zaznamenané ze spontánních hlášení

#### *Klinické studie*

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

#### Amlodipin

##### *Souhrn bezpečnostního profilu*

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

##### *Tabulka s nežádoucími účinky*

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány a hlášeny v průběhu léčby amlodipinem, a to s následujícími frekvencemi: 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).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Třídy orgánových systémů MedDRA</b>	<b>Frekvence výskytu</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Leukocytopenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Alergické reakce

Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné	Hyperglykemie
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Nespavost, změny nálad (včetně úzkosti), deprese
	Vzácné	Zmatenost
Poruchy nervového systému	Časté	Somnolence, závrať, bolest hlavy (zejména na začátku léčby)
	Méně časté	Tremor, dysgeuzie, synkopa, hypestezie, parestezie
	Velmi vzácné	Hypertonie, periferní neuropatie
	Není známo	Extrapyramidová porucha
Poruchy oka	Časté	Poruchy zraku (včetně diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Tinnitus
Srdeční poruchy	Časté	Palpitace
	Méně časté	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace)
	Velmi vzácné	Infarkt myokardu
Cévní poruchy	Časté	Zrudnutí
	Méně časté	Hypotenze
	Velmi vzácné	Vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dyspnoe
	Méně časté	Kašel, rinitida
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolest břicha, nauzea, dyspepsie, změna způsobu vyprazdňování stolice (včetně průjmu a zácpy)
	Méně časté	Zvracení, sucho v ústech
	Velmi vzácné	Pankreatitida, gastritida, hyperplazie dásní
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Hepatitida, žloutenka, zvýšení hladin jaterních enzymů*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Alopecie, purpura, kožní diskolorace, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém, kopřivka
	Velmi vzácné	Angioedém, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita
	Není známo	Toxická epidermální nekrolýza

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Otok kotníků, svalové křeče
	Méně časté	Artralgie, myalgie, bolesti zad
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Porucha močení, nokturie, zvýšená frekvence močení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Impotence, gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Edém
	Časté	Únava, astenie,
	Méně časté	Bolest na hrudi, bolest, malátnost
Vyšetření	Méně časté	Zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti

\*většinou ve spojitosti s cholestázou.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9 Předávkování**

U lidí nejsou žádné informace o předávkování přípravkem Priamlo.

##### Symptomy

Informace o předávkování perindoprilem u lidí jsou omezené. Symptomy související s předávkováním inhibitory ACE mohou zahrnovat hypotenzi, cirkulační šok, poruchy elektrolytů, renální selhání, hyperventilaci, tachykardii, palpitace, bradykardii, závratě, úzkost a kašel.

U amlodipinu jsou zkušenosti se záměrným předávkováním u člověka omezené. Podle dostupných informací by mohlo silné předávkování vést k mohutné periferní vazodilataci a možná k reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně dlouhodobá systémová hypotenze progredující až do (a včetně) 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

Doporučenou léčbou předávkování je intravenózní infuze roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Klinicky významná hypotenze si vyžaduje aktivní podporu kardiiovaskulárních funkcí, a to včetně monitorování srdečních a respiračních funkcí; dolní končetiny je třeba zvednout a velkou pozornost je nutno věnovat objemu cirkulujících tekutin a objemu vylučované moči. Nepřetržitě mají být monitorovány životní funkce, sérové elektrolyty a koncentrace kreatininu. Je-li k dispozici, může být zvážena léčba infuzí angiotenzinu II a/nebo katecholaminy intravenózně. Kardiostimulační léčba je indikována u bradykardie neodpovídající na léčbu. Pro úpravu cévního tonu a krevního tlaku mohou být užitečné vazokonstrikční látky, pokud ovšem jejich podání není kontraindikováno. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být užitečné k potlačení účinku blokády kalciového kanálu.

V některých případech může být užitečný výplach žaludku. U zdravých dobrovolníků se ukázalo, že podání aktivního uhlí do 2 hodin od užití 10 mg amlodipinu snížilo jeho absorpci.

Perindopril může být ze systémového oběhu odstraněn hemodialýzou. Vzhledem k tomu, že amlodipin má výraznou schopnost vazby na plazmatické proteiny, dialýza pravděpodobně nebude při předávkování přínosná (viz bod 4.4).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, ACE inhibitory a blokátory kalciových kanálů  
ATC kód: C09BB04

Přípravek Priamlo obsahuje kombinaci dvou antihypertenzních látek se vzájemně se doplňujícím mechanismem účinku s cílem kontroly krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí a cílem snížit riziko klinických příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS): amlodipin patří do skupiny antagonistů kalcia a perindopril do skupiny inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek a snižuje krevní tlak ve větší míře než kterákoliv z obou komponent samostatně.

#### Perindopril

Perindopril je inhibitorem enzymu, který konvertuje angiotenzin I na angiotenzin II (angiotenzin konvertující enzym - ACE). Konvertující enzym, kináza, je exopeptidáza, která umožňuje konverzi angiotenzinu I na vazokonstrikční angiotenzin II a zároveň způsobuje rozklad vazodilatační látky bradykininu na neúčinný heptapeptid. Inhibice ACE vede ke snížení hladiny 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 také 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.

#### *Hypertenze*

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

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

Průtok krve ledvinami se zpravidla zvyšuje, zatímco rychlost glomerulární filtrace (GRF) zůstává obvykle nezměněna.

Maximálního antihypertenzního účinku je dosaženo za 4-6 hodin po podání jednorázové dávky a přetrvává nejméně 24 hodin: účinek v době minimální účinnosti představuje přibližně 87-100 % účinku v době maximální účinnosti.

Ke snížení krevního tlaku dochází rychle. U respondentů je normalizace krevního tlaku dosaženo během měsíce a účinek přetrvává bez výskytu tachyfylaxe.

Ukončení léčby nevede k rebound fenoménu.

Perindopril snižuje hypertrofii levé komory.

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

Současná léčba s thiazidovými diuretiky vede k synergii aditivního typu. Kombinace inhibitoru ACE a thiazidu také snižuje riziko hypokalemie vyvolávané diuretickou léčbou.



### *Pacienti se stabilní ischemickou chorobou srdeční:*

Studie EUROPA byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie v délce trvání 4 roky.

Bylo randomizováno dvanáct tisíc dvě stě osmnáct (12 218) pacientů starších 18 let léčených perindopril-erbuminem v dávce 8 mg (ekvivalentní 10 mg perindopril-argininu) (n = 6 110) nebo placebem (n = 6 108). Populace pacientů zařazených do studie měla prokázanou ischemickou chorobu srdeční bez výskytu klinických známek srdečního selhání. Celkově 90 % pacientů dříve prodělalo infarkt myokardu a/nebo koronární revaskularizaci. Většina pacientů užívala studovanou léčbu navíc ke standardní terapii včetně antiagregancií, hypolipidemik a beta-blokátorů.

Hlavním kritériem účinnosti byl kombinovaný cílový parametr zahrnující kardiovaskulární mortalitu, nefatální infarkt myokardu a/nebo srdeční zástavu s úspěšnou resuscitací. Léčba perindopril-erbuminem v dávce 8 mg (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 diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií.

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

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

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu ke standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetem mellitem 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.

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost perindoprilu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena.

V otevřené, nekomparativní klinické studii u 62 dětí s hypertenzí ve věku od 2 do 15 let s hodnotou glomerulární filtrace > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dostávali pacienti perindopril v průměrné dávce 0,07 mg/kg.

Dávka byla stanovena individuálně podle profilu pacienta a odpovědi krevního tlaku až do maximální dávky 0,135 mg/kg/den.

Z toho 59 pacientů dokončilo dobu tří měsíců, a 36 pacientů dokončilo prodlouženou dobu studie, tj. byli sledováni nejméně 24 měsíců (průměrná délka trvání studie byla 44 měsíců).

Systolický a diastolický krevní tlak zůstal u pacientů již dříve léčených jinými antihypertenzivy stabilní od zařazení až do posledního hodnocení a u dosud neléčených pacientů se snížil.

Více než 75 % dětí mělo systolický a diastolický krevní tlak pod 95. percentilem při posledním měření.

Bezpečnost byla v souladu se známým bezpečnostním profilem perindoprilu.

### Amlodipin

Amlodipin je inhibitor přenosu kalciových iontů ze skupiny dihydropyridinů (blokátor pomalých kalciových kanálů nebo antagonist kalciových iontů) a inhibuje tak membránový transport kalciových iontů do hladkého svalstva srdce a cévních stěn.

Mechanismus antihypertenzního účinku amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny. Přesný mechanismus, kterým amlodipin vyvolává ústup anginózních bolestí, nebyl

dosud zcela stanoven; je však známo, že amlodipin snižuje celkovou ischemickou zátěž srdečního svalu následujícími dvěma mechanismy:

1) Amlodipin rozšiřuje periferní arterioly, a tak snižuje celkový periferní odpor („afterload“), proti němuž musí srdce krev pumpovat. Protože srdeční frekvence zůstává stabilní, toto snížení vede k tomu, že se srdce méně namáhá a snižuje se spotřeba energie a požadavek srdečního svalu na množství kyslíku.

2) Mechanismus účinku amlodipinu zahrnuje pravděpodobně i rozšíření hlavních koronárních artérií a koronárních arteriol, a to jak v normální oblasti, tak v oblasti ischemické. Toto rozšíření u pacientů s koronárními spasmy (Prinzmetalova angina pectoris) zvyšuje přívod kyslíku do srdečního svalu.

U pacientů s hypertenzí při podávání amlodipinu jednou denně došlo ke klinicky významnému snížení krevního tlaku v průběhu 24 hodin, a to jak vleže, tak ve stoje. Díky pomalému nástupu účinku nedochází při podávání amlodipinu k akutní hypotenzii.

U pacientů s anginou pectoris se při podávání amlodipinu jednou denně prodlužuje celková doba tolerance tělesné zátěže, oddaluje nástup anginózní bolesti a čas na 1mm depresi segmentu ST na EKG, snižuje se jak frekvence výskytu záchvatů anginy, tak spotřeba tablet glycerol-trinitrátu.

Amlodipinu nebyl dáván do souvislosti s žádnými nežádoucími metabolickými účinky nebo změnami plazmatických koncentrací lipidů a je vhodný pro použití u pacientů s astmatem, diabetem a dnou.

#### *Použití u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS)*

Účinnost amlodipinu v prevenci klinických příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, byla vyhodnocena v nezávislé, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (CAMELOT - Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) u 1 997 pacientů. Kromě standardního podávání statinů, beta-blokátorů, diuretik a kyseliny acetylsalicylové bylo z těchto pacientů 663 léčeno 5–10 mg amlodipinu, 673 bylo léčeno 10-20 mg enalaprilu a 655 bylo léčeno placebem po dobu dvou let. Klíčové výsledky účinnosti jsou popsány v tabulce 1. Výsledky ukazují, že léčba amlodipinem u pacientů s ischemickou chorobou srdeční byla spojena s nižším počtem hospitalizací pacientů z důvodu anginy pectoris a nižším počtem revaskularizací.

#### Použití u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS)

**Tabulka 1: Incidence významných klinických výsledků studie CAMELOT**

Výskyt kardiovaskulárních příhod v (%), Amlodipin /Placebo					
Výsledky	Amlodipin	Placebo	Enalapril	poměr rizik (95% CI)	p-hodnota
<b>Primární cílový parametr</b>					
kardiovaskulární příhody	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<b>Jednotlivé komponenty</b>					
koronární revaskularizace	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
hospitalizace z důvodů anginy pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
nefatální infarkt myokardu	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
cévní mozková příhoda 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 MSS	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 onemocnění periferních cév	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24
---	---------	---------	---------	-----------------	------

Zkratky: MSS-městnavé srdeční selhání, CI-interval spolehlivosti, TIA-tranzitorní ischemická ataka.

#### *Léčba jako prevence srdečního záchvatu (ALLHAT)*

Randomizovaná dvojitě zaslepená studie morbidit a mortality (ALLHAT - Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), byla navržena pro srovnání novějších lékových terapií: amlodipinu v dávce 2,5-10 mg/den (blokátor kalciového kanálu) nebo lisinoprilu v dávce 10-40 mg/den (inhibitor ACE) jako léků první volby, s léčbou thiazidovým diuretikem chlortalidonem 12,5-25 mg/den u pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí.

Bylo randomizováno celkem 33 357 hypertenzních pacientů ve věku 55 let nebo starších a sledováno po průměrnou dobu 4,9 let. Pacienti měli nejméně jeden přidružený rizikový faktor ischemické choroby srdeční, a to včetně předchozího infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody (> 6 měsíců před zařazením do studie), zjištěného jiného aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (celkově 51,5 %), diabetu 2. typu (36,1 %), hladiny cholesterolu HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), elektrokardiogramem nebo echokardiografem diagnostikované hypertrofie levé komory srdeční (20,9 %), kouření cigaret v době studie (21,9 %).

Primární cílový parametr byl složený z fatální ischemické choroby srdeční nebo nefatálního infarktu myokardu. V primárním cílovém parametru nebyl žádný signifikantní rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlortalidonu: RR 0,98, 95% CI (0,90–1,07) p = 0,65. Mezi sekundárními sledovanými cílovými parametry byla incidence srdečního selhání (součást složeného kombinovaného kardiovaskulárního cílového parametru) signifikantně vyšší ve skupině amlodipinu než ve skupině chlortalidonu (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, 95% CI [1,25–1,52] p < 0,001). Avšak v mortalitě z jakékoliv příčiny nebyl žádný signifikantní rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlortalidonu. RR 0,96, 95% CI [0,89–1,02] p = 0,20.

#### *Použití u dětí (ve věku od 6 let)*

Ve studii, která zahrnovala 268 dětí ve věku 6-17 let většinou se sekundární hypertenzí srovnávající dávky 2,5 mg a 5 mg amlodipinu s placebem, se prokázalo, že obě dávky snižují systolický tlak krve v porovnání s placebem výrazně více. Rozdíl mezi oběma dávkami nebyl statisticky významný.

Dlouhodobé účinky amlodipinu na růst, pubertu a celkový vývoj nebyly studovány. Dlouhodobá účinnost terapie amlodipinem v dětství ke snížení kardiovaskulární morbidit a mortality v dospělosti také nebyla stanovena.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Perindopril

#### Absorpce/distribuce

Po perorálním podání je absorpce perindoprilu rychlá a maximálních koncentrací je dosaženo během 1 hodiny. Plazmatický poločas perindoprilu je 1 hodina.

#### Biotransformace/eliminace

Perindopril je proléčivo. Dvacet sedm procent podané dávky perindoprilu se dostane do krevního oběhu jako aktivní metabolit perindoprilát. Kromě účinného perindoprilátu má perindopril pět dalších metabolitů, všechny jsou neúčinné. Maximálních plazmatických koncentrací perindoprilátu je dosaženo za 3 až 4 hodiny.

Požítí potravy snižuje přeměnu perindoprilu na perindoprilát, tudíž biologickou dostupnost, proto má být perindopril užíván perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem.

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

Perindoprilát je eliminován močí a terminální poločas nenavázané frakce je přibližně 17 hodin, vyústující do 4 dnů v rovnovážný stav.

Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min.

### Linearita/nelinearita

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

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s cirhózou je kinetika perindoprilu změněna: hepatální clearance původní molekuly je o polovinu snížena. Množství vytvořeného perindoprilátu však není sníženo, proto není nutná úprava dávkování (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin a starší pacienti*

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších pacientů a u pacientů se srdečním nebo renálním selháním. Úprava dávkování u renální insuficience je žádoucí v závislosti na stupni poruchy funkce (podle clearance kreatininu).

#### *Pediatrická populace*

Účinnost a snášenlivost perindoprilu nebyly u dětí a dospívajících stanoveny.

### Amlodipin

#### Absorpce/distribuce

Po perorálním podání v terapeutických dávkách je amlodipin dobře absorbován a maximální plazmatické koncentrace je dosaženo mezi 6-12 hodinami po podání. Absolutní biologická dostupnost se odhaduje mezi 64 a 80 %. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. Studie *in vitro* ukázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu se váže na plazmatické proteiny.

Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

#### Biotransformace/eliminace

Terminální plazmatický poločas eliminace je okolo 35-50 hodin a odpovídá podání jedné denní dávky.

Amlodipin je rozsáhle metabolizován játry na neaktivní metabolity, 10 % amlodipinu v nezměněné formě a 60 % metabolitů je vyloučeno močí.

Amlodipin není dialyzovatelný.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Porucha funkce jater*

Jsou dostupné jen velmi omezené klinické údaje ohledně podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater. Pacienti s jaterní nedostatečností mají sníženou clearance amlodipinu s následným prodloužením poločasu eliminace a zvýšením AUC o přibližně 40-60 %.

#### *Porucha funkce ledvin a starší pacienti*

Změny koncentrací amlodipinu v krevní plazmě nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin.

Doba nezbytná pro dosažení maximálních plazmatických koncentrací amlodipinu u starších i mladších pacientů je stejná. U starších pacientů má clearance amlodipinu tendenci se snižovat s následným zvýšením AUC a poločasu eliminace. Podle očekávání se u studované věkové skupiny pacientů s městnavým srdečním selháním AUC a poločas eliminace zvýšily.

#### *Pediatrická populace*

Populační farmakokinetická studie byla provedena u 74 dětí s hypertenzí ve věku 1 rok až 17 let (z nichž 34 pacientů bylo ve věku 6 až 12 let a 28 pacientů ve věku 13 až 17 let), kteří dostávali amlodipin v dávce mezi 1,25 mg až 20 mg jednou nebo dvakrát denně. U dětí ve věku 6 až 12 let a u dospívajících ve věku 13-17 let byla typická perorální clearance (CL/F) 22,5 respektive 27,4 l/h u chlapců a 16,4 respektive 21,3 l/h u dívek. Mezi jednotlivci byla v expozici pozorována velká proměnlivost. Údaje hlášené u dětí do 6 let jsou omezené.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

#### Perindopril

##### *Reprodukční toxikologie*

Reprodukční toxikologické studie (na potkanech, myších, králíciích 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 perinatální a postnatální mortality.

##### *Fertilita*

Při podávání až 30násobku (mg/kg) nebo 6násobku (mg/kg) navrhované maximální klinické dávky perindoprilu během spermatogeneze u samců nebo oogeneze a březosti u samic potkanů nebyl zjištěn žádný účinek na reprodukční schopnost nebo fertilitu.

##### *Kancerogenita, mutagenita a orgánová toxicita*

Ve studiích *in vitro* a *in vivo* nebyla pozorována mutagenita. V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyla pozorována kancerogenita. Ve studiích chronické perorální toxicity (potkani a opice) je cílovým orgánem ledvina, s reverzibilním poškozením.

#### Amlodipin

##### *Reprodukční toxikologie*

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly opoždění termínu porodu, prodloužení trvání porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50krát vyšších než je maximální doporučená dávka u lidí přepočtená na mg/kg.

##### *Poruchy fertility*

U potkanů neměla léčba amlodipinem žádný vliv na jejich fertilitu (u samců 64 dní a u samic 14 dní před početím) a to v dávkách 10 mg/kg/den (což je 8násobně\* vyšší dávka, než je maximální doporučená dávka pro člověka 10 mg přepočtená na mg/m<sup>2</sup>). V jiné studii na potkanech byl samcům podáván amlodipin-besilát po dobu 30 dní v dávce srovnatelné s lidským dávkováním přepočteným na mg/kg a bylo pozorováno snížení plazmatických hladin testosteronu a folikuly stimulujícího hormonu a stejně tak i snížení hustoty spermií a počtu zralých spermatid a Sertoliho buněk.

##### *Kancerogenita, mutagenita*

U potkanů a myši, kterým byl v průběhu dvou let ve stravě podáván amlodipin v koncentraci pro dosažení hladin denního dávkování 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den, nebyla prokázána žádná kancerogenita. Nejvyšší dávky (pro myši podobné, pro potkany dvakrát\* vyšší, než je doporučené klinické dávkování 10 mg přepočteno na mg/m<sup>2</sup>) byly blízko maximální tolerované dávce pro myši, ale ne pro potkany.

Studie mutagenity neprokázaly žádný účinek související s lékem na genové ani na chromozomální úrovni.

\*na základě tělesné hmotnosti pacienta 50 kg.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza  
Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

OPA/Al/PVC/Al blistr, papírová krabička

Velikost balení:

Priamlo 4 mg/5 mg: 10, 15, 30, 90 tablet

Priamlo 4 mg/10 mg, 8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg: 30, 90 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37, Praha 10, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Priamlo 4 mg/5 mg: 58/460/15-C

Priamlo 4 mg/10 mg: 58/461/15-C

Priamlo 8 mg/5 mg: 58/462/15-C

Priamlo 8 mg/10 mg: 58/463/15-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. 9. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 2. 10. 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

28. 8. 2022