

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Priamlo 4 mg/5 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Priamlo 4 mg/5 mg: každá tableta obsahuje 4 mg perindopriliumbromidu, čo zodpovedá 3,338 mg perindoprilu a 5 mg amlodipínu (vo forme bezylátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Priamlo 4 mg/5 mg: biele až takmer biele okrúhle tablety, na jednej strane je vyrazené 4/5 (priemer približne 7,0 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Priamlo je indikované ako substitučná terapia na liečbu hypertenzie a/alebo stabilnej ischemickej choroby srdca u pacientov, ktorí sú už kontrolovaní perindoprilom a amlodipínom podávanými súbežne v rovnakých dávkach.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pacienti majú užívať silu, ktorá zodpovedá ich predchádzajúcej liečbe.
Obvyklá dávka Priamla 4 mg/5 mg je 1 alebo 2 tablety denne.

Priamlo nie je vhodné ako začiatková liečba. Ak je potrebná zmena dávkovania, má sa vykonávať individuálnou titráciou jednotlivých zložiek lieku.

Maximálna denná dávka perindoprilu je 8 mg a maximálna denná dávka amlodipínu je 10 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek a starší ľudia

U starších ľudí a u pacientov so zlyhávaním obličiek je znížená eliminácia perindoprilátu. Priamlo sa môže podávať pacientom s $CL_{cr} \geq 60$ ml/min a nie je vhodné pre pacientov s $CL_{cr} < 60$ ml/min. U týchto pacientov sa odporúča individuálna titrácia dávky jednotlivými zložkami lieku (pozri časť 4.4).

Zmeny v plazmatických koncentráciách amlodipínu nie sú v priamom vzťahu so stupňom poruchy funkcie obličiek, preto sa odporúča normálne dávkovanie. Amlodipín je v podobných dávkach rovnako dobre tolerovaný u starších pacientov aj u mladších pacientov. U starších pacientov sa odporúča normálne dávkovanie, ale zvyšovanie dávkovania treba robiť s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Pre pacientov s poruchou funkcie pečene nebolo stanovené odporúčané dávkovanie (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Priamlo sa nemá používať u detí a dospelých, pretože bezpečnosť a účinnosť samotného perindoprilu ani v kombinácii s amlodipínom nebola u detí a dospelých stanovená.

V súčasnosti dostupné údaje sú uvedené v časti 5.1.

Spôsob podávania

Tablety Priamlo sa majú užívať ráno a pred jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na perindopril alebo na akýkoľvek iný ACE inhibítor, precitlivenosť na amlodipín alebo na deriváty dihydropyridínu, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Závažná hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia prietoku ľavej srdcovej komory (napr. vysoký stupeň aortálnej stenózy).
- Hemodynamicky nestabilné srdcové zlyhávanie po akútnom infarkte myokardu.
- Angioedém spojený s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítormi v anamnéze (pozri časť 4.4).
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.
- Súbežné používanie so sakubitrilom/valsartanom. Liečba Priamlom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežné používanie Priamla s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5).
- Významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza artérie jednej funkčnej obličky (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všetky nižšie uvedené upozornenia týkajúce sa jednotlivých liečiv platia aj pre fixnú kombináciu Priamlo.

Perindopril

Stabilná ischemická choroba srdca

Ak sa vyskytne epizóda nestabilnej angíny pectoris (závažná alebo nezávažná) v priebehu prvého mesiaca liečby perindoprilom, je potrebné najskôr dôkladne vyhodnotiť pomer prínos/riziko liečby a na základe toho prijať rozhodnutie týkajúce sa pokračovania liečby.

Hypotenzia

ACE inhibítory môžu spôsobiť pokles tlaku krvi. Symptomatická hypotenzia je zriedkavá u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou a s väčšou pravdepodobnosťou k nej môže dôjsť u pacientov s hypovolémiou spôsobenou napr. liečbou diuretikami, obmedzením príjmu soli v potrave, dialýzou,

hnačkou alebo vracaním, alebo u pacientov so závažnou renín-dependentnou hypertenziou (pozri časti 4.5 a 4.8). U pacientov so symptomatickým srdcovým zlyháváním v spojení s renálnou insuficienciou alebo bez nej sa pozorovala symptomatická hypotenzia. Je to pravdepodobnejšie u pacientov, ktorí majú ťažší stupeň srdcového zlyhávania, teda u pacientov užívajúcich vysoké dávky slučkových diuretík, u pacientov s hyponatriémiou alebo zhoršenou funkciou obličiek. U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie sa má začiatok liečby a úprava dávky starostlivo monitorovať. Podobné opatrenia platia pre pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by výrazný pokles tlaku krvi mohol viesť k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode.

Ak dôjde k hypotenzii, pacient sa má uložiť do polohy ležmo, a ak je to nutné, má sa mu aplikovať intravenózna infúzia roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Prechodná hypotenzná odpoveď nie je kontraindikáciou na podávanie ďalších dávok, ktoré je možné podať zvyčajne bez ťažkostí, keď sa tlak krvi zvýši po zväčšení objemu.

U niektorých pacientov s kongestívnym srdcovým zlyháváním, ktorí majú normálny alebo nízky tlak krvi, môže dôjsť pri liečbe perindoprilom k ďalšiemu zníženiu celkového tlaku krvi. Takýto účinok sa dá očakávať a zvyčajne nie je dôvodom na ukončenie liečby. Ak sa hypotenzia stane symptomatickou, môže byť potrebné dávku znížiť alebo perindopril vysadiť.

Aortálna stenóza a stenóza mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia

Rovnako ako aj iné inhibítory ACE, perindopril sa má podávať opatrne pacientom so stenózou mitrálnej chlopne a obštrukciou prietoku ľavej komory, ako je aortálna stenóza alebo hypertrofická kardiomyopatia.

Porucha funkcie obličiek

V prípade poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) sa má úvodné dávkovanie perindoprilu upraviť podľa pacientovho klírensu kreatinínu (pozri časť 4.2) a následne podľa pacientovej odpovede na liečbu. U týchto pacientov je rutinné monitorovanie kaliémie a hladín kreatinínu súčasťou bežnej lekárskej praxe (pozri časť 4.8).

U pacientov so symptomatickým srdcovým zlyháváním môže viesť hypotenzia navodená po začatí liečby ACE inhibítormi k ďalšiemu porušeniu funkcie obličiek. V takejto situácii bolo zaznamenané akútne, zvyčajne reverzibilné renálne zlyhanie.

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou renálnej artérie jednej funkčnej obličky, ktorí boli liečení inhibítormi ACE, boli zaznamenané zvýšené hladiny urey v krvi a hladiny sérového kreatinínu, ktoré boli zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby. K tomuto môže dôjsť najmä u pacientov s renálnou insuficienciou. Pri súčasnej renovaskulárnej hypertenzii je tiež riziko vzniku závažnej hypotenzie a renálneho zlyhania zvýšené. U týchto pacientov sa má liečba začať pod prísny lekársky dohľadom nízkymi dávkami, a tieto sa potom majú opatrne titrovať. Vzhľadom na to, že liečba diuretikami môže prispievať k vzniku vyššie uvedených prejavov, diuretiká sa majú vysadiť a počas prvých týždňov liečby perindoprilom majú byť monitorované renálne funkcie.

U niektorých pacientov s hypertenziou bez zjavného preexistujúceho renovaskulárneho ochorenia došlo k zvýšeniu hladín urey v krvi a sérového kreatinínu, ktoré bolo zvyčajne mierne a prechodné, a to najmä, ak bol perindopril podávaný súbežne s diuretikom. K tomu môže dôjsť s väčšou pravdepodobnosťou u pacientov s preexistujúcou poruchou funkcie obličiek. Môže byť potrebné znížiť dávku a/alebo vysadiť diuretikum a/alebo perindopril.

Hemodialyzovaní pacienti

U pacientov dialyzovaných pomocou vysokopriepustných membrán a súbežne liečených inhibítormi ACE boli zaznamenané anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov je potrebné zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej skupiny antihypertenzív.

Transplantácia obličky

S podávaním perindoprilu pacientom po nedávnej transplantácii obličky nie sú skúsenosti.

Renovaskulárna hypertenzia

Existuje zvýšené riziko hypotenzie alebo renálnej insuficiencie u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, liečených ACE inhibítormi (pozri časť 4.3). Liečba diuretikami môže byť podporný faktor. Strata renálnej funkcie sa môže objaviť len s minimálnymi zmenami sérového kreatinínu dokonca u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie.

Precitlivosť/angioedém

U pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane perindoprilu, boli zriedkavo pozorované prípady angioedému tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.8). Tieto prípady sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch sa má perindopril okamžite vysadiť a až do úplného vymiznutia symptómov má prebiehať primerané monitorovanie. V prípadoch, kde sa opuch obmedzil na oblasť tváre a pier, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, hoci antihistaminiká boli pri zmiernení symptómov užitočné.

Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť fatálny. V prípadoch, keď je postihnutý jazyk, hlasivky alebo hrtan, čo môže spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest, sa má okamžite poskytnúť pohotovostná liečba. Tá môže spočívať v podaní adrenalínu a/alebo v zabezpečení priechodnosti dýchacích ciest. Pacient má byť pod starostlivým lekárskeym dohľadom do úplného a trvalého vymiznutia symptómov.

U pacientov s anamnézou angioedému nesúvisiaceho s liečbou inhibítormi ACE môže byť riziko angioedému počas užívania inhibítorov ACE zvýšené (pozri časť 4.3).

U pacientov liečených inhibítormi ACE bol zriedkavo zaznamenaný črevný angioedém. Títo pacienti mali bolesti brucha (s alebo bez nauzey alebo vracania); v niektorých prípadoch bez predchádzajúceho angioedému tváre, pričom hladiny C-1 esterázy boli v norme. Angioedém bol diagnostikovaný prostredníctvom vyšetrení zahŕňajúcich CT brucha alebo ultrazvuk, alebo pri chirurgickom zákroku a symptómy ustúpili po zastavení podávania inhibítorov ACE. Črevný angioedém má byť zahrnutý do diferenciálnej diagnózy pacientov užívajúcich ACE inhibítory s bolesťou brucha.

Súbežné použitie ACE inhibítorov s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú inhibítory ACE, je potrebná opatnosť.

Súbežné používanie ACE inhibítorov so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému (pozri časť 4.3). Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky perindoprilu. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné používanie iných inhibítorov NEP (napr. racekadotril) a inhibítorov ACE môže takisto zvýšiť riziko angioedému (pozri časť 4.5). Preto je potrebné dôkladné zhodnotenie prínosu-rizika pred začiatkom liečby inhibítormi NEP u pacientov liečených perindoprilom.

Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL)

Zriedkavo sa u pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) síranom dextransu vyskytli život ohrožujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám sa predišlo dočasným vysadením liečby inhibítormi ACE pred každou aferézou.

Anafylaktické reakcie počas desenzibilizácie

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas desenzibilizácie (napr. hymenoptera venom) boli zaznamenané anafylaktické reakcie. U týchto pacientov sa spomínaným reakciám predišlo dočasným vysadením inhibítorov ACE, ale pri náhodnej opätovnej expozícii sa tieto reakcie objavili znova.

Hepatálne zlyhanie

Užívanie inhibítorov ACE bolo zriedkavo spojené so vznikom syndrómu, ktorý sa začínal cholestatickou žltáčkou a progredoval do fulminantnej hepatálnej nekrózy a (niekedy) úmrtia. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Pacienti užívajúci inhibítory ACE, u ktorých sa rozvinie žltáčka alebo u ktorých dôjde k výraznému zvýšeniu hepatálnych enzýmov, majú ukončiť užívanie inhibítora ACE a majú zostať pod náležitým lekárskeym dohľadom (pozri časť 4.8).

Neutropénia/Agranulocytóza/Trombocytopénia/Anémia

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE bola zaznamenaná neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia a anémia. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a bez ďalších komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Perindopril sa má používať s najvyššou opatnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, u pacientov užívajúcich imunosupresívnu liečbu, alopurinol alebo prokaínamid, alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak má pacient preexistujúcu poruchu renálnych funkcií. U niektorých pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v niekoľkých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa perindopril používa u takýchto pacientov, odporúča sa pravidelne monitorovať počet leukocytov a pacientov poučiť, aby oznámili akýkoľvek prejav infekcie (napr. bolesť v krku, horúčka).

Rasa

Inhibítory ACE spôsobujú vyššie percento angioedému u pacientov čiernej rasy než u pacientov iných rás. Podobne ako iné inhibítory ACE, aj perindopril môže byť menej účinný v znižovaní tlaku krvi u pacientov čiernej rasy v porovnaní s inými rasami, možno z dôvodu vyššej prevalencie stavov s nízkou hladinou renínu v hypertenznej černošskej populácii.

Kašeľ

Pri používaní inhibítorov ACE bol zaznamenaný kašeľ. Tento kašeľ je zvyčajne neproduktívny, trvalý a ustupuje po ukončení liečby. Kašeľ vyvolaný inhibítorom ACE sa má brať do úvahy ako súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa.

Operácia/anestézia

U pacientov, ktorí sa podrobujú závažnému chirurgickému výkonu alebo počas anestézie látkami vyvolávajúcimi hypotenziu, môže perindopril blokovat' sekundárnu tvorbu angiotenzínu II po kompenzačnom uvoľnení renínu. Liečba sa má vysadiť jeden deň pred chirurgickým výkonom. Ak sa vyskytne hypotenzia, ktorá je považovaná za dôsledok tohto mechanizmu, je možné ju korigovať zvýšením cirkulujúceho objemu.

Hyperkaliémia

Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Medzi rizikové faktory výskytu hyperkaliémie patria renálna insuficiencia, zhoršenie renálnej funkcie, vek (> 70 rokov), diabetes mellitus, pridružené udalosti, obzvlášť dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza a súbežné užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka; alebo pacienti užívajúci iné lieky spôsobujúce zvýšenie hladín draslíka v sére (napr. heparín, trimetoprim, kotrimoxazol známy aj ako trimetoprim/sulfametoxazol) a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. Použitie doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretík alebo soľných náhrad s obsahom draslíka môže hlavne u pacientov s poruchou renálnej funkcie viesť k významnému nárastu draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť vážne, niekedy fatálne arytmie. Ak sa súbežne použije vyššie uvedených látok považuje sa za potrebné, majú sa užívať s opatnosťou a s častým sledovaním hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Diabetickí pacienti

U pacientov s diabetom liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom má byť počas prvého mesiaca liečby inhibítorom ACE starostlivo monitorovaná glykémia (pozri časť 4.5).

Lítium

Všeobecne sa kombinácia lítia a perindoprilu neodporúča (pozri časť 4.5).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom vo všeobecnosti nebudú odpovedať na antihypertenzívnu liečbu pôsobiacu prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Preto sa užívanie tohto lieku neodporúča.

Gravidita

Inhibitory ACE sa nemajú začať užívať počas gravidity. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe inhibítorom ACE nepovažuje za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú otehotnieť, majú prejsť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má stanovený profil bezpečnosti pre používanie v gravidite. V prípade diagnostikovanej gravidity sa má okamžite prerušiť liečba inhibítormi ACE a ak je to vhodné, čo najskôr začať alternatívnu liečbu (pozri časti 4.3 a 4.6).

Amlodipín

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

Srdcové zlyhávanie

Pacienti so srdcovým zlyhávaním sa majú liečiť s opatrnosťou. V dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdiu zahrňujúcej pacientov so závažným srdcovým zlyhávaním (NYHA III a IV) bol zaznamenaný vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine s placebom (pozri časť 5.1). Blokátory kalciového kanála, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, keďže môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality v budúcnosti.

Porucha funkcie pečene

Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené. Podávanie amlodipínu sa má preto začať na dolnej hranici dávkovacieho rozsahu a pri začatí liečby ako aj pri zvyšovaní dávky treba postupovať s opatrnosťou. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene môže byť potrebná pomalá titrácia dávky a starostlivé monitorovanie.

Starší ľudia

U starších ľudí sa má zvyšovanie dávky vykonávať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Amlodipín sa u týchto pacientov môže používať v bežných dávkach. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nekorelujú so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín sa nedá odstrániť dialýzou.

Upozornenie na pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Perindopril

Kontraindikované súbežné použitie (pozri časť 4.3)

Aliskiren

U diabetických pacientov alebo pacientov s poruchou funkcie obličiek sa zvyšuje riziko hyperkaliémie, zhoršenia funkcie obličiek a kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Extrakorporálne terapie

Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi, ako dialýza alebo hemofiltrácia s určitými vysoko-priepustnými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteínov s nízkou hustotou so síranom dextránu v dôsledku zvýšeného rizika závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Pokiaľ je táto liečba potrebná, má sa zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

Sakubitril/valsartan

Súbežné používanie ACE inhibítorov so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4). Sakubitril/valsartan nesmie byť podaný skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Ak je liečba sakubitrilom/valsartanom ukončená, liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča (pozri časť 4.4)

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Estramustín

Riziko zvýšenia nežiaducich účinkov ako angioneurotický edém (angioedém).

Lieky indukujúce hyperkaliémiu

Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskiren, draselné soli, draslík šetriace diuretiká, inhibítory ACE, antagonisty receptorov angiotenzínu-II, nesteroidové protizápalové lieky (NSAIDs), heparíny, imunosupresíva ako cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim. Kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko hyperkaliémie.

Trimetoprim, kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

Opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní perindoprilu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, napríklad trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid. (pozri časť 4.4).

Draslík šetriace diuretiká (napr. triamterén, amilorid), doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených perindoprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia, najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívne hyperkaliemické účinky).

Užívanie draslík šetriacich diuretik (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť k významnému zvýšeniu hladín draslíka v sére. Preto sa užívanie perindoprilu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je indikované ich súbežné užívanie, majú sa užívať s opatnosťou a majú sa často sledovať hladiny draslíka v sére.

Informácie o použití spironolaktónu pri srdcovom zlyhávaní, pozri nižšie.

Lítium

Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE boli zaznamenané reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Použitie perindoprilu spolu s lítiom sa neodporúča, ale ak sa potvrdí, že táto kombinácia je nutná, majú sa starostlivo monitorovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).

Súbežné použitie, ktoré si vyžaduje osobitnú pozornosť

Antidiabetiká (inzulíny, perorálne hypoglykemizujúce látky)

Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné podávanie inhibítorov ACE a antidiabetík (inzulíny, perorálne hypoglykemizujúce látky) môže spôsobiť zvýšenie účinku na zníženie hladiny glukózy v krvi s rizikom vzniku hypoglykémie. Tento jav sa zdá byť pravdepodobnejší počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Baklofén

Zvýšený antihypertenzný účinok. Monitorovanie krvného tlaku a v prípade potreby úprava dávky antihypertenzíva.

Diuretiká nešetriace draslík

U pacientov užívajúcich diuretiká a najmä u tých, ktorí majú depléciu objemu a/alebo solí, môže dôjsť k nadmernému poklesu krvného tlaku po začatí liečby inhibítorom ACE. Možnosť hypotenzných účinkov sa môže znížiť vysadením diuretika, zvýšením objemu alebo príjmu solí pred začatím liečby nízkymi a postupne sa zvyšujúcimi dávkami perindoprilu.

Pri arteriálnej hypertenzii, keď predchádzajúca liečba diuretikom mohla spôsobiť depléciu solí/objemu, sa buď musí pred začatím liečby inhibítorom ACE vysadiť diuretikum, a v takom prípade sa potom môže znovu použiť diuretikum nešetriace draslík, alebo sa musí začať liečba inhibítorom ACE s nízkou a postupne sa zvyšujúcou dávkou.

Pri kongestívnom srdcovom zlyhávaní liečenom diuretikom sa má začať liečba inhibítorom ACE s veľmi nízkou dávkou, prípadne po znížení dávky pridaného diuretika nešetriaceho draslík.

Vo všetkých prípadoch sa musí monitorovať funkcia obličiek (hladiny kreatinínu) počas prvých niekoľkých týždňov liečby inhibítorom ACE.

Draslík šetriace diuretiká (eplerenón, spironolaktón)

Eplerenón a spironolaktón v dávkach medzi 12,5 mg až 50 mg denne a nízke dávky inhibítorov ACE:

Pri liečbe srdcového zlyhávania triedy II - IV (NYHA) s ejekčnou frakciou < 40 % a predchádzajúcou liečbou inhibítormi ACE a slučkovými diuretikami je riziko hyperkaliémie potenciálne smrteľné, najmä v prípade nedodržania preskripčných odporúčaní týkajúcich sa tejto kombinácie.

Pred začatím liečby touto kombináciou skontrolujte absenciu hyperkaliémie a poruchy funkcie obličiek.

Dôkladné monitorovanie kaliémie a kreatinémie sa odporúča v prvom mesiaci liečby raz týždenne na začiatku a potom raz za mesiac.

Nesteroidové protizápalové lieky (NSAID) vrátane aspirínu ≥ 3 g/deň

Ak sa inhibítory ACE podávajú súbežne s nesteroidnými antiflogistikami (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Súbežné užívanie inhibítorov ACE a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnych funkcií, vrátane možnosti akútneho renálneho zlyhania, a k zvýšeniu sérových hladín draslíka, predovšetkým u pacientov s preexistujúcim oslabením renálnych funkcií. Táto kombinácia sa má podávať opatrne, predovšetkým u starších pacientov. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zväziť monitorovanie renálnych funkcií po začatí súbežnej liečby a potom v pravidelných intervaloch.

Racekadotril, mTOR inhibítory (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Súbežné užívanie ACE inhibítorov s racekadotrilom a inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) môže viesť k zvýšenému riziku angiodému (pozri časť 4.4).

Cyklosporín

Pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Heparín

Hyperkaliémia sa môže vyskytnúť pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s heparínom. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje určitú pozornosť

Antihypertenzíva a vazodilatanciá

Súbežné použitie týchto liekov môže zvyšovať hypotenzný účinok perindoprilu. Súbežné použitie s nitroglycerínom a inými nitrátmi alebo inými vazodilatanciami môže viesť k ďalšiemu zníženiu tlaku krvi.

Gliptíny (linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín)

Zvýšené riziko angiodému, vzhľadom na zníženú aktivitu dipeptidylpeptidázy IV (DPP-IV) spôsobenú gliptínom u pacientov súbežne liečených inhibítorom ACE.

Tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/anestetiká

Súbežné použitie určitých anestetík, tricyklických antidepresív a antipsychotík spolu s inhibítormi ACE môže viesť k ďalšiemu zníženiu tlaku krvi (pozri časť 4.4).

Sympatomimetiká

Sympatomimetiká môžu znížiť antihypertenzný účinok inhibítorov ACE.

Zlato

Nitritoidné reakcie (symptómy zahŕňajú sčervenanie tváre, nauzeu, vracanie a hypotenziu) boli zriedkavo hlásené u pacientov liečených injekčným zlatom (aurotiomalát sodný) a súbežne inhibítormi ACE vrátane perindoprilu.

Amlodipín

Účinky iných liekov na amlodipín

Inhibítory CYP3A4

Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže zapríčiniť významné zvýšenie expozície amlodipínu majúce za následok zvýšené riziko hypotenzie. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike (PK) sa môže prejaviť

u starších pacientov. Odporúča sa dôkladné klinické pozorovanie pacientov a môže byť potrebná aj úprava dávky.

Induktory CYP3A4

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum* – ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zvážiť regulácia dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Grapefruit a grapefruitová šťava

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov môže dôjsť k zvýšeniu biologickej dostupnosti amlodipínu s následným zosilnením jeho účinkov na zníženie tlaku krvi.

Dantrolén (infúzia)

U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a srdcový kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígnej hypertermie vyhýbali súčasnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.

Účinky amlodipínu na iné lieky

Účinok amlodipínu na zníženie krvného tlaku sa sčítava s účinkami iných antihypertenzív znižujúcich krvný tlak.

V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvňoval farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu alebo warfarínu.

Takrolimus

Hrozí riziko zvýšenia hladín takrolimu v krvi, ak je podávaný s amlodipínom. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, pri podávaní amlodipínu u pacientov liečených takrolimom je potrebné sledovať hladiny takrolimu v krvi a ak je to potrebné, upraviť dávky takrolimu.

mTOR inhibítory (Mechanistic Target of Rapamycin)

Inhibítory mTOR ako sirolimus, temsirolimus a everolimus sú substráty CYP3A. Amlodipín je slabým inhibítorom CYP3A. Pri súbežnom používaní inhibítorov mTOR môže amlodipín zvýšiť expozíciu inhibítorov mTOR.

Cyklosporín

U zdravých dobrovoľníkov ani u inej populácie neboli vykonané žiadne interakčné štúdie s cyklosporínom a amlodipínom, s výnimkou pacientov s transplantáciou obličky, kde bolo pozorované variabilné zvýšenie koncentrácie cyklosporínu (v priemere 0% - 40%). U pacientov s transplantovanou obličkou užívajúcich amlodipín treba zvážiť monitorovanie hladiny cyklosporínu a v prípade potreby znížiť dávku cyklosporínu.

Simvastatín

Súbežné podávanie viacnásobných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vedie k 77 % zvýšeniu expozície simvastatínu v porovnaní so samotným simvastatínom. U pacientov užívajúcich amlodipín je dávka simvastatínu obmedzená na 20 mg denne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Vzhľadom na účinky jednotlivých zložiek lieku, Priamlo sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity. Ak je gravidita plánovaná alebo potvrdená, musí sa prejsť čo najskôr na alternatívnu liečbu. Priamlo je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity.

Perindopril

Užívanie ACE inhibítorov sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Užívanie ACE inhibítorov je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Neexistujú presvedčivé epidemiologické údaje, pokiaľ ide o riziko teratogenity po expozícii ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť.

Pokiaľ sa pokračovanie v terapii ACE inhibítormi nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má lepšie stanovený bezpečnostný profil pre použitie počas gravidity. Pokiaľ je diagnostikovaná gravidita, terapia ACE inhibítormi sa má okamžite prerušiť a ak je to vhodné, má sa začať s alternatívnou liečbou.

Je známe, že expozícia ACE inhibítorom počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva u ľudí fetotoxicitu (znížené renálne funkcie, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak by došlo k vystaveniu ACE inhibítora od druhého trimestra gravidity, odporúča sa vykonať ultrazvukovú kontrolu renálnych funkcií a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali ACE inhibítory, majú byť starostlivo sledované kvôli možnej hypotenzii (pozri časti 4.3 a 4.4).

Amlodipín

Bezpečnosť amlodipínu počas gravidity u ľudí nebola stanovená.

V štúdiách na zvieratách bola pri vysokých dávkach pozorovaná reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3). Použitie v gravidite sa odporúča len vtedy, ak neexistuje žiadna bezpečnejšia alternatívna liečba a ak samotná choroba nesie väčšie riziko pre matku i plod.

Dojčenie

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na deti nie je známy. Nie je známe, či sa perindopril vylučuje do materského mlieka. Preto sa používanie Priamla u žien v období dojčenia neodporúča. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu Priamlom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku.

Fertilita

Perindopril

Klinické údaje nie sú k dispozícii. U potkanov sa vplyv perindoprilu na spermatogenézu ani oogenézu nepreukázal.

Amlodipín

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli zaznamenané reverzibilné biochemické zmeny na hlavičke spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii na potkanoch boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch Priamla na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacient užívajúci Priamlo trpí závratmi, bolesťou hlavy, únavou alebo nevoľnosťou, môže mať zhoršenú schopnosť reagovať.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pre niektorú zo zložiek Priamla (perindopril alebo amlodipín) môžu byť potenciálnymi nežiaducimi reakciami aj pri Priamle.

Perindopril

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil perindoprilu je zhodný s bezpečnostným profilom inhibítorov ACE:

Najčastejšie nežiaduce udalosti hlásené v klinických štúdiách a pozorované pri perindopriľe sú: závrat, bolesť hlavy, parestézia, vertigo, poruchy zraku, tinnitus, hypotenzia, kašeľ, dyspnoe, bolesť brucha, zápcha, hnačka, dysgeúzia, dyspepsia, nauzea, vracanie, pruritus, vyrážka, svalové kŕče a asténia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas klinických štúdií a/alebo po uvedení lieku na trh boli pozorované tieto nežiaduce účinky, ktoré sú zoradené podľa nasledujúcej frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	menej časté	eozinofília
	veľmi zriedkavé	agranulocytóza alebo pancytopenia, pokles hemoglobínu a hematokritu, leukopénia/neutropénia, hemolytická anémia u pacientov s kongenitálnou deficienciou G-6PDH (pozri časť 4.4), trombocytopenia
Poruchy endokrinného systému	zriedkavé	syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH, Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)
Poruchy metabolizmu a výživy	menej časté	hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5), hyperkaliémia, reverzibilná po vysadení (pozri časť 4.4), hyponatriémia

Psychické poruchy	menej časté	poruchy nálady, poruchy spánku, depresia
Poruchy nervového systému	časté	závraty, bolesť hlavy, parestézia, vertigo
	menej časté*	somnolencia, synkopa
	veľmi zriedkavé	zmätenosť
Poruchy oka	časté	poruchy zraku
Poruchy ucha a labyrintu	časté	tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	menej časté*	palpitácie, tachykardia
	veľmi zriedkavé	angína pectoris (pozri časť 4.4), arytmia, infarkt myokardu, pravdepodobne sekundárny v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4).
Poruchy ciev	časté	hypotenzia (a účinky súvisiace s hypotenziou)
	menej časté*	vaskulitída
	zriedkavé	začervenanie
	veľmi zriedkavé	mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)
	neznáme	Raynaudov fenomén
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté	kašeľ, dyspnoe
	menej časté	bronchospazmus
	veľmi zriedkavé	eozinofilná pneumónia, rinitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	bolesť brucha, zápcha, hnačka, dysgeúzia, dyspepsia, nauzea, vracanie
	menej časté	sucho v ústach
	veľmi zriedkavé	pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi zriedkavé	hepatitída, buď cytolytická alebo cholestatická (pozri časť 4.4)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	pruritus, vyrážka
	menej časté*	urtikária, angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.4), fotosenzitívne reakcie, pemfigoid, hyperhidróza

	Zriedkavé*	zhoršenie psoriázy
	veľmi zriedkavé	multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	časté	svalové kŕče
	menej časté*	artralgia, myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest	menej časté	renálna insuficiencia
	zriedkavé	anúria/oligúria akútne zlyhanie obličiek
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	menej časté	erektilná dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	asténia
	menej časté*	bolesť na hrudi, celková nevoľnosť, periférny edém, pyrexia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	menej časté *	zvýšenie močoviny v krvi, zvýšenie kreatinínu v krvi
	zriedkavé	zvýšenie bilirubínu v krvi, zvýšenie pečeňových enzýmov
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	menej časté *	pád

* Frekvencia vypočítaná z klinických skúšaní pre nežiaduce udalosti zistené zo spontánnych hlásení.

Klinické skúšania

Počas randomizovanej fázy štúdie EUROPA boli zaznamenané len závažné nežiaduce udalosti. Závažné nežiaduce udalosti sa vyskytli u niekoľkých pacientov: u 16 (0,3%) zo 6 122 pacientov užívajúcich perindopril a u 12 (0,2%) zo 6 107 pacientov užívajúcich placebo. U pacientov liečených perindoprilom bola hypotenzia pozorovaná u 6 pacientov, angioedém u 3 pacientov a náhle zastavenie srdca u 1 pacienta. Pre kašeľ, hypotenziu alebo inú neznášateľnosť prerušilo liečbu viac pacientov užívajúcich perindopril ako placebo, 6,0% (n=366) verzus 2,1% (n=129).

Amlodipín

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby sú somnolencia, závrat, bolesť hlavy, palpitácie, sčervenanie, bolesť brucha, nauzea, opuch členkov, opuch a únava.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas liečby amlodipínom sa pozorovali a boli hlásené tieto nežiaduce reakcie s nasledujúcimi frekvenciami: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi zriedkavé	leukopénia, trombocytopénia

Poruchy imunitného systému	veľmi zriedkavé	alergické reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	veľmi zriedkavé	hyperglykémia
Psychické poruchy	menej časté	insomnia, zmeny nálady (vrátane úzkosti), depresia
	zriedkavé	zmätenosť
Poruchy nervového systému	časté	somnolencia, závraty, bolesť hlavy (najmä na začiatku liečby)
	menej časté	tremor, dysgeúzia, synkopa, hypestézia, parestézia
	veľmi zriedkavé	zvýšený svalový tonus, periférna neuropatia
	neznáme	extrapyramídálna porucha
Poruchy oka	časté	poruchy videnia (vrátane diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	menej časté	tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	časté	palpitácie
	menej časté	arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsieni)
	veľmi zriedkavé	infarkt myokardu
Poruchy ciev	časté	sčervenanie
	menej časté	hypotenzia
	veľmi zriedkavé	vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté	dyspnoe
	menej časté	kašeľ, rinitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	bolesť brucha, nauzea, dyspepsia, porucha činnosti čriev (vrátane hnačky a zápchy)
	menej časté	vracanie, sucho v ústach
	veľmi zriedkavé	pankreatitída, gastritída, hyperplázia gingivy
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi zriedkavé	hepatitída, žltacka, zvýšenie pečeňových enzýmov*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté	alopécia, purpura, zmeny sfarbenia pokožky, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém, urtikária

	veľmi zriedkavé	angioedém, multiformný erytém, žihľavka, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita
	neznáme	toxická epidermálna nekrolýza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	časté	opuch členkov, svalové kŕče
	menej časté	artralgia, myalgia, bolesti chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	menej časté	ťažkosti pri močení, nočné močenie, zvýšená frekvencia močenia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	menej časté	impotencia, gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	edém
	časté	únava, asténia
	menej časté	bolesť na hrudi, bolesť, celková nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	menej časté	zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti

* najčastejšie charakteru cholestázy

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie sú žiadne informácie o predávkovaní Priamlom u ľudí.

Príznaky

Pre perindopril sú dostupné obmedzené údaje o predávkovaní u ľudí. Medzi príznaky spojené s predávkovaním ACE inhibítormi môže patriť hypotenzia, obehový šok, poruchy elektrolytov, zlyhanie obličiek, hyperventilácia, tachykardia, palpitácie, bradykardia, závraty, úzkosť a kašeľ.

Pre amlodipín sú dostupné obmedzené skúsenosti s úmyselným predávkovaním u ľudí. Dostupné údaje pre amlodipín naznačujú, že ťažké predávkovanie môže spôsobiť výraznú periférnu vazodilatáciu a možno reflexnú tachykardiu. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhotrvajúca systémová hypotenzia vrátane/až do šoku s fatálnym koncom.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejaviť oneskoreným nástupom (24–48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasná resuscitačná opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťačiami faktormi.

Liečba

Odporúčanou liečbou predávkovania je intravenózna infúzia roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Klinicky významná hypotenzia vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podporu vrátane častého monitorovania srdcovej a respiračnej funkcie, zdvihnutie končatín a sledovanie objemu cirkulujúcich

tekutín a moču. Je potrebné nepretržite monitorovať vitálne funkcie, sérové elektrolyty a koncentráciu kreatinínu. Ak je k dispozícii, môže sa zväžiť liečba infúziou angiotenzínu II a / alebo intravenóznym podaním katecholamínov. Pre bradykardie rezistentné na terapiu je indikovaná liečba kardiostimulátorom. Pri obnove cievného tonusu a krvného tlaku môžu byť užitočné vazokonstriktory za predpokladu, že neexistuje žiadna kontraindikácia ich použitia. Pri zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov môže byť prospešné intravenózne podanie kalciumglukonátu.

V niektorých prípadoch môže byť užitočný výplach žalúdka. Ukázalo sa, že podanie aktívneho uhlia zdravým dobrovoľníkom do dvoch hodín od podania 10 mg amlodipínu znížilo rýchlosť absorpcie amlodipínu.

Perindopril je možné odstrániť zo systémovej cirkulácie pomocou hemodialýzy. Pretože amlodipín sa vo výraznej miere viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že dialýza môže byť prínosom (pozri časť 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá s účinkom na renín – angiotenzínový systém, inhibítory ACE a blokátory kalciového kanála, ATC kód: C09BB04

Priamlo obsahuje kombináciu dvoch antihypertenzných látok s komplementárnym mechanizmom na kontrolu krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou a na znižovanie rizika klinických udalostí u pacientov s ischemickou chorobou srdca (coronary artery disease, CAD): amlodipín patrí do skupiny liečiv kalciové antagonisty a perindopril do skupiny liečiv inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín. Kombinácia týchto liečiv má prídavný antihypertenzný účinok, znižuje krvný tlak výraznejšie ako jednotlivé zložky samotné.

Perindopril

Perindopril je inhibítor enzýmu, ktorý konvertuje angiotenzín I na angiotenzín II (angiotenzín-konvertujúci enzým, ACE). Tento konvertujúci enzým alebo kináza je exopeptidáza, ktorá umožňuje konverziu angiotenzínu I na vazokonstričný angiotenzín II a zároveň spôsobuje rozpad vazodilatačného bradykinínu na neaktívny heptapeptid. Inhibícia ACE vedie k redukcii angiotenzínu II v plazme, čo vedie k zvýšenej aktivite plazmatického renínu (inhibíciou negatívnej spätnej väzby uvoľnenia renínu) a zníženej sekrécii aldosterónu. Keďže ACE inaktivuje bradykinín, inhibícia ACE vedie zároveň k zvýšenej aktivite obehového a lokálneho kalikreín-kinínového systému (a tým aj k aktivácii prostaglandínového systému). Je možné, že tento mechanizmus prispieva k účinku ACE inhibítorov na zníženie tlaku krvi a čiastočne je zodpovedný za ich niektoré vedľajšie účinky (napr. kašeľ).

Perindopril pôsobí prostredníctvom svojho aktívneho metabolitu, perindoprilátu. Ostatné metabolity nemajú *in vitro* žiadnu ACE inhibičnú aktivitu.

Hypertenzia

Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie: miernej, stredne ťažkej, ťažkej; spôsobuje zníženie systolického a diastolického krvného tlaku v polohe ležmo aj v stoji.

Perindopril znižuje periférnu cievnú rezistenciu, čo vedie k zníženiu tlaku krvi. Dôsledkom toho sa zvyšuje periférny prietok krvi bez ovplyvnenia srdcovej frekvencie.

Spravidla sa zvyšuje prietok krvi obličkami, kým rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) sa zvyčajne nemení.

Antihypertenzný účinok je maximálny medzi 4. a 6. hodinou po podaní jednorazovej dávky a pretrváva najmenej 24 hodín: účinok v čase minimálnej účinnosti predstavuje približne 87–100 % účinku v čase maximálnej účinnosti.

K zníženiu tlaku krvi dochádza rýchlo. U reagujúcich pacientov sa normalizácia tlaku dosiahne v priebehu jedného mesiaca a pretrváva bez výskytu tachyfyliaxie.

Ukončenie liečby nevedie k rebound efektu.

Perindopril redukuje hypertrofiu ľavej komory.

U ľudí boli potvrdené vazodilatačné vlastnosti perindoprilu. Perindopril zlepšuje elasticitu veľkých artérií a znižuje pomer média:lúmen malých artérií.

Ako prídavná liečba s tiazidmi produkuje typ aditívnej synergie. Kombinácia ACE inhibítora a tiazidu tiež znižuje riziko hypokaliémie indukovanej liečbou diuretikami.

Pacienti so stabilnou ischemickou chorobou srdca

Štúdia EUROPA bola multicentrická, medzinárodná, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia, ktorá trvala 4 roky.

Dvanásťtisícdivoosemnaásť (12 218) pacientov vo veku nad 18 rokov bolo randomizovaných na 8 mg *terc*-butylamínovej soli perindoprilu (ekvivalentných s 10 mg perindoprilu arginínu) (n=6 110) alebo placebo (n=6 108).

Populácia v štúdiu mala potvrdenú ischemickú chorobu srdca bez klinických prejavov srdcového zlyhávania. Celkovo 90 % pacientov prekonalo v minulosti infarkt myokardu a/alebo boli po koronárnej revaskularizácii. Väčšine pacientov bol skúšaný produkt pridaný ku konvenčnej liečbe zahŕňajúcej antiagregačné látky, hypolipidemiká a betablokátory.

Hlavné hodnotiace kritérium účinnosti bolo zložené z kardiovaskulárnej mortality, nefatálneho infarktu myokardu a/alebo zastavenia srdca s úspešnou resuscitáciou. Liečba 8 mg *terc*-butylamínovej soli perindoprilu (ekvivalentných s 10 mg perindoprilu arginínu) raz denne viedla k významnému absolútnemu zníženiu primárneho cieľa o 1,9 % (zníženie relatívneho rizika o 20 %, 95 % IS [9,4; 28,6] – $p < 0,001$).

U pacientov s infarktomyokardu a/alebo revaskularizáciou v anamnéze bolo v porovnaní s placebom pozorované absolútne zníženie primárneho cieľa o 2,2 %, zodpovedajúce zníženiu relatívneho rizika (RRR) o 22,4 % (95 % IS [12,0; 31,6] – $p < 0,001$).

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické

vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorm ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine s placebom.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť perindoprilu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená.

V otvorenej neporovnávacej klinickej štúdiu u 62 detí s hypertenziou vo veku 2 až 15 rokov s hodnotou glomerulárnej filtrácie $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, dostávali pacienti perindopril s priemernou dávkou $0,07 \text{ mg/kg}$. Dávka bola individualizovaná podľa profilu pacienta a odpovede krvného tlaku až do maximálnej dávky $0,135 \text{ mg/kg/deň}$.

59 pacientov dokončilo obdobie troch mesiacov a 36 pacientov dokončilo predĺžené obdobie štúdie, t.j. boli sledovaní najmenej 24 mesiacov (priemerné trvanie štúdie: 44 mesiacov).

Systolický a diastolický krvný tlak zostal stabilný od zaradenia do štúdie až po posledné hodnotenie u pacientov, ktorí boli už liečení inými antihypertenzívami, a znížil sa u pacientov bez skúsenosti s liečbou.

Viac ako 75 % detí malo pri poslednom hodnotení systolický a diastolický krvný tlak pod 95. percentilom.

Bezpečnosť bola zhodná so známym bezpečnostným profilom perindoprilu.

Amlodipín

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov zo skupiny dihydropyridínov (blokátor pomalého kanála alebo antagonist kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkých svalov ciev a srdcovej svaloviny.

Mechanizmom antihypertenzného účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev. Presný mechanizmus, ktorým amlodipín vyvoláva úľavu symptómov angíny pectoris nie je úplne známy, ale amlodipín redukuje celkovú ischemickú záťaž dvoma nasledovnými účinkami:

1. Amlodipín dilatuje periférne arterioly a znižuje teda celkovú periférnu rezistenciu (afterload), proti ktorej pracuje srdce. Keďže frekvencia srdca zostáva stabilná, táto menšia záťaž srdca znižuje spotrebu energie v myokarde a potrebu kyslíka.
2. Mechanizmu účinku amlodipínu pravdepodobne tiež zahŕňa dilatáciu hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriol v normálnych aj ischemických oblastiach. Táto dilatácia zvyšuje dodávku kyslíka myokardu u pacientov so spazmom koronárnych artérií (Prinzmetalova alebo variantná angína pectoris).

U pacientov s hypertenziou vedie dávkovanie jedenkrát denne ku klinicky signifikantnému zníženiu krvného tlaku v ľahu aj v stojí počas celého 24 hodinového intervalu. Vzhľadom k pozvoľnému nástupu účinku nie je podávanie amlodipínu spojené s akútnou hypotenziou.

U pacientov s angínou pectoris dávkovanie amlodipínu jedenkrát denne predlžuje celkový čas schopnosti vykonávať fyzickú záťaž, časový interval do vzniku anginózných ťažkostí a čas do objavenia 1-milimetrovej depresie ST segmentu a znižuje frekvenciu anginózných záchvatov, ako aj potrebu užívania nitroglycerínu.

Podávanie amlodipínu nie je spojené so žiadnymi nepriaznivými metabolickými účinkami, ani zmenami plazmatických lipidov a je vhodné u pacientov s astmou, cukrovkou a dnou.

Použitie u pacientov s koronárnou chorobou srdca (Coronary artery Disease, CAD)

Účinnosť amlodipínu v predchádzaní klinickým príhodám u pacientov s koronárnou chorobou srdca (CAD) sa hodnotila v nezávislej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s 1 997 pacientmi; Porovnanie amlodipínu voči enalaprilu zamerané na zníženie výskytu trombózy (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT). Z týchto pacientov bolo počas 2 rokov 663 liečených amlodipínom v dávkach 5-10 mg, 673 pacientov bolo liečených enalaprilom v dávkach 10-20 mg a 655 pacientov bolo liečených placebom, popri štandardnej liečbe statínmi, betablokátormi, diuretikami a kyselinou acetylsalicylovou. Najdôležitejšie výsledky týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke 1. Výsledky naznačujú, že pri liečbe amlodipínom bolo u pacientov s CAD zaznamenaných menej hospitalizácií a revaskularizačných výkonov.

Použitie u pacientov s koronárnou chorobou srdca (Coronary artery Disease, CAD)

Tabuľka 1. Incidencia signifikantných klinických výsledkov pre CAMELOT

Výsledky	Výskyt kardiovaskulárnych príhod			amlodipín verus placebo	
	Počet (%)			Pomer rizika (95 % IS)	Hodnota P
	amlodipín	placebo	enalapril		
Primárny koncový bod					
Nežiaduce kardiovaskulárne príhody	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54 - 0,88)	0,003
Jednotlivé zložky					
Koronárna revaskularizácia	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54 - 0,98)	0,03
Hospitalizácia pre angínu pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41 - 0,82)	0,002
Nefatálny IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37 - 1,46)	0,37
Mozgová príhoda alebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19 - 1,32)	0,15
Smrť z kardiovaskulárnych príčin	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48 - 12,7)	0,27
Hospitalizácia pre CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14 - 2,47)	0,46
Resuscitované zastavenie srdca	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Novodiagnostikované ochorenie periférnych ciev	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50 - 13,4)	0,24

Skratky: CHF, kongestívne srdcové zlyhávanie (congestive heart failure); IS, interval spoľahlivosti; IM, infarkt myokardu; TIA, tranzitórny ischemický atak.

Liečba zameraná na prevenciu infarktu myokardu (ALLHAT)

Randomizovaná dvojito-zaslepená morbiditno-mortalitná štúdia nazvaná Klinické skúšanie zamerané na antihypertenznú a hypolipidemickú liečbu za účelom prevencie infarktu myokardu (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) bola vykonaná na porovnanie terapie novšími liekmi: amlodipínom 2,5 - 10 mg/deň (blokátor kalciového kanála) alebo lizinoprilom 10 - 40 mg/deň (ACE inhibítor) ako liekov prvej voľby s liečbou tiazidovým diuretikom chlortalidónom 12,5 - 25 mg/deň pri miernej až stredne závažnej hypertenzii.

Celkovo bolo randomizovaných 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších, ktorí pokračovali v liečbe v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor koronárnej choroby srdca (Coronary Heart Disease, CHD) vrátane prekonaného infarktu myokardu alebo mozgovej príhody (>6 mesiacov pred zaradením do štúdie) alebo dokumentované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (celkovo 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL cholesterol <35 mg/dl (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanú pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenie cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny koncový ukazovateľ bol kombináciou fatálne končiacej CHD alebo nefatálneho infarktu myokardu. V primárnom koncovom ukazovateli nebol signifikantný rozdiel medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlortalidónom: RR 0,98 95 % IS [0,90 - 1,07] p = 0,65. Spomedzi sekundárnych koncových ukazovateľov bol výskyt srdcového zlyhávania (zložka zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho koncového bodu) signifikantne vyšší v skupine s amlodipínom v porovnaní so skupinou s chlortalidónom (10,2 % verus 7,7 %, RR 1,38, 95% IS [1,25 - 1,52] p < 0,001. Avšak v mortalite z akejkoľvek príčiny nebol medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlortalidónom žiadny signifikantný rozdiel. RR 0,96 95 % IS [0,89 - 1,02] p = 0,20.

Použitie u pediatrickej populácie (deti vo veku 6 rokov a staršie)

V štúdiu, ktorej sa zúčastnilo 268 detí vo veku 6 - 17 rokov s prevažne sekundárnou hypertenziou, porovnanie 2,5 mg a 5 mg dávky amlodipínu s placebom preukázalo, že obe dávky znížili systolický tlak krvi oveľa významnejšie ako placebo. Rozdiel medzi oboma dávkami nebol štatisticky významný.

Dlhodobé účinky amlodipínu na rast, pohlavné dospievanie a celkový vývin sa neštudovali. Dlhodobá účinnosť amlodipínu na liečbu v detstve za účelom zníženia kardiovaskulárnej morbidity a mortality v dospelosti nebola stanovená.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Perindopril

Absorpcia/distribúcia

Po perorálnom podaní je absorpcia perindoprilu rýchla a maximálna koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 hodiny. Plazmatický polčas perindoprilu je 1 hodina.

Biotransformácia/eliminácia

Perindopril je prodrug. Dvadsaťsedem percent podanej dávky perindoprilu sa dostane do krvného obehu ako aktívny metabolit perindoprilát. Okrem aktívneho perindoprilátu poskytuje perindopril ďalších päť metabolitov, ktoré sú všetky neaktívne. Maximálna plazmatická koncentrácia perindoprilátu sa dosiahne v priebehu 3 až 4 hodín.

Keďže požitie jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biodostupnosť, má sa perindopril podávať perorálne v jednorazovej dennej dávke ráno pred jedlom. Distribučný objem neviazaného perindoprilátu je približne 0,2 l/kg. Väzba perindoprilátu na plazmatické bielkoviny je 20 %, prevažne na angiotenzín-konvertujúci enzým, ale je závislá od koncentrácie.

Perindoprilát sa eliminuje močom a konečný polčas neviazanej frakcie je približne 17 hodín, takže rovnovážny stav sa dosiahne v priebehu 4 dní.

Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

Linearita/nelinearita

Medzi dávkou perindoprilu a jeho expozíciou v plazme bol dokázaný lineárny vzťah.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Kinetika perindoprilu je modifikovaná u pacientov s cirhózou: hepatálny klírens pôvodnej molekuly je znížený o polovicu. Množstvo vytvoreného perindoprilátu však nie je znížené, a preto nie je nutná úprava dávkovania (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek a starší ľudia

Vylučovanie perindoprilátu je znížené u starších osôb, a tiež u pacientov so srdcovým alebo renálnym zlyhaním. Úprava dávkovania pri renálnej insuficiencii sa vyžaduje v závislosti od stupňa poškodenia (klírnsu kreatíninu).

Pediatrická populácia

Účinnosť a tolerabilita perindoprilu u detí a dospievajúcich nebola stanovená.

Amlodipín

Absorpcia/distribúcia

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu za 6-12 hodín po užití dávky. Odhaduje sa, že absolútna biologická dostupnosť je v rozpätí 64-80 %. Distribučný objem je približne 21 l/kg. Výsledky štúdií *in vitro* ukázali, že sa cirkulujúci amlodipín viaže na plazmatické bielkoviny asi v 97,5 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená súčasným príjmom potravy.

Biotransformácia/eliminácia

Plazmatický eliminačný polčas je asi 35–50 hodín a umožňuje podávanie amlodipínu v jednej dávke. Amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity, pričom 10 % materskej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje do moču. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s pečňovou nedostatočnosťou majú znížený klírens amlodipínu, ktorý má za následok predĺženie biologického polčasu a zväčšenie plochy pod krivkou (area under curve, AUC) približne o 40-60 %.

Porucha funkcie obličiek a starší ľudia

Zmeny v plazmatickej koncentrácii amlodipínu nekorelujú so stupňom poškodenia obličiek. Čas na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších i mladších ľudí je podobný. Klírens amlodipínu má u starších pacientov tendenciu k zníženiu, čo vedie k zväčšeniu plochy pod krivkou (AUC) a predĺženiu polčasu eliminácie. Zväčšenie plochy pod krivkou (AUC) a predĺženie polčasu eliminácie u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním bolo v rozsahu, aký sa očakával vzhľadom na vek skúmanej skupiny pacientov.

Pediatrická populácia

Populačná farmakokinetická (PK) štúdia bola vykonaná u 74 hypertenzných detí vo veku od 1 do 17 rokov (34 pacientov bolo vo veku 6 až 12 rokov a 28 pacientov vo veku 13 až 17 rokov), ktoré

užívali amlodipín v dávkach medzi 1,25 mg a 20 mg podávaných buď jedenkrát alebo dvakrát denne. Typický klírens po perorálnom podaní (Cl/F) bol u detí vo veku 6 až 12 rokov 22,5 l/h u chlapcov a 16,4 l/h u dievčat a u dospievajúcich vo veku 13 až 17 rokov bol 27,4 l/h u chlapcov a 21,3 l/h u dievčat. Medzi jednotlivcami bola pozorovaná veľká variabilita v expozícii. Údaje hlásené u detí mladších ako 6 rokov sú obmedzené.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Perindopril

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné toxikologické štúdie (na potkanoch, myšiach, králikoch a opiciach) nepreukázali žiadne prejavy embryotoxicity alebo teratogenity. Pri inhibítoroch angiotenzín-konvertujúceho enzýmu ako skupine sa však potvrdilo, že vyvolávajú nežiaduce účinky na neskorý vývoj plodu, čo pri hlodavcoch a králikoch vedie k úmrtiu plodu a vrodeným defektom: boli pozorované renálne lézie a zvýšenie peri- a postnatálnej mortality.

Fertilita

Nepozoroval sa žiadny vplyv na reprodukčnú schopnosť alebo na fertilitu u potkanov pri dávkach až do 30-násobkov (mg/kg) alebo 6-násobkov (mg/kg) navrhovanej maximálnej klinickej dávky perindoprilu počas spermatogenézy u samcov alebo oogenézy a gestácie u samíc.

Karcinogenita, mutagenita a orgánová toxicita

Mutagenita nebola pozorovaná v *in vitro*, ani v *in vivo* štúdiách. V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach nebola pozorovaná karcinogenita. V štúdiách chronickej perorálnej toxicity (na potkanoch a opiciach) sú cieľovým orgánom obličky s reverzibilným poškodením.

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

Poškodenie fertility

Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov, ktoré boli liečené amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu). V inej štúdií s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipíniumbesilátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zrelých spermatoblastov a Sertoliho podporných buniek.

Karcinogenita a mutagenita

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom či už na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

* Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

mikrokryštalická celulóza
dihydrát fosforečnanu vápenatého
sodná soľ kroskarmelózy
koloidný oxid kremičitý bezvodý
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/PVC/Al blister, papierová škatuľka
Veľkosť balenia:
Priamlo 4 mg/5 mg: 10, 15, 30, 90 tabliet
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Priamlo 4 mg/5 mg: 58/0286/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. júla 2015
Dátum posledného predĺženia registrácie: 5. novembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2023