

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vidonorm 4 mg/5 mg tablety

Vidonorm 8 mg/5 mg tablety

Vidonorm 8 mg/10 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Vidonorm 4 mg/5 mg tablety:

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg a amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas).

Vidonorm 8 mg/5 mg tablety:

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 8 mg a amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas).

Vidonorm 8 mg/10 mg tablety:

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 8 mg a amlodipinum 10 mg a (jako amlodipini besilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Vidonorm 4 mg/5 mg tablety: bílé až téměř bílé, kulaté, ploché tablety o průměru 8 mm. Na jedné straně s vyraženým označením "CH3", druhá strana bez označení.

Vidonorm 8 mg/5 mg tablety: bílé až téměř bílé, kulaté, ploché tablety o průměru 8 mm. Na jedné straně s vyraženým označením "CH4", druhá strana bez označení.

Vidonorm 8 mg/10 mg tablety: bílé až téměř bílé, kulaté, ploché tablety o průměru 11 mm. Na jedné straně s vyraženým označením "CH6", druhá strana bez označení.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

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

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedna tableta denně v jedné dávce. Fixní kombinace není vhodná pro iniciační léčbu.

Je-li nutná změna dávkování, je třeba ji provést individuální titrací léčivých látek obsažených v kombinaci.

#### *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 součástí běžného lékařského sledování má být časté monitorování kreatininu a draslíku.

Přípravek Vidonorm lze podávat pacientům s clearance kreatininu  $\geq 60$  ml/min a není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu  $< 60$  ml/min. U těchto pacientů je doporučena individuální titrace jednotlivých léčivých látek.

Změny v plasmatických koncentracích amlodipinu nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

#### *Porucha funkce jater (viz body 4.4 a 5.2)*

Dávkovací schéma u pacientů s poruchou funkce jater nebylo stanoveno. Proto má být přípravek Vidonorm podáván s opatrností.

#### *Pediatrická populace*

Přípravek Vidonorm nemá být podáván dětem a dospívajícím, protože účinnost a tolerance perindoprilu samotného nebo v kombinaci s amlodipinem nebyla u dětí a dospívajících stanovena.

#### Způsob podání

Perorální podání. Nejlépe ráno a před jídlem.

### **4.3 Kontraindikace**

#### Související s perindoprilem

- Hypersenzitivita na perindopril nebo na jiné inhibitory ACE,
- Anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE (viz bod 4),
- Dědičný nebo idiopatický angioedém,
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6),
- Souběžné užívání přípravku Vidonorm s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz body 4.4, 4.5 a 5.1),
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Přípravek Vidonorm nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).
- Mimetická léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (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 amlodipin nebo na jiné dihydropyridiny.
- 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 Vidonorm:

Všechny kontraindikace mající vztah k jednotlivým složkám přípravku, jak je uvedeno výše, platí také pro fixní kombinaci přípravku Vidonorm.

- 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 přípravku Vidonorm.

#### Související s perindoprilem

##### 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 vyskytuje u pacientů se sníženým objemem např. po diuretické léčbě, omezením příjmu solí potravou, dialýzou, průjemem nebo zvracením anebo u pacientů se závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz body 4.5 a 4.8). Symptomatická hypotenze byla zaznamenána u pacientů se symptomatickým srdečním selháním s nebo bez přidruženého renálního selhání. To je pravděpodobnější u pacientů s vážnějším stupněm srdečního selhání, a tedy léčených vysokými dávkami kličkových diuretik, nebo u pacientů s hyponatremií nebo s poruchou funkce ledvin. U těchto pacientů se zvýšeným rizikem symptomatické hypotenze má být léčba zahájena a dávkování upravováno pod pečlivým dohledem (viz body 4.2 a 4.8). Podobná opatření se vztahují i na pacienty s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u nichž by výrazná hypotenze mohla vést k infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhodě.

Pokud se rozvine hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže a může být nutná intravenózní infúze fyziologického roztoku (0,9% roztok chloridu sodného). Přechná hypotenze neodpovídá není kontraindikací pro podávání dalších dávek, které je možno podat obvykle bez obtíží, jakmile krevní tlak stoupl po zvýšení objemu.

U některých pacientů s městnavým srdečním selháním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, může při léčbě perindoprilem dojít k dalšímu snížení celkového 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 průtoku krve levou komorou, jako 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 poškození funkce ledvin. V takových situacích bylo hlášeno obvykle reverzibilní akutní renální selhání.

### Renovaskulární hypertenze

U některých pacientů s bilaterální stenózou renální artérie nebo stenózou renální artérie solitérní 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 renálního selhání (viz bod 4.3). 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.

Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie.

U některých hypertoniků bez zjevného existujícího renovaskulárního onemocnění se rozvinulo zvýšení 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 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 inhibitorem ACE byly hlášeny anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů má být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

### Transplantace ledvin

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

### Hypersenzitivita/angioedém

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu byl vzácně hlášen angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, hlasivkové štěrbiny 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 na zmírnění symptomů.

Angioedém související s otokem hrtanu může být smrtelný. Pokud je zasažen jazyk, hlasivková štěrbina nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžité zahájení akutní léčby. Ta může zahrnovat podání adrenalinu 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 inhibitorem 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 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.

Kombinace perindoprilu se sakubitrilem/valsartanem je s ohledem na zvýšené riziko vzniku angioedému kontraindikována. Podávání sakubitrilu/valsartanu nesmí být zahájeno do 36 hodin po užití poslední dávky perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčba perindoprilem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.4).

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

#### 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 projevily 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 počínajícím 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

Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anemie 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 kolagenovým vaskulárním onemocněním, u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při 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 nízké hladiny 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 vzat v úvahu 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

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin, zhoršením renální funkce, starších (> 70 let věku), s diabetes mellitus, s přidruženými příhodami zejména

dehydratací, akutní kardiální dekompenzací, metabolickou acidózou a se souběžným užíváním kalium-šetřících diuretik (např. spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid), doplňků draslíku (včetně náhražek soli) nebo u pacientů užívajících jiné léky související se zvýšením draslíku v séru (např. heparin, trimethoprim nebo kombinovaný přípravek kotrimoxazol označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol) a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotenzinu) se ale hyperkalemie může objevit.

Užívání doplňků draslíku, kalium-šetřících diuretik nebo doplňků solí obsahujících draslík, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k významnému zvýšení sérové hladiny draslíku. Hyperkalemie může vyvolat závažné a někdy fatální arytmie. Pokud je souběžné používání výše uvedených přípravků považováno za vhodné, doporučuje se pravidelně sledovat hladinu draslíku v séru a funkci ledvin (viz bod 4.5).

#### Diabetici

U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo insulinem 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 hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčivé přípravky působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání těchto léčivých přípravků nedoporučuje.

#### Těhotenství

Podávání inhibitorů ACE nemá být zahájeno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba ACE inhibitory nezbytná, mají být všechny ostatní pacientky v případě plánovaného těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství a plod. Pokud došlo k otěhotnění, je třeba ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě nutnosti další léčby zahájit jinou léčbu (viz body 4.3, 4.6).

#### Související s amlodipinem

Bezpečnost a účinnost amlodipinu v případě hypertenzní krize nebyla stanovena.

#### Pacienti se srdečním selháním

Pacienti se srdečním selháním mají být léčeni s opatrností.

V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů se závažným srdečním selháním (NYHA III a IV) byl hlášen vyšší výskyt edému plic ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině s placebem (viz bod 5.1). Blokátory kalciového kanálu, včetně amlodipinu, je třeba používat s opatrností u pacientů s městnavým srdečním selháním, protože mohou zvyšovat riziko kardiovaskulárních příhod v budoucnosti a riziko mortality.

#### Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je plasmatický poločas amlodipinu prodloužený a hodnoty AUC jsou vyšší; dávkovací doporučení u těchto pacientů nebyla stanovena. Proto je třeba začít léčbu amlodipinem s nejnižší doporučenou dávkou, a je třeba opatrnosti při zahájení léčby i v případě zvyšování dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být nutné dávku titrovat pomalu a pacienty pečlivě sledovat.

#### Starší pacienti

U starších pacientů je třeba opatrnosti při zvyšování dávek (viz body 4.2 a 5.2).

#### Porucha funkce ledvin

U těchto pacientů lze použít amlodipin v normálním dávkování. Změny plasmatických koncentrací amlodipinu nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

### **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).

#### Léčivé přípravky způsobující hyperkalemii

Některé léčivé přípravky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, soli draslíku, draslík šetřící diuretika, inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus a trimethoprim. Kombinace těchto léčivých přípravků zvyšuje riziko hyperkalemie. Pokud je souběžné užívání indikováno, je třeba opatrnost a časté monitorování hladin draslíku v séru.

#### Současné užívání je kontraindikováno (viz bod 4.3)

##### *Aliskiren*

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

##### *Mimotělní léčba*

Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně 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, mělo by být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

##### *Sakubitril/valsartan*

Současné užívání perindoprilu se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno, protože současná inhibice neprilysinu a inhibitoru ACE může zvyšovat riziko vzniku angioedému. Podávání sakubitrilu/valsartanu nesmí být zahájeno do 36 hodin po užití poslední dávky perindoprilu. Léčba perindoprilem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.4).

#### Současné užívání 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 inhibitory 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 inhibitory ACE a blokátorem receptorů pro angiotenzin spojována s vyšší frekvencí hypotenze, synkopy, hyperkalemie a zhoršující se renální funkcí (včetně akutního renálního 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).

### Kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol)

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

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

Hyperkalemie (potenciálně letální), zvláště ve spojení s poruchou funkce ledvin (přidatné účinky hyperkalemie).

Kombinace perindoprilu s výše uvedenými léčivými přípravky se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je přesto současné použití indikováno, mají být užívány s opatrností s častým monitorováním hladin draslíku v séru. Použití spironolaktону u srdečního selhání, viz níže.

### *Lithium*

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

### Současné užívání, které vyžaduje zvláštní opatrnost

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

Epidemiologické studie naznačily, že současné podávání inhibitorů ACE a antidiabetik (insulin, perorální antidiabetika) může vyvolat zvýšení účinku na snížení krevní glukosy 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. Sledujte krevní tlak a přizpůsobte antihypertenzní dávku, pokud je to nutné.

#### *Kalium-nešetřící diuretika*

U pacientů užívajících diuretika, zvláště trpící-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 vzrůstajícími dávkami perindoprilu.

U arteriální hypertenze, kdy počáteční diuretická léčba může způsobit depleci soli/objemu, musí být buď léčba diuretikem přerušena před zahájením léčby inhibitory ACE, v takovém případě může být

lčba draslík nešetřícím diuretikem opět zahájena, nebo musí být lčba inhibitory ACE zahájena nízkými dávkami a postupně zvyšována.

*U diuretiky léčeného městnavého srdečního selhání*, má být lčba inhibitory ACE zahájena velmi nízkými dávkami, případně po redukci dávky současně podávaného draslík-nešetřícího diuretika.

Ve všech případech musí být monitorovány renální funkce (hladiny kreatininu) během prvních několika týdnů lčby 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 lčbě srdečního selhání třídy II-IV (NYHA) s ejekční frakcí < 40% a s předchozí lčbou inhibitory ACE a kličkovými diuretiky, riziko hyperkalemie, potenciálně letální, zvláště v případě nedodržování předpisu dávkování v této kombinaci.

Před zahájením kombinace, zkontrolujte, že není přítomná hyperkalemie a porucha funkce ledvin.

Je doporučeno pečlivé monitorování kalemie a kreatinemie na začátku lčby jednou týdně v prvním měsíci lčby a poté jednou za měsíc.

*Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), včetně kyseliny acetylsalicylové (aspirinu)  $\geq 3$  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 NSAID spolu s inhibitory ACE může vést ke zvýšení rizika zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, a zvýšení hladiny draslíku v séru, především u pacientů s již existující sníženou funkcí ledvin. Kombinace má být podávána s opatrností, především u starších pacientů. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a má být zváženo monitorování renálních funkcí po zahájení současného podávání a poté periodicky.

*Racekadotril*

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

*Inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus)*

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

#### Současné užívání, které 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 poklesu krevního tlaku.

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

Zvýšené riziko angioedému kvůli snížené aktivitě dipeptidyl peptidázy IV (DPP-IV) způsobené gliptinem u pacientů současně léčených inhibitory 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 antihypertenzivní účinek inhibitorů ACE.

## *Zlato*

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

## *Související s amlodipinem*

### *Účinek jiných léčivých přípravků na amlodipin*

#### Inhibitory CYP3A4

Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteáz, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu a tím zvýšit riziko vzniku hypotenze. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Je doporučeno pacienty klinicky sledovat a může být potřeba upravit dávku. Klarithromycin je inhibitor CYP3A4. U pacientů užívajících klarithromycin současně s amlodipinem existuje zvýšené riziko hypotenze. Jestliže je amlodipin podáván současně s klarithromycinem, doporučuje se pečlivě pacienty sledovat.

#### Induktory CYP3A4

Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plasmatické 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.

Současné podávání amlodipinu s grapefruitem či grapefruitovou šťávou se nedoporučuje, protože u některých pacientů může vést k vyšší biologické dostupnosti amlodipinu působící větší pokles 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 je nutné se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat souběžného podání blokátorů kalciového kanálu, jako je amlodipin.

### *Účinek amlodipinu na jiné léčivé přípravky*

Účinek amlodipinu na snížení krevního tlaku se sčítá s antihypertenzním účinkem jiných léčivých přípravků.

#### Takrolimus

Při souběžném podávání takrolimu s amlodipinem je riziko zvýšení hladiny takrolimu v krvi, ale farmakokinetický mechanismus této interakce není plně znám. Aby se předešlo toxicitě takrolimu, je třeba u pacientů léčených amlodipinem monitorovat hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby dávku takrolimu přizpůsobit.

#### Inhibitory mTOR (Mammalian Target of Rapamycin)

Inhibitory mTOR jako sirolimus, everolimus a temsirolimus jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabý inhibitor CYP3A. Současná léčba inhibitory mTOR a amlodipinem může zvýšit expozici inhibitorům mTOR.

#### Cyklosporin

U cyklosporinu a amlodipinu nebyly provedeny žádné studie interakcí u zdravých dobrovolníků nebo jiných skupin pacientů s výjimkou pacientů po transplantaci ledviny, kde byla pozorována proměnlivá zvýšení koncentrace (průměr 0% - 40%) cyklosporinu. U pacientů po transplantaci ledviny je třeba vzít v úvahu monitorování hladin cyklosporinu a může být třeba dávku cyklosporinu snížit.

### Simvastatin

Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % zvýšení expozice simvastatinu oproti podávání simvastatinu samotného. Maximální dávka simvastatinu u pacientů léčených amlodipinem je 20 mg denně.

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

### Související s přípravkem Vidonorm

#### Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost

##### Baklofen

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

#### Kombinace používané po pečlivém uvážení

##### Antihypertenziva (jako beta-blokátory) a vazodilatancia

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

##### Kortikosteroidy, tetrakosaktid

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

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

Zvýšení antihypertenzivního účinku a zvýšené riziko ortostatické hypotenze.

##### Amifostin

Může zesílit antihypertenzivní účinek amlodipinu.

##### Tricyklická antidepresiva / antipsychotika / anestetika

Zvýšení antihypertenzivního účinku a zvýšené riziko ortostatické hypotenze.

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

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

Přípravek Vidonorm není doporučován během prvního trimestru těhotenství. Je-li těhotenství plánováno nebo potvrzené, je třeba co nejdříve zvolit alternativní léčbu.

Přípravek Vidonorm je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství.

Přípravek Vidonorm není doporučován během kojení. Rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem Vidonorm, musí být provedeno s ohledem na důležitost této léčby pro matku.

### Těhotenství

#### Související s perindoprilem

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 expozici inhibitorům 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 použití v těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit léčbu inhibitory ACE a v případě potřeby ji nahradit jinou léčbou.

Expozice inhibitorům ACE během druhého a třetího trimestru těhotenství působí u lidí fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalemii) (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 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 kdy samo onemocnění představuje větší riziko pro matku a fetus.

### Kojení

#### Související s perindoprilem

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

#### Související s amlodipinem

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

S ohledem na prospěšnost kojení pro dítě a prospěšnost léčby matky amlodipinem je třeba rozhodnout, zda pokračovat/přerušit kojení nebo pokračovat/přerušit léčbu amlodipinem.

### Fertilita:

#### Související s perindoprilem

Perindopril nemá žádný vliv na reprodukční schopnost nebo 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 přípravku Vidonorm na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je třeba mít na paměti, že se příležitostně mohou vyskytnout nízký krevní tlak, bolest hlavy, nauzea, závratě nebo vyčerpanost.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

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

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

| Třídy orgánových systémů            | Frekvence    | Nežádoucí účinky                                             |                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     |              | amlodipin                                                    | perindopril                                                                                                                                                                                            |
| Poruchy krve a lymfatického systému | Méně časté   |                                                              | eozinofilie**                                                                                                                                                                                          |
|                                     | Velmi vzácné | leukocytopenie, trombocytopenie                              | agranulocytóza nebo pancytopenie, snížení hladiny hemoglobinu a snížení hematokritu, leukopenie/neutropenie, hemolytická anemie u pacientů s vrozenou deficiencí G-6PDH (viz bod 4.4), trombocytopenie |
| Poruchy imunitního systému          | Velmi vzácné | alergické reakce                                             |                                                                                                                                                                                                        |
| Endokrinní poruchy                  | Vzácné       |                                                              | syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)                                                                                                                                           |
| Poruchy metabolismu a výživy        | Méně časté   |                                                              | hypoglykemie (viz body 4.4 a 4.5) **, hyperkalemie reverzibilní při vysazení léčby (viz bod 4.4)**, hyponatremie**                                                                                     |
|                                     | Velmi vzácné | hyperglykemie                                                |                                                                                                                                                                                                        |
| Psychiatrické poruchy               | Méně časté   | deprese, změny nálady (včetně úzkosti), nespavost            | deprese, poruchy nálady, poruchy spánku                                                                                                                                                                |
|                                     | Vzácné       | zmatenost                                                    |                                                                                                                                                                                                        |
| Poruchy nervového systému           | Časté        | somnolence, závratě, bolest hlavy (zvláště na začátku léčby) | závratě, bolest hlavy, parestezie, vertigo                                                                                                                                                             |
|                                     | Méně časté   | třes, dysgeuzie, synkopa, hypestezie, parestezie             | somnolence**, synkopa**                                                                                                                                                                                |
|                                     | Velmi vzácné | hypertonie, periferní neuropatie                             | zmatenost                                                                                                                                                                                              |
|                                     | Není známo   | extrapyramidová porucha                                      |                                                                                                                                                                                                        |
| Poruchy oka                         | Časté        | porucha zraku (včetně diplopie)                              | porucha zraku                                                                                                                                                                                          |
| Poruchy ucha a labyrintu            | Časté        |                                                              | tinitus                                                                                                                                                                                                |
|                                     | Méně časté   | tinitus                                                      |                                                                                                                                                                                                        |
| Srdeční poruchy                     | Časté        | palpitace                                                    |                                                                                                                                                                                                        |

|                                                   |              |                                                                                          |                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   | Méně časté   | arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace)             | palpitace**, tachykardie**                                                                                                                                         |
|                                                   | Velmi vzácné | infarkt myokardu                                                                         | angina pectoris (viz bod 4.4), arytmie, infarkt myokardu, pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)        |
| <b>Cévní poruchy</b>                              | Časté        | zčervenání                                                                               | hypotenze (a účinky vztahující se k hypotenzi)                                                                                                                     |
|                                                   | Méně časté   | hypotenze                                                                                | vaskulitida**                                                                                                                                                      |
|                                                   | Vzácné       |                                                                                          | zčervenání                                                                                                                                                         |
|                                                   | Velmi vzácné | vaskulitida                                                                              | cévní mozková příhoda pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)                                            |
|                                                   | Není známo   |                                                                                          | Raynaudův fenomén                                                                                                                                                  |
| <b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b> | Časté        | dyspnoe                                                                                  | kašel, dyspnoe                                                                                                                                                     |
|                                                   | Méně časté   | kašel, rinitida                                                                          | bronchospasmus                                                                                                                                                     |
|                                                   | Velmi vzácné |                                                                                          | eozinofilní pneumonie, rinitida                                                                                                                                    |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                 | Časté        | bolest břicha, nauzea, dyspepsie, změna chování střev (včetně průjmu a zácpy)            | bolest břicha, zácpa, průjem, dysgeuzie, dyspepsie, nauzea, zvracení                                                                                               |
|                                                   | Méně časté   | zvracení, sucho v ústech                                                                 | sucho v ústech                                                                                                                                                     |
|                                                   | Velmi vzácné | pankreatitida, gastritida, hyperplazie dásní                                             | pankreatitida                                                                                                                                                      |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b>             | Velmi vzácné | hepatitida, žloutenka, zvýšení hladin jaterních enzymů*                                  | hepatitida cytolytická nebo cholestatická (viz bod 4.4)                                                                                                            |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>               | Časté        |                                                                                          | pruritus, vyrážka                                                                                                                                                  |
|                                                   | Méně časté   | alopecie, purpura, změna barvy kůže, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém, urtikarie | urtikarie (viz bod 4.4), angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.4), fotosenzitivní reakce**, pemfigoid, hyperhidróza |
|                                                   | Vzácné       |                                                                                          | zhoršení psoriázy                                                                                                                                                  |
|                                                   | Velmi vzácné | angioedém, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida,                                | erythema multiforme                                                                                                                                                |

|                                                                     |             |                                                                  |                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     |             | Stevens-Johnsonův syndrom,<br>Quinckeho edém,<br>fotosenzitivita |                                                                             |
|                                                                     | Není známo  | toxická epidermální nekrolýza                                    |                                                                             |
| <b>Poruchy svalové a<br/>kosterní soustavy a<br/>pojivové tkáně</b> | Časté       | otok kotníků,<br>svalové křeče                                   | svalové křeče                                                               |
|                                                                     | Méně časté  | artralgie,<br>myalgie,<br>bolest v zádech                        | artralgie**,<br>myalgie**                                                   |
| <b>Poruchy ledvin a<br/>močových cest</b>                           | Méně časté  | poruchy mikce,<br>nykturie,<br>polakisurie                       | renální insuficience                                                        |
|                                                                     | Vzácné      |                                                                  | anurie/oligurie,<br>akutní renální selhání                                  |
| <b>Poruchy<br/>reprodukčního<br/>systému a prsu</b>                 | Méně časté  | impotence,<br>gynekomastie                                       | erektilní dysfunkce                                                         |
| <b>Celkové poruchy a<br/>reakce v místě<br/>aplikace</b>            | Velmi časté | edém                                                             |                                                                             |
|                                                                     | Časté       | únava,<br>astenie                                                | astenie                                                                     |
|                                                                     | Méně časté  | bolest na hrudi,<br>bolest,<br>malátnost                         | bolest na hrudi**,<br>malátnost**,<br>periferní edém**,<br>pyrexie**        |
| <b>Vyšetření</b>                                                    | Méně časté  | zvýšení tělesné hmotnosti,<br>snížení tělesné hmotnosti          | zvýšení hladiny urey v krvi,<br>zvýšení hladiny kreatininu<br>v krvi        |
|                                                                     | Vzácné      |                                                                  | zvýšení hladiny bilirubinu<br>v krvi,<br>zvýšení hladin jaterních<br>enzymů |
| <b>Poranění, otravy a<br/>procedurální<br/>komplikace</b>           | Méně časté  |                                                                  | pád**                                                                       |

#### Související s perindopilem

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

#### Související s amlodipinem

\*Většinou spojené s cholestázou.

#### *Klinické studie s perindopilem:*

Během randomizačního období studie EUROPA byly shromažďovány pouze závažné nežádoucí účinky. Závažné nežádoucí účinky mělo málo pacientů: 16 (0,3 %) pacientů z 6122 pacientů léčených perindopilem a 12 (0,2 %) pacientů z 6107 pacientů léčených placebem. U pacientů léčených perindopilem byla hypotenze pozorována u 6 pacientů, angioedém u 3 pacientů a náhlá srdeční zástava u 1 pacienta. Více pacientů léčených perindopilem 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.

#### 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

#### **4.9 Předávkování**

Nejsou dostupné informace o předávkování přípravkem Vidonorm u člověka.

##### Související s perindopilem

K dispozici jsou jen omezené údaje o předávkování u člověka. 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 roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Při výskytu hypotenze má být pacient umístěn do protišokové polohy. Je-li k dispozici, může být zvážena léčba infúzí angiotenzinu II a/nebo katecholaminů. Perindopril může být ze systémového oběhu odstraněn hemodialýzou (viz bod 4.4). Kardiostimulační léčba je indikována u bradykardie neodpovídající na léčbu. Nepřetržitě mají být monitorovány životní funkce, sérové elektrolyty a koncentrace kreatininu.

##### Související s amlodipinem

Zkušenosti se záměrným předávkováním u člověka jsou omezené.

##### Symptomy

Dostupná data ukazují, že těžké předávkování může způsobit nadměrnou periferní vazodilataci a možnou reflexní tachykardii. Byly hlášeny případy výrazné a pravděpodobně i prolongované systémové 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 v důsledku předávkování amlodipinem vyžaduje aktivní podporu kardiovaskulárních funkcí, včetně častého monitorování srdeční a respirační funkce, elevace dolních končetin a zvýšené pozornosti ohledně cirkulujícího objemu tekutin a objemu vyloučené 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 monohydrát kalcium-glukonátu. V některých případech je užitečné provést výplach žaludku. Bylo prokázáno, že podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům ihned nebo během 2 hodin po požití 10 mg amlodipinu významně snižuje absorpci amlodipinu.

Vzhledem k tomu, že se amlodipin ve značné míře váže na plasmatické bílkoviny, nemá dialýza při předávkování větší význam.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitory a blokátory kalciových kanálů.

ATC kód: C09BB04.

### Související s perindoprilem

#### 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 vasodilatační látky bradykininu na neúčinný heptapeptid. Inhibice ACE vede ke snížení množství angiotenzinu II v plasmě, což vede ke zvýšení aktivity reninu v plasmě (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: mírné, středně těžké, těžké; způsobuje snížení systolického a diastolického tlaku jak vleže, tak vestoje.

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

Pravidlem je zvýšení průtoku krve ledvinami, zatímco rychlost glomerulární filtrace (GFR) 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 tachyfylaxe.

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.

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 probíhající po dobu 4 let.

Bylo randomizováno dvanáct tisíc dvě stě osmnáct (12 218) pacientů starších 18 let léčených 8 mg perindopril-erbuminu (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 perindopril-erbuminem v dávce 8 mg 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.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost perindoprilu u dětí a dospívajících do 18 let věku nebyla stanovena (viz bod 4.2).

V otevřené, nekomparativní klinické studii u 62 dětí s hypertenzí od 2 do 15 let věku s glomerulární filtrací  $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  byl pacientům podáván perindopril v průměrné dávce 0,07 mg/kg. Dávka byla individuálně upravena dle profilu jednotlivých pacientů a odpovědi krevního tlaku až do maximální dávky 0,135 mg/kg/den.

Tříměsíční období studie dokončilo 59 pacientů a 36 pacientů dokončilo prodloužení studie, tj. byli sledováni nejméně 24 měsíců (průměrná délka studie: 44 měsíců).

Systolický a diastolický krevní tlak zůstal stabilní od zařazení do posledního hodnocení u pacientů, kteří byli již dříve léčeni jinými antihypertenzivy, a snížil se u dříve neléčených pacientů.

Více než 75 % dětí mělo při posledním hodnocení systolický a diastolický krevní tlak pod úrovní 95. percentilu.

Bezpečnost odpovídala známému bezpečnostnímu profilu perindoprilu.

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

### Související s amlodipinem

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 cévních stěn. Přesný mechanismus, jímž amlodipin vede k ústupu anginózních bolestí, nebyl dosud zcela poznán, avšak je známo, že amlodipin snižuje rozsah celkové ischemické zátěže myokardu dvěma mechanismy:

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

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

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

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

### Užití u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (coronary artery disease, CAD)

Účinnost amlodipinu v prevenci klinických příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS; coronary artery disease (CAD)) byla hodnocena v nezávislé multicentrické randomizované dvojité zaslepené studii kontrolované placebem u 1997 pacientů (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT)). Po dobu 2 let bylo léčeno 663 pacientů amlodipinem v dávce 5-10 mg, 673 pacientů enalapilem v dávce 10-20 mg a 655 pacientů užívalo placebo, navíc ke standardní léčbě statiny, betablokátory, diuretiky a acetylsalicylovou kyselinou. Klíčové výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 1. Výsledky naznačují, že u pacientů s ICHS léčba amlodipinem byla spojena s nižším počtem hospitalizací z důvodu anginy pectoris a s nižším počtem revaskularizačních výkonů.

**Tabulka 1. Incidence významných klinických závěrů ze studie CAMELOT**

| Výskyt kardiovaskulárních příhod, počet (%) |            |            |            | amlodipin vs. placebo |           |
|---------------------------------------------|------------|------------|------------|-----------------------|-----------|
| Výsledky                                    | amlodipin  | placebo    | enalapril  | poměr rizika (95% CI) | hodnota P |
| Primární cílový parametr                    |            |            |            |                       |           |
| Nežádoucí kardiovaskulární příhody          | 110 (16,6) | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54-0,88)      | 0,003     |
| Jednotlivé složky                           |            |            |            |                       |           |
| Koronární revaskularizace                   | 78 (11,8)  | 103 (15,7) | 95 (14,1)  | 0,73 (0,54-0,98)      | 0,03      |
| Hospitalizace z důvodu anginy pectoris      | 51 (7,7)   | 84 (12,8)  | 86 (12,8)  | 0,58 (0,41-0,82)      | 0,002     |

|                                                      |          |          |          |                  |      |
|------------------------------------------------------|----------|----------|----------|------------------|------|
| Nefatální IM                                         | 14 (2,1) | 19 (2,9) | 11 (1,6) | 0,73 (0,37-1,46) | 0,37 |
| CMP nebo TIA                                         | 6 (0,9)  | 12 (1,8) | 8 (1,2)  | 0,50 (0,19-1,32) | 0,15 |
| Kardiovaskulární smrt                                | 5 (0,8)  | 2 (0,3)  | 5 (0,7)  | 2,46 (0,48-12,7) | 0,27 |
| Hospitalizace z důvodu městnavého srdečního selhání  | 3 (0,5)  | 5 (0,8)  | 4 (0,6)  | 0,59 (0,14-2,47) | 0,46 |
| Resuscitovaná srdeční zástava                        | 0        | 4 (0,6)  | 1 (0,1)  | NA               | 0,04 |
| Nové objevení se periferního vaskulárního onemocnění | 5 (0,8)  | 2 (0,3)  | 8 (1,2)  | 2,6 (0,50-13,4)  | 0,24 |

Zkratky: CI, interval spolehlivosti; IM, infarkt myokardu; TIA, tranzitorní ischemická ataka.

#### Použití u nemocných se srdečním selháním

Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie, při nichž pacienti se srdečním selháním třídy II - IV podle 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 s chronickým srdečním selháním stupně III-IV dle NYHA léčených digoxinem, diuretiky a inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nedošlo po podání amlodipinu k vzestupu rizika mortality nebo rizika kombinované mortality a morbidoty u pacientů se srdečním selháním.

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

#### Studie sledující léčbu jako prevenci srdečních záchvatů (ALLHAT)

Dvojitě zaslepená, randomizovaná, mortalitní-morbiditní studie ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) sledovala srovnání léčby novějšími léky jako první volby: amlodipinu 2,5 - 10 mg/den (blokátor kalciového kanálu) nebo lisinoprilu 10 - 40 mg/den (ACE inhibitor) s léčbou thiazidovým diuretikem chlortalidonem 12,5 – 25 mg/den při léčbě mírné až střední hypertenze.

Celkem 33 357 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 vstupem do studie) nebo jiné dokumentované aterosklerotické cerebrovaskulární onemocnění (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL cholesterol < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofii levé komory diagnostikovanou na EKG či echokardiografií (20,9 %), kouření cigaret (21,9 %).

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

### Pediatrická populace

Ve studii s 268 dětmi od 6 do 17 let věku s predominantní sekundární hypertenzí bylo prokázáno, že obě dávky amlodipinu, 2,5 mg a 5 mg, snižovaly systolický krevní tlak významně více než placebo. Rozdíl mezi oběma dávkami nebyl statisticky významný.

Dlouhodobé účinky amlodipinu na růst, pubertu a celkový vývoj nebyly studovány. Dlouhodobá účinnost amlodipinu při léčbě v dětství pro snížení kardiovaskulární morbidity a mortality v dospělosti také nebyla stanovena. Viz bod 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

### Související s perindoprilem

#### Absorpce

Po perorálním podání je perindopril rychle absorbován a maximální koncentrace dosahuje za 1 hodinu. Plasmatický 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 plasmatické koncentrace perindoprilátu je dosaženo za 3-4 hodiny po podání.

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

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

#### Distribuce

Distribuční objem volného perindoprilátu činí přibližně 0,2 l/kg. Vazba perindoprilátu na proteiny krevní plasmy 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 je dosažení rovnovážného stavu během 4 dnů.

#### Zvláštní skupiny pacientů

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších pacientů a u pacientů se srdečním nebo renálním selháním (viz bod 4.2). Úprava dávkování u renální insuficience je žádoucí v závislosti na stupni poruchy funkce (podle clearance kreatininu).

Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min.

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

### Související s amlodipinem

#### Absorpce, distribuce, vazba na plasmatické bílkoviny

Po perorálním podání terapeutické dávky je amlodipin dobře absorbován, maximální plasmatické 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 plasmy je přibližně 97,5%.

Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna současným příjmem potravy.

#### Biotransformace

Terminální plasmatický poločas eliminace je asi 35-50 hodin, což umožňuje podávání jednou denně. Amlodipin je rozsáhle metabolizován v játrech na neúčinné metabolity, 10 % mateřské látky a 60 % metabolitů se vyloučí močí.

#### Porucha funkce jater

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 %.

#### Starší pacienti

Doba potřebná k dosažení vrcholových plasmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších pacientů podobná. Clearance amlodipinu se snižuje spolu se zvýšením AUC a eliminačního poločasu u starších pacientů. Podle očekávání došlo v závislosti na věku studované skupiny u pacientů s městnavým srdečním selháním ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu.

#### Pediatrická populace

Farmakokinetická populační studie byla provedena se 74 hypertenzními dětmi od 1 do 17 let věku (z toho 34 pacientů bylo od 6 do 12 let věku, a 28 pacientů od 13 do 17 let věku), které užívaly dávku 1,25 mg až 20 mg amlodipinu, v jedné nebo ve dvou dávkách denně.

U dětí od 6 do 12 let věku byla typická hodnota perorální clearance (Cl/F) 22,5 l/hod u chlapců a 16,4 l/hod u dívek. U dospívajících od 13 do 17 let věku byla typická hodnota perorální clearance (Cl/F) 27,4 l/hod u chlapců a 21,3 l/hod u dívek. Byla zjištěna velká variabilita v expozici amlodipinu mezi jedinci. Údaje hlášené u dětí do 6 let věku jsou omezené. Viz bod 4.2.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Související s perindoprilem

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

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

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

V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyla pozorována kancerogenita.

#### Související s amlodipinem

#### Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myší prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších, než jsou nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

#### Porucha fertility

Nebyl pozorován účinek na fertilitu u potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před zabřeznutím) při dávkách až 10 mg/kg/den (8krát\* maximální doporučená dávka pro člověka 10 mg přepočítaná na mg/m<sup>2</sup>). V jiné studii u potkanů, kde byli samci potkanů léčení amlodipin-besylátem po dobu 30 dní v dávce srovnatelné s dávkou užívanou u člověka při přepočtu na mg/kg, bylo nalezeno snížení množství folikuly stimulujícího hormonu a testosteronu v plasmě a také pokles denzity spermatu a snížení počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

#### Karcinogeneze, mutogeneze

U potkanů a myši po dobu 2 let na dietě s amlodipinem v koncentracích, které zajišťovaly denní dávkovací hladiny 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg, nebyl podán žádný důkaz karcinogenity. Nejvyšší dávka (pro myši odpovídající maximální doporučené klinické dávce 10 mg při přepočtu na mg/m<sup>2</sup>, pro potkany dvojnásobná\* než tato dávka) byla u myši blízká maximální tolerované dávce, ale ne tak pro potkany.

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

\*Založeno na tělesné hmotnosti pacienta 50 kg.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mikrokrystalická celulóza  
Draselná sůl polakrilinu  
Hydrofobní koloidní oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 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.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

30 a 90 tablet v PA/Al/PVC//Al blistrech a papírové krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky.

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

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

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21,  
1103 Budapest,  
Maďarsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Vidonorm 4 mg/5 mg tablety: 58/291/12-C

Vidonorm 8 mg/5 mg tablety: 58/292/12-C

Vidonorm 8 mg/10 mg tablety: 58/294/12-C

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

Datum první registrace: 2. 5. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 2. 2017

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

16. 8. 2024