

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PROXIMIC 5 mg/1,25 mg/5 mg potahované tablety
PROXIMIC 5 mg/1,25 mg/10 mg potahované tablety
PROXIMIC 10 mg/2,5 mg/5 mg potahované tablety
PROXIMIC 10 mg/2,5 mg/10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg perindopril-argininu (*perindopril arginine*) odpovídající 3,395 mg perindoprilu, 1,25 mg indapamidu (*indapamide*) a 5 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilát) (*amlodipine*).

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg perindopril-argininu (*perindopril arginine*) odpovídající 3,395 mg perindoprilu, 1,25 mg indapamidu (*indapamide*) a 10 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilát) (*amlodipine*).

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg perindopril-argininu (*perindopril arginine*) odpovídající 6,790 mg perindoprilu, 2,5 mg indapamidu (*indapamide*) a 5 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilát) (*amlodipine*).

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg perindopril-argininu (*perindopril arginine*) odpovídající 6,790 mg perindoprilu, 2,5 mg indapamidu (*indapamide*) a 10 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilát) (*amlodipine*).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

PROXIMIC 5 mg/1,25 mg/5 mg: bílá, podlouhlá, potahovaná tableta, s vyraženým "TEV" na jedné straně a "2" na druhé straně. Rozměry: přibližně 12,3 mm x 6,5 mm.

PROXIMIC 5 mg/1,25 mg/10 mg: světle béžová, kulatá, potahovaná tableta, s vyraženým "TEV" na jedné straně a "3" na druhé straně. Rozměry: přibližně 9,0 mm.

PROXIMIC 10 mg/2,5 mg/5 mg: světle béžová, podlouhlá, potahovaná tableta, s vyraženým "TEV" na jedné straně a "4" na druhé straně. Rozměry: přibližně 12,3 mm x 6,5 mm.

PROXIMIC 10 mg/2,5 mg/10 mg: bílá, kulatá, potahovaná tableta, s vyraženým "TEV" na jedné straně a "5" na druhé straně. Rozměry: přibližně 9,0 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Proximic je indikován jako substituční terapie pro léčbu esenciální hypertenze u pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindopril/indapamid a amlodipinu, podávanými současně v téže dávce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedna potahovaná tableta přípravku Proximic denně v jedné dávce, nejlépe ráno a před jídlem.

Fixní kombinace není vhodná pro iniciační léčbu.

Je-li nutná změna dávkování, dávka jednotlivých složek by měla být titrována samostatně.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin (viz body 4.3 a 4.4)

U těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) je léčba kontraindikována.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 - 60 ml/min) je Proximic kontraindikován v dávkách 10 mg/2,5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg. Je doporučeno zahájit léčbu adekvátní dávkou volné kombinace.

Běžné lékařské sledování má zahrnovat časté monitorování hladiny kreatininu a draslíku.

Současné použití perindoprilu s aliskirenem je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin (GRF < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod 4.3).

Hepatic impairment (see sections 4.3, 4.4 and 5.2)

U těžké poruchy funkce jater je léčba přípravkem Proximic kontraindikována.

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater má být Proximic podáván s opatrností, neboť doporučené dávkování amlodipinu u těchto pacientů nebylo stanoveno.

Starší pacienti (viz bod 4.4)

Eliminace perindoprilátu je u starších pacientů snížena (viz bod 5.2).

Starší pacienti mohou být přípravkem Proximic léčeni v závislosti na funkci ledvin (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Proximic u dětí a dospívajících nebyla stanovena.

Údaje nejsou k dispozici.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Dialyzovaní pacienti
- Pacienti s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min)
- Středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu pod 60 ml/min) u dávek přípravku Proximic obsahujících 10 mg/2,5 mg kombinace perindopril/indapamid (tj. Proximic 10 mg/2,5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg)
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo jiné sulfonamidy, na deriváty dihydropyridinů nebo na jiný inhibitor ACE nebo na kterékoli pomocné látky uvedené v bodě 6.1
- Anamnéza angioneurotického edému (Quinckeho edému) souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE (viz bod 4.4)
- Dědičný/idiopatický angioneurotický edém
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Hepatální encefalopatie
- Těžká porucha funkce jater
- Hypokalemie
- Závažná hypotenze
- Šok včetně kardiogenního šoku
- Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty)
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu
- Současné užívání přípravku Proximic s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GRF < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1)
- Současné užívání se sakubitrilem/valsartanem, přípravek Proximic nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5)
- Mimetelná 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)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všechna následující upozornění týkající se jednotlivých složek platí též pro fixní kombinovaný přípravek Proximic.

Zvláštní upozornění

Lithium

Kombinace lithia s kombinací perindopril/indapamid se obvykle 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 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.

Kalium-šetřící léky, doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík

Kombinace perindoprilu a kalium-šetřících léků, doplňků draslíku nebo doplňků solí obsahujících draslík se obvykle nedoporučuje (viz bod 4.5).

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 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, horečku) (viz bod 4.8).

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.

Hypersenzitivita/angioedém

U pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu byl vzácně pozorován angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu. Může se projevit kdykoli během léčby. V takovém případě musí být perindopril okamžitě vysazen a mělo by být zahájeno vhodné monitorování, které by mělo pokračovat do úplného vymizení příznaků před propuštěním pacienta. Pokud byl otok omezen na obličej a rty, tento stav obvykle ustupuje bez léčby, ačkoli antihistaminika se projevila jako přínosná na zmírnění symptomů.

Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Pokud je zasažen jazyk, glottis nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžitě zahájení akutní léčby, která má zahrnovat subkutánní podání roztoku epinefrinu 1:1000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/nebo opatření k zachování průchodnosti dýchacích cest.

U černošských pacientů léčených inhibitory ACE byla zaznamenána vyšší incidence angioedému ve srovnání s pacienty jiné rasy.

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

U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně zaznamenán intestinální angioedém. U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha (s 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.

Současné užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému (viz bod 4.3). 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 gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptinů (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin).

Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace

Byly zaznamenány izolované případy pacientů s přetrvávajícími, život ohrožujícími anafylaktoidními reakcemi při užívání inhibitorů ACE během desenzibilizační léčby jedem blanokřídlých (včely, vosy). Inhibitory ACE mají být s opatrností používány u alergiků léčených desenzibilizační léčbou a neměly by být podávány u pacientů podstupujících imunoterapii tímto jedem. U pacientů, u nichž je nutná jak léčba inhibitory ACE, tak desenzibilizace, je však možné těmto reakcím předejít dočasným vysazením inhibitoru ACE alespoň na 24 hodin před léčbou.

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.

Hemodialyzovaní pacienti

U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán (*high-flux*, např. AN 69®) a současně léčených inhibitory ACE byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů má být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

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 ACE nemá být zahájena během těhotenství. Není-li pokračování léčby inhibitory ACE považováno za nezbytné, měly by 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), je-li to potřeba.

Hepatální encefalopatie

V případě poškození jaterních funkcí mohou thiazidová diuretika a diuretika thiazidového typu způsobit, zejména při poruše rovnováhy elektrolytů, jaterní encefalopatii, která může vyvolat jaterní kóma. V takovém případě je třeba podávání diuretik okamžitě přerušit.

Fotosenzitivita

U thiazidů a diuretik příbuzných thiazidům byly zaznamenány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se reakce fotosenzitivity vyskytnou během léčby, doporučuje se léčbu ukončit. Je-li opětovné zahájení léčby diuretikem považováno za nezbytné, doporučuje se chránit oblasti vystavené slunci nebo umělému UVA záření.

Opatření pro použití

Renální funkce

- U těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) je léčba kontraindikována.
- U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 60 ml/min) je léčba kontraindikována u dávek přípravku Proxemic obsahujících 10 mg/2,5 mg kombinace perindopril/indapamid (tj. Proxemic 10 mg/2,5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg).
U některých hypertoniků s existujícími zjevnými renálními lézemi, u nichž renální krevní testy ukazují funkční renální insuficienci, má být léčba ukončena a je možno ji znovu zahájit v nízké dávce nebo pouze s jednou složkou.
U těchto pacientů má lékařské sledování zahrnovat časté monitorování draslíku a kreatininu, a to po dvou týdnech léčby, a dále každé dva měsíce během období stabilní léčby. Renální selhání bylo zaznamenáno zejména u pacientů se závažným srdečním selháním nebo existujícím renálním selháním včetně stenózy renální arterie.
Tento přípravek se obvykle nedoporučuje u pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo jednou fungující ledvinou.
- Riziko arteriální hypotenze a/nebo renální insuficience (v případě srdeční insuficience, deplece vody a elektrolytů, atd...): k významné stimulaci systému renin-angiotenzin-aldosteron dochází v případě perindoprilu zvláště během výrazné deplece vody a elektrolytů (striktní bezsodíkový režim nebo dlouhodobá diuretická léčba), u pacientů s iniciálním nízkým krevním tlakem, v případě stenózy renální arterie, městnavého srdečního selhání nebo cirhózy s edémy a ascitem. Blokáda tohoto systému inhibitorem angiotenzin-konvertujícího enzymu může tudíž způsobit, zvláště při prvním podání nebo během prvních dvou týdnů léčby, náhlý pokles krevního tlaku a/nebo zvýšení plazmatických hladin kreatininu nasvědčujících funkční renální insuficienci. Občas, i když vzácně, mohou mít tyto obtíže akutní nástup, a doba nástupu obtíží bývá proměnlivá. V takových případech má být léčba následně zahájena v nižší dávce a dávka progresivně zvyšována. U pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo s cerebrovaskulárním onemocněním může mít nadměrný pokles krevního tlaku za následek infarkt myokardu nebo cerebrovaskulární příhodu.
- Thiazidová a podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo jen minimálně snížené funkci ledvin (hladina kreatininu v plazmě nižší než přibližně 25 mg/l, tj. 220 μmol/l u dospělých osob).
U starších pacientů má být hodnota plazmatické hladiny kreatininu vztažena k věku, tělesné hmotnosti a pohlaví pacienta.
Hypovolemie na podkladě ztráty vody a sodíku navozené diuretikem na počátku léčby snižuje glomerulární filtraci. Výsledkem může být zvýšení hladin močoviny v krvi a kreatininu v plazmě. Tato přechodná funkční renální insuficience nemá žádné důsledky pro pacienty s normální renální funkcí, může však dále zhoršit již existující poruchu funkce ledvin.
- Amlodipin může být podáván u pacientů s poruchou funkce ledvin v normálních dávkách. Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nejsou ve vzájemném vztahu se stupněm poškození funkce ledvin.
- Účinek kombinovaného přípravku Proxemic nebyl testován při renální dysfunkci. U poruchy funkce ledvin mají dávky přípravku Proxemic odrážet dávky jednotlivých složek užívaných samostatně.

Hypotenze a deplece vody a sodíku

- Existuje riziko náhlé hypotenze v přítomnosti preexistující deplece sodíku (zvláště u pacientů se stenózou renální arterie). Proto je nutné systematické sledování klinických příznaků deplece vody a elektrolytů, které se mohou objevit s interkurentní epizodou průjmu nebo zvracení. U těchto pacientů se má provádět pravidelné sledování hladiny elektrolytů v plazmě. Závažná hypotenze může vyžadovat podání intravenózní infuze fyziologického roztoku. Přechodná hypotenze není kontraindikací pro pokračování léčby. Po obnovení uspokojivého objemu krve a krevního tlaku může být léčba zahájena buď ve snížené dávce, nebo podáváním jen jedné ze složek přípravku.
- Snížení hladiny sodíku může být zpočátku asymptomatické, proto je nezbytné pravidelné testování. Testy mají být častější u starších pacientů a pacientů s cirhózou (viz body 4.8 a 4.9).
- Jakákoli diuretická léčba může vyvolat hyponatremii, někdy s velice závažnými následky. Hyponatremie s hypovolemií mohou způsobit dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. Současná ztráta chloridových iontů může vést k sekundárně kompenzační metabolické alkalóze: výskyt a stupeň tohoto jevu je malý.

Hladiny draslíku

- Kombinace indapamidu s perindoprilem a amlodipinem nebrání rozvoji hypokalemie, zejména u diabetiků nebo pacientů s renálním selháním. Stejně jako u všech antihypertenziv kombinovaných s diuretikem je zapotřebí pravidelné monitorování plazmatických hladin draslíku.
- U některých pacientů léčených inhibitory ACE, včetně perindoprilu, bylo pozorováno zvýšení hladiny draslíku v krevním séru, ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. Mezi pacienty s rizikem rozvoje hyperkalemie patří ti, kteří mají renální insuficienci, zhoršení renální funkce, vyšší věk (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené komplikace, zejména dehydrataci, akutní srdeční dekompenzaci, metabolickou acidózu a pacienti, kteří současně užívají kalium-šetřící diuretika (např. spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid), doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík; nebo pacienti, kteří užívají jiné léky spojené se zvyšováním hladiny draslíku v séru (např. heparin, kotrimoxazol označovaný též jako trimethoprim-sulfamethoxazol) a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátorů receptorů angiotensinu. Užívání doplňků draslíku, kalium-šetřících diuretik nebo doplňků solí obsahující draslík může vést k signifikantnímu zvýšení sérové hladiny draslíku. Hyperkalemie může vyvolat závažné, někdy i fatální arytmie. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. Pokud se současně užívají výše uvedených látek považuje za vhodné, doporučuje se opatrnost a pravidelné sledování hladiny draslíku v séru (viz bod 4.5).
- Deplece draslíku s hypokalemií je hlavním rizikem thiazidových diuretik a thiazidu podobných diuretik. Hypokalemie může způsobit svalové poruchy. Zejména v souvislosti se závažnou hypokalemií, byly hlášeny případy rhabdomyolýzy. Riziku rozvoje nízkých hladin draslíku (< 3,4 mmol/l) je nutno zabránit u vysoce rizikových populací, tj. u starších a/nebo podvyživených osob, osob užívajících nebo neužívajících současně více léků, cirhotických pacientů s edémem a ascitem, koronárních pacientů a pacientů se srdečním selháním. V těchto případech hypokalemie zvyšuje kardiotoxicitu srdečních glykosidů a riziko poruch srdečního rytmu. Pacienti s dlouhým intervalem QT jsou též riziková, bez ohledu na to, jestli je jeho původ vrozený nebo iatrogenní. Hypokalemie, stejně jako bradykardie, působí jako faktor, který napomáhá rozvoji závažných poruch rytmu, zvláště *torsades de pointes*, které mohou být fatální. U všech uvedených případů je nutné časté sledování plazmatických hladin draslíku. První měření plazmatické hladiny draslíku má být provedeno během prvního týdne po zahájení léčby. Pokud jsou zjištěny nízké hladiny draslíku, je nutná jejich korekce. Hypokalemie zjištěná v souvislosti s nízkou koncentrací hořčíku v séru může být na léčbu neodpovídající, pokud není korigován sérový hořčík.

Hladiny vápníku

Thiazidová a podobná diuretika mohou snižovat vylučování vápníku močí a způsobit tak mírné a přechodné zvýšení hladiny vápníku v plazmě. Významná hyperkalcemie může mít souvislost s nedidiagnostikovaným hyperparathyroidismem. V takovém případě je nutno léčbu až do vyšetření funkce příštítných tělísek přerušit (viz bod 4.8).

Plazmatické hladiny hořčiku:

Bylo prokázáno, že thiazidy a podobná diuretika včetně indapamidu zvyšují vylučování hořčiku močí, což může mít za následek hypomagnezémii (viz body 4.5 a 4.8).

Renovaskulární hypertenze

Léčbou renovaskulární hypertenze je revaskularizace. Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu však mohou být přínosné u pacientů s renovaskulární hypertenzí, kteří čekají na korektivní chirurgický zákrok nebo u nichž chirurgický zákrok není možný.

Pokud je přípravek Proxamic předepsán pacientům s potvrzenou stenózou renální arterie nebo s podezřením na stenózu renální arterie, má být léčba zahájena na nemocničním lůžku v nízké dávce a měly by být sledovány funkce ledvin a hladiny draslíku, protože u některých pacientů se rozvinula funkční renální insuficience, která se vrátila k normálnímu stavu po ukončení léčby.

Kašel

Při používání inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu byl zaznamenán suchý kašel. Tento kašel je typický tím, že je vytrvalý a že ustupuje po ukončení léčby. V případě tohoto symptomu je třeba zvážit iatrogenní etiologii. Pokud se nadále upřednostňuje předepsání inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu, je možno zvážit pokračování léčby.

Ateroskleróza

Riziko hypotenze existuje u všech pacientů, ale zvláštní opatrnosti je zapotřebí u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulární ischemií a léčba má být v těchto případech zahajována nízkou dávkou.

Hypertenzní krize

Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla stanovena.

Srdeční selhání/těžká srdeční insuficience

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 ve skupině pacientů léčených amlodipinem hlášen vyšší výskyt plicního edému ve srovnání se skupinou užívající placebo. Blokátory kalciových kanálů včetně amlodipinu mají být používány s opatrností u pacientů s měštnavým srdečním selháním, neboť u nich může být zvýšené riziko budoucí kardiovaskulární příhody a mortality.

U pacientů s těžkou srdeční insuficiencí (stupeň IV) má být léčba zahájena pod lékařským dohledem s nižšími iniciačními dávkami. Léčba beta-blokátory by u hypertoniků s koronární insuficiencí neměla být ukončena: inhibitor ACE má být přidán k beta-blokátoru.

Aortální a mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie

Inhibitory ACE mají být podávány s opatrností pacientům s obstrukcí průtoku krve levou komorou.

Diabetici

U pacientů s inzulín-dependentním diabetem mellitem (spontánní tendence k vyšším hladinám draslíku), má být léčba zahájena pod lékařským dohledem s iniciační nižší dávkou.

U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulínem musí být během prvního měsíce léčby inhibitory ACE pečlivě monitorována glykemie.

U diabetiků je důležité monitorování glykemie, zejména při nízkých hladinách draslíku.

Etnické rozdíly

Stejně jako jiné inhibitory ACE i perindopril je zjevně 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.

Operace/anestezie

Inhibitory ACE mohou způsobit hypotenzi během anestezie, především pokud jsou podávány souběžně s anestetiky s hypotenzním účinkem.

Proto se doporučuje, aby byla léčba dlouhodobě působícími inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, jako je perindopril, přerušena jeden den před operací, je-li to možné.

Porucha funkce jater

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, mají ukončit léčbu inhibitorem ACE a zůstat pod vhodným lékařským dohledem (viz bod 4.8).

Poločas amlodipinu je prodloužen a hodnoty AUC (plocha pod křivkou) jsou vyšší u pacientů s poruchou funkce jater; doporučené dávkování nebylo stanoveno. Proto je u těchto pacientů třeba začít podávat amlodipin v nižší dávce a opatrnosti je třeba jak v počáteční léčbě, tak při zvyšování dávky. U pacientů se těžkou poruchou funkce jater může být nutná pomalá titrace dávky a pečlivé sledování.

Účinek kombinovaného přípravku obsahujícího perindopril/indapamid/amlodipin nebyl při hepatální dysfunkci testován. S ohledem na účinek jednotlivých složek této kombinace je Proximic kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je zapotřebí opatrnost.

Kyselina močová

Pacienti se zvýšenými hladinami kyseliny močové mohou vykazovat zvýšenou tendenci k záchvatům dny.

Starší pacienti

Před zahájením léčby je třeba vyšetřit renální funkci a hladiny draslíku. Iničiální dávka se má následně upravit dle odpovědi krevního tlaku, zejména v přítomnosti deplece vody a elektrolytů, aby se předešlo rozvoji hypotenze.

U starších pacientů je třeba amlodipin dávkovat s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejší vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergii na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

Sportovci

Sportovci mají vzít v úvahu, že tento léčivý přípravek obsahuje léčivou látku, která může vyvolat pozitivitu dopingových testů.

Pomocné látky

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená

funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Léky zvyšující riziko angioedému:

Současné užívání inhibitorů ACE a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4). Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

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

Léky vyvolávající hyperkalemii:

Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě přípravkem Proxemic objevit hyperkalemie. Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, soli draslíku, kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), inhibitory ACE, antagonisté receptorů angiotenzinu II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako je cyklosporin nebo takrolimus, trimetoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Kombinace těchto léků zvyšuje riziko hyperkalemie. Proto není kombinace přípravku Proxemic s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

Současná léčba je kontraindikována (viz bod 4.3):

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

Mímotělní léčba: Mímotělní 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, má být zvaženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

Kombinace, které nejsou doporučovány:

<i>Látka</i>	<i>Známa interakce s následujícím přípravkem</i>	<i>Interakce s jinými léčivými přípravky</i>
perindopril / indapamid	Lithium	Při současném podávání lithia s inhibitory ACE bylo zaznamenáno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací a toxicity lithia. Použití perindoprilu v kombinaci s indapamidem a lithia se nedoporučuje, ale pokud je taková kombinace nezbytná, je nutné pečlivé monitorování hladin lithia (viz bod 4.4).
perindopril	Aliskiren	U jiných pacientů než diabetiků nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršují se renální funkce a zvyšuje se riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.
	Současná léčba inhibitorem ACE a blokátorem receptoru angiotenzinu	Z literatury bylo hlášeno, že u pacientů s aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo s diabetem s konečným orgánovým poškozením, je současná léčba inhibitorem ACE a blokátorem receptoru angiotenzinu 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. Dvojitá blokáda (např. kombinací inhibitoru ACE s antagonistou receptoru angiotenzinu II) má být

		limitována v individuálních definovaných případech s pečlivým monitorováním renální funkce, hladin draslíku a krevního tlaku (viz bod 4.4).
	Estramustin	Riziko zvýšených nežádoucích účinků jako je angioneurotický edém (angioedém).
	Kalium-šetřící léky (např. triamteren, amilorid,...), draslík (soli draslíku)	Hyperkalemie (potenciálně letální), zvláště ve spojení s poruchou funkce ledvin (aditivní účinky hyperkalemie). Kombinace perindoprilu s výše uvedenými léky 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 spironolaktonu u srdečního selhání, viz „Současná léčba, která vyžaduje zvláštní opatrnost“.
amlodipin	Dantrolen (infuze)	zvířat byla po podání verapamilu a dandrolenu i.v. pozorována letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Vzhledem k riziku hyperkalemie se nedoporučuje současné podávání blokátorů kalciových kanálů, jako je amlodipin, u pacientů náchylných k maligní hypertermii a při léčbě maligní hypertermie.
	grapefruit nebo grapefruitová šťáva	U některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, která má za následek zvýšení poklesu krevního tlaku.

Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:

Látka	Známa interakce s následujícími přípravky	Interakce s jinými léčivými přípravky
perindopril / indapamid	Baklofen	Zvýšený antihypertenzní účinek. Sledujte krevní tlak a přizpůsobte antihypertenzní dávku, pokud je to nutné.
	Nesteroidní antiflogistika (včetně kyseliny acetylsalicylové ve vysokých dávkách)	Při současném podávání inhibitorů ACE a nesteroidních antiflogistik (tj. kyseliny acetylsalicylové v protizánětlivém dávkovacím režimu, inhibitory COX-2 a neselektivní NSAID) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Současné podávání inhibitorů ACE a NSAID může vést ke zvýšení rizika zhoršení renální funkce, včetně možnosti akutního renálního selhání a zvýšení draslíku v séru, především u pacientů s již existující sníženou funkcí ledvin. Kombinace má být podávána s opatrností, především u starších pacientů. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a má být zvaženo monitorování renálních funkcí po zahájení současného podávání a periodicky poté.
perindopril	Antidiabetika (inzulin, perorální antidiabetika)	Epidemiologické studie naznačily, že současné podávání inhibitorů ACE a antidiabetik (inzulin, perorální antidiabetika) může vyvolat zvýšení účinku na snížení krevní glukózy s rizikem hypoglykemie. Tento účinek se zdá být pravděpodobnější během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin.
	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 inhibitorem ACE. Možnost hypotenze účinku může být snížena vysazením diuretika,

		<p>zvýšením objemu nebo užitím solí před zahájením léčby nízkými a postupně vzrůstajícími dávkami perindoprilu.</p> <p>U arteriální hypertenze, kdy počáteční diuretická léčba může způsobit depleci soli/objemu, musí být buď léčba diuretikem přerušena před zahájením léčby inhibítorem ACE, v takovém případě může být léčba kalium-nešetřícím diuretikem opět zahájena nebo musí být léčba inhibítorem ACE zahájena nízkými dávkami a postupně zvyšována.</p> <p>U diuretiky léčeného kongestivního srdečního selhání, léčba inhibítorem ACE by měla být zahájena velmi nízkými dávkami, pouze po redukci dávky současně podávaného kalium-nešetřícího diuretika.</p> <p>Ve všech případech musí být monitorovány renální funkce (hladiny kreatininu) během prvních několika týdnů léčby inhibítorem ACE.</p>
	Kalium-šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton)	<p>Eplerenonem nebo spironolaktonem v dávkách mezi 12,5 mg až 50 mg denně a s nízkými dávkami inhibitorů ACE:</p> <p>V léčbě srdečního selhání třídy II- IV (NYHA) s ejekční frakcí <40%, a s předchozí léčbou inhibitory ACE a kličkovými diuretiky, riziko hyperkalemie, potenciálně letální, zvláště v případě nedodržení předpisu dávkování v této kombinaci.</p> <p>Před zahájením kombinace, zkontrolujte, že není přítomná hyperkalemie a renální selhání.</p> <p>Pečlivé monitorování kalemie a kreatinemie je doporučeno na začátku léčby jednou týdně v prvním měsíci léčby a poté jednou za měsíc.</p>
indapamid	Léky vyvolávající torsades de pointes	<p>Vzhledem k riziku hypokalemie by měl být indapamid s opatrností podáván současně s léky vyvolávajícími <i>torsades de pointes</i>, jako jsou např.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - antiarytmika třídy IA (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid); - antiarytmika třídy III (např. amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretylium, sotalol); - některá antipsychotika: fenotiaziny (např. chlorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, thioridazin, trifluoperazin), benzamidy (např. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butyrofenony (např. droperidol, haloperidol), jiná antipsychotika (např. pimozid); - jiné látky (např. bepridil, cisaprid, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, moxifloxacin, pentamidin, sparfloxacin, vinkamin i.v., methadon, astemizol, terfenadin). <p>V případě potřeby prevence nízkých hladin draslíku a korekce: sledování QT intervalu.</p>
	Amfotericin B (i.v. podání), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimulační laxativa	<p>Zvýšené riziko nízkých hladin draslíku (aditivní účinek). Sledování nízkých hladin draslíku a korekce v případě potřeby. Zvláštní opatření je zapotřebí při léčbě srdečními glykosidy. Mají se používat nestimulační laxativa.</p>
	Srdeční glykosidy	<p>Hypokalemie a/nebo hypomagnezemie zvyšuje toxické účinky digitalisu. V těchto případech je nutné sledovat plazmatické hladiny draslíku, hořčíku a EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu.</p>

	Alopurinol	Současná léčba s indapamidem může zvýšit výskyt reakcí hypersenzitivity na alopurinol.
amlodipin	CYP3A4 induktory	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.
	CYP3A4 inhibitory	Současné užívání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) mohou vyvolat signifikantní zvýšení expozice amlodipinu. Klinický projev těchto farmakokinetických změn může být výraznější u starších lidí. Proto může být zapotřebí klinické monitorování a úprava dávky. U pacientů užívajících klarithromycin současně s amlodipinem existuje zvýšené riziko hypotenze. Pokud je amlodipin podáván současně s klarithromycinem, doporučuje se pečlivě pacienty sledovat.

Kombinace vyžadující určitou opatrnost:

<i>Látka</i>	<i>Známa interakce s následujícím přípravkem</i>	<i>Interakce s jinými léčivými přípravky</i>
perindopril / indapamid / amlodipin	Antidepresiva imipraminového typu (tricyklická antidepresiva), neuroleptika	Zvýšení antihypertenzního účinku a rizika ortostatické hypotenze (aditivní účinek).
	Jiná antihypertenziva	Užívání jiných antihypertenziv může vést k zesílení antihypertenzního účinku.
	Kortikosteroidy, tetraokosaktid	Snížení antihypertenzního účinku (retence soli a vody vyvolaná kortikosteroidy).
perindopril	Antihypertenziva a vazodilatancia	Současné použití s nitroglycerinem a dalšími nitráty nebo jinými vazodilatancii může vést k dalšímu poklesu krevního tlaku.
	Alopurinol, cytostatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid	Současné podávání s inhibitory ACE může vést ke zvýšení rizika leukopenie.
	Anestetika	Inhibitory ACE mohou zesílit hypotenzivní působení některých anestetik.
	Diuretika (thiazidová nebo kličková)	Předchozí léčba vysokou dávkou diuretik může vést k depleci objemu a riziku hypotenze při zahájení léčby perindoprilem.
	Sympatomimetika	Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinky inhibitorů ACE.
	Zlato	Nitritoidní reakce (se symptomy jako zčervenání v obličeji, nauzea, zvracení a hypotenze) byly vzácně zaznamenány u pacientů léčených injekcemi zlata (natrium-aurothiomalát) a současně inhibitorem ACE včetně perindoprilu.
indapamid	Metformin	Zvýšené riziko laktátové acidózy po podání metforminu, navozené možnou funkční renální insuficiencí v souvislosti

		s podáváním diuretik, zvláště kličkových diuretik. Nepoužívat metformin, pokud plazmatické hladiny kreatininu překročí 15 mg/l (135 µmol/l) u mužů a 12 mg/l (110 µmol/l) u žen.
	Jodované kontrastní látky	Při dehydrataci způsobené diuretiky existuje zvýšené nebezpečí akutního renálního selhání, zvláště pokud se použijí vysoké dávky jodovaných kontrastních látek. Před podáním jodované látky je nutná rehydratace.
	Vápník (soli vápníku)	Riziko zvýšených hladin vápníku následkem snížené eliminace vápníku močí.
	Cyklosporin	Riziko zvýšených hladin kreatininu beze změny hladin cyklosporinu v oběhu, i v nepřítomnosti deplece solí a vody.
amlodipin	Atorvastatin, digoxin nebo warfarin	Ve studiích klinických interakcí amlodipin neovlivňoval farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, warfarinu nebo cyklosporinu.
	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 jiných populací vyjma pacientů po renální transplantaci, u nichž byla pozorována variabilní zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (v průměru 0 % – 40 %). Je třeba uvážit sledování hladin cyklosporinu u pacientů po renální transplantaci léčených amlodipinem a podle potřeby snížit dávku cyklosporinu.
	Simvastatin	Společné podání mnohonásobných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % nárůstu v expozici simvastatinu ve srovnání se simvastatinem podávaným samostatně. Omezte dávku simvastatinu na 20 mg denně u pacientů užívajících amlodipin.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Vzhledem k účinkům jednotlivých složek tohoto kombinovaného léčivého přípravku na těhotenství a kojení, přípravek Proximic není doporučován během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Proximic je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství. Přípravek Proximic se nedoporučuje během kojení. Při rozhodování, zda pokračovat v kojení nebo pokračovat v léčbě přípravkem Proximic, je třeba vzít v úvahu přínos terapie pro matku.

Těhotenství

Perindopril:

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

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání inhibitorů ACE během prvního trimestru těhotenství nejsou konzistentní, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pokud není další léčba inhibitorem ACE pro pacientku nezbytná, měly by být pacientky plánující těhotenství převedeny na

jinou antihypertenzní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání inhibitorů ACE a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.

Je-li inhibitor ACE podáván během druhého a třetího trimestru těhotenství, působí 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, mají být důkladně sledovány pro možnou hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Indapamid:

Údaje o podávání indapamidu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Dlouhodobé vystavení lidského plodu působení thiazidů během třetího trimestru těhotenství může snížit objem plazmy a uteroplacentární krevní perfuzi u matky, což může vyvolat fetoplacentární ischemii a retardaci růstu. Dále byly zaznamenány vzácné případy hypoglykemie a trombocytopenie u novorozenců po vystavení působení thiazidů krátce před termínem porodu.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Amlodipin:

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena.

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

Kojení

Přípravek Proximic se nedoporučuje v období kojení.

Perindopril:

Protože nejsou dostupné informace ohledně užívání perindoprilu v období kojení, není perindopril doporučován a je preferována alternativní léčba s lépe doloženým bezpečnostním profilem během kojení, zejména co se týče kojení novorozenců a nedonošených dětí.

Indapamid:

Informace o vylučování indapamidu/metabolitů do lidského mateřského mléka jsou nedostatečné. Může nastat hypersenzitivita na léky odvozená od sulfonamidu a hypokalemie. Riziko pro kojené novorozence /děti nelze vyloučit.

Indapamid je blízce příbuzný s thiazidovými diuretiky, která byla spojována během kojení se snížením nebo dokonce s potlačením kojení.

Amlodipin:

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.

Fertilita

Společný pro perindopril a indapamid:

Perindopril a indapamid nemají vliv na reprodukční schopnost nebo fertilitu u samců a samic potkanů (viz bod 5.3). Žádné účinky na lidskou fertilitu se neočekávají.

Amlodipin:

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly zaznamenány reverzibilní biochemické změny na hlavové části spermatozoií. Klinické údaje jsou nedostatečné k určení potenciálního vlivu amlodipinu na fertilitu. V jedné studii na potkanech byly zjištěny nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky fixní kombinace perindopril/indapamid/amlodipin na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Perindopril a indapamid nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, ale u některých pacientů se mohou objevit individuální reakce související s nízkým krevním tlakem.

Amlodipin může mít zanedbatelný nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud pacienti užívající amlodipin trpí závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nauzeou, může být narušena jejich schopnost reagovat.

V takovém případě může být narušena schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nutná je opatrnost zejména na počátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled bezpečnostního profilu

Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky perindoprilu, indapamidu a amlodipinu podávaných samostatně jsou: hypokalemie, závrať, bolest hlavy, parestezie, somnolence, dysgeuzie, zhoršení zraku, diplopie, tinitus, vertigo, palpitace, zrudnutí, hypotenze (a účinky související s hypotenzí), kašel, dyspnoe, gastrointestinální poruchy (bolest břicha, zácpa, průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení, změny ve vyprazdňování střeva), pruritus, vyrážka, makulopapulární vyrážka, svalové křeče, edémy kotníků, astenie, edém a únava.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Během léčby perindoprilem, indapamidem nebo amlodipinem byly pozorovány následující nežádoucí účinky uváděné podle následujících kategorií četnosti: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence		
		Perindopril	Indapamid	Amlodipin
Infekce a infestace	Rinitida	Velmi vzácné	-	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Eozinofilie	Méně časté*	-	-
	Agranulocytóza (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné	-
	Aplastická anemie	-	Velmi vzácné	-
	Pancytopenie	Velmi vzácné	-	-
	Leukopenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Neutropenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-	-
	Hemolytická anemie	Velmi vzácné	Velmi vzácné	-
Poruchy imunitního systému	Trombocytopenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Hypersenzitivita	-	Méně časté	Velmi vzácné
Endokrinní poruchy	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	Vzácné	-	-
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie (viz bod 4.4)	-	Časté	-
	Hypoglykemie (viz body 4.4 a 4.5)	Méně časté*	-	-
	Hyperkalemie vratná po přerušení léčby (viz bod 4.4)	Méně časté*	-	-
	Hyponatremie (viz bod 4.4)	Méně časté*	Méně časté	-
	Hypochloremie	-	Vzácné	-

	Hypomagnezemie	-	Vzácné	-
	Hyperglykemie	-	-	Velmi vzácné
	Hyperkalcemie	-	Velmi vzácné	-
Psychiatrické poruchy	Insomnie	-	-	Méně časté
	Změny nálad (včetně úzkosti)	Méně časté	-	Méně časté
	Deprese	Méně časté*	-	Méně časté
	Poruchy spánku	Méně časté	-	-
	Stav zmatenosti	Velmi vzácné	-	Vzácné
Poruchy nervového systému	Závratě	Časté	-	Časté
	Bolest hlavy	Časté	Vzácné	Časté
	Parestezie	Časté	Vzácné	Méně časté
	Somnolence	Méně časté*	-	Časté
	Hypoestezie	-	-	Méně časté
	Dysgeuzie	Časté	-	Méně časté
	Třes	-	-	Méně časté
	Synkopa	Méně časté*	Není známo	Méně časté
	Hypertonie	-	-	Velmi vzácné
	Periferní neuropatie	-	-	Velmi vzácné
	Extrapyramidové poruchy (extrapyramidový syndrom)	-	-	Není známo
	Cévní mozková příhoda, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-	-
	Možný rozvoj hepatální encefalopatie v případě jaterní insuficience (viz body 4.3 a 4.4)	-	Není známo	-
Poruchy oka	Zhoršení zraku	Časté	Není známo	Časté
	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem	-	Není známo	-
	Choroidální efuze	-	Není známo	-
	Diplopie	-	-	Časté
	Myopie	-	Není známo	-
	Rozmazané vidění	-	Není známo	-
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	Časté	-	Méně časté
	Vertigo	Časté	Vzácné	-
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté*	-	Časté
	Tachykardie	Méně časté*	-	-
	Angina pectoris (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-	-
	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní)	Velmi vzácné	Velmi vzácné	Méně časté
	Infarkt myokardu, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-	Velmi vzácné
	Torsades de pointes (potenciálně fatální) (viz body 4.4 a 4.5)	-	Není známo	-

Cévní poruchy	Zčervenání	Vzácné*	-	Časté
	Hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí) (viz bod 4.4)	Časté	Velmi vzácné	Méně časté
	Vaskulitida	Méně časté*	-	Velmi vzácné
	Raynaudův fenomén	Není známo	-	-
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel (viz bod 4.4)	Časté	-	Méně časté
	Dušnost	Časté	-	Časté
	Bronchospasmus	Méně časté	-	-
	Eozinofilní pneumonie	Velmi vzácné	-	-
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha	Časté	-	Časté
	Zácpa	Časté	Vzácné	Časté
	Průjem	Časté	-	Časté
	Dyspepsie	Časté	-	Časté
	Nauzea	Časté	Vzácné	Časté
	Zvracení	Časté	Méně časté	Méně časté
	Sucho v ústech	Méně časté	Vzácné	Méně časté
	Změny ve vyprazdňování střeva	-	-	Časté
	Gingivální hyperplazie	-	-	Velmi vzácné
	Pankreatitida	Velmi vzácné	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Gastritida	-	-	Velmi vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Není známo	Velmi vzácné
	Žloutenka	-	-	Velmi vzácné
	Abnormální hepatální funkce	-	Velmi vzácné	-
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Pruritus	Časté	-	Méně časté
	Vyrážka	Časté	-	Méně časté
	Makulopapulární vyrážka	-	Časté	-
	Kopřivka (viz bod 4.4)	Méně časté	Velmi vzácné	Méně časté
	Angioedém (viz bod 4.4)	Méně časté	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Alopecie	-	-	Méně časté
	Purpura	-	Méně časté	Méně časté
	Změna zbarvení kůže	-	-	Méně časté
	Hyperhidróza	Méně časté	-	Méně časté
	Exantém	-	-	Méně časté
	Fotosenzitivní reakce	Méně časté*	Není známo (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
	Zhoršení psoriázy	Vzácné	-	-
	Pemfigoid	Méně časté*	-	-
	Erythema multiforme	Velmi vzácné	-	Velmi vzácné
	Stevensův-Johnsonův syndrom	-	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Exfoliativní dermatitida	-	-	Velmi vzácné
Toxická epidermální nekrolýza	-	Velmi vzácné	Není známo	
Quinckeho edém	-	-	Velmi vzácné	

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové křeče	Časté	Není známo	Časté
	Otok kotníků	-	-	Časté
	Artralgie	Méně časté*	-	Méně časté
	Svalová slabost	-	Není známo	-
	Myalgie	Méně časté*	Není známo	Méně časté
	Rhabdomyolýza	-	Není známo	-
	Bolest v zádech	-	-	Méně časté
	Možnost zhoršení stávajícího systémového lupus erythematodes	-	Není známo	-
Poruchy ledvin a močových cest	Poruchy močení	-	-	Méně časté
	Nokturie	-	-	Méně časté
	Polakisurie	-	-	Méně časté
	Anurie/oligurie	Vzácné*	-	-
	Akutní renální selhání	Vzácné	-	-
	Renální selhání	Méně časté	Velmi vzácné	-
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektivní dysfunkce	Méně časté	Méně časté	Méně časté
	Gynekomastie	-	-	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Časté	-	Časté
	Únava	-	Vzácné	Časté
	Edém	-	-	Very Časté
	Bolest na hrudi	Méně časté*	-	Méně časté
	Bolest	-	-	Méně časté
	Nevolnost	Méně časté*	-	Méně časté
	Periferní edém	Méně časté*	-	-
	Horečka	Méně časté*	-	-
Vyšetření	Zvýšená tělesná hmotnost	-	-	Méně časté
	Snížená tělesná hmotnost	-	-	Méně časté
	Zvýšení sérové hladiny urey	Méně časté*	-	-
	Zvýšení sérové hladiny kreatininu	Méně časté*	-	-
	Zvýšení sérové hladiny bilirubinu	Vzácné	-	-
	Zvýšení hladiny jaterních enzymů	Vzácné	Není známo	Velmi vzácné
	Snížení hemoglobinu a hematokritu (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	-	-
	EKG: prodloužený interval QT (viz body 4.4 a 4.5)	-	Není známo	-
	Zvýšená hladina glukózy v krvi	-	Není známo	-
	Zvýšená hladina kyseliny močové v krvi	-	Není známo	-
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Pád	Méně časté*	-	-

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

Popis vybraných nežádoucích účinků:

Během fáze II a III studií porovnávajících 1,5 mg a 2,5 mg indapamidu ukázala analýza hladiny draslíku, že účinek indapamidu je závislý na dávce:

- Indapamid 1,5mg: plasmatická hladina draslíku <3,4 mmol/l u 10 % pacientů a < 3,2 mmol/l u 4 % pacientů po 4 až 6 týdnech léčby. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku 0,23 mmol/l.

- Indapamid 2,5 mg: plasmatická hladina draslíku <3,4 mmol/l u 25 % pacientů a < 3,2 mmol/l u 10 % pacientů po 4 až 6 týdnech léčby. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku 0,41 mmol/l.

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 fixní kombinací perindopril/indapamid/amlodipin u lidí nejsou k dispozici.

U kombinace perindopril/indapamid:

Symptomy

V případě předávkování dojde nejpravděpodobněji k hypotenzi, která může být provázena nauzeou, zvracením, křečemi, ospalostí, zmateností, oligurií, která může progredovat až k anurii (následkem hypovolemie). Mohou se vyskytnout poruchy solí (nízké hladiny sodíku a nízké hladiny draslíku) a vody.

Léčba

K počátečním opatřením patří rychlé vyloučení požití látky (látek) výplachem žaludku a/nebo podáním živočišného uhlí s následnou obnovou rovnováhy vody a elektrolytů ve specializovaném zdravotnickém zařízení až do návratu k normálnímu stavu.

Pokud nastane výrazná hypotenze, je třeba umístit pacienta do polohy vleže na zádech, s hlavou níže. Podle potřeby se intravenózně podá fyziologický roztok nebo se doplní objem jiným způsobem. Perindoprilát, aktivní forma perindoprilu, je dialyzovatelný (viz bod 5.2).

U amlodipinu:

Zkušenosti s úmyslným předávkováním u lidí jsou omezené.

Symptomy

Dostupné údaje ukazují, že silné předávkování může způsobit rozsáhlou periferní vazodilataci a pravděpodobně reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně déle trvající systémová hypotenze vedoucí až k šoku s fatálním koncem.

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

Léčba

Klinicky významná hypotenze v důsledku předávkování amlodipinem vyžaduje aktivní podporu kardiovaskulárních funkcí včetně častého sledování srdeční a respirační funkce, zvednutí končetin a zvýšené pozornosti cirkulujícímu objemu tekutin a objemu vyloučené moči.

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

V některých případech může být prospěšné provést výplach žaludku. Bylo prokázáno, že podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům během až 2 hodin po požití 10 mg amlodipinu snižuje absorpci amlodipinu. Vzhledem k tomu, že amlodipin se ve značné míře váže na bílkoviny v plazmě, dialýza pravděpodobně nemá při předávkování význam.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující renin-angiotensinový systém, ACE inhibitory, jiné kombinace. ATC kód: C09BX01

Fixní kombinace perindopril/indapamid/amlodipin je kombinací tří antihypertenzních látek s doplňkovým účinkem ke kontrole krevního tlaku u pacientů s hypertenzí. Sůl perindopril-argininu je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu, indapamid je diuretikum typu chlorosulfamoylu a amlodipin je blokátor kalciových kanálů dihydropyridinové skupiny.

Farmakologické vlastnosti fixní kombinace perindopril/indapamid/amlodipin vyplývají z vlastností jeho jednotlivých složek podávaných samostatně. Kromě toho kombinace perindoprilu a indapamidu má aditivní synergistický antihypertenzní účinek obou složek.

Mechanismus účinku

Perindopril:

Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (inhibitor ACE), který konvertuje angiotenzin I na vazokonstriktor angiotenzin II; konvertující enzym současně stimuluje sekreci aldosteronu kůrou nadledvin, a stimuluje degradaci bradykininu, vazodilatátoru, na inaktivní heptapeptidy.

Z toho vyplývá:

- snížení sekrece aldosteronu,
- zvýšení plazmatické aktivity reninu, přičemž aldosteron již neuplatňuje svou negativní zpětnou vazbu,
- pokles celkové periferní rezistence s preferenčním účinkem na cévní řečiště ve svalech a ledvinách, aniž by tento pokles byl doprovázen při dlouhodobé léčbě retencí soli a vody nebo reflexní tachykardií

Antihypertenzní účinek perindoprilu se projevuje rovněž u osob s nízkou nebo normální plazmatickou koncentrací reninu.

Perindopril účinkuje prostřednictvím svého aktivního metabolitu, perindoprilátu. Ostatní metabolity jsou inaktivní.

Perindopril snižuje srdeční práci:

- vazodilatačním účinkem na žíly, který je pravděpodobně způsoben změnami v metabolismu prostaglandinů: snížení preloadu,
- snížením celkové periferní rezistence: snížení afterloadu

Studie provedené u pacientů se srdeční insuficiencí prokázaly:

- pokles plního tlaku v levé i pravé komoře,
- snížení celkové periferní vaskulární rezistence,
- zvýšení srdečního výdeje a zlepšení srdečního indexu,
- zvýšení regionálního průtoku krve svaly

Bylo prokázáno též významné zlepšení zátěžových testů.

Indapamid:

Indapamid je derivát sulfonamidů s indolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidovým diuretikům, který působí inhibicí zpětné absorpce sodíku v kortikálním dilučním segmentu. Zvyšuje vylučování sodíku a chloridů močí a v menší míře i vylučování draslíku a hořčíku, čímž zvyšuje objem moči a má antihypertenzní účinek.

Amlodipin:

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

Farmakodynamické účinky

Perindopril/indapamid:

hypertoniků jakéhokoli věku vykazuje kombinace perindopril/indapamid na dávce závislý antihypertenzní účinek na diastolický a systolický arteriální tlak v poloze vleže i vstoje. V klinických studiích vedlo současné podávání perindoprilu a indapamidu ve srovnání s jednotlivě podanými látkami k antihypertenznímu účinku synergistické povahy.

Perindopril:

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

Maximálního antihypertenzního účinku je dosaženo za 4 - 6 hodin po podání jedné dávky a přetrvává nejméně 24 hodin.

Po 24 hodinách stále přetrvává vysoký stupeň reziduálního blokujícího účinku na angiotenzin-konvertující enzym, přibližně 80 %.

U pacientů, kteří odpovídají na léčbu, je normalizace krevního tlaku dosaženo během jednoho měsíce a přetrvává bez výskytu tachyfylaxe.

Vysazení léčby neprovází rebound fenomén.

Perindopril má vazodilatační vlastnosti a obnovuje elasticitu hlavního arteriálního řečiště, koriguje histomorfologické změny v rezistentních arteriích a vyvolává snížení hypertrofie levé komory.

V případě potřeby přidání thiazidového diuretika dochází k synergistickému aditivnímu účinku. Kombinace inhibítorm angiotenzin-konvertujícího enzymu a thiazidového diuretika snižuje riziko hypokalemie vyvolané samotným diuretikem.

Indapamid:

V monoterapii má indapamid antihypertenzní účinek trvajícím po dobu 24 hodin. Tento účinek se objevuje v dávkách, kdy jsou diuretické vlastnosti již minimální.

Antihypertenzní účinek souvisí se zlepšením arteriální compliance a se snížením celkové a arteriální periferní vaskulární rezistence.

Indapamid redukuje hypertrofii levé komory.

U thiazidových a podobných diuretik se terapeutický účinek nad určitou dávkou již dále nezvyšuje, dosáhne rovnovážného stavu, zatímco nežádoucí účinky se dále zhoršují. Je-li léčba neúčinná, dávka by neměla být zvyšována.

U hypertoniků bylo při krátkodobém, středně - a dlouhodobém pozorování zjištěno, že indapamid:

- neovlivňuje metabolismus lipidů: triglyceridy, LDL- a HDL-cholesterol,
- neovlivňuje glycidový metabolismus, a to dokonce ani u diabetiků s hypertenzí

Amlodipin:

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 roli hrají následující dva 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).

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.

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Vliv fixní kombinace perindopril/indapamid/amlodipin na morbiditu a mortalitu nebyl studován.

Perindopril/indapamid:

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě slepá, kontrolovaná studie PICXEL hodnotila echokardiograficky účinnost kombinace perindoprilu/indapamidu na hypertrofii levé komory versus enalapril v monoterapii.

Ve studii PICXEL byli pacienti s hypertrofií levé komory (definovanou jako index masy levé komory (LVMI) > 120 g/m² u mužů a > 100 g/m² u žen) randomizováni buď na perindopril-erbumin 2 mg (odpovídající 2,5 mg perindopril-arginine)/indapamid 0,625 mg nebo na enalapril 10 mg jednou denně po dobu jednoho roku léčby. Dávka byla upravena podle kontroly krevního tlaku až na perindopril-erbumin 8 mg (odpovídající 10 mg perindopril-arginin) a indapamid 2,5 mg nebo enalapril 40 mg jednou denně. Pouze 34 % pacientů zůstalo léčeno perindoprilem 2 mg/indapamidem 0,625 mg (versus 20 % enalaprilem 10 mg).

Na konci léčby se index masy levé komory snížil významněji u skupiny užívající perindopril / indapamid (-10,1 g/m²), než u skupiny užívající enalapril (-1,1 g/m²) u všech randomizovaných pacientů. Rozdíl mezi skupinami ve změně LVMI byl -8,3 (95 % CI (-11,5; - 5,0), p < 0,0001). Lepší účinek na LVMI byl dosažen u vyšších dávek perindoprilu/indapamidu v porovnání se schválenými dávkami perindoprilu/indapamidu 2,5mg/0,625mg a perindoprilu/indapamidu 5mg/1,25mg.

Co se týče krevního tlaku, odhadnutý průměr rozdílů mezi skupinami u randomizované populace byl -5,8 mmHg (95 % CI (-7,9; -3,7), p < 0,0001) pro systolický krevní tlak a -2,3 mmHg (95% CI (-3,6; -0,9), p = 0,0004) pro diastolický krevní tlak, ve prospěch skupiny užívající perindopril/indapamid.

Studie ADVANCE byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, 2x2 faktorová studie s cílem určit přínos snížení krevního tlaku fixní kombinací perindopril/indapamid versus placebo při současné standardní terapii (dvojitě slepé srovnání) a léčbě gliklazidem MR založené na strategii intenzivní kontroly glukózy (HbA1c cílová hodnota 6,5 % nebo nižší) versus standardní kontrola glukózy (PROBE (Prospektivní randomizovaná otevřená studie se slepým vyhodnocením)) na makrovaskulární a mikrovaskulární příhody u pacientů s diabetem 2. typu.

Primární hodnotící parametr byl složen z významných makrovaskulárních (kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda) a mikrovaskulárních (nově nebo zhoršující se nefropatie a onemocnění očí) příhod. Celkově bylo zahrnuto do studie 11 140 pacientů s diabetem 2. typu (průměrné hodnoty: věk 66 let, BMI 28 kg/m², trvání diabetu 8 let, HbA1c 7,5 % a STK/DTK 145/81 mmHg). Mezi nimi bylo 83 % hypertenzních pacientů, 32 % a 10 % mělo v anamnéze makro- nebo mikrovaskulárního onemocnění a 27 % mělo mikroalbuminurii. Současná terapie zahrnovala léky na snížení krevního tlaku (75 %), hypolipidemika (35 %, hlavně statiny 28 %), aspirin nebo další antiagregační léky (47 %).

Po 6 týdnech zaváděcí fáze na otevřené kombinaci perindopril/indapamid a běžné léčbě na snižování glukózy byli pacienti randomizováni na placebo (n=5571) nebo na kombinaci perindopril/indapamid (n=5569).

Po průměrné délce sledování 4,3 roku došlo u skupiny léčené perindopril/indapamidem k významnému snížení relativního rizika v primárním cílovém parametru o 9 % (95% CI (0,828;0,996), p=0,041). Tento přínos byl dán významným snížením relativního rizika celkové

mortality o 14 % (95 % CI (0,75;0,98), $p=0,025$), kardiovaskulárního úmrtí o 18 % (95 % CI (0,68;0,98), $p=0,027$) a celkových renálních příhod o 21 % (95% CI (0,74;0,86), $p<0,001$) u skupiny léčené perindopril/indapamid ve srovnání s placebem.

V podskupině hypertenzních pacientů bylo snížení relativního rizika kombinovaných hlavních makrovaskulárních a mikrovaskulárních příhod o 9 % u skupiny léčené perindopril/indapamid ve srovnání s placebem (95 % CI (0,82;1,00), $p=0,052$).

Zde došlo také k signifikantnímu snížení relativního rizika celkové mortality o 16 % (95 % CI (0,73;0,97), $p=0,019$), kardiovaskulárního úmrtí o 20 % (95 % CI (0,66;0,97), $p=0,023$) a celkových renálních příhod o 20 % (95 % CI (0,73;0,87), $p<0,001$) u skupiny léčené perindopril/indapamid ve srovnání s placebem.

Přínosy snížení TK byly nezávislé na přínosech sledovaných na strategii intenzivní kontroly glukózy.

Amlodipin:

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 33 357 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 cílovém 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], $p=0,20$).

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

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

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s 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 inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a

zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Pediatrická populace

Údaje o použití fixní kombinace perindopril/indapamid/amlodipin u dětí nejsou k dispozici. Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií referenčním léčivým přípravkem obsahujícím perindopril/indapamid/amlodipin u všech podskupin pediatrické populace s hypertenzí (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Fixní kombinace perindopril/indapamid/amlodipin:

Současné podávání perindoprilu/indapamidu a amlodipinu neovlivňuje jejich farmakokinetické vlastnosti ve srovnání s jejich odděleným podáváním.

Perindopril:

Absorpce a biologická dostupnost

Po perorálním podání je perindopril rychle absorbován a maximální koncentrace dosahuje za 1 hodinu (perindopril je proléčivo a perindoprilát je aktivní metabolit). Plazmatický poločas perindoprilu je 1 hodina. Konzumace jídla snižuje konverzi na perindoprilát, a tím i biologickou dostupnost; perindopril ve formě argininové soli by měl být podáván perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem.

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

Perindoprilát se vylučuje močí a konečný poločas volné frakce je přibližně 17 hodin, následkem čehož je dosažení rovnovážného stavu během 4 dnů.

Linearita/nelinearita

Byl prokázán lineární vztah mezi dávkou perindoprilu a vystavení plazmě.

Zvláštní populace

- *Starší pacienti:* Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších lidí a také u pacientů se srdečním nebo renálním selháním.
- *Porucha funkce ledvin:* Úprava dávkování u renální insuficience je žádoucí v závislosti na stupni poškození (podle clearance kreatininu).
- *V případě dialýzy:* Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min.
- *U pacientů s cirhózou:* U pacientů s cirhózou je kinetika perindoprilu změněna: 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).

Indapamid:

Absorpce

Indapamid je rychle a zcela absorbován z trávicího traktu. Maximální plazmatické koncentrace je u lidí dosaženo přibližně za 1 hodinu po perorálním podání.

Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je 79 %.

Metabolismus a eliminace

Poločas eliminace je 14 až 24 hodin (průměr 18 hodin). Opakované podávání nevede ke kumulaci. Vylučování probíhá zejména močí (70 % podané dávky) a stolicí (22 %) ve formě inaktivních metabolitů.

Zvláštní populace

Farmakokinetika se u pacientů s renální insuficiencí nemění.

Amlodipin:

Absorpce a biologická dostupnost

Po perorální aplikaci terapeutické dávky je amlodipin dobře absorbován, maximálních plazmatických koncentrací dosahuje za 6 – 12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 64-80 %.

Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna současným příjmem potravy.

Distribuce

Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. In vitro studie ukázaly, že vazba amlodipinu na bílkoviny krevní plazmy je přibližně 97,5 %.

Metabolismus

Amlodipin je rozsáhle metabolizován v játrech na neúčinné metabolity, přičemž 10 % amlodipinu se vyloučí močí v nezměněné formě a 60 % ve formě metabolitů.

Eliminace

Terminální plazmatický poločas eliminace je asi 35 až 50 hodin, což umožňuje podávání jednou denně.

Zvláštní populace

- Použití u starších pacientů: 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.
- Použití u pacientů s poruchou funkce jater: Existují jen velmi omezené klinické údaje o podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater. Pacienti s jaterní insuficiencí mají sníženou clearance amlodipinu, což vede 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. K poškození fertility nedošlo u samců ani u samic potkanů.

V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyla pozorována karcinogenita.

Indapamid:

Nejvyšší dávky podávané perorálně různým zvířecím druhům (40 až 8000 násobky terapeutické dávky) ukázaly zhoršení diuretických vlastností indapamidu. Hlavní příznaky otravy během studií akutní toxicity s indapamidem podávaným intravenózně nebo intraperitoneálně souvisely s farmakologickým účinkem indapamidu, např. bradyponie a periferní vazodilatace.

Indapamid byl kontrolován ohledně mutagenních a karcinogenních vlastností s negativním výsledkem. Studie reprodukční toxicity neprokázaly žádný embryotoxický nebo teratogenní účinek u potkanů, myši a králíků.

K poškození fertility nedošlo u samců ani u samic potkanů.

Perindopril/indapamid:

Perindopril a indapamid v kombinaci má mírně vyšší toxicitu než jeho jednotlivé složky. Renální toxicita se u potkanů nezdá být zvýšená. Kombinace však vyvolává gastrointestinální toxicitu u psů a toxický účinek pro matku se zdá být u potkanů zvýšený (ve srovnání se samotným perindoprilem). Tyto nežádoucí účinky se však projevují až při dávkách mnohonásobně vyšších, než jsou používané terapeutické dávky.

Preklinické studie prováděné odděleně s perindoprilem a indapamidem neprokázaly genotoxický, kancerogenní nebo teratogenní potenciál.

Amlodipin:

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly opoždění data porodu, prodloužení porodu a snížené přežívání mláďat při dávce asi 50x vyšší, než je maximální doporučená dávka u lidí vztažená na mg/kg.

Nedošlo k ovlivnění fertility u potkanů léčených amlodipinem (samci 64 dnů a samice 14 dnů před pářením) v dávkách až 10 mg/kg/den (8násobek* maximální doporučené dávky u člověka 10 mg vztažené na mg/m²). V další studii na potkanech, kde byli samci potkanů léčeni amlodipin-besilátem po dobu 30 dnů v dávce srovnatelné s lidskou dávkou ve vztahu na mg/kg, bylo zjištěno snížení plazmatické hladiny folikuly-stimulujícího hormonu a testosteronu, stejně tak i snížení hustoty spermatu a počtu zralých spermatid a Sertoliho buněk.

Potkani a myši léčené amlodipinem ve stravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby poskytly denní hladiny ve výši 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den neukázaly známky karcinogenity. Nejvyšší dávka (u myši podobná a u potkanů dvojnásobná* proti doporučené maximální klinické dávce 10 mg vztažené na mg/m²) se blížila maximální tolerované dávce u myši, ale ne u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné účinky na geny nebo hladiny chromozomů související s léčbou.

*na základě tělesné hmotnosti pacienta 50 kg.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza

Uhličitan vápenatý

Předbobtnalý škrob

Sodná sůl kroskarmelosy

Magnesium-stearát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

PROXIMIC 5 mg/1,25 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg

Potahová vrstva:

Roubovaný kopolymer makrogolu a polyvinylalkoholu

Mastek

Oxid titaničitý (E 171)

Glycerol-monooctanodekanoát typ I

Polyvinylalkohol

PROXIMIC 5 mg/1,25 mg/10 mg a 10 mg/2,5 mg/5 mg

Potahová vrstva:

Roubovaný kopolymer makroglu a polyvinylalkoholu

Mastek

Oxid titaničitý (E 171)

Glycerol-monooctanodekanoát typ I

Polyvinylalkohol

Oxid železitý žlutý (E 172)

Oxid železitý černý (E 172)

Oxid železitý červený (E 172)

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 balení aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistry s vysoušečem obsahující 10, 30 a 90 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

PROXIMIC 5 mg/1,25 mg/5 mg potahované tablety: 58/077/22-C

PROXIMIC 5 mg/1,25 mg/10 mg potahované tablety: 58/078/22-C

PROXIMIC 10 mg/2,5 mg/5 mg potahované tablety: 58/079/22-C

PROXIMIC 10 mg/2,5 mg/10 mg potahované tablety: 58/080/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17. 10. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 10. 2024