

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Perindopril tosilate/amlodipin Teva B.V. 5 mg/5 mg tablety
Perindopril tosilate/amlodipin Teva B.V. 5 mg/10 mg tablety
Perindopril tosilate/amlodipin Teva B.V. 10 mg/5 mg tablety
Perindopril tosilate/amlodipin Teva B.V. 10 mg/10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 5 mg perindopril-tosilátu, což odpovídá 3,408 mg perindoprilu, který je *in situ* konvertován na sodnou sůl perindoprilu, a 6,935 mg amlodipin-besilátu, což odpovídá 5 mg amlodipinu.

Jedna tableta obsahuje 5 mg perindopril-tosilátu, což odpovídá 3,408 mg perindoprilu, který je *in situ* konvertován na sodnou sůl perindoprilu, a 13,87 mg amlodipin-besilátu, což odpovídá 10 mg amlodipinu.

Jedna tableta obsahuje 10 mg perindopril-tosilátu, což odpovídá 6,815 mg perindoprilu, který je *in situ* konvertován na sodnou sůl perindoprilu, a 6,935 mg amlodipin-besilátu, což odpovídá 5 mg amlodipinu.

Jedna tableta obsahuje 10 mg perindopril-tosilátu, což odpovídá 6,815 mg perindoprilu, který je *in situ* konvertován na sodnou sůl perindoprilu, a 13,87 mg amlodipin-besilátu, což odpovídá 10 mg amlodipinu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Perindopril tosilate/amlodipin Teva B.V. 5 mg/5 mg: jedna tableta obsahuje 86,6 mg isomaltu.
Perindopril tosilate/amlodipin Teva B.V. 5 mg/10 mg: jedna tableta obsahuje 86,6 mg isomaltu.
Perindopril tosilate/amlodipin Teva B.V. 10 mg/5 mg: jedna tableta obsahuje 173,2 mg isomaltu.
Perindopril tosilate/amlodipin Teva B.V. 10 mg/10 mg: jedna tableta obsahuje 173,2 mg isomaltu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

5 mg/5 mg: bílá, oválná, bikonvexní tableta s vyraženým „5/5“ na jedné straně a hladká na straně druhé. Rozměry: přibližně 9 x 5 mm.

5 mg/10 mg: bílá, kulatá, bikonvexní tableta s vyraženým „5/10“ na jedné straně a hladká na straně druhé. Rozměry: průměr přibližně 7 mm.

10 mg/5 mg: bílá, oválná, bikonvexní tableta s vyraženým „10/5“ na jedné straně a hladká na straně druhé. Rozměry: přibližně 13 x 7 mm.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Perindopril/amlodipin Teva B.V. je indikován 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

Užívá se jedna tableta denně jako jedna dávka, nejlépe ráno před jídlem.

Fixní kombinace není vhodná pro iniciační 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 má být součástí běžného lékařského sledování 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 má probíhat s opatrností. Změny v plazmatických koncentracích amlodipinu nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin.

Amlodipin není dialyzovatelný.

Porucha funkce jater (viz body 4.4 a 5.2)

U pacientů s lehkou 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 mají tito pacienti 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 účinnost a snášenlivost kombinace perindoprilu a amlodipinu nebyla u dětí a dospívajících stanovena.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Související s perindoprilem:

- hypersenzitivita na léčivé látky nebo jakýkoli jiný inhibitor ACE

- anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE (viz bod 4.4)
- dědičný nebo idiopatický angioedém
- druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- současné užívání kombinace perindoprilu a amlodipinu s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1)
- současné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Kombinace perindoprilu a amlodipinu nesmí být nasazena dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5)
- mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitými povrchy (viz bod 4.5)
- signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod 4.4).

Související s amlodipinem:

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na dihydropyridinové deriváty
- závažná hypotenze
- šok, včetně kardiogenního šoku
- obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty)
- hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.

Související s přípravkem Perindopril tosilate/amlodipin Teva B.V.:

Všechny kontraindikace mající vztah k jednotlivým složkám přípravku, jak je uvedeno výše, se mohou týkat také fixní kombinace perindoprilu a amlodipinu.

- Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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

Zvláštní upozornění

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 má 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.

Angioedém související s otokem hrtanu může být smrtelný. Pokud je zasažen jazyk, glottis nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžité zahájení akutní léčby. Ta má 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 zaznamenán intestinální angioedém. U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha (s nevolností a zvracením nebo bez těchto projevů); v některých případech nedošlo k prvotnímu angioedému obličeje a hladiny C-1 esterázy byly normální. Angioedém byl

diagnostikován postupy jako CT vyšetření břicha, ultrazvuk nebo při chirurgickém zákroku a symptomy ustoupily po vysazení inhibitoru ACE. Intestinální angioedém má být součástí diferenciální diagnostiky u pacientů, kteří užívají inhibitory ACE a mají bolesti břicha (viz bod 4.8).

Kombinace perindoprilu se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikována z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému (viz bod 4.3). Sakubitril/valsartan nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po užití poslední dávky léčby perindoprilem. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčba perindoprilem nesmí být zahájena dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Současné užívání ACE inhibitorů s NEP inhibitory (např. racekadotril), mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) 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 gliptinů (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin).

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 blanokřídých) 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 mají být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečku).

Renovaskulární hypertenze

Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni 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 u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu.

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 léčba duální blokádou považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obecně nebudou odpovídat na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku u těchto pacientů nedoporučuje.

Těhotenství

Léčba inhibitory ACE nemá být zahájena během těhotenství. Není-li pokračování léčby inhibitory ACE považováno za nezbytné, má 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).

Opatření pro použití

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.

Stenóza aortální a mitrální chlopně/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.

Selhání jater

Podání ACE inhibitorů vzácně souviselo 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, mají 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.

Hyperkalemie

Zvýšení hladiny draslíku v séru bylo pozorováno u některých pacientů léčených inhibitory ACE, včetně perindoprilu. ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. Rizikové faktory pro rozvoj hyperkalemie zahrnují pacienty s renální insuficiencí, zhoršením renálních funkcí, věkem (> 70 let), diabetem mellitem, přidruženými příhodami, zejména dehydratací, akutní kardiální dekompenzací, metabolickou acidózou nebo pacienty užívající současně kalium-šetřící diuretika (např. spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid), doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík; nebo pacienty užívající jiné léky související se zvýšením draslíku v séru (např. heparin, kotrimoxazol označovaný též jako trimethoprim-sulfamethoxazol) a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotenzinu. Použití doplňků draslíku, kalium-šetřících diuretik nebo doplňků solí obsahující draslík, zejména u pacientů s poškozením renálních funkcí může vést k signifikantnímu zvýšení draslíku v séru.

Hyperkalemie může způsobit závažné, někdy fatální arytmie. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotenzinu používány s opatrností a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. Pokud je současné použití perindoprilu a výše uvedených látek považováno za vhodné, mají být užívány s opatrností a s pravidelným monitorováním draslíku v séru (viz bod 4.5).

Diabetici

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

Související s amlodipinem

Opatření pro použití

Bezpečnost a účinnost amlodipinu v případě hypertenzní krize nebyla stanovena.

Srdeční selhání

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).

Selhání 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, se vztahují i na fixní kombinaci perindoprilu a amlodipinu.

Opatření pro použití

Interakce

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

Pomocné látky:

Sodík

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

Isomalt

Pacienti se vzácnou dědičnou poruchou intolerance fruktózy nemají užívat tento lék.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Související s perindoprilem

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).

Léky zvyšující riziko angioedému

Současné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4). Sakubitril/valsartan nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po užití poslední dávky léčby perindoprilem. Léčba perindoprilem nesmí být zahájena dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Současné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

Léky vyvolávající hyperkalemii

Ačkoliv hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, u některých pacientů se může při léčbě kombinací perindopril/amlodipin objevit hyperkalemie. Některé léky nebo terapeutické skupiny mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, soli draslíku, draslík šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako draslík šetřící diuretikum jako amilorid. Kombinace těchto léků zvyšuje riziko hyperkalemie. Proto není kombinace perindoprilu/amlodipinu s výše uvedenými léky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, mají být podávány s opatrností a s častými kontrolami hladin draslíku v séru

Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3)

Aliskiren

U diabetiků nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršení renální funkce a kardiovaskulární morbidity a mortality.

Mimotělní léčba

Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitými povrchy jako je dialýza nebo hemofiltrace pomocí vysoce propustných membrán (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza nízkodenzitních lipoproteinů pomocí dextran-sulfátu může zvýšit riziko závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Pokud je tato léčba zapotřebí, má být zvaženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiné skupiny antihypertenziv.

Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4)

Aliskiren

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

Současná léčba inhibítorem ACE a blokátorem receptorů pro angiotenzin

Z literatury bylo hlášeno, že u pacientů s prokázaným aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo s diabetem s konečným orgánovým poškozením, je současná léčba inhibítorem ACE a blokátorem receptorů pro angiotenzin spojována s vyšší frekvencí hypotenze, hyperkalemie a zhoršující se renální funkcí (zahrnující akutní renální selhání) ve srovnání s užitím samotného blokátoru systému renin-angiotenzin-aldosteron. Duální blokáda (např. kombinací inhibitoru ACE s antagonistou receptorů pro angiotenzin II) má být omezena na individuálně definované případy s pečlivým monitorováním renální funkce, hladin draslíku a krevního tlaku.

Estramustin

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

Kalium šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid...), soli draslíku

Hyperkalemie (potenciálně letální), zvláště ve spojení s poruchou funkce ledvin (aditivní hyperkalemické účinky). Kombinace perindoprilu s výše uvedenými léky se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je přesto současné použití indikováno, mají být užívány s opatrností a s častým monitorováním hladin draslíku v séru. Použití spironolaktonu u srdečního selhání, viz níže.

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).

Současné užívání, které vyžaduje zvláštní opatrnost

Antidiabetika (inzuliny, perorální antidiabetika)

Epidemiologické studie naznačily, že současné podávání inhibitorů ACE a antidiabetik (inzuliny, perorální antidiabetika) může vyvolat zvýšení účinku na snížení hladin glukózy v krvi s rizikem hypoglykemie. Tento účinek se zdá být pravděpodobnější během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin

Draslík nešetřící diuretika

U pacientů užívajících diuretika, zvláště trpící-li deplecí objemu a/nebo soli, může dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku po zahájení léčby inhibitory ACE. Pravděpodobnost hypotenzních účinků může být snížena vysazením diuretika, zvýšením objemu nebo užitím soli před zahájením léčby nízkými a postupně vzrůstajícími dávkami perindoprilu.

U arteriální hypertenze, kdy předcházející diuretická léčba mohla způsobit depleci soli/objemu, musí být buď léčba diuretikem přerušena před zahájením léčby inhibitory ACE, v takovém případě může být léčba draslík nešetřícím diuretikem opět zahájena, nebo musí být léčba inhibitory ACE zahájena nízkými dávkami a postupně zvyšována.

U diuretiky léčeného městnavého srdečního selhání, léčba inhibitory ACE má být zahájena velmi nízkými dávkami, možná po snížení dávkování současně podávaného draslík nešetřícího diuretika. Ve všech případech musí být monitorovány renální funkce (hladiny kreatininu) během prvních několika týdnů léčby inhibitory ACE.

Draslík šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton)

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

Při léčbě srdečního selhání třídy II-IV (NYHA) s ejekční frakcí < 40 %, a s předchozí léčbou inhibitory ACE a kličkovými diuretiky, riziko hyperkalemie, potenciálně letální, zvláště v případě nedodržování preskripčních doporučení pro tuto kombinaci.

Před zahájením kombinace, zkontrolujte, 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 ≥ 3 g/den

Při současném podávání inhibitorů ACE a nesteroidních protizánětlivých léků (např. kyseliny acetylsalicylové v protizánětlivém dávkovacím režimu, COX-2 inhibitorů a neselektivních NSAIDs) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Podávání nesteroidních antiflogistik spolu s inhibitory ACE může vést ke zvýšení rizika zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin a zvýšení draslíku v séru, především u pacientů s již existující sníženou funkcí ledvin. Kombinaci je třeba podávat s opatrností, především u starších pacientů. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a je třeba zvážit monitorování renálních funkcí po zahájení současného podávání a periodicky poté.

Současné podávání vyžadující určitou opatrnost

Sympatomimetika

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzivní účinek inhibitorů ACE.

Zlato

Nitritoidní reakce (symptomy včetně obličejových návalů, nauzey, zvracení a hypotenze) byly hlášeny vzácně u pacientů léčených injekčním zlatem (natrium-aurothiomalát) a současně inhibitory ACE včetně perindoprilu.

Související s amlodipinem

Nedoporučuje se současné podávání s následujícími přípravky

Dantrolen (infuze)

U zvířat byla ve spojitosti s hyperkalemií po podání verapamilu a dantrolenu i.v. pozorována letální komorová fibrilace a kardiovaskulární kolaps. Vzhledem k riziku hyperkalemie se nedoporučuje současné podávání blokátorů kalciových kanálů jako je amlodipin u pacientů náchylných k maligní hypertermii a léčených na maligní hypertermii.

Kombinace 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 zvažít úpravu dávky.

Inhibitory CYP3A4

Současné použití amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (proteázové inhibitory, azolová antimykotika, makrolidy jako erytromycin a klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může způsobit signifikantní zvýšení expozice amlodipinu. Klinická interpretace těchto farmakokinetických změn může být více zřetelná u starších pacientů. Může být požadováno klinické monitorování a úprava dávky.

U pacientů užívajících klarithromycin současně s amlodipinem existuje zvýšené riziko hypotenze. Pokud je amlodipin podáván současně s klarithromycinem, doporučuje se pečlivě pacienty sledovat.

Kombinace používané po pečlivém uvážení

Hypotenzivní účinky amlodipinu potencují účinek na snížení krevního tlaku dalších léčivých přípravků s antihypertenzními vlastnostmi.

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 je-li to vhodné 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

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo u jiných skupin pacientů, s výjimkou pacientů po transplantaci ledviny, u kterých byla pozorována variabilní zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (v průměru 0 % až 40 %). Je třeba uvážit sledování hladin cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledviny léčených amlodipinem a podle potřeby snížit dávku cyklosporinu.

Simvastatin

Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu a 80 mg simvastatinu vedlo ke zvýšení expozice simvastatinu o 77 % ve srovnání s jeho samostatným podáváním. Omezte dávku simvastatinu u pacientů léčených amlodipinem na 20 mg denně.

Další kombinace

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

Podávání amlodipinu s grapefrutem nebo grapefruitovým džusem není doporučováno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, která má za následek zesílení účinku na snížení krevního tlaku.

Související s kombinací perindoprilu a amlodipinu

Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost

Baklofen

Zesílení antihypertenzního účinku. V případě potřeby monitorujte krevní tlak a přizpůsobte dávkování antihypertenziva.

Kombinace používané po pečlivém uvážení

Antihypertenziva (jako beta-blokátory) a vasodilatancia

Souběžné použití těchto látek může zvýšit hypotenzní účinky perindoprilu a amlodipinu. Souběžné použití s nitroglycerinem a dalšími nitráty nebo jinými vasodilancii může dále snížit krevní tlak, proto je nutná opatrnost.

Kortikosteroidy, tetrakosaktid

Snížení antihypertenzního účinku (retence solí a vody působením kortikosteroidů).

Alfa-blokátory (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin)

Zvýšení antihypertenzního účinku a zvýšené riziko ortostatické hypotenze.

Amifostin

Může zesílit antihypertenzní účinek amlodipinu.

Tricyklická antidepressiva/antipsychotika/anestetika:

Zvýšení antihypertenzního 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, je třeba převést pacientky plánující těhotenství 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, hyperkalemie), (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 přináší 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 kojenice.

Související s amlodipinem

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

Související s perindoprilem

Není žádný účinek na reprodukční schopnost a fertilitu.

Související s amlodipinem

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 nauzeou, schopnost reagovat může být zhoršena. Opatrnost je doporučována především na začátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

a) Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky s perindoprilem a amlodipinem, podávanými samostatně, jsou: edém, somnolence, závrať, bolest hlavy (zvláště na začátku léčby), dysgeuzie, parestezie, postižení zraku (včetně diplopie), tinitus, vertigo, palpitace, zrudnutí, hypotenze (a účinky související s hypotenzí), dyspnoe, kašel, bolest břicha, nauzea, zvracení, dyspepsie, změna způsobu vyprazdňování stolice, průjem, zácpa, svědění, vyrážka, exantém, otok kloubů (otok kotníků), svalové spazmy, únava, tělesná slabost.

b) Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Během klinických studií a/nebo použití perindoprilu nebo amlodipinu, podávanými samostatně, po uvedení na trh, byly pozorovány následující nežádoucí účinky, které jsou řazeny podle klasifikace MedDRA dle tříd orgánových systémů a podle následujících frekvencí 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).

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Amlodipin	Perindopril
Infekce a infestace	Rinitida	Méně časté	Velmi vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	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 z defektu enzymů u pacientů s vrozenou nedostatečností G-6PDH (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Velmi vzácné	Méně časté
Endokrinní poruchy	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)		Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperglykemie	Velmi vzácné	-
	Hypoglykemie (viz body 4.4 a 4.5)	-	Méně časté*
	Hyponatremie	-	Méně časté*
	Hyperkalemie, reverzibilní při vysazení léčby (viz bod 4.4)	-	Méně časté*
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Méně časté	-
	Změny nálady (včetně úzkosti)	Méně časté	Méně časté
	Deprese	Méně časté	Méně časté
	Poruchy spánku	-	Méně časté
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

Třídy orgánových systému podle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Amlodipin	Perindopril
	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 (extrapyramidový syndrom)	Není známo	-
	Cévní mozková příhoda, pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Stav zmatenosti	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy oka	Postižení zraku	Časté	Časté
	Diplopie	-	Časté
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	Méně časté	Časté
	Vertigo	-	Časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Časté	Méně časté*
	Tachykardie	-	Méně časté*
	Angina pectoris (viz bod 4.4)	-	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)	Méně časté	Velmi vzácné
Cévní poruchy	Zrudnutí	Časté	Vzácné*
	Hypotenze (a účinky související s hypotenzí)	Méně časté	Časté
	Vaskulitida	Velmi vzácné	Méně časté*
	Raynaudův fenomén	-	Není známo

Třídy orgánových systému podle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Amlodipin	Perindopril
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Časté	Časté
	Kašel	Méně časté	Časté
	Bronchospasmus	-	Méně časté
	Eozinofilní pneumonie	-	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Gingivální hyperplazie	Velmi vzácné	-
	Bolest břicha	Časté	Časté
	Nauzea	Časté	Časté
	Zvracení	Méně časté	Časté
	Dyspepsie	Časté	Časté
	Změna způsobu vyprazdňování stolice	Časté	-
	Sucho v ústech	Méně časté	Méně časté
	Průjem	Časté	Časté
	Zácpa	Časté	Časté
	Pankreatitida	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Gastritida	Velmi vzácné	-
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida, žloutenka	Velmi vzácné	-
	Hepatitida buď cytolytická, nebo cholestatická (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Zvýšení hladin jaterních enzymů (většinou v souvislosti s cholestázou)	Velmi vzácné	-
Poruchy kůže a podkožní tkáň	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
	Alopecie	Méně časté	-
	Purpura	Méně časté	-
	Zbarvení kůže	Méně časté	Méně časté
	Hyperhidróza	Méně časté	Méně časté
Pruritus	Méně časté	Časté	

Třídy orgánových systému podle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Amlodipin	Perindopril
	Vyrážka, exantém	Méně časté	Časté
	Kopřivka (viz bod 4.4)	Méně časté	Méně časté
	Stevens-Johnsonův syndrom	Velmi vzácné	-
	Toxická epidermální nekrolýza	Není známo	-
	Exfoliativní dermatitida	Velmi vzácné	-
	Fotosenzitivní reakce	Velmi vzácné	Méně časté*
	Zhoršení psoriázy	-	Vzácné
	Pemfigoid	-	Méně časté*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Otok kloubů (otok kotníků)	Časté	-
	Artralgie	Méně časté	Méně časté*
	Myalgie	Méně časté	Méně časté*
	Svalové spazmy	Časté	Časté
	Bolest v zádech	Méně časté	-
Poruchy ledvin a močových cest	Poruchy močení, noční močení, polakisurie	Méně časté	-
	Porucha funkce ledvin	-	Méně časté
	Anurie/oligurie		Vzácné
	Akutní renální selhání	-	Vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Gynekomastie	Méně časté	-
	Erektální dysfunkce	Méně časté	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Edém	Velmi časté	-
	Periferní edém	-	Méně časté
	Únava	Časté	-
	Bolest na hrudi	Méně časté	Méně časté*
	Astenie	Časté	Časté
	Bolest	Méně časté	-
	Malátnost	Méně časté	Méně časté*
	Pyrexie	-	Méně časté*

Třídy orgánových systému podle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Amlodipin	Perindopril
Vyšetření	Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti	Méně časté	-
	Zvýšená hladina bilirubinu v krvi	-	Vzácné
	Zvýšené hladiny jaterních enzymů	-	Vzácné
	Zvýšená hladina močoviny v krvi	-	Méně časté*
	Zvýšená hladina kreatininu v krvi	-	Méně časté*
	Snížené hodnoty hemoglobinu a hematokritu	-	Velmi vzácné
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Pád	-	Méně časté*

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

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

4.9 Předávkování

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 kardiiovaskulární 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 zvážena léčba infúzí angiotenzinu II a/nebo katecholaminy intravenózně. Perindopril může být ze systémového oběhu odstraněn hemodialýzou (viz bod 4.4). Kardiostimulační léčba je indikována u bradykardie neodpovídající na léčbu. Průběžně mají být monitorovány životní funkce, sérové elektrolyty a koncentrace kreatininu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 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.

Klinická účinnost a bezpečnost

Hypertenze

Perindopril je účinný u všech stupňů hypertenze: lehké, 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.

Stabilní ischemická choroba 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-erbuminu (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.

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) - data z klinických studií

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

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

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko 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 antagonist 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 spasmii (Prinzmetalovou čili variantní anginou pectoris).

Klinická účinnost a bezpečnost

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 hypotenzii.

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.

Ischemická choroba srdeční (ICHS)

Účinnost amlodipinu v prevenci klinických příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční byla hodnocena v nezávislé, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii s počtem pacientů 1997; Porovnání amlodipin vs. enalapril na snížení výskytu trombózy (CAMELOT). 663 pacientů užívalo 5-10 mg amlodipinu, 673 pacientů užívalo 10-20 mg enalaprilu, a 655 pacientů užívalo placebo, kromě standardní léčby statiny, betablokátory, diuretiky a aspirinu po dobu 2 let. Klíčové výsledky pro účinnost jsou uvedeny v tabulce 1. Výsledky ukazují, že léčba amlodipinem byla spojena s menším počtem hospitalizací pro anginu pectoris a revaskularizací u pacientů s ICHS.

Tabulka 1. Výskyt signifikantních klinických výsledků pro studii CAMELOT					
Výskyt kardiovaskulárních příhod, počet (%)				Amlodipin vs. placebo	
Výsledky	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Poměr rizika (95% CI)	Hodnota p

<u>Primární cílový parametr</u>					
Nežádoucí kardiovaskulární příhody	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Individuální komponenty</u>					
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
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 SS	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: SS, městnavé srdeční selhání; CI, interval spolehlivosti; IM, infarkt myokardu; TIA, tranzitorní ischemická ataka

Srdeční selhání

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 morbiditu 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 léčby k prevenci srdečního záchvatu (ALLHAT)

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, studie mortality a morbiditu 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 lehké 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%), hypertrofií 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).

Pediatriká 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 signifikantně 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.

Porucha funkce jater

Clearance perindoprilátu při dialýze činí 70 ml/min.

U pacientů s cirhózou je kinetika perindoprilu modifikována: hepatální 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 %.

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.

Studie reprodukční toxicity (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. Fertilita nebyla narušena ani u samců, ani u samic potkanů.

V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyla pozorována karcinogenita.

Amlodipin

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie na potkanech a myších ukázaly opožděné datum porodu, prodlouženou dobu trvání porodu a nižší přežití mláďat v dávkách průměrně 50 krát větších než je maximum doporučené dávky pro člověka vyjádřené v mg/kg.

Účinek na fertilitu

Nebyl zde zaznamenán žádný vliv na plodnost potkanů léčených amlodipinem (samci 64 dnů a samice 14 dnů před pářením) v dávkách až do 10 mg/kg/den (8 krát* maximální doporučená dávka pro člověka 10 mg na základ mg/m²). V další studii s potkany, ve které samci byli léčeni amlodipinem 30 dní v dávce srovnatelné s dávkou u člověka založenou na mg/kg, byly nalezeny snížené hladiny plazmatického folikuly stimulujícího hormonu a testosteronu stejně tak i snížení hustoty spermatu a nižší počet zralých spermatid a Sertoliho buněk.

Kancerogeneze/mutogeneze

Potkani a myši užívající amlodipin v potravě po dobu 2 let v koncentracích vypočtených tak, aby zajistily denní dávky ve výši 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den, neukázaly známky karcinogenity. Nejvyšší dávka (pro myš podobná a pro potkany dvakrát* doporučená maximální dávka 10 mg na základ mg/m²) byla blízká maximální tolerovatelné dávce pro myš, ale ne pro potkany.

Mutagenní studie neodhalily žádné vedlejší účinky léku jak na úrovni genové, tak na úrovni chromozomální.

* založeno na hmotnosti pacienta 50 kg.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

hydrogenuhličitan sodný
povidon K30
isomalt
mikrokrytalická celulóza
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
magnesium-stearát

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 v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Uchovávejte v dobře uzavřeném obalu.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílý neprůhledný PP obal na tablety s bílým neprůhledným PE uzávěrem s vloženým vysoušedlem a PE reduktorem garantujícím neporušenost obalu.

5mg/5mg: velikosti balení 10, 30 a vícečetné balení 90 (3 balení po 30) tablet
5mg/10mg, 10mg/5mg, 10mg/10mg: velikosti balení 30 a vícečetné balení 90 (3 balení po 30) 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 B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Perindopril tosilate/amlodipin Teva B.V. 5 mg/5 mg: 58/499/19-C
Perindopril tosilate/amlodipin Teva B.V. 5 mg/10 mg: 58/500/19-C
Perindopril tosilate/amlodipin Teva B.V. 10 mg/5 mg: 58/501/19-C

Perindopril tosilate/amlodipin Teva B.V. 10 mg/10 mg: 58/502/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 8. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 11. 2023