Sp. zn. sukls336896/2025

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Perindopril/Amlodipine STADA 4 mg/5 mg tablety
Perindopril/Amlodipine STADA 4 mg/10 mg tablety
Perindopril/Amlodipine STADA 8 mg/5 mg tablety
Perindopril/Amlodipine STADA 8 mg/10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg, což odpovídá perindoprilum 3,3 mg a amlodipinum 5 mg, což odpovídá amlodipini besilas 6,9 mg.

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg, což odpovídá perindoprilum 3,3 mg a amlodipinum 10 mg, což odpovídá amlodipini besilas 13,9 mg.

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 8 mg, což odpovídá perindoprilum 6,7 mg a amlodipinum 5 mg, což odpovídá amlodipini besilas 6,9 mg.

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 8 mg, což odpovídá perindoprilum 6,7 mg a amlodipinum 10 mg, což odpovídá amlodipini besilas 13,9 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Perindopril/Amlodipine STADA 4 mg/5 mg jsou bílé až téměř bílé, oválné, bikonvexní tablety o rozměrech 5 mm x 9 mm, s označením 4|5 na jedné straně
Perindopril/Amlodipine STADA 4 mg/10 mg jsou bílé až téměř bílé , bikonvexní tablety čtvercového tvaru o straně velikosti 8 mm , s označením 4|10 na jedné straně
Perindopril/Amlodipine STADA 8 mg/5 mg jsou bílé až téměř bílé, bikonvexní tablety ve tvaru trojúhelníku o hraně 9 mm, s označením 8|5 na jedné straně
Perindopril/Amlodipine STADA 8 mg/10 mg jsou bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní tablety o průměru 9 mm, s označením 8|10 na jedné straně

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Jedna tableta denně v jedné dávce, která se má užít nejlépe ráno před jídlem.

Pacienty, kteří jsou v současně době léčeni jinými léčivými přípravky obsahujícími perindopril, je třeba upozornit, že síla perindoprilu v tomto léčivém přípravku může být vyjádřena různým způsobem, přestože množství perindoprilu se neliší:
4 mg perindopril-erbuminu odpovídá 3,3 mg perindoprilu a 5 mg perindopril-argininu odpovídá 3,4 mg perindoprilu.
8 mg perindopril-erbuminu odpovídá 6,7 mg perindoprilu a 10 mg perindopril-argininu odpovídá 6,8 mg perindoprilu.

Přípravek Perindopril/Amlodipine STADA se nemá používat pro zahajovací léčbu. Před změnou na fixní kombinovanou dávku se doporučuje provést individuální titraci obou látek (tj. perindoprilu a amlodipinu) samostatně. Pokud nejsou klinické překážky, lez zvážit přímé převedení z monoterapie na fixní kombinovanou dávku.

Porucha funkce ledvin a starší pacienti (viz body 4.4 a 5.2)
U starších osob a u pacientů se selháním ledvin je eliminace perindoprilu snížená. Proto bude obvyklé lékařské sledování zahrnovat časté monitorování kreatininu a draslíku.
Perindopril/Amlodipine STADA lze podávat pacientům s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min.
U pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min je doporučená denní dávka perindopril-erbuminu 2 mg, která není v této fixní kombinaci dávek dostupná.
Amlodipin použitý v podobných dávkách u starších a mladších pacientů je stejně dobře tolerován. Běžné dávkování se doporučuje u starších pacientů, ale zvyšování dávek má probíhat s opatrností (viz body 4.4 a5.2).
Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin.

Porucha funkce jater: viz body 4.4 a 5.2
Dávkovací režim u pacientů s poruchou funkce jater nebyl stanoven. Proto je třeba přípravek Perindopril/Amlodipine STADA podávat s opatrností.

Pediatrická populace
Perindopril/Amlodipine STADA nemá být podáván dětem a dospívajícím, protože účinnost a tolerance perindoprilu samotného nebo v kombinaci s amlodipinem nebyla u dětí a dospívajících stanovena.

Způsob podání
Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na perindopril nebo na kterýkoli jiný inhibitor ACE, na amlodipin nebo na ostatní dihydropyridiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE
- Hereditární nebo idiopatický angioedém
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Závažná hypotenze
- Šok včetně kardiogenního šoku
- Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty)
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu
- Souběžné užívání přípravku Perindopril/Amlodipine STADA s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2), viz body 4.5 a 5.1.
- Souběžné užívání se sakubitrilem / valsartanem. Perindopril nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu / valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všechna upozornění vztahující se k jednotlivým složkám přípravku, jak je uvedeno níže, platí také pro fixní kombinaci Perindopril/Amlodipine STADA.

Perindopril/Amlodipine STADA

Interakce
Současné podávání přípravku Perindopril/Amlodipine STADA s lithiem, draslík šetřícími diuretika nebo doplňky draslíku se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Perindopril

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1). Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.
Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Hypersenzitivita/angioedém
U pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu byl vzácně hlášen angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.8). Může se projevit kdykoli během léčby. V takových případech má být kombinace perindoprilu a amlodipinu okamžitě vysazena a je třeba zahájit vhodné monitorování, které má pokračovat do úplného vymizení symptomů. Pokud byl otok omezen na obličej a rty, ustupuje tento stav obvykle bez léčby, ačkoli antihistaminika se projevila jako přínosná pro zmírnění symptomů.

Angioedém související s otokem hrtanu může být fatální. Pokud je zasažen jazyk, glottis nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžitě poskytnout léčebnou první pomoc. To může zahrnovat podání adrenalinu a/nebo udržování průchodnosti dýchacích cest. Pacient má zůstat pod pečlivým lékařským dohledem do úplného a trvalého vymizení symptomů.

Pacienti s angioedémem nesouvisejícím s léčbou inhibitorem ACE v anamnéze 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 či zvracením nebo bez těchto projevů); v některých případech nedošlo k prvotnímu angioedému obličeje a hladiny C-1 esterázy byly normální. Angioedém byl diagnostikován postupy jako CT vyšetření břicha, ultrazvuk nebo při chirurgickém zákroku a symptomy ustoupily po vysazení inhibitoru ACE.

Intestinální angioedém má být součástí diferenciální diagnostiky u pacientů, kteří užívají inhibitory ACE a mají bolesti břicha (viz bod 4.8).

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu / valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému. 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).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají ACE inhibitor, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinu.

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

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

Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anémie
Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly hlášeny u pacientů užívajících inhibitory ACE. U pacientů s normální funkcí ledvin a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. Perindopril má být používán s extrémní opatrností u pacientů s kolagenním vaskulárním onemocněním, u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při poruše funkce ledvin. U některých pacientů se rozvinuly závažné infekce, které v několika málo případech neodpovídaly na intenzivní antibiotickou léčbu. Pokud je těmto pacientům podáván perindopril, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečku).

Těhotenství
Léčba inhibitory ACE nemá být zahájena během těhotenství. Není-li pokračování léčby inhibitory ACE považováno za nezbytné, má být pacientkám plánujícím těhotenství změněna léčba na alternativní antihypertenzní léčbu, která má stanovený bezpečnostní profil pro užívání v těhotenství. Pokud je diagnostikováno těhotenství, léčba inhibitory ACE má být okamžitě zastavena a v případě potřeby má být zahájena vhodná alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

Hypotenze
Inhibitory ACE mohou způsobit pokles krevního tlaku. U pacientů s nekomplikovanou hypertenzí je symptomatická hypotenze vzácná a s větší pravděpodobností se vyskytuje u pacientů se sníženým objemem (objemovou deplecí) např. po diuretické léčbě, omezením příjmu solí potravou, dialýzou, průjmem nebo zvracením anebo u pacientů se závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz body 4.5 a 4.8). U pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze má být během léčby přípravkem Perindopril/Amlodipine STADA pečlivě sledován krevní tlak, renální funkce a hladina draslíku v séru.

Podobné úvahy se týkají pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u kterých by příliš velký pokles krevního tlaku mohl mít za následek infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

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

Aortální a mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie
Stejně jako i jiné inhibitory ACE, má být perindopril podáván s opatrností pacientům se stenózou mitrální chlopně a obstrukcí výtokové části levé komory, jako je aortální stenóza nebo hypertrofická kardiomyopatie.

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

U některých pacientů s bilaterální stenózou renální artérie nebo stenózou renální artérie solitární ledviny léčených inhibitory ACE bylo pozorováno zvýšení urey v krvi a sérového kreatininu, které bylo obvykle reverzibilní po ukončení léčby. Toto je zvláště pravděpodobné u pacientů s renální

insuficiencí. Pokud je přítomna i renovaskulární hypertenze, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renální insuficience. U některých pacientů s hypertenzí bez zjevného existujícího renovaskulárního onemocnění se může rozvinout zvýšení urey a sérového kreatininu v krvi, obvykle mírné a přechodné, zvláště pokud byl perindopril podáván současně s diuretikem. S větší pravděpodobností k tomu může dojít u pacientů s preexistující poruchou funkce ledvin.

Selhání jater
Podání ACE inhibitorů mělo vzácně souvislost se syndromem počínajícím cholestatickou žloutenkou a progredujícím až ve fulminantní nekrózu jater a (v některých případech) úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu není znám. Pacienti užívající inhibitory ACE, u nichž se rozvine žloutenka nebo výrazné zvýšení jaterních enzymů, mají ukončit léčbu inhibitorem ACE a zůstat pod vhodným lékařským dohledem (viz bod 4.8).

Rozdíly mezi etniky
ACE inhibitory způsobují angioedém ve vyšším procentu u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami. Stejně jako jiné ACE inhibitory i perindopril může být méně účinný na snížení krevního tlaku u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami, možná z důvodu vyšší prevalence stavů nízké hladiny reninu v populaci černošských hypertoniků.

Kašel
Při používání inhibitorů ACE byl hlášen kašel. Tento kašel je obvykle neproduktivní, trvalý a ustupuje po přerušení léčby. Kašel vyvolaný inhibitorem ACE má být součástí diferenciální diagnostiky kašle.

Operace/anestezie
U pacientů podstupujících velký chirurgický zákrok nebo během anestezie látkami vyvolávajícími hypotenzi může přípravek Perindopril/Amlodipine STADA blokovat tvorbu angiotenzinu II sekundárně ke kompenzačnímu uvolnění reninu. Léčba má být vysazena jeden den před zákrokem. Pokud se vyskytne hypotenze a je-li považována za důsledek tohoto mechanismu, je možná korekce zvýšením cirkulujícího objemu.

Sérové kalium
ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalémii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. Rizikové faktory pro rozvoj hyperkalemie zahrnují renální insuficienci, zhoršení renálních funkcí, věk (nad 70 let), diabetes mellitus, přidružené příhody, zejména dehydrataci, akutní kardiální dekompenzaci, metabolickou acidózu nebo současné užívání kalium šetřících diuretik (např. spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid), doplňky draslíku nebo náhrady soli obsahující draslík; zahrnují rovněž pacienty užívající jiné léky související se zvýšením draslíku v séru (např. heparin, trimethoprim nebo kotrimoxazol, označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol) a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu. Podávání doplňků draslíku, kalium šetřících diuretik nebo náhrad solí obsahujících draslík, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k signifikantnímu zvýšení draslíku v séru. Hyperkalemie může způsobit závažné, někdy fatální arytmie. Pokud je současné podání perindoprilu a výše uvedených látek považováno za nutné, mají být užívány s opatrností a s častými kontrolami hladiny draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).

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

Hemodialyzovaní pacienti
U pacientů dialyzovaných vysokopropustnými membránami, kteří byli současně léčeni ACE inhibitorem, byly hlášeny anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů má být zváženo použití odlišného typu dialyzační membrány nebo podávání jiné třídy antihypertenziv.

Amlodipin

Pacienti s poruchou funkce jater

Stejně, jako je tomu u všech blokátorů kalciových kanálů, plazmatický poločas amlodipinu se u pacientů s poruchou funkce jater prodlužuje. Proto má být amlodipin u těchto pacientů podáván s opatrností a za pravidelné monitorace jaterních enzymů.

Pacienti se srdečním selháním
Pacienti se srdečním selháním mají být léčeni s opatrností.
V dlouhodobé, placebem kontrolované studii s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III a IV neischemické etiologie byl ve skupině s amlodipinem pozorován vyšší výskyt plicního edému, přestože ve srovnání s placebem nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v incidenci zhoršení srdečního selhání.

Starší pacienti
U starších pacientů má být dávkování zvyšováno s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání se nedoporučuje:

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 jsou 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).

Kalium šetřící diuretika, doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium
Přestože sérové hladiny draslíku obvykle nevybočují z rozsahu normálních hodnot, může se u některých pacientů léčených perindoprilem rozvinout hyperkalémie. Kailum šetřící diuretika (například spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy nebo náhražky soli obsahující kalium mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Při podávání perindoprilu společně s dalšími látkami, které zvyšují sérové kalium, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Proto není kombinace ACE inhibitoru s výše zmíněnými přípravky doporučena (viz bod 4.4). Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

Lithium
Při současném podávání inhibitorů ACE byly hlášeny reverzibilní vzestupy koncentrací lithia v krevním séru a toxicity (závažná neurotoxicita). Kombinace perindoprilu s lithiem se nedoporučuje. Pokud je tato kombinace nezbytná, doporučuje se pravidelná monitorace sérových koncentrací lithia (viz bod 4.4).

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

Grapefruitová šťáva
Užívání amlodipinu s grapefruitem nebo s grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což může zesílit vliv přípravku na snižování krevního tlaku.

Takrolimus

Při současném podávání s amlodipinem existuje riziko zvýšení hladiny takrolimu v krvi. Aby se předešlo riziku toxicity takrolimu, je nutné u pacientů léčených takrolimem monitorovat koncentrace takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávkování takrolimu.

Léky zvyšující riziko angioedému
Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu / valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4).

Současná léčba, která vyžaduje zvláštní opatrnost

Nesteroidní antiflogistika (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 s opatrností, především u starších pacientů. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a má být zváženo monitorování renálních funkcí po zahájení současného podávání a poté v pravidelných intervalech.

Antidiabetika (inzuliny, perorální antidiabetika)
Použití inhibitorů ACE může zvýšit hypoglykemizující účinek u diabetiků léčených inzulinem nebo perorálními antidiabetiky. Vznik hypoglykemických epizod je velmi vzácný (jedná se pravděpodobně o zlepšení tolerance glukózy s následným snížením spotřeby inzulinu).

Inhibitory CYP3A4
Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, 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.

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.

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

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

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

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

Současná léčba, která vyžaduje opatrnost

Diuretika
U pacientů užívajících diuretika, zvláště trpí-li deplecí objemu a/nebo solí, může dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku po zahájení léčby inhibitorem ACE. Možnost hypotenzního účinku může být snížena vysazením diuretika, zvýšením objemu nebo užitím solí před zahájením léčby nízkými a postupně se zvyšujícími dávkami perindoprilu.

Sympatomimetika
Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinek 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.

Beta-blokátory užívané při srdečním selhání (bisoprolol, karvedilol, metoprolol)
Riziko hypotenze, srdeční slabosti u pacientů se srdečním selháním, latentní či nekontrolované (přidání negativního inotropního efektu). Dále může beta-blokátor minimalizovat sympatický reflex v případě nadměrné hemodynamické odezvy.

Antihypertenziva (jako beta-blokátory) a vazodilatancia
Současné podávání těchto léků může zvýšit hypotenzní účinek perindoprilu a amlodipinu. Současné podávání s nitroglycerinem a dalšími nitráty nebo jinými vazodilatancii může vést k dalšímu poklesu krevního tlaku, proto je zapotřebí opatrnosti.

Kortikosteroidy, tetrakosaktid
Snížený antihypertenzní účinek (retence vody a solí v důsledku podávání kortikosteroidů).

Alfa-blokátory (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin)
Zvýšený antihypertenzní účinek a zvýšené riziko ortostatické hypotenze.

Amifostin
Může zesilovat antihypertenzní účinek amlodipinu.

Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika
Zvýšený antihypertenzní účinek a zvýšené riziko ortostatické hypotenze.

Simvastatin:
Při současném podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu došlo k 77% nárůstu expozice simvastatinu ve srovnání s podáváním samotného simvastatinu. Pro pacienty užívající amlodipin je limitní dávka simvastatinu 20 mg denně.

V monoterapii byl amlodipin bezpečně podáván s thiazidovými diuretiky, betablokátory, ACE inhibitory, dlouhodobě působícími nitráty, sublinguálním nitroglycerinem, digoxinem, warfarinem, atorvastatinem, sildenafilem, antacidy (suspenze algeldrátu, hydroxid hořečnatý, simetikon), cimetidinem, protizánětlivými léky, antibiotiky a perorálními antidiabetiky

V klinických studiích neměl amlodipin vliv na farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, warfarinu ani cyklosporinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Účinky jednotlivých složek obsažených v kombinovaném přípravku na těhotenství a kojení:
Perindopril/Amlodipine STADA se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Perindopril/Amlodipine STADA je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství. Užívání přípravku Perindopril/Amlodipine STADA se nedoporučuje během kojení. Je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem Perindopril/Amlodipine STADA po zvážení významnosti léčby pro matku.

Těhotenství

Perindopril

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

Epidemiologická evidence s ohledem na riziko teratogenity následkem expozice inhibitorům ACE během prvního trimestru těhotenství není přesvědčivá; bohužel malé zvýšení rizika nemůže být vyloučeno. Není-li pokračování léčby inhibitory ACE považováno za nezbytné, měly by pacientky plánující těhotenství změnit léčbu na alternativní antihypertenzní léčbu, která má ověřený bezpečnostní profil pro užívání v těhotenství.
Pokud je diagnostikováno těhotenství, léčba inhibitory ACE musí být okamžitě zastavena a musí být zahájena vhodná alternativní léčba.
Je známo, že vystavení plodu inhibitorům ACE během druhého a třetího trimestru indukuje u lidí fetotoxicitu (snížení renální funkce, oligohydramnion, retardace osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3). Pokud by byl od druhého trimestru těhotenství inhibitor ACE užíván, doporučuje se ultrazvuková kontrola funkce ledvin a lebky. Kojenci, jejichž matky užívaly inhibitory ACE, má být důkladně sledováni kvůli hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Amlodipin
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
Perindopril
Protože nejsou k dispozici žádné informace ohledně užívání perindoprilu během kojení, užívání přípravku Perindopril/Amlodipine STADA se nedoporučuje a jsou vhodnější alternativní způsoby léčby s lépe ověřenými bezpečnostními profily během kojení, zejména při kojení novorozenců nebo nedonošených dětí.

Amlodipin
Amlodipin je vylučován do mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3–7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý. Rozhodnutí o tom, zda pokračovat/nepokračovat v kojení nebo pokračovat/nepokračovat v léčbě amlodipinem má být založeno na úvaze prospěchu kojení pro dítě a prospěchu terapie amlodipinem pro matku.

Fertilita
Perindopril
Vliv perindoprilu na reprodukci a fertilitu nebyl prokázán.

Amlodipin
Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii u potkanů byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky perindoprilu/amlodipinu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení a obsluze strojů je třeba vzít v úvahu možný ojedinělý výskyt závratí nebo únavy.

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

schopnost reagovat narušena.

4.8 Nežádoucí účinky

Během léčby perindoprilem nebo amlodipinem byly pozorovány následující nežádoucí účinky, které jsou uvedeny níže pro léčivé látky odděleně a seřazeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a frekvence výskytu:
velmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), méně časté (≥1/1 000 až <1/100), vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000), velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).
V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů MedDRA	**Nežádoucí účinky**	**Frekvence**	
		Amlodipin	**Perindopril**
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
	Hemolytická anémie u pacientů s vrozenou nedostatečností G-6PDH (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Pokles hemoglobinu a hematokritu	-	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Alergická reakce	Velmi vzácné	-
Endokrinní poruchy	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	-	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperglykemie	Velmi vzácné	-
	Hypoglykemie (viz body 4.4 a 4.5)	-	Méně časté*
	Hyponatremie	-	Méně časté*
	Hyperkalemie (reverzibilní při vysazení léčby (viz bod 4.4)	-	Méně časté*
Psychiatrické poruchy	Nespavost	Méně časté	-
	Deprese	Méně časté	Méně časté
	Změny nálady (včetně úzkosti)	Méně časté	Méně časté
	Poruchy spánku	-	Méně časté
	Zmatenost	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy nervového systému	Somnolence	Časté	Méně časté*
	Závratě	Časté	Časté
	Bolest hlavy (obzvlášť na začátku léčby)	Časté	Časté
	Synkopa	Méně časté	Méně časté*
	Třes	Méně časté	-
	Hypoestezie	Méně časté	-
	Parestezie	Méně časté	Časté
	Hypertonie	Velmi vzácné	-
	Periferní neuropatie	Velmi vzácné	-
	Vertigo	-	Časté
	Extrapyramidové poruchy	Není známo	-
Poruchy oka	Poruchy vidění (včetně diplopie)	Časté	Časté
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	Méně časté	Časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Časté	Méně časté*
	Angina pectoris	-	Velmi vzácné
	Infarkt myokardu, pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné	Velmi vzácné	Velmi vzácné

Třídy orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Amlodipin	**Perindopril**
	hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)		
	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní)	Méně časté	Velmi vzácné
Cévní poruchy	Návaly	Časté	Vzácné
	Hypotenze (a účinky související s hypotenzí)	Méně časté	Časté
	Cévní mozková příhoda pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Vaskulitida	Velmi vzácné	Méně časté*
	Raynaudův fenomén	-	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Časté	Časté
	Rhinitida	Méně časté	Velmi vzácné
	Kašel	Méně časté	Časté
	Bronchospasmus	-	Méně časté
	Eozinofilní pneumonie	-	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, nauzea	Časté	Časté
	Zvracení	Méně časté	Časté
	Dyspepsie	Časté	Časté
	Změna způsobu vyprazdňování střeva (včetně průjmu a zácpy)	Časté	-
	Sucho v ústech	Méně časté	Méně časté
	Dysgeuzie	Méně časté	Časté
	Průjem, zácpa	-	Časté
	Pankreatitida	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Gastritida	Velmi vzácné	-
	Gingivální hyperplazie	Velmi vzácné	-
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida, cholestatický ikterus	Velmi vzácné	-
	Hepatitida cytolytická nebo cholestatická (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Zvýšení jaterních enzymů: ALT, AST (většinou v souvislosti s cholestázou)	Velmi vzácné	Vzácné
	Zvýšení bilirubinu v séru	-	Vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Quinckeho edém	Velmi vzácné	-
	Angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Méně časté
	Erythema multiforme	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Kopřivka	Méně časté	Méně časté
	Alopecie	Méně časté	-
	Purpura	Méně časté	-
	Zbarvení kůže	Méně časté	-
	Hyperhidróza	Méně časté	Méně časté
	Pruritus	Méně časté	Časté
	Vyrážka	Méně časté	Časté
	Exantém	Méně časté	-
	Pemfigoid	-	Méně časté*
	Stevens-Johnsonův syndrom	Velmi vzácné	-
	Exfoliativní dermatitida	Velmi vzácné	-
	Fotosenzitivní reakce	Velmi vzácné	Méně časté*

Třídy orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Amlodipin	**Perindopril**
	Zhoršení psoriázy	-	Vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza	Není známo	-
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Otoky kotníků	Časté	-
	Artralgie, myalgie	Méně časté	Méně časté*
	Svalové křeče	Časté	Časté
	Bolest v zádech	Méně časté	-
Poruchy ledvin a močových cest	Poruchy močení, nokturie, zvýšená četnost močení	Méně časté	-
	Porucha funkce ledvin	-	Méně časté
	Anurie/Oligurie	-	Vzácné
	Akutní renální selhání	-	Vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Impotence	Méně časté	Méně časté
	Gynekomastie	Méně časté	-
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Edém	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	Méně časté	-
	Snížení tělesné hmotnosti	Méně časté	-
	Zvýšená hladina močoviny v krvi a kreatininu v séru	-	Méně časté*
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Pád	-	Méně časté*

**Frekvence byla vypočtena v rámci klinických studií nežádoucích příhod na základě spontánních hlášení*

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

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

4.9 Předávkování

Informace o předávkování perindopril/amlodipine u lidí nejsou dostupné.

Pro amlodipin jsou zkušenosti s úmyslným předávkováním u lidí omezené. Velké předávkování může vést k nadměrné periferní vazodilataci s následnou významnou a pravděpodobně dlouhodobou systémovou hypotenzí. Jakákoli hypotenze v důsledku předávkování amlodipinem je důvodem pro monitorování na kardiologické jednotce intenzivní péče. Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku mohou být užitečné vazokonstrikční látky, pokud ovšem jejich aplikace není kontraindikována.

K potlačení účinku blokády kalciových kanálů může být vhodné intravenózní podání kalcium-glukonátu.

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.

Amlodipin není dialyzovatelný.

Pro perindopril jsou k dispozici omezené údaje o předávkování u lidí. Symptomy související s předávkováním inhibitory ACE mohou zahrnovat hypotenzi, oběhový šok, poruchy elektrolytů, renální selhání, hyperventilaci, tachykardii, palpitace, bradykardii, závratě, úzkost a kašel.

Doporučenou léčbou předávkování je intravenózní infúze fyziologického roztoku. Při výskytu hypotenze má být pacient uložen do protišokové polohy. Je-li k dispozici, může být zvážena infúze angiotenzinu II a/nebo intravenózní katecholaminy. Perindopril může být ze systémového oběhu odstraněn hemodialýzou (viz bod 4.4). Kardiostimulační léčba je indikována u bradykardie neodpovídající na léčbu. Průběžně mají být monitorovány životní funkce, sérové elektrolyty a koncentrace kreatininu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém; ACE inhibitory a blokátory kalciových kanálů, ATC kód: C09BB04.

Perindopril
Perindopril je inhibitorem enzymu, který konvertuje angiotenzin I na angiotenzin II (angiotenzin konvertující enzym, ACE). Konvertující enzym neboli kináza je exopeptidáza, která umožňuje konverzi angiotenzinu I na vazokonstrikční angiotenzin II a zároveň způsobuje degradaci vazodilatační látky bradykininu na neúčinný heptapeptid. Inhibice ACE způsobuje snížení množství angiotenzinu II v plazmě, což vede ke zvýšení aktivity reninu v plazmě (inhibicí negativní zpětné vazby uvolnění reninu) a snížení sekrece aldosteronu. Jelikož ACE inaktivuje bradykinin, inhibice ACE zároveň vede ke zvýšení aktivity cirkulujícího a lokálního systému kalikrein-kinin (a tím k aktivaci prostaglandinového systému). Je možné, že tento mechanismus přispívá k účinku inhibitorů ACE na snížení krevního tlaku a že je částečně zodpovědný za jejich nežádoucí účinky (např. kašel).

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

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

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

Pravidlem je zvýšení průtoku krve ledvinami, zatímco rychlost glomerulární filtrace (GRF) obvykle zůstává nezměněna. Maximálního antihypertenzivního účinku je dosaženo za 4-6 hodin po podání jedné dávky a přetrvává nejméně 24 hodin, kdy dosahuje přibližně 87-100 % maximální účinnosti.

Ke snížení krevního tlaku dochází rychle. U respondérů je normalizace krevního tlaku dosaženo během měsíce a přetrvává bez výskytu tachyfylaxe.

Ukončení léčby nevede k rebound fenoménu.

Perindopril redukuje hypertrofii levé komory.

U člověka byly prokázány vazodilatační vlastnosti perindoprilu. Perindopril zlepšuje elasticitu velkých artérií a snižuje poměr media:lumen malých artérií.

Pacienti se stabilní ischemickou chorobou srdeční
Studie EUROPA byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie probíhající po dobu 4 let.
Bylo randomizováno dvanáct tisíc dvě stě osmnáct (12218) pacientů starších 18 let léčených 8 mg perindopril-erbuminu (to odpovídá 10 mg perindopril-argininu) (n=6110) nebo placebem (n=6108). Populace pacientů zařazených do studie měla prokázanou ischemickou chorobu srdeční bez výskytu klinických příznaků srdečního selhání. Celkem 90 % pacientů prodělalo před léčbou infarkt myokardu a/nebo koronární revaskularizaci. Většina pacientů užívala studovanou léčbu navíc ke standardní terapii zahrnující antiagregancia, hypolipidemika a betablokátory.
Hlavním kritériem účinnosti byl kombinovaný cílový parametr zahrnující kardiovaskulární mortalitu, nefatální infarkt myokardu a/nebo srdeční zástavu s úspěšnou resuscitací. Léčba 8 mg perindopril tert-butylaminu (ekvivalentní 10 mg perindopril argininu) jednou denně vedla k signifikantnímu absolutnímu snížení v primárním cílovém parametru o 1,9 % (snížení relativního rizika o 20 %, 95% CI [9,4; 28,6] - p<0,001).
U pacientů s anamnézou infarktu myokardu a/nebo revaskularizace bylo pozorováno absolutní snížení o 2,2 %, což odpovídá RRR o 22,4 % (95% CI [12,0; 31,6] - p<0,001) v primárním cílovém parametru ve srovnání s placebem.

Zkušenosti z klinických studií s duální blokádou RAAS
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 k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly početně častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem, a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Amlodipin:
Amlodipin je blokátor vápníkových kanálů a inhibuje vstup vápníkových iontů membránou do srdečních buněk a do buněk hladkého svalstva cévních stěn. Mechanismus antihypertenzivního působení amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny. Přesný mechanismus, jímž amlodipin vede k ústupu anginózních bolestí, nebyl dosud zcela poznán, avšak je známo, že snižuje rozsah ischemického poškození myokardu dvěma mechanismy:

1. Amlodipin dilatuje periferní arterioly, a tak redukuje celkovou periferní rezistenci (afterload), proti níž musí srdce pracovat. To vede k odlehčení práce srdce a snížení spotřeby energie a kyslíkových nároků v myokardu.
2. Mechanismus účinku amlodipinu zahrnuje pravděpodobně také dilataci hlavních větví koronárních tepen a koronárních arteriol. Tato dilatace zlepšuje dodávku kyslíku k myokardu u pacientů s koronárními spasmy (Prinzmetalovou čili variantní anginou pectoris).

U nemocných s hypertenzí amlodipin při dávkování jedenkrát denně klinicky významně snižuje krevní tlak (vleže i vestoje) po celých 24 hodin.

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

Použití u pacientů se srdečním selháním
Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie s podstoupením zátěže u pacientů se srdečním selháním třídy II až IV dle NYHA ukázaly, že amlodipin nevede ke klinickému zhoršení, na základě měření tolerance zátěže, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.
Placebem kontrolovaná studie (PRAISE), navržená k hodnocení pacientů se srdečním selháním třídy III a IV dle NYHA a léčených digoxinem, diuretiky a ACE-inhibitory ukázala, že podání amlodipinu nevedlo ke zvýšení rizika mortality nebo kombinované mortality a morbidity pacientů se srdečním selháním.
V dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) se ukázalo, že amlodipin neměl žádný vliv na celkovou nebo kardiovaskulární mortalitu pacientů se srdečním selháním třídy III a IV dle NYHA bez klinických příznaků nebo objektivních nálezů naznačujících probíhající ischemickou chorobu srdeční, kteří dostávali stálé dávky ACE-inhibitorů, digitalisu a diuretik. Ve stejné populaci bylo podávání amlodipinu spojeno s vyšším výskytem plicního edému.

Léčba jako prevence infarktu myokardu (ALLHAT)
Randomizovaná dvojitě zaslepená studie morbidity a mortality (ALLHAT) byla navržena pro srovnání novějších lékových terapií (amlodipin nebo ACE inhibitor jako léčba první volby) oproti thiazidovému diuretiku u pacientů s lehkou až středně závažnou hypertenzí. Z kardiovaskulárního hlediska nebyl zjištěn žádný signifikantní rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na thiazidovém diuretiku.

Pediatrická populace
Ve studii, která zahrnovala 268 dětí ve věku 6 – 17 let většinou se sekundární hypertenzí byly srovnávány dávky 2,5 mg a 5 mg amlodipinu s placebem. Prokázalo se, že při srovnání s placebem obě dávky významně snižují systolický tlak krve. Rozdíl mezi oběmi dávkami nebyl statisticky významný.

Dlouhodobé účinky amlodipinu na růst, pubertu a celkový vývoj zatím nebyly studovány. Dlouhodobá účinnost terapie amlodipinem k redukci kardiovaskulárních chorob v dětství a mortality v dospívání také nebyla dosud stanovena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rychlost a rozsah absorpce kombinace perindoprilu a amlodipinu obsažené v přípravku Perindopril/Amlodipine STADA se signifikantně neliší od rychlosti a rozsahu absorpce perindoprilu a amlodipinu v tabletách obsahujících každou složku zvlášť.

Perindopril
Po perorálním podání je perindopril rychle absorbován a maximální koncentrace dosahuje za 1 hodinu. Plazmatický poločas perindoprilu činí 1 hodinu.

Perindopril je proléčivo. Dvacet sedm procent podané dávky perindoprilu se do krevního řečiště dostává ve formě aktivního metabolitu perindoprilátu. Kromě perindoprilátu perindopril vytváří

dalších pět metabolitů, všechny jsou neúčinné. Maximální plazmatické koncentrace perindoprilátu je dosaženo za 3-4 hodiny po podání.

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

Byla prokázána lineární souvislost mezi dávkou perindoprilu a jeho hladinou v plazmě. Distribuční objem volného perindoprilátu činí přibližně 0,2 l/kg. Vazba perindoprilátu na proteiny krevní plazmy je 20%, zejména na angiotenzin-konvertující enzym, je však závislá na koncentraci. Perindoprilát se vylučuje močí a terminální poločas volné frakce činí přibližně 17 hodin, následkem čehož dochází k dosažení ustáleného stavu během 4 dnů.

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších lidí a u pacientů se srdečním nebo renálním selháním (viz bod 4.2).

Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min.

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

Amlodipin
Po perorálním podání terapeutické dávky je amlodipin dobře absorbován, maximální plazmatické koncentrace dosahuje za 6-12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 64-80 %. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie ukázaly, že vazba amlodipinu na bílkoviny krevní plazmy je přibližně 97,5%.

Terminální plazmatický poločas eliminace je asi 35-50 hodin, což umožňuje podávání jednou denně. Amlodipin je rozsáhle metabolizován v játrech na neúčinné metabolity, z nichž 10 % se vyloučí močí v nezměněné formě a 60 % podané dávky se vyloučí močí ve formě metabolitů.

Starší pacienti: doba potřebná k dosažení maximálních 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.

Pacienti s poruchou funkce ledvin: farmakokinetiky amlodipinu nejsou při poruše jaterní funkce významně ovlivněny.

Pacienti s poruchou funkce jater: klinické údaje týkající se podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater jsou velmi omezené. U pacientů s jaterní insuficiencí byla snížená clearance amlodipinu, což vedlo k prodloužení poločasu a zvýšení AUC přibližně o 40-60 %.

Pediatrická populace
Ve skupině 74 dětí s hypertenzí ve věku 12 měsíců až 17 let (34 pacientů bylo ve věku 6 až 12 let a 28 pacientů bylo ve věku 13 až 17 let), které užívaly amlodipin v dávce od 1,25 mg až 20 mg jednou nebo dvakrát denně, byla provedena populační farmakokinetická studie. U dětí ve věku 6 až 12 let byla perorální clearance (CL/F) 22,5 l/h u chlapců a 16,4 l/h u dívek a u dospívajících ve věku 13 až 17 let byla perorální clearance (CL/F) 27,4 l/h u chlapců a 21,3 l/h u dívek. V expozici byla pozorována velká interindividuální variabilita. Údaje u dětí ve věku do 6 let jsou omezené.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Perindopril
Ve studiích chronické perorální toxicity (u potkanů a opic) jsou cílovým orgánem ledviny, s reverzibilním poškozením.

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

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

V dlouhodobých studiích u potkanů a myší nebyla pozorována karcinogenita.

Amlodipin
Kancerogenita, mutagenita
U potkanů a myší, kterým byl v průběhu dvou let ve stravě podáván amlodipin v koncentraci pro dosažení hladin denního dávkování 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/denně, nebyla prokázána žádná kancerogenita. Nejvyšší dávky (pro myši podobné, pro potkany dvakrát* vyšší, než je doporučené klinické dávkování 10 mg přepočteno na mg/m^2) byly blízko maximální tolerované dávce pro myši, ne však pro potkany. Studie mutagenity neprokázaly žádný účinek závislý na dávkování na genové ani na chromozomální úrovni.

Poruchy 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/denně (což je 8násobně* vyšší dávka, než je maximální doporučená dávka pro člověka 10 mg přepočtená na mg/m^2). V jiné studii u potkanů byl samcům podáván amlodipin-besylát po dobu 30 dní v dávce srovnatelné s lidským dávkováním přepočteným na mg/kg a bylo pozorováno snížení plazmatických hladin folikulostimulačního hormonu a testosteronu a stejně tak i snížení hustoty spermií a počtu zralých spermatid a Sertoliho buněk.

Reprodukční toxicita
Reprodukční studie u potkanů a myší prokázaly opoždění termínu porodu, prodloužení trvání porodu a snížení přežití mláďat při dávkách asi 50krát vyšších, než je maximální doporučená dávka u lidí přepočtená na mg/kg.

Perindopril/Amlodipin
U fixní kombinované dávky je pozorováno minimální zvýšení známé renální toxicity zapříčiněné perindoprilem.

*založeno na tělesné hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Glycerol-dibehenát
Hydrogenfosforečnan vápenatý
Dihydrát trehalózy
Mikrokrystalická celulóza
Lehký oxid hořečnatý
Krospovidon
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

[*4 mg/5 mg*]
[*8 mg/5 mg*]
[*8 mg/10 mg*]
Balení v blistru (Al/Al): 2 roky

[*4 mg/10 mg*]
15 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

[*4 mg/5 mg*]
[*8 mg/5 mg*]
[*8 mg/10 mg*]
Balení v blistru (Al/Al): Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

[*4 mg/10 mg*]
Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistry

Velikosti balení:

[*4 mg/5 mg*]
Blistr: 10, 30, 90 tablet

[*4 mg/10 mg*]
Blistr: 30, 60, 90 tablet

[*8 mg/5 mg*]
Blistr: 30, 90 tablet

[*8 mg/10 mg*]
Blistr: 30, 60, 90 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Perindopril/Amlodipine STADA 4 mg/5 mg: 58/298/16-C
Perindopril/Amlodipine STADA 4 mg/10 mg: 58/299/16-C
Perindopril/Amlodipine STADA 8 mg/5 mg: 58/300/16-C
Perindopril/Amlodipine STADA 8 mg/10 mg: 58/301/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 6. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 12. 2025