

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex 5 mg/5 mg tablety
Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex 10 mg/5 mg tablety
Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex 10 mg/10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 5 mg perindopril-argininu a 5 mg amlodipinu (jako 6,94 mg amlodipin-besilátu).

Jedna tableta obsahuje 10 mg perindopril-argininu a 5 mg amlodipinu (jako 6,94 mg amlodipin-besilátu).

Jedna tableta obsahuje 10 mg perindopril-argininu a 10 mg amlodipinu (jako 13,87 mg amlodipin-besilátu).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex 5 mg/5 mg obsahuje 58,0 mg laktózy.

Jedna tableta Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex 10 mg/5 mg obsahuje 122,7 mg laktózy.

Jedna tableta Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex 10 mg/10 mg obsahuje 116,1 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Tableta bílé až světle krémové barvy, kulatá, o nominálním průměru 7 mm, bikonvexní.

Tableta bílé až světle krémové barvy, kulatá, o nominálním průměru 9 mm, bikonvexní, s půlicí rýhou na jedné straně.

Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

Tableta bílé až světle krémové barvy, podlouhlá, 12,0 mm x 5,4 mm, bikonvexní, s půlicí rýhou na jedné straně.

Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex je indikován jako substituční léčba esenciální hypertenze a/nebo stabilní ischemické choroby srdeční u pacientů, kteří jsou již kontrolováni perindoprilem a amlodipinem podávanými současně ve stejné dávce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Perorální použití.

Jedna tableta jednou denně, nejlépe ráno před jídlem.

Fixní kombinace dávek není vhodná pro úvodní léčbu.

Pokud je nutná změna dávkování, lze upravit dávku přípravku Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex nebo zvážit individuální titraci volnou kombinací.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin a starší osoby (viz body 4.4 a 5.2)

Eliminace perindoprilátu je snížena u starších osob a u pacientů se selháním ledvin. Obvyklé lékařské sledování proto zahrnuje časté monitorování hodnot kreatininu a draslíku.

Přípravek Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex lze podávat pacientům s $Cl_{cr} \geq 60$ mL/min, není vhodný pro pacienty s $Cl_{cr} < 60$ mL/min. U těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami.

Amlodipin užívaný v podobných dávkách u starších i mladších pacientů je stejně dobře snášen.

U starších osob se doporučuje normální dávkovací režim, ale zvyšování dávky by mělo probíhat opatrně. Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nejsou v korelaci se závažností poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

Porucha funkce jater (viz body 4.4 a 5.2)

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nebyla stanovena doporučení pro dávkování, proto má být volba dávky opatrná a má se začínat na spodní hranici dávkovacího rozmezí (viz body 4.4 a 5.2). Pro nalezení optimální počáteční dávky a udržovací dávky u pacientů s poruchou funkce jater má proběhnout individuální titrace pomocí volné kombinace amlodipinu a perindoprilu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyla farmakokinetika amlodipinu studována. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je třeba zahájit léčbu amlodipinem na nejnižší dávce a pomalu ji titrovat.

Pediatrická populace

Přípravek Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex nemá být používán u dětí a dospívajících, protože účinnost a snášenlivost kombinace perindoprilu a amlodipinu nebyla v této věkové skupině stanovena.

4.3 Kontraindikace

Související s perindoprilem:

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na jakýkoli jiný inhibitor ACE;
- Anamnéza angioedému spojeného s předchozí léčbou inhibitory ACE;
- Hereditární nebo idiopatický angioedém;
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6);
- Souběžné užívání přípravku Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60$ mL/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1);
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Přípravek Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5);
- Mimosřadná léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod 4.5);
- Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza arterie u jediné fungující ledviny (viz bod 4.4).

Související s amlodipinem:

- Závažná hypotenze;
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na deriváty dihydropyridinů;
- Šok (včetně kardiogenního šoku);
- Obstrukce levokomorového odtoku (např. závažná aortální stenóza);
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.

Související s přípravkem Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex:

Všechny výše uvedené kontraindikace týkající se jednotlivých složek platí i pro fixní kombinaci přípravku Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex.

- Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všechna níže uvedená upozornění týkající se jednotlivých složek se vztahují i na fixní kombinaci přípravku Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex.

Související s perindoprilem

Zvláštní upozornění

Hypersenzitivita/Angioedém

U pacientů léčených inhibitory ACE, včetně perindoprilu, byl vzácně hlášen angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, hlasivkové štěrbiny a/nebo hrtanu (viz bod 4.8).

Může se projevit kdykoli během léčby. V takových případech musí být přípravek Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex okamžitě vysazen a má být zahájeno vhodné monitorování, aby se zajistilo úplné vymizení symptomů.

Pokud byl otok omezen na obličej a rty, tento stav obvykle ustupuje bez léčby, ačkoli antihistaminika jsou přínosná na zmírnění symptomů.

Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Pokud je zasažen jazyk, hlasivková štěrbina nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžitě zahájit akutní léčbu. Ta může zahrnovat podávání epinefrinu a/nebo udržování průchodnosti dýchacích cest pacienta. Pacient by měl být pod přísným lékařským dohledem, dokud nedojde k úplnému a trvalému vymizení příznaků.

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

U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně hlášen intestinální angioedém. Tito pacienti měli bolesti břicha (s nauzeou nebo zvracením nebo bez nich). V některých případech nedošlo k prvotnímu angioedému obličeje a hladiny C-1 esterázy byly normální. Angioedém byl diagnostikován pomocí vyšetřovacích metod zahrnujících CT vyšetření břicha, ultrazvuk nebo při chirurgickém zákroku. Příznaky otoku ustoupily po vysazení inhibitoru ACE. Intestinální angioedém by měl být součástí diferenciální diagnostiky u pacientů, kteří užívají inhibitory ACE a mají bolesti břicha (viz bod 4.8).

Souběžné užívání perindoprilu a sakubitriľu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz bod 4.3). Léčba sakubitriľem/valsartanem se nesmí zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je sakubitriľ/valsarten vysazen, nesmí být perindopril nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitriľu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5). Souběžné užívání inhibitorů ACE s inhibitory NEP (racekadotriľem), 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 ní) (viz bod 4.5).

U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotriľu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptinů (např. linagliptin, saxagliptin,

sitagliptin, vildagliptin).

Anafylaktoidní reakce při aferéze lipoproteinů o nízké hustotě (LDL)

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

Anafylaktoidní reakce v průběhu desenzibilizace

U pacientů, kteří dostávali inhibitory ACE během desenzibilizační léčby (např. jedem blanokřídlých), se vyskytly anafylaktoidní reakce. U stejných pacientů se těmto reakcím podařilo vyhnout, když byly inhibitory ACE dočasně vysazeny, ale při neúmyslném opětovném podání se znovu objevily.

Neutropenie/Agranulocytóza/Trombocytopenie/Anémie

Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly hlášeny u pacientů užívajících inhibitory ACE. U pacientů s normální funkcí ledvin a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. Perindopril má být používán se zvýšenou 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 mají být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečka).

Renovaskulární hypertenze

Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jediné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání (viz bod 4.3). Přispívajícím faktorem může být léčba diuretiky. Snížení renálních funkcí se může objevit pouze s malými změnami sérového kreatininu i u pacientů s jednostrannou stenózou renální arterie.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS).

Existují důkazy, že souběžné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalémie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

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

Primární aldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva působící prostřednictvím inhibice renin-angiotensinového systému. Proto se používání tohoto přípravku nedoporučuje.

Těhotenství

Během těhotenství by inhibitory ACE neměly být nasazeny. Pokud pokračování v léčbě inhibitory ACE není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí inhibitorů ACE musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, měl by být zahájen jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Opatření pro použití

Hypotenze

Inhibitory ACE mohou způsobit pokles krevního tlaku. Symptomatická hypotenze se u nekomplikovaných pacientů s hypertenzí vyskytuje zřídka a je pravděpodobnější u pacientů s deplecí tekutin např. diuretickou léčbou, omezením soli v potravě, dialýzou, průjmem nebo zvracením, nebo u pacientů s těžkou renin-dependentní hypertenzí (viz body 4.5 a 4.8).

U pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze je třeba během léčby přípravkem Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex pečlivě sledovat krevní tlak, funkci ledvin a draslík v séru.

To platí i pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulární, u nichž by nadměrný pokles krevního tlaku mohl vést k infarktu myokardu nebo cerebrovaskulární příhodě.

Jestliže se u pacienta objeví hypotenze, má být uložen do polohy vleže, a pokud je to nutné, má dostat intravenózní infuzi chloridu sodného 9 mg/mL (0,9%). Přechodná hypotenzní reakce není kontraindikací dalšího používání přípravku, který lze obvykle bez obtíží podat, jakmile se krevní tlak po objemové expanzi zvýší.

Stenóza aortální a mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako u jiných inhibitorů ACE by měl být perindopril opatrně podáván pacientům se stenózou mitrální chlopně a obstrukcí ve výtoku z levé komory, jako je aortální stenóza nebo hypertrofická kardiomyopatie.

Porucha funkce ledvin

V případě poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu <60 mL/min) se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami (viz bod 4.2).

U pacientů s poruchou funkce ledvin je rutinní sledování draslíku a kreatininu součástí běžné lékařské praxe (viz bod 4.8).

U některých pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jediné fungující ledviny, kteří byli léčeni inhibitory ACE, dochází ke zvýšení močoviny v krvi a kreatininu v séru. Tyto poruchy jsou po přerušení léčby reverzibilní. To je pravděpodobné zejména u pacientů s renální insuficiencí. Pokud je přítomna i renovaskulární hypertenze, zvyšuje se riziko závažné hypotenze a renální insuficience. U některých pacientů s hypertenzí bez zjevného předchozího onemocnění renálních cév se objevilo zvýšení hladiny močoviny v krvi a kreatininu v séru, obvykle malé a přechodné, zejména pokud byl perindopril podáván současně s diuretikem. Tyto příznaky se častěji vyskytují u pacientů s již existující poruchou funkce ledvin.

Jaterní selhání

Vzácně se při léčbě inhibitory ACE vyskytuje syndrom, který začíná jako cholestatická žloutenka a progreduje do fulminantní nekrózy a (někdy) úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu není znám.

U pacientů léčených inhibitory ACE, u kterých se rozvine žloutenka nebo výrazné zvýšení jaterních enzymů, je nutné inhibitor ACE vysadit a přiměřeně sledovat zdravotní stav (viz bod 4.8).

Rasa

Inhibitory ACE způsobují vyšší procento angioedému u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami.

Stejně jako ostatní inhibitory ACE, může být i perindopril méně účinný u černošů než u pacientů s jinou barvou pleti, pravděpodobně z důvodu vyšší prevalence stavů s nízkou hladinou reninu u populace černošů s hypertenzí.

Kašel

Při používání inhibitorů ACE byl hlášen výskyt kašle. Typicky je tento kašel neproduktivní, přetrvávající a odeznívá po vysazení léčby. Při diferenciální diagnóze kašle je nutné pomýšlet i na kašel vyvolaný inhibitorem ACE.

Operace/anestézie

U pacientů, kteří se podrobují velké operaci, nebo během anestézie látkami s hypotenzním účinkem, může Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex blokovat tvorbu angiotenzinu II dodatkově ke kompenzačnímu uvolňování reninu. Léčba má být vysazena jeden den před zákrokem.

Dojde-li k hypotenzii, která je zřejmě způsobena tímto mechanismem, lze ji korigovat objemovou expanzí.

Hyperkalémie

U některých pacientů léčených inhibitory ACE, včetně perindoprilu, bylo pozorováno zvýšení draslíku v séru. Inhibitory ACE mohou vyvolat hyperkalémii, protože brání uvolňování aldosteronu.

U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. Mezi rizikové faktory rozvoje hyperkalémie patří renální insuficience, zhoršení renálních funkcí, věk (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza a souběžné užívání kalium šetřících diuretik (např. spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid), doplňků draslíku nebo náhražek solí obsahujících draslík; nebo pacienti používající jiné léky spojené se zvýšením draslíku v séru (např. heparin, kotrimoxazol označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol), a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu. Užívání doplňků draslíku, kalium šetřících diuretik nebo náhražek solí obsahujících draslík, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Hyperkalémie může vyvolat závažné a někdy fatální arytmie. U pacientů užívajících inhibitory ACE mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. Pokud je souběžné užívání perindoprilu a jakékoli z výše uvedených látek považováno za nutné, doporučuje se opatrnost a časté monitorování draslíku v séru (viz bod 4.5).

Diabetici

U pacientů s diabetem léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem jsou v prvním měsíci léčby inhibitory ACE nutné častější kontroly glykémie (viz bod 4.5).

Související s amlodipinem

Opatření pro použití

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

Srdeční selhání

Pacienti se srdečním selháním je třeba léčit opatrně.

V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů se závažným srdečním selháním (NYHA třída III a IV) byl hlášen vyšší výskyt plicního edému ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině užívající placebo (viz bod 5.1). Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, musí být podávány opatrně pacientům s městnavým srdečním selháním, z důvodu zvýšeného rizika kardiovaskulárních příhod a mortality.

Porucha funkce jater

Hodnoty plazmatického poločasu amlodipinu a AUC jsou u pacientů s poruchou funkce jater vyšší, dávkovací schéma u těchto pacientů nebylo stanoveno. Podávání amlodipinu proto má být zahájeno na spodní hranici dávkového rozpětí a je třeba opatrnosti jak na začátku léčby, tak při zvyšování dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být nutné pomalé titrování dávky a pečlivé sledování.

Starší osoby

U starších pacientů je třeba dávku zvyšovat opatrně (viz bod 4.2 a 5.2).

Selhání ledvin

Amlodipin může být u těchto pacientů užíván v normálním dávkování. Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nejsou v korelaci se závažností poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

Související s přípravkem Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex

Všechna výše uvedená upozornění týkající se jednotlivých složek mají platit i pro fixní kombinaci přípravku Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex.

Opatření pro použití

Pomocné látky

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, malabsorpcí glukosy a galaktózy nebo úplným nedostatkem laktázy nemají tento přípravek obsahující laktózu užívat.

Interakce

Současné užívání přípravku Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex s lithiem, kalium šetřícími diuretiky nebo doplňky draslíku, nebo dantrolenem není doporučeno (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Související s perindoprilem

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda renin-angiotensin-aldosteronového systému (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalémie 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). Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Léčba perindoprilem nesmí být zahájena dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.4).

Souběžné 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 hyperkalémii

Ačkoli hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálních mezích, u některých pacientů léčených přípravkem Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex se může objevit hyperkalémie. Některé léky nebo terapeutické skupiny mohou zvyšovat výskyt hyperkalémie: 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, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Kombinace těchto léčivých přípravků zvyšuje riziko hyperkalémie. Proto se kombinace přípravku Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex s výše uvedenými léčivými přípravky nedoporučuje. Pokud je indikováno souběžné užívání, mají být používány opatrně a za častého monitorování hladiny draslíku v séru.

Souběžné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3)

Aliskiren

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

Mimotělní léčba

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

Souběžné použití se nedoporučuje (viz bod 4.4)

Aliskiren

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

Souběžná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptoru pro angiotenzin II

Z literatury bylo hlášeno, že u pacientů s prokázaným aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo s diabetem s konečným orgánovým poškozením je souběžná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptorů pro angiotenzin spojována s vyšší frekvencí hypotenze, synkopy, hyperkalémie 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 zvýšení nežádoucích účinků jako je angioneurotický edém (angioedém).

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

Hyperkalémie (potenciálně letální), zvláště ve spojení s poruchou funkce ledvin (aditivní hyperkalemické účinky).

Kombinace perindoprilu s výše uvedenými léky se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je přesto indikováno souběžné užívání, přípravky mají být používány opatrně a za častého monitorování hladiny draslíku v séru. Použití spironolaktonu u srdečního selhání, viz níže.

Lithium

Při souběžném podávání s inhibitory ACE bylo hlášeno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a jeho toxicity (závažné neurotoxicity). Kombinace perindoprilu s lithiem se nedoporučuje. Pokud je taková kombinace nezbytná, je doporučeno pečlivé monitorování hladin lithia (viz bod 4.4).

Souběžné použití, které vyžaduje zvláštní péči

Antidiabetika (inzulíny, perorální hypoglykemika)

Epidemiologické studie naznačily, že současné podávání inhibitorů ACE a antidiabetik (inzuliny, perorální antidiabetika) může vyvolat zvýšení účinku na snížení hladin glukózy v krvi s rizikem hypoglykémie. 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 soli, může dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku po zahájení léčby inhibitory ACE. Pravděpodobnost hypotenzních účinků může být snížena vysazením diuretika, zvýšením objemu nebo užitím soli před zahájením léčby nízkými a postupně vzrůstajícími dávkami perindoprilu.

U arteriální hypertenze, kdy předcházející diuretická léčba mohla způsobit poruchu elektrolytové rovnováhy, musí být buď léčba diuretikem přerušena před zahájením léčby inhibitory ACE, v takovém případě může být léčba kalium nešetřícím diuretikem opět zahájena, nebo musí být léčba inhibitory ACE zahájena nízkými dávkami a postupně zvyšována.

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

Kalium šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton)

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

Při léčbě srdečního selhání třídy II-IV (NYHA) s ejekční frakcí <40 %, a s předchozí léčbou inhibitory

ACE a kličkovými diuretiky, riziko hyperkalémie, potenciálně letální, zvláště v případě nedodržování preskripčních doporučení pro tuto kombinaci.

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

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

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAID) včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den

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

Souběžné použití vyžadující péči

Sympatomimetika

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinek inhibitorů ACE.

Zlato

Nitritoidní reakce (příznaky zahrnují zarudnutí v obličejí, nauzea, zvracení a hypotenzi) byly hlášeny vzácně u pacientů léčených injekčním zlatem (aurothiomalát sodný) a současně inhibitory ACE, včetně perindoprilu.

Související s amlodipinem

Souběžné užívání není doporučeno

Dantrolen (infuze): U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalémií. Z důvodu možného rizika hyperkalémie je nutné se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertermie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu, jako je amlodipin.

Souběžné použití, které vyžaduje zvláštní péči

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 podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycinu, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.

U pacientů užívajících klarithromycin současně s amlodipinem existuje zvýšené riziko hypotenze.

Pokud je amlodipin podáván současně s klarithromycinem, doporučuje se pečlivě pacienty sledovat.

Souběžná léčba, která vyžaduje pečlivé uvážení

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

Takrolimus

Při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Aby se vyloučila toxicita takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při současném podávání amlodipinu

třeba monitorování hladin takrolimu v krvi a úpravu dávkování takrolimu v případě potřeby.

Inhibitory mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin)

Inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A.

Amlodipin je slabým inhibitorem CYP3A. Při souběžném užívání inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorům mTOR.

Cyklosporin

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

Simvastatin

Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % zvýšení expozice simvastatinu oproti podávání samotného simvastatinu. Pro pacienty užívající amlodipin je limitní dávka simvastatinu 20 mg denně.

Ostatní kombinace

V klinických studiích interakcí neovlivnil amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, warfarinu.

Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což vede k zvýšení účinku snižování krevního tlaku.

Související s přípravkem Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex

Souběžné použití, které vyžaduje zvláštní péči

Baklofen

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

Souběžné užívání, které je třeba vzít v úvahu

- Antihypertenziva (jako jsou betablokátory) a vazodilatancia: Souběžné použití těchto léků může zvýšit hypotenzní účinek perindoprilu a amlodipinu. Souběžné použití s nitroglycerinem a dalšími nitráty nebo jinými vazodilatanciemi může vést k dalšímu poklesu krevního tlaku, a proto musí být pečlivě zvažováno.
- Kortikosteroidy, tetrakosaktid: Snížení antihypertenzivního účinku (retence solí a vody působením kortikosteroidů).
- Alfa-blokátory (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin): Zvýšení antihypertenzivního účinku a zvýšené riziko ortostatické hypotenze.
- Amifostin: Může zesílit antihypertenzivní účinek amlodipinu.
- Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika: Zvýšení antihypertenzivního účinku a zvýšené riziko ortostatické hypotenze.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

Užívání přípravku Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství.

Přípravek Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex se nedoporučuje v období kojení. Při

rozhodování o tom, zda nepokračovat v kojení nebo v léčbě přípravkem Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex má být zvažena důležitost terapie pro matku.

Těhotenství

Související s perindoprilem

Podávání inhibitorů ACE se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání inhibitorů ACE během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenicity při podávání inhibitorů ACE během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. Pokud pokračování v léčbě inhibitory ACE není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí inhibitorů ACE musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, má být zahájen jiný způsob léčby. Je známo, že expozice vůči inhibitorům ACE během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči inhibitorům ACE během druhého a třetího trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Novorozenci, jejichž matky užívaly inhibitory ACE, musí být pečlivě sledováni, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Související s amlodipinem

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena. Ve studiích se zvířaty byla při podání vysokých dávek pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

Proto se jeho použití v těhotenství doporučuje pouze tehdy, pokud neexistuje jiná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě vede k většímu riziku pro matku a plod.

Kojení

Související s perindoprilem

Nejsou k dispozici žádné údaje vztahující se k používání perindoprilu během kojení, kojícím ženám se proto nedoporučuje užívat perindopril a má být upřednostněna alternativní léčba s lépe objasněným bezpečnostním profilem, obzvláště pokud jde o novorozence nebo předčasně narozené 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. Rozhodování o tom, zda pokračovat v léčbě amlodipinem či ne, nebo zda pokračovat v kojení má záviset na úvaze o přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby amlodipinem pro matku.

Fertilita

Související s perindoprilem

Nebyl žádný účinek na reprodukční schopnost a fertilitu.

Související s amlodipinem

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie vlivu přípravku Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Amlodipin může mít mírný nebo středně silný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U pacientů trpících závratí, bolestí hlavy, únavou, vyčerpaností nebo nauzeou může být schopnost reakce snížena. Opatrnost se doporučuje zejména na začátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Shrnutí bezpečnostního profilu

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

b. Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány během klinických studií a/nebo po uvedení přípravku na trh při samostatném podávání perindoprilu nebo amlodipinu a jsou řazeny podle klasifikace MedDRA tříd orgánových systémů a podle následující četnosti: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($\geq 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Amlodipin	Perindopril
Infekce a infestace	Rinitida	Méně časté	Velmi vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	Eozinofilie	-	Méně časté*
	Leukopenie/neutropenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Agranulocytóza nebo pancytopenie (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Trombocytopenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Enzym specifický pro hemolytickou anémii u pacientů s vrozeným deficitem G-6PDH (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Velmi vzácné	Méně časté
Endokrinní poruchy	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	-	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykémie (viz body 4.4 a 4.5)	-	Méně časté*
	Hyperkalémie, reverzibilní po přerušení léčby (viz bod 4.4)	-	Méně časté*
	Hyponatremie	-	Méně časté*
	Hyperglykémie	Velmi vzácné	-

Psychiatrické poruchy	Nespavost	Méně časté	-
	Změny nálady (včetně úzkosti)	Méně časté	Méně časté
	Deprese	Méně časté	Méně časté*
	Poruchy spánku	-	Méně časté
Poruchy nervového systému	Somnolence (zejména na začátku léčby)	Časté	Méně časté*
	Závrať (zejména na začátku léčby)	Časté	Časté
	Bolest hlavy (zejména na začátku léčby)	Časté	Časté
	Dysgeuzie	Méně časté	Časté
	Třes	Méně časté	-
	Hypoestezie	Méně časté	-
	Parestezie	Méně časté	Časté
	Synkopa	Méně časté	Méně časté*
	Zmatenost	Vzácné	Velmi vzácné
	Hypertonie	Velmi vzácné	-
	Periferní neuropatie	Velmi vzácné	-
	Cerebrovaskulární příhoda, možná sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Extrapyramidová porucha (extrapyramidový syndrom)	Není známo	-
Poruchy oka	Poruchy 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, případně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní)	Méně časté	Velmi vzácné
Cévní poruchy	Zčervenání	Časté	Vzácné*
	Hypotenze (a účinky spojené 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	Hyperplazie dásní	Velmi vzácné	-
	Bolest břicha	Časté	Časté

	Nauzea	Časté	Časté
	Zvracení	Méně časté	Časté
	Dyspepsie	Časté	Časté
	Změna ve vyprazdňování	Časté	-
	Sucho v ústech	Méně časté	Méně časté
	Průjem	Časté	Časté
	Zácpa	Časté	Časté
	Pankreatitida	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Gastritida	Velmi vzácné	-
Poruchy žlučových cest	Hepatitida, žloutenka	Velmi vzácné	-
	Hepatitida cytolitická nebo cholestatická (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Zvýšené hodnoty jaterních enzymů (většinou odpovídající cholestáze)	Velmi vzácné	-
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Quinckeho edém	Velmi vzácné	-
	Angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, hlasivkové štěrby a/nebo hrtanu (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Méně časté
	Erythema multiforme	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Alopecie	Méně časté	-
	Purpura	Méně časté	-
	Změna zbarvení kůže	Méně časté	-
	Hyperhidróza	Méně časté	Méně časté
	Svědění	Méně časté	Časté
	Vyrážka, exantém	Méně časté	Časté
	Kopřivka (viz bod 4.4)	Méně časté	Méně časté
	Fotosenzitivní reakce	Velmi vzácné	Méně časté*
	Pemfigoid	-	Méně časté*
	Zhoršení lupénky	-	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 (otok kotníku)	Časté	-
	Artralgie	Méně časté	Méně časté*
	Myalgie	Méně časté	Méně časté*
	Svalové křeče	Časté	Časté
	Bolest zad	Méně časté	-
Poruchy ledvin a močových cest	Porucha mikce, nykturie, polakisurie	Méně časté	-
	Selhání ledvin	-	Méně časté
	Akutní selhání ledvin	-	Vzácné
	Anurie/Oligurie	-	Vzácné*
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektivní dysfunkce	Méně časté	Méně časté
	Gynekomastie	Méně časté	-
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Edém	Velmi časté	-
	Periferní edém	-	Méně časté*
	Únava	Časté	-
	Bolest na hrudi	Méně časté	Méně časté*
	Astenie	Časté	Časté

	Bolest	Méně časté	-
	Malátnost	Méně časté	Méně časté*
	Pyrexie	-	Méně časté*
Vyšetření	Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení	Méně časté	-
	Zvýšení hladiny močoviny v krvi	-	Méně časté*
	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	-	Méně časté*
	Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi	-	Vzácné
	Zvýšení hodnot jaterních enzymů	-	Vzácné
	Snížení hladiny hemoglobinu a snížení hematokritu	-	Velmi vzácné
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Pád	-	Méně časté*

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

Nežádoucí účinky lze rovněž hlásit držiteli rozhodnutí o registraci.

4.9 Předávkování

U lidí nejsou k dispozici žádné informace o předávkování přípravkem Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex.

Zkušenosti s úmyslným předávkováním amlodipinem u lidí jsou omezené.

Příznaky: dostupné údaje naznačují, že celkové předávkování by mohlo vést k nadměrné periferní vazodilataci a případně reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná dlouhodobá systémová hypotenze, včetně šoku, s fatálním koncem.

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

Léčba: Klinicky významná hypotenze po předávkování amlodipinem vyžaduje aktivní kardiiovaskulární podporu, zahrnující časté monitorování srdeční a respirační funkce, zvednutí končetin, sledování cirkulačního objemu a objemu moči.

Pomocí pro obnovení vaskulárního tonu a krevního tlaku může být podání vasokonstrikčních přípravků, pokud nejsou tyto přípravky kontraindikovány. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být přínosné pro zvrácení účinků blokátorů kalciových kanálů.

V některých případech může být vhodné provést výplach žaludku. U zdravých dobrovolníků použití aktivního uhlí až do 2 hodin po podání amlodipinu 10 mg prokázalo, že snižuje rychlost absorpce amlodipinu.

Vzhledem k tomu, že amlodipin je silně vázán na bílkoviny, není pravděpodobné, že by dialýza byla přínosem.

U lidí jsou k dispozici jen omezené údaje o předávkování perindoprilem.

Příznaky spojené s předávkováním inhibitory ACE mohou zahrnovat: hypotenzi, oběhový šok, poruchy elektrolytové rovnováhy, selhání ledvin, hyperventilaci, tachykardii, palpitace, bradykardii,

závratě, úzkost a kašel.

Doporučenou léčbou předávkování perindoprilem je intravenózní infuze fyziologického roztoku. Pokud dojde k hypotenzi, pacient má být uložen do polohy na zádech s hlavou v nižší poloze. 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 rezistentní na léčbu. Mají být průběžně 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 inhibitor enzymu, který přeměňuje angiotenzin I na angiotenzin II (inhibitor ACE). Konvertující enzym, kináza, je exopeptidáza, která umožňuje přeměnu angiotenzinu I na vazokonstrikční angiotenzin II a také způsobuje degradaci vazodilatačního bradykininu na neaktivní heptapeptid.

Inhibice ACE vede ke snížení angiotenzinu II v plazmě, což vede ke zvýšení aktivity reninu v plazmě (inhibicí negativní zpětné vazby uvolňování reninu) a snížení sekrece aldosteronu. Protože ACE inaktivuje bradykinin, inhibice ACE vede také ke zvýšení aktivity cirkulujícího a lokálního systému kallikrein-kinin (a tím i k aktivaci prostaglandinového systému). Je možné, že tento mechanismus přispívá k účinku inhibitorů ACE na snížení krevního tlaku a že je částečně zodpovědný za některé jejich nežádoucí účinky (např. kašel).

Perindopril působí prostřednictvím svého aktivního metabolitu, perindoprilátu. Ostatní metabolity nemají *in vitro* žádnou ACE-inhibiční aktivitu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Hypertenze

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

Perindopril snižuje periferní cévní odpor, což vede ke snížení krevního tlaku.

V důsledku toho se zvyšuje periferní průtok krve, aniž by to mělo vliv na srdeční frekvenci.

Průtok krve ledvinami se zpravidla zvyšuje, zatímco rychlost glomerulární filtrace (GFR) se obvykle nemění.

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 pacientů, kteří reagují na léčbu, je normalizace dosaženo do jednoho měsíce a přetrvává bez výskytu tachyfylaxe.

Přerušeni léčby nevede k rebound efektu.

Perindopril snižuje hypertrofii levé komory. U člověka byly prokázány vazodilatační vlastnosti perindoprilu. Zlepšuje elasticitu velkých tepen a snižuje poměr media/lumen malých tepen.

Stabilní ischemická choroba srdeční

Klinická studie EUROPA byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie trvající 4 roky.

Dvanáct tisíc dvě stě osmnáct (12218) pacientů starších 18 let bylo náhodně rozděleno do skupin užívajících perindopril terc-butylamin 8 mg (odpovídá 10 mg perindopril-argininu) (n=6110) nebo placebo (n=6108).

Účastníci studie měli prokázané onemocnění koronárních tepen bez průkazu klinických známek srdečního selhání. Celkem 90 % pacientů mělo předchozí infarkt myokardu a/nebo koronární

revaskularizaci. Většina pacientů dostávala medikaci v rámci studie navíc k běžné terapii včetně destičkových inhibitorů, hypolipidemik a beta-blokátorů.

Hlavní kritéria účinnosti tvořily kardiovaskulární mortalita, nefatální infarkt myokardu a/nebo srdeční zástava s úspěšnou resuscitací. Léčba perindopril terc-butylaminem 8 mg (odpovídá 10 mg perindopril-argininu) denně vedla k významné absolutní redukci při ukončení studie o 1,9 % (relativní redukce rizika o 20 %, 95% CI [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

U pacientů s anamnézou infarktu myokardu a/nebo revaskularizací byla pozorována na konci studie absolutní redukce o 2,2 % odpovídající RRR 22,4 % (95% CI [12,0; 31,6] - $p < 0,001$) ve srovnání s placebem.

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

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

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami konečného orgánového poškození.

Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií. V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalémie, 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 nemají být tedy používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

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

Amlodipin

Mechanismus účinku

Amlodipin je inhibitor přítoku kalciových iontů do buňky z dihydropyridinové skupiny (blokátor pomalého kanálu neboli antagonist kalciových iontů), který inhibuje přítok kalciových iontů přes buněčnou membránu do buněk srdečního svalu a hladké svaloviny cév.

Mechanismus antihypertenzního účinku amlodipinu spočívá v navození přímé relaxace hladké svaloviny cév.

Přesný mechanismus, kterým amlodipin vyvolává úlevu od anginy pectoris, není úplně prozkoumán, ale amlodipin snižuje celkovou ischemickou zátěž prostřednictvím následujících dvou účinků:

- Amlodipin způsobuje dilataci periferních arteriol, a tím snižuje celkový periferní odpor (dotížení), proti kterému pracuje srdce. Protože srdeční frekvence zůstává stabilní, toto snížení zátěže srdce snižuje spotřebu energie myokardem a požadavky na kyslík.
- Mechanismus účinku amlodipinu také pravděpodobně zahrnuje dilataci hlavních koronárních tepen a koronárních arteriol, oboje v normálních a ischemických regionech. Tato dilatace zvyšuje dodávku kyslíku do myokardu u pacientů se spazmy koronárních tepen (Prinzmetalova angina pectoris).

Klinická účinnost a bezpečnost

U pacientů s hypertenzí při dávkování jednou denně dochází ke klinicky významnému snížení krevního tlaku jak v poloze na zádech, tak vestoje, po celé 24hodinové období. Vzhledem k pomalému nástupu účinku se při podávání amlodipinu nevyskytuje akutní hypotenze.

U pacientů s anginou pectoris podávání amlodipinu jednou denně prodlužuje celkový čas fyzické zátěže, čas do začátku anginy a čas do deprese úseku ST o 1 mm a snižuje jak frekvenci záchvatů anginy, tak spotřebu tablet glycerol-trinitrátu.

Amlodipin není spojován s žádnými nežádoucími metabolickými účinky či změnami hladin lipidů v plazmě a je vhodný pro užívání pacienty, kteří mají astma, diabetes a dnu.

Ischemická choroba srdeční (ICHS)

Účinnost amlodipinu v prevenci klinických příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční byla hodnocena v nezávislé multicentrické randomizované dvojité slepé studii kontrolované placebem u 1997 pacientů (*Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT)*). Po dobu 2 let bylo léčeno 663 pacientů amlodipinem v dávce 5-10 mg, 673 pacientů enalaprilem v dávce 10-20 mg a 655 pacientů užívalo placebo, navíc ke standardní léčbě statiny, betablokátory, diuretiky a aspirinem. Klíčové výsledky účinnosti jsou uvedeny v Tabulce 1. Výsledky indikují, že léčba amlodipinem vedla k menšímu počtu hospitalizací kvůli angině pectoris a revaskularizačním operacím u pacientů s ICHS.

Tabulka 1. Incidence významných klinických výstupů studie CAMELOT					
<u>Poměr kardiovaskulárních příhod, počet (%)</u>				<u>Amlodipin vs. placebo</u>	
Výstup	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Poměr rizik (95% CI)	Hodnota <i>p</i>
<u>Primární cílový parametr</u> Kardiovaskulární nežádoucí příhoda	<u>110 (16,6)</u>	<u>151 (23,1)</u>	<u>136 (20,2)</u>	<u>0,69 (0,54-0,88)</u>	<u>0,003</u>
<u>Jednotlivé složky</u>					
Koronární revaskularizace	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizace kvůli angině	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nefatální IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Cévní mozková příhoda nebo	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Kardiovaskulární úmrtí	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizace kvůli MSS	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Resuscitovaná srdeční zástava	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Nový výskyt onemocnění periferních cév	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Zkratky: MSS – městnavé srdeční selhání; CI – interval spolehlivosti; IM – infarkt myokardu; TIA – tranzitorní ischemická ataka.

Srdeční selhání:

Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie u pacientů se srdečním selháním třídy II až IV dle NYHA prokázaly, že amlodipin nevedl ke klinickému zhoršení měřeno tolerancí námahy, ejekční frakcí levé komory a klinickou symptomatologií.

Placebem kontrolovaná studie (PRAISE) navržená pro hodnocení srdečního selhání u pacientů třídy III až IV dle NYHA léčených digoxinem, diuretiky a inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) ukázala, že po podání amlodipinu nedošlo ke zvýšení rizika mortality nebo rizika kombinované mortality a morbidit u pacientů se srdečním selháním.

Následná dlouhodobá, placebem kontrolovaná studie (PRAISE 2) amlodipinu u pacientů se srdečním selháním třídy III a IV dle NYHA bez klinických příznaků nebo objektivního zjištění poukazujícího na probíhající ischemickou chorobu, při stabilních dávkách inhibitorů ACE, digitalisu a diuretik prokázala, že amlodipin nemá žádný vliv na celkovou kardiovaskulární mortalitu. V téže populaci byla léčba amlodipinem spojena se zvýšeným výskytem hlášení edému plic.

Studie hodnotící preventivní léčbu infarktu myokardu (ALLHAT)

Randomizovaná dvojitě zaslepená studie zaměřená na morbiditu a mortalitu, zvaná *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT), byla provedena pro srovnání dvou novějších možností léčby mírné nebo středně těžké hypertenze: amlodipinu 2,5-10 mg/den (blokátor kalciových kanálů) nebo lisinoprilu 10-40 mg/den (inhibitor ACE) jako terapií první linie namísto podávání thiazidových diuretik, s chlorthalidonem 12,5-25 mg/denně.

Bylo randomizováno celkem 33 357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 let a starší, kteří byli sledováni průměrně po dobu 4,9 let. Pacienti měli minimálně jeden další rizikový faktor ICHS, včetně: infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody v anamnéze > 6 měsíců před vstupem do studie nebo jiného dokumentovaného aterosklerotického onemocnění (celkem 51,5 %), diabetu 2. typu (36,1 %), HDL cholesterolu < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofie levé komory diagnostikované na EKG či echokardiografií (20,9 %), kouření cigaret (21,9 %).

Primární cílový parametr byl souborem fatálních ICHS či nefatálních infarktů myokardu. V tomto sledovaném primárním parametru nebyl zjištěn významný rozdíl mezi léčbou amlodipinem a chlorthalidonem: RR 0,98 (95% CI (0,90-1,07) p=0,65). V sekundárních cílových parametrech byla incidence srdečního selhání (součást složeného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině léčené chlorthalidonem (10,2 % proti 7,7 %, RR 1,38; 95 % CI [1,25-1,52] p <0,001). V mortalitě z důvodu všech kauzalit však nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu RR 0,96 (95 % CI [0,89-1,02] p=0,20).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rychlost a rozsah absorpce perindoprilu a amlodipinu z přípravku Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex se významně neliší od rychlosti a rozsahu absorpce perindoprilu a amlodipinu ze samostatných tablet.

Perindopril

Absorpce

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

Perindopril je proléčivo. 27 % podané dávky perindoprilu se dostane do krevního oběhu jako aktivní metabolit perindoprilát. Kromě účinného perindoprilátu má perindopril pět dalších metabolitů, všechny jsou neúčinné. Maximálních plazmatických koncentrací perindoprilátu je dosaženo za 3 až 4 hodiny.

Požítí potravy snižuje přeměnu perindoprilu na perindoprilát, a tedy biologickou dostupnost. Proto se má perindopril-arginin užívat perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem.

Bylo prokázáno, že mezi dávkou perindoprilu a následnou plazmatickou expozicí je lineární vztah.

Distribuce

Distribuční objem je přibližně 0,2 L/kg u nenavázaného perindoprilátu.

Vazba perindoprilátu na plazmatické proteiny je 20 %, hlavně na angiotenzin konvertující enzym, ale je závislá na koncentraci.

Eliminace

Perindoprilát je eliminován močí a konečný poločas nenavázané frakce je přibližně 17 hodin, vyúsťující po 4 dnech v rovnovážný stav.

Starší lidé, selhání srdce, selhání ledvin

Eliminace perindoprilátu je snížena u starších osob a u pacientů se selháním srdce nebo se selháním ledvin (viz bod 4.2). Obvyklé lékařské sledování proto zahrnuje časté monitorování kreatininu a draslíku.

Porucha funkce jater

Dialyzační clearance perindoprilátu je 70 mL/min.

Kinetika perindoprilu se mění při jaterní cirhóze: jaterní clearance mateřské molekuly klesá na polovinu. Množství vytvořeného perindoprilátu je však nezměněno, a proto není nutná žádná úprava dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Amlodipin

Absorpce, distribuce, vazba na plazmatické bílkoviny

Po perorálním podání terapeutických dávek se amlodipin dobře absorbuje, přičemž maximálních hladin v krvi se dosáhne 6 až 12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost se odhaduje na 64 až 80 %. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie prokázaly, že přibližně 97,5 % obíhajícího amlodipinu je navázáno na plazmatické proteiny.

Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Biotransformace/eliminace

Terminální poločas eliminace z plazmy je přibližně 35–50 hodin a odpovídá podávání jednou denně. Amlodipin je rozsáhle metabolizován játry na neaktivní metabolity, přičemž 10 % výchozí sloučeniny a 60 % metabolitů se vylučuje do moči.

Starší osoby

Čas do dosažení maximálních koncentrací amlodipinu v plazmě je podobný u starších i mladších subjektů. Clearance amlodipinu má tendenci se snižovat s následným zvýšením AUC a poločasu eliminace u starších pacientů. U pacientů ze studované věkové skupiny s městnavým srdečním selháním bylo zjištěno očekávané zvýšení AUC a prodloužení poločasu eliminace.

Porucha funkce jater

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují pouze velmi omezené údaje. Pacienti s poruchou funkce jater mají sníženou clearance amlodipinu, což vede k delšímu poločasu a zvýšení AUC přibližně o 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* ani *in vivo* nebyla pozorována žádná mutagenita.

Reprodukční toxikologické studie (na potkanech, myších, králících a opicích) neprokázaly žádné známky embryotoxicity nebo teratogenity. U inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu jako skupiny se 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 toxicita

Reprodukční studie u potkanů a myší prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení

přežití mláďat při dávkách amlodipinu přibližně 50x vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

Zhoršení fertility

U potkanů neměla léčba amlodipinem žádný vliv na jejich plodnost (u samců 64 dní a u samic 14 dní před početím) a to v dávkách 10 mg/kg/den (což je 8násobně* vyšší dávka, než je maximální doporučená dávka pro člověka 10 mg přepočtená na mg/m²). V jiné studii s potkany, kde samci byli léčeni amlodipin besilátem po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené dle mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny hormonů stimulujících folikuly a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

Kancerogeneze/mutageneze

U potkanů a myši léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě amlodipinu. Nejvyšší dávka (pro myši podobné, pro potkany dvakrát* vyšší, než je doporučené klinické dávkování 10 mg přepočteno na mg/m²) byla blízká maximální tolerované dávce pro myši, ale ne pro potkany.

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

*na základě tělesné hmotnosti pacienta 50 kg.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy

Mikrokrytalická celulóza (typ 102)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření balení: 30 dní.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex je balen do OPA/Al/PVC//Al blistrů nebo HDPE obalu se šroubovacím PP uzávěrem obsahujícím vysoušecí vložku (silikagel v LDPE kapsli). Obal nebo blistry jsou zabaleny do samostatné krabičky s příbalovou informací.

Balení obsahuje 30 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Polfarmex S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno
Polsko

8. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex 5 mg/5 mg tablety: 58/415/23-C

Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex 10 mg/5 mg tablety: 58/416/23-C

Perindopril arginine/Amlodipine Polfarmex 10 mg/10 mg tablety: 58/417/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 2. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

27. 2. 2025