Sp. zn. sukls312128/2021, sukls312172/2021, sukls312185/2021, sukls312190/2021

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Perindopril/Amlodipin Mylan 4 mg/5 mg tablety
Perindopril/Amlodipin Mylan 4 mg/10 mg tablety
Perindopril/Amlodipin Mylan 8 mg/5 mg tablety
Perindopril/Amlodipin Mylan 8 mg/10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta 4 mg/5 mg obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg (odpovídající perindoprilum 3,338 mg) a amlodipinum 5 mg (odpovídající amlodipini besilas 6,94 mg).
Jedna tableta 4 mg/10 mg obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg (odpovídající perindoprilum 3,338 mg) a amlodipinum 10 mg (odpovídající amlodipini besilas 13,88 mg).
Jedna tableta 8 mg/5 mg obsahuje perindoprilum erbuminum 8 mg (odpovídající perindoprilum 6,676 mg) a amlodipinum 5 mg (odpovídající amlodipini besilas 6,94 mg).
Jedna tableta 4 mg/10 mg obsahuje perindoprilum erbuminum 8 mg (odpovídající perindoprilum 6,676 mg) a amlodipinum 10 mg (odpovídající amlodipini besilas 13,88 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Bílé až téměř bílé oválné, bikonvexní tablety s vyraženým označením 4/5 na jedné straně
Bílé až téměř bílé čtvercové, bikonvexní tablety s vyraženým označením 4/10 na jedné straně
Bílé až téměř bílé trojúhelníkové, bikonvexní tablety s vyraženým označením 8/5 na jedné straně
Bílé až téměř bílé kulaté, bikonvexní tablety s vyraženým označením 8/10 na jedné straně

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Fixní kombinace není vhodná pro počáteční léčbu.
Je-li nutná změna dávkování, může být dávka přípravku Perindopril/Amlodipin Mylan 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 součástí běžného lékařského sledování má být časté monitorování kreatininu a draslíku.
Přípravek Perindopril/Amlodipin Mylan lze podávat pacientům s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min a není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min. U těchto pacientů je doporučena individuální titrace jednotlivých dávek.

Amlodipin použitý v podobných dávkách u starších a mladších pacientů je stejně dobře tolerován. Běžné dávkování se doporučuje u starších pacientů, ale zvyšování dávek by mělo probíhat s opatrností. Změny v plazmatických koncentracích amlodipinu nekorelují se stupněm renálního poškození. 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 musí 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 jaterním poškozením by tito pacienti měli užívat individuálně titrovanou volnou kombinaci amlodipinu a perindoprilu. Farmakokinetika amlodipinu nebyla sledována u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.
U pacientů s těžkým poruchou funkce jater má být zahájeno podávání amlodipinu nejnižší dávkou a pomalu titrováno.

Pediatrická populace
Účinnost a bezpečnost přípravku Perindopril/Amlodipin Mylan, v kombinaci, u dětí a dospívajících nebyla stanovena, proto se použití amlodipinu a perindoprilu u dětí a dospívajících nedoporučuje.

Způsob podání
Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Související s perindoprilem:
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na jiný inhibitor ACE,
- Anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE,
- Dědičný nebo idiopatický angioedém,
- 2. a 3. trimestr těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6),
- Současné užívání přípravku Perindopril/Amlodipin Mylan s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GRF < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1),
- Současné užívání se sakubitrilem/valsartanem, přípravek Perindopril/Amlodipin Mylan nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5),
- Mimotělní 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:
- Závažná hypotenze,
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na dihydropyridinové deriváty,
- Šok, včetně kardiogenního šoku,
- Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty),
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.

Související s perindoprilem amlodipinem:
Všechny kontraindikace mající vztah k jednotlivým složkám přípravku, jak je uvedeno výše, se mohou týkat také fixní kombinace perindoprilu 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, se mohou týkat také fixní kombinace perindoprilu amlodipinu.

Související s perindoprilem
Zvláštní upozornění

Hypersenzitivita/angioedém:
U pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu byl vzácně pozorován angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.8). Může se projevit kdykoli během léčby. V takových případech musí být přípravek Perindopril/Amlodipin Mylan okamžitě vysazen a mělo by být zahájeno vhodné monitorování, které by mělo 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, glottis nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžité zahájení akutní léčby. Ta by měla 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 zaznamenán intestinální angioedém. U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha (s pocitem na zvracení 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).

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

Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a 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 inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptin.

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

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

Neutropenie/Agranulocytóza/Trombocytopenie/Anemie:
Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anemie byly zaznamenány 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 existujícím poškození 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 by měli 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 projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie.

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 akutní 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 obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje.

Těhotenství
Léčba inhibitory nemá být zahájena během těhotenství. Není-li pokračování léčby inhibitory ACE považováno za nezbytné, mají pacientky plánující těhotenství změnit léčbu na alternativní antihypertenzní léčbu, která má zajištěný bezpečnostní profil pro užívání v těhotenství. Pokud je diagnostikováno těhotenství, léčba inhibitory ACE musí být okamžitě zastavena a musí být zahájena vhodná alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

Opatření pro použití
Hypotenze:
Inhibitory ACE mohou způsobit 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, průjmem nebo zvracením anebo u pacientů se závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz bod 4.5 a 4.8). U pacientů se zvýšeným rizikem symptomatické hypotenze má být během léčby přípravkem Perindopril/Amlodipin Mylan pečlivě sledován krevní tlak, renální funkce a hladina draslíku v séru.

Podobná uvážení se týkají pacientů s ischemií srdce nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u kterých by příliš velký pokles krevního tlaku mohl mít za následek infarkt myokardu nebo cerebrovaskulární poškození.

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

Aortální a mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie:
Stejně jako i jiné inhibitory ACE, by měl být perindopril podáván s opatrností pacientům se stenózou mitrální chlopně a obstrukcí průtoku krve levou komorou, např. aortální stenóza nebo hypertrofická kardiomyopatie.

Renální poškození:
V případech renálního poškození (clearance kreatininu < 60 ml/min) je doporučena individuální titrace dávky jednotlivých složek přípravku (viz bod 4.2).

U pacientů s renálním poškozením je rutinní monitorování draslíku a kreatininu součástí běžné lékařské praxe (viz bod 4.8).

U některých pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie 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 renálního selhání. U některých hypertoniků bez zjevného existujícího renovaskulárního onemocnění se může rozvinout 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 existujícím poškozením ledvin.

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

Rasa:
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 zaznamenán kašel. Tento kašel je obvykle neproduktivní, trvalý a ustupuje po ukončení léčby. Kašel vyvolaný inhibitorem ACE má být vzat do úvahy jako součást diferenciální diagnostiky kašle.

Operace/anestezie:
U pacientů podstupujících závažný chirurgický zákrok nebo během anestezie látkami vyvolávajícími hypotenzi může Perindopril/Amlodipin Mylan 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 a/nebo u pacientů užívajících doplňky stravy obsahující draslík (včetně náhražek soli), draslík šetřící diuretika, trimethoprim nebo kotrimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol), a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu se ale hyperkalemie může objevit. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto draslík šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).

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

Související s amlodipinem:

Opatření pro použití
Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla stanovena.

Srdeční selhání:
Pacienti se srdečním selháním mají být léčeni s opatrností.

V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů se závažným srdečním selháním (třídy NYHA III a IV) byl zaznamenán vyšší výskyt plicního edému u skupiny léčené amlodipinem než u placebové skupiny (viz bod 5.1). Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, mají být použity s opatrností u pacientů s městnavým srdečním selháním, protože mohou zvýšit riziko budoucích kardiovaskulárních příhod a mortality.

Porucha funkce jater:
Poločas amlodipinu je prodloužen a hodnoty AUC (plocha pod křivkou) jsou vyšší u pacientů s poškozenou funkcí jater; doporučené dávkování nebylo stanoveno. Podávání amlodipinu proto má být 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 těžkým poškozením jater.

Starší pacienti:
U starších pacientů má být zvyšována dávka s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Renální selhání:
Amlodipin může být použit u těchto pacientů v běžných dávkách. Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nesouvisí se stupněm renálního poškození. Amlodipin není dialyzovatelný.

Související s perindoprilem amlodipinem
Všechna upozornění mající vztah k jednotlivým složkám přípravku, jak je uvedeno výše, se mohou týkat také fixní kombinace perindoprilu amlodipinu.

Opatření pro použití

Interakce:
Kombinace přípravku Perindopril/Amlodipin Mylan s lithiem, draslík-šetřícími přípravky nebo doplňky draslíku, nebo dantrolenem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Související s perindoprilem
Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaném 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
Souběžné užívání inhibitorů ACE a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4).

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

Léky vyvolávající hyperkalemii:
Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, soli draslíku, draslík šetřící diuretika, inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSAID, heparin, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a a fixní kombinace se sulfamethoxazolem (kotrimoxazol). Kombinace těchto léků zvyšuje riziko hyperkalemie.

Cyklosporin:

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

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

Souběžná léčba je kontraindikována (viz bod 4.3):
Aliskiren:
U pacientů s diabetem nebo poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršují se renální funkce a zvyšuje se riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.

Extrakorporální léčba:

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

Sakubitril/valsartan:
Souběžné užívání perindoprilu se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému, protože dochází k současné inhibici neprilysinu a inhibitorů ACE.
Sakubitril/valsartan nesmí být podán dříve než za 36 hodin od poslední dávky perindoprilu. Léčba perindoprilem nesmí být zahájena dříve než za 36 hodin od poslední dávky sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.4).

Souběžná léčba není doporučena (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.

Souběžná léčba inhibitorem 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 inhibitorem ACE a blokátorem receptorů pro angiotenzin spojována s vyšší frekvencí hypotenze, synkopy, 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).

Kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol):
Pacienti užívající souběžně kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) mohou mít vyšší riziko hyperkalemie (viz 4.4).

Draslík šetřící diuretika, doplňky stravy obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík:
Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě perindoprilem objevit hyperkalemie. Draslík šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Při podávání perindoprilu společně s dalšími látkami, které zvyšují hladinu draslíku v séru, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako draslík šetřící diuretikum jako amilorid. Proto není kombinace perindoprilu s výše

zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je souběžné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

Lithium:
Při souběžném užívání lithia s inhibitory ACE byly hlášeny reverzibilní vzestupy koncentrací lithia v krevním séru a toxicity (závažná neurotoxicita). Kombinace perindoprilu s lithiem se nedoporučuje. Pokud je však tato kombinace nezbytná, doporučuje se pravidelné monitorování sérových koncentrací lithia (viz bod 4.4).

Souběžné užívání, které vyžaduje zvláštní opatrnost:
Antidiabetika (insulin, perorální antidiabetika):
Epidemiologické studie ukázaly, že souběžné podávání inhibitorů ACE a antidiabetik (insulin, perorální antidiabetika) může zvyšovat hypoglykemický účinek s rizikem hypoglykemie. Tento účinek se objevuje s vyšší pravděpodobností během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin

Draslík nešetřící diuretika:
Pacienti, kteří užívají diuretika, zejména ti, u kterých je snížený objem tekutin a/nebo množství soli, mohou po zahájení terapie inhibitorem ACE zaznamenat nadměrné snížení krevního tlaku. Možnost hypotenzních účinků lze omezit přerušením podávání diuretika, zvýšením objemu tekutin nebo dodávkou soli před zahájením léčby perindoprilem.

U arteriální hypertenze, kdy předchozí diuretická léčba mohla vyvolat depleci solí/tekutin, je nutno diuretikum vysadit před zahájením terapie inhibitorem ACE, a následně může být znovu zahájeno podávání draslík nešetřícího diuretika, nebo terapie ACE inhibitory musí být zahájena nízkými dávkami, které se postupně zvyšují.

U diuretiky léčeného městnavého srdečního selhání, léčba inhibitorem ACE má být 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 léčby inhibitorem 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:
V léčbě srdečního selhání třídy II-IV (NYHA) s ejekční frakcí <40 % a s předchozí léčbou inhibitory ACE a kličkovými diuretiky, vzniká riziko hyperkalemie, potenciálně letální, zvláště v případě nedodržování předpisu dávkování v této kombinaci.
Před zahájením užívání kombinace je nutno zkontrolovat, že není přítomná hyperkalemie a porucha funkce ledvin.
Pečlivé monitorování kalemie a kreatininemie je doporučeno na začátku léčby jednou týdně v prvním měsíci léčby a poté jednou za měsíc.

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

inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus):
Pacienti užívající souběžně mTOR inhibitory mohou mít zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4).

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, inhibitorů COX-2 a neselektivních NSAID) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Podávání NSAID spolu s inhibitory ACE může vést ke zvýšení rizika zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin a zvýšení draslíku v séru, především u pacientů s již existující zhoršenou funkcí ledvin. Kombinace má být podávána s opatrností, především u starších pacientů. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a má

být zváženo monitorování renálních funkcí po zahájení současného podávání a poté v pravidelných intervalech

Souběžná léčba, která vyžaduje určitou opatrnost:

Gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin):
Zvýšené riziko angioedému, kvůli snížené aktivitě dipeptidyl peptidázy IV (DPP-IV) způsobené gliptinem u pacientů léčených inhibitorem ACE.

Sympatomimetika:
Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinek inhibitorů ACE.

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

Související s amlodipinem
Souběžná léčba, která se nedoporučuje:
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 zvážit 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. Tedy může být požadováno klinické monitorování a přizpůsobení 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:
Amlodipin s účinky na snížení krevního tlaku zvyšuje účinky na snížení krevního tlaku dalších léků 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 v případě potřeby upravit dávkování takrolimu.

Působení inhibitorů rapamycinu (mTOR)
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 inhibitorů mTOR.

Cyklosporin:
Nebyly provedeny žádné studie 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. Limitovaná dávka simvastatinu u pacientů léčených amlodipinem je 20 mg denně.

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

Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovým džusem není doporučováno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, která má za následek zvýšení poklesu krevního tlaku

Související s perindoprilem a amlodipinem:
Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:
Baklofen:
Zesílení antihypertenzního účinku. Monitorování krevního tlaku a v případě potřeby přizpůsobení dávky 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 vasodilatancii 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 antidepresiva/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:

Přípravek Perindopril/Amlodipin Mylan není doporučován během prvního trimestru těhotenství.
Přípravek Perindopril/Amlodipin Mylan je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství.

Přípravek Perindopril/Amlodipin Mylan není doporučován během kojení. Rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušení léčby přípravkem Perindopril/Amlodipin Mylan musí být provedeno vzhledem k důležitosti léčby matky.

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 bod 4.3 a 4.4).

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

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

Jsou-li inhibitory ACE podávány během druhého a třetího trimestru těhotenství, působí fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalémii) (viz bod 5.3).

Pokud došlo k expozici inhibitorům ACE po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky.

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

Související s amlodipinem
Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena.
Ve studiích na zvířatech byla pozorována reprodukční toxicita ve vysokých dávkách (viz bod 5.3).
Použití v těhotenství je doporučeno, pouze pokud neexistuje bezpečnější alternativa a vlastní onemocnění způsobuje větší riziko pro matku a plod.

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 děti.

Související s amlodipinem
Amlodipin je vylučován do lidského mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3-7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda pokračovat/přerušit kojení nebo pokračovat/přerušit podávání amlodipinu.

Fertilita:

Související s perindoprilem
Nebyl žádný účinek na reprodukční schopnost a fertilitu.

Související s amlodipinem
U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly zaznamenány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermie. Klinické údaje týkající se potencionálního účinku amlodipinu na fertilitu jsou nedostatečné. V jedné studii u potkanů byly zjištěny nežádoucí účinky na samčí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky přípravku Perindopril/Amlodipin Mylan na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Amlodipin může mít zanedbatelný nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jestliže pacienti trpí závratí, bolestí hlavy, únavou, malátností nebo nauzea, 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, poruchy vidění (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, otoky kloubů (otoky kotníků), svalové křeče, únava, tělesná slabost.

b. Tabulkový seznam nežádoucích účinků:
Během klinických studií a/nebo použití perindoprilu nebo amlodipinu, podávanými samostatně, po uvedení přípravku na trh byly pozorovány následující nežádoucí účinky, které jsou řazeny podle klasifikace MedDRA dle tělesných systémů a podle následující frekvence:

Velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100, < 1/10), méně časté (≥1/1000, < 1/100), vzácné (≥1/10000, <1/1000), velmi vzácné (< 1/10000), frekvence 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	Eozinofilie	-	Velmi vzácné
	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 anemie z defektu enzymů u pacientů s vrozenou nedostatečností G-6PDH (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Velmi vzácné	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie (viz body 4.4 a 4.5)	-	Méně časté *
	Hyperkalemie reverzibilní po vysazení (viz bod 4.4)	-	Méně časté *
	Hyponatremie	-	Méně časté *
	Hyperglykemie	Velmi vzácné	-
Psychiatrické poruchy	Nespavost	Méně časté	-
	Poruchy nálady (včetně úzkosti)	Méně časté	Méně časté
	Deprese	Méně časté	-
	Porucha 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
	Dysgeuzie (porucha chuti)	Méně časté	Časté
	Třes	Méně časté	-
	Hypestezie Parestezie	Méně časté Méně časté	- Časté
	Synkopa	Méně časté	Méně časté *
	Stav zmatenosti	Vzácné	Velmi vzácné
	Hypertonie	Velmi vzácné	-
	Periferní neuropatie	Velmi vzácné	-
	Cévní mozková příhoda, pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Extrapyramidová porucha (extrapyramidový syndrom)	Není známo	-
Poruchy oka	Postižení zraku	Časté	Časté
	Diplopie	Časté	-

Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	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	Návaly	Časté	-
	Hypotenze (a účinky související s hypotenzí)	Méně časté	Časté
	Vaskulitida	Velmi vzácné	Méně časté *
	Raynaudův fenomén		Není známo
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 Hepatitida buď cytolytická, nebo cholestatická (viz bod 4.4).	Velmi vzácné -	Velmi vzácné -
	Zvýšení hodnot jaterních enzymů (většinou v souvislosti s cholestázou)	Velmi vzácné	-
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Quinckeho edém Angioedém tváře, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.4).	Velmi vzácné Velmi vzácné	- Méně časté
	Erythema multiforme	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Alopecie	Méně časté	-
	Purpura	Méně časté	-
	Zabarvení kůže	Méně časté	-
	Hyperhidróza	Méně časté	Méně časté
	Svědění	Méně časté	Časté
	Vyrážka, exantém	Méně časté	Časté
	Kopřivka	Méně časté	Méně časté
	Fotosenzitivní reakce	Velmi vzácné	Méně časté *
	Pemfigoid	-	Méně časté *
	Zhoršení psoriázy	-	Vzácné
	Stevensův-Johnsonův syndrom	Velmi vzácné	-
	Exfoliativní dermatitida	Velmi vzácné	-

	Toxická epidermální nekrolýza	Není známo	-
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Otoky kloubů (otoky kotníků)	Časté	-
	Artralgie	Méně časté	Méně časté *
	Myalgie	Méně časté	Méně časté *
	Svalové křeče	Časté	Časté
	Bolest v zádech	Méně časté	-
Poruchy ledvin a močových cest	Poruchy močení, noční močení, polakisurie	Méně časté	-
	Renální selhání	-	Méně časté
	Akutní renální selhání	-	Velmi vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektilní dysfunkce	Méně časté	Méně časté
	Gynekomastie	Méně časté	-
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Edém	Velmi časté	-
	Periferní otok	-	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 *
Vyšetření	Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti	Méně časté	-
	Zvýšená hladina urey v krvi	-	Méně časté *
	Zvýšená hladina kreatininu v krvi	-	Méně časté *
	Zvýšená hladina bilirubinu v krvi	-	Vzácné
	Zvýšení hladin jaterních enzymů	-	Vzácné
	Snížené hodnoty hemoglobinu a hematokritu	-	Velmi vzácné
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Pád	-	Méně časté *

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

U jiných inhibitorů ACE byly hlášeny případy SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu). SIADH lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE, včetně perindoprilu.

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 přípravkem Perindopril/Amlodipin Mylan 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.
Léčba: klinicky významná hypotenze po předávkování amlodipinem vyžaduje aktivní kardiovaskulární podporu včetně častého monitorování srdeční a respirační funkce, zvednutí končetin a péči o cirkulační 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 monohydrát glukonanu vápenatého.
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 infuze fyziologického roztoku. Při výskytu hypotenze by měl být pacient umístěn do protišokové polohy. Je-li k dispozici, může být zvážena léčba infuzí 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. Nepřetržitě mají být monitorovány životní funkce, sérové elektrolyty a koncentrace kreatininu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory ACE 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 nebo 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 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: mírné, středně těžké, těžké; způsobuje snížení systolického a diastolického tlaku jak vleže, tak vstoje.

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

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

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

Ke snížení krevního tlaku dochází rychle. U respondentů je normalizace krevního tlaku dosaženo během měsíce a přetrvává bez výskytu tachyfylaxe.
Ukončení léčby nevede k rebound fenoménu.

Perindopril redukuje hypertrofii levé komory.
člověka byly prokázány vazodilatační vlastnosti perindoprilu. Perindopril zlepšuje elasticitu velkých arterií a snižuje poměr media/lumen malých arterií.

Stabilní ischemická choroba srdeční:
Studie EUROPA byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie v délce trvání 4 roky.

Bylo randomizováno dvanáct tisíc dvě stě osmnáct (12218) pacientů starších 18 let léčených 8 mg perindoprilem-erbuminem (ekvivalentní 10 mg perindoprilu-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 mělo předchozí infarkt myokardu a/nebo předchozí koronární revaskularizaci. Většina pacientů užívala studovanou léčbu navíc ke standardní terapii včetně antiagregancií, hypolipidemik a betablokátorů.
Hlavním kritériem účinnosti byl kombinovaný cíl zahrnující kardiovaskulární mortalitu, nefatální infarkt myokardu a/nebo srdeční zástavu s úspěšnou resuscitací. Léčba perindoprilem-erbuminem v dávce 8 mg (ekvivalentní 10 mg perindoprilu-argininu) jednou denně vedla k signifikantnímu absolutnímu snížení v primárním cíli 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-angiontensin-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 diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií.
V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze.
Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

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

Amlodipin:

Mechanismus účinku

Amlodipin je inhibitorem transportu kalciových iontů (blokátor pomalých kanálů nebo antagonista kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn.

Mechanismus antihypertenzního 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 určen, 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. Jelikož srdeční tep zůstává stabilní, toto odlehčení srdce snižuje spotřebu energie a kyslíkových nároků v myokardu.
- Mechanismus účinku amlodipinu zahrnuje pravděpodobně také dilataci hlavních větví koronárních tepen a koronárních arteriol. Tato dilatace zvyšuje dodávku kyslíku do myokardu u pacientů s koronárními spazmy (Prinzmetalovou neboli variantní anginou pectoris).

Klinická účinnost a bezpečnost

U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování jednou denně klinicky významně snižuje krevní tlak vleže i vestoje po celých 24 hodin. Vzhledem k pomalému nástupu účinku se po podání amlodipinu nevyskytuje akutní hypotenze.

U pacientů s anginou pectoris zvyšuje jedna denní dávka amlodipinu celkovou dobu tolerance fyzické zátěže, oddaluje nástup anginózních bolestí a dobu do vzniku 1 mm deprese úseku ST (na EKG), a snižuje jak frekvenci anginózních atak, tak spotřebu gylcerol-trinitrátu.

Amlodipin nebyl spojován s nežádoucími metabolickými účinky nebo změnami plazmatických hladin lipidů a je vhodný pro použití u pacientů s astmatem, diabetem a dnou.

Ischemická choroba srdeční (ICHS):

Účinnost amlodipinu v prevenci klinických příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční byla hodnocena v nezávislé, multicentrické, randomizované, dvojitě slepé, 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 v (%)			Amlodipin vs. placebo		
Výsledky	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Poměr rizika (95% CI)	*P* Hodnota
Primární cílový parametr					
Nežádoucí kardiovaskulární příhody	110 (16,6)	151 (23,)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	.003
Individuální komponenty					
Koronární revaskularizace	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	.03
Hospitalizace pro anginu pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	.002
Nefatální IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	.37
Cévní mozková příhoda nebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	.15
Kardiovaskulární úmrtí	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	.27
Hospitalizace kvůli SS	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	.46
Resuscitovaná srdeční zástava	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	.04
Nově vzniklé periferní vaskulární onemocnění	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	.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.
Placebem kontrolovaná studie (PRAISE) určená k hodnocení pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III-IV léčených digoxinem, diuretiky a inhibitory ACE, ukázala, že podání amlodipinu nevedlo ke zvýšení rizika mortality nebo kombinované mortality a morbidity u pacientů se srdečním selháním.
V následující, dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III a IV bez klinických příznaků nebo bez objektivních nálezů připomínajících nebo svědčících pro ischemickou chorobu, kteří užívali stabilní dávky inhibitorů ACE, digitalisu a diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na kardiovaskulární mortalitu. Ve stejné skupině pacientů bylo užívání amlodipinu spojeno s vyšším výskytem plicního edému.

Léčba k prevenci srdečního záchvatu (ALLHAT):
Randomizovaná, dvojitě slepá studie morbidity a mortality nazvaná Studie antihypertenzní a hypolipidemické léčby k prevenci srdečního záchvatu (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) byla provedena k porovnání novějších léků: amlodipinu 2,5-10 mg/d (blokátor kalciových kanálů) nebo lisinoprilu 10-40 mg/d (inhibitor ACE) v léčbě první volby s thiazidovým diuretikem chlorthalidonem 12,5-25 mg/d u mírné až středně těžké hypertenze.
Randomizováno bylo celkem 33357 hypertoniků ve věku 55 a více let, kteří byli sledováni průměrně 4,9 roku. Pacienti měli nejméně jeden další rizikový faktor pro ischemickou chorobu srdeční včetně: předchozího infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody > 6 měsíců před zařazením nebo zdokumentované jiné aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL cholesterol < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofie levé komory diagnostikovaná elektrokardiogramem nebo echokardiografem (20,9 %), aktuální kouření (21,9 %).
Primárním cílovým parametrem byl souhrn fatální ischemické choroby srdeční a nefatálního infarktu myokardu. Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v primárním hodnotícím parametru mezi léčbou založenou na amlodipinu a léčbou založenou na chlorthalidonu: RR 0,98 (95% CI (0,90-1,07) p=0,65).
Ze sekundárních parametrů byl výskyt srdečního selhání (součást sdruženého kardiovaskulárního hodnotícího parametru) signifikantně vyšší ve skupině léčené amlodipinem ve srovnání se skupinou léčenou chlorthalidonem (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, (95% CI [1,25-1,52] p<0,001)). Léčba amlodipinem a léčba chlorthalidonem se však signifikantně nelišily v celkové mortalitě. RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rychlost a rozsah absorpce perindoprilu a amlodipinu v přípravku Perindopril/Amlodipin Mylan 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 ve formě argininové soli 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 je dosažení rovnovážného stavu během 4 dnů.

Starší pacienti, srdeční selhání, renální selhání
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 bílkoviny
Po perorální aplikaci 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 současným příjmem potravy.

Biotransformace/eliminace
Terminální plazmatický poločas eliminace je asi 35 až 50 hodin, což umožňuje podávání jednou denně. Amlodipin je rozsáhle metabolizován v játrech na neúčinné metabolity - 10 % původní látky a 60 % metabolitů je vyloučeno močí.

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. Podle očekávání došlo u studované věkové skupiny pacientů s městnavým srdečním selháním ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu.

Porucha funkce jater:
Velmi omezené klinické údaje jsou dostupné vzhledem k podávání amlodipinu u pacientů s poruchou funkce jater. Pacienti s jaterní nedostatečností mají sníženou clearence amlodipinu vedoucí k delšímu poločasu a zvýšení AUC o přibližně 40 – 60 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Perindopril:
Ve studiích chronické perorální toxicity (potkani a opice) 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 nebyla narušena ani u samců, ani u samic potkanů.
V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyla pozorována kancerogenita.

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.

Zhoršení fertility
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/m^2). 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/mutageneze
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/m^2) 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

Sodná sůl karboxymethylškrobu
Glycerol-dibehenát
Hydrogenfosforečnan vápenatý
Dihydrát trehalosy
Mikrokrystalická celulosa (E460)
Oxid hořečnatý
Krospovidon (Typ A)
Magnesium-stearát (E470B)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al-OPA-PVC blistr obsahující 10, 30, 90 nebo 120 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

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Perindopril/Amlodipin Mylan 4 mg/5 mg tablety: 58/403/19-C
Perindopril/Amlodipin Mylan 4 mg/10 mg tablety: 58/404/19-C
Perindopril/Amlodipin Mylan 8 mg/5 mg tablety: 58/405/19-C
Perindopril/Amlodipin Mylan 8 mg/10 mg tablety: 58/406/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 9. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 11. 2021