

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

VIDONORM 4 mg/5 mg tablety  
VIDONORM 8 mg/5 mg tablety  
VIDONORM 4 mg/10 mg tablety  
VIDONORM 8 mg/10 mg tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

VIDONORM 4 mg/5 mg tableta:

Každá tableta obsahuje 4 mg terc-butylamónium-perindoprilu a 5 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu).

VIDONORM 8 mg/5 mg tableta:

Každá tableta obsahuje 8 mg terc-butylamónium-perindoprilu a 5 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu).

VIDONORM 4 mg/10 mg tableta:

Každá tableta obsahuje 4 mg terc-butylamónium-perindoprilu a 10 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu).

VIDONORM 8 mg/10 mg tableta:

Každá tableta obsahuje 8 mg terc-butylamónium-perindoprilu a 10 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

VIDONORM 4 mg/5 mg tablety: Biele alebo takmer biele okrúhle ploché tablety s priemerom 8 mm, s vyrytým „CH3“ na jednej strane, druhá strana bez označenia.

VIDONORM 8 mg/5 mg tablety: Biele alebo takmer biele okrúhle ploché tablety s priemerom 8 mm, s vyrytým „CH4“ na jednej strane, druhá strana bez označenia.

VIDONORM 4 mg/10 mg tablety: Biele alebo takmer biele okrúhle ploché tablety s priemerom 11 mm, s vyrytým „CH5“ na jednej strane, druhá strana bez označenia.

VIDONORM 8 mg/10 mg tablety: Biele alebo takmer biele okrúhle ploché tablety s priemerom 11 mm, s vyrytým „CH6“ na jednej strane, druhá strana bez označenia.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

VIDONORM je indikovaný ako substitučná terapia na liečbu esenciálnej hypertenzie a/alebo stabilnej ischemickej choroby srdca u pacientov, ktorí sú už kontrolovaní perindoprilom a amlodipínom podávanými súbežne v rovnakých dávkových hladinách.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Jedna tableta denne užitá ako jednotlivá dávka. Fixná kombinácia dávok nie je vhodná ako začiatková terapia.

Ak je potrebná zmena dávkovania, môže sa dávka VIDONORMU upraviť alebo sa môže zväziť individuálna titrácia jednotlivých zložiek lieku.

#### *Porucha funkcie obličiek a starší ľudia (pozri časti 4.4 a 5.2)*

U pacientov s renálnym zlyhaním a starších ľudí je znížená eliminácia perindoprilátu. Preto bude bežné lekárske sledovanie zahŕňať časté monitorovanie kreatinínu a draslíka.

VIDONORM môže byť podávaný pacientom s  $CL_{cr} \geq 60$  ml/min a nie je vhodný pre pacientov s  $CL_{cr} < 60$  ml/min. U týchto pacientov sa odporúča individuálna titrácia dávky jednotlivými zložkami lieku.

Zmeny plazmatickej koncentrácie amlodipínu nesúvisia so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

#### *Porucha funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2)*

Dávkovací režim pre pacientov s poruchou funkcie pečene nebol stanovený. Preto je potrebné VIDONORM podávať opatrne.

#### *Pediatrická populácia*

VIDONORM sa nemá používať u detí a dospievajúcich, keďže účinnosť a znášanlivosť perindoprilu samotného alebo v kombinácii s amlodipínom u detí a dospievajúcich nebola stanovená.

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie. Prednostne sa má užiť ráno a pred jedlom.

### **4.3 Kontraindikácie**

#### Súvisiace s perindoprilom

- Precitlivenosť na perindopril alebo na ktorýkoľvek iný ACE inhibítor,
- Anamnéza angioedému súvisiaceho s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítorom (pozri časť 4.4),
- Hereditárny alebo idiopatický angioedém,
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6),
- Súbežné používanie VIDONORMU s liekmi obsahujúcimi aliskiren u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1),
- Súbežné používanie so sakubitrilom/valsartanom. Liečba VIDONORMOM sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.4 a 4.5),
- Extrakorporálne liečby vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5),
- Signifikantná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza renálnej artérie jedinej funkčnej obličky (pozri časť 4.4.).

#### Súvisiace s amlodipínom

- Precitlivenosť na amlodipín alebo na ktorýkoľvek iný dihydropyridín,
- Závažná hypotenzia,
- Šok vrátane kardiogénneho šoku,
- Obštrukcia prietoku ľavej srdcovej komory (napr. vysoký stupeň aortálnej stenózy),
- Hemodynamicky nestabilné zlyhanie srdca po akútnom infarkte myokardu.

#### Súvisiace s VIDONORMOM

Všetky kontraindikácie súvisiace s jednotlivými liečivami uvedené vyššie platia aj pre fixnú kombináciu VIDONORMU.

- Precitlivosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Všetky upozornenia súvisiace s jednotlivými liečivami uvedené nižšie platia aj pre fixnú kombináciu VIDONORMU.

##### Súvisiace s perindoprilom

##### Stabilná ischemická choroba srdca

Ak sa počas prvého mesiaca liečby perindoprilom vyskytne epizóda nestabilnej angíny pectoris (bez ohľadu na to, či je alebo nie je závažná), pred pokračovaním liečby sa má vykonať dôkladné zhodnotenie pomeru medzi rizikom a prínosom.

##### Hypotenzia

ACE inhibítory môžu spôsobiť pokles krvného tlaku. U pacientov s nekomplikovanou hypertenziou sa symptomatická hypotenzia vyskytuje zriedkavo a jej výskyt je pravdepodobnejší u pacientov s hypovolémiou spôsobenou napríklad diuretickou liečbou, diétou s obmedzením soli, dialýzou, hnačkou alebo vracaním, alebo u pacientov, ktorí majú ťažkú renín-dependentnú hypertenziu (pozri časti 4.5 a 4.8). U pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhaním, s pridruženou renálnou insuficienciou alebo bez nej, bola pozorovaná symptomatická hypotenzia. Jej výskyt je najpravdepodobnejší u pacientov so závažnejším srdcovým zlyhaním, ktoré si vyžaduje užívanie vysokých dávok slučkových diuretik, u pacientov s hyponatriémiou alebo poruchou funkcie obličiek. U pacientov vystavených zvýšenému riziku vzniku symptomatickej hypotenzie je potrebné dôkladne monitorovať začiatok liečby a úpravu dávky (pozri časti 4.2 a 4.8). Podobné preventívne opatrenia sa vzťahujú tiež na pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by nadmerný pokles krvného tlaku mohol viesť k infarktu myokardu alebo k cerebrovaskulárnej príhode.

Ak dôjde k hypotenzii, pacient sa má uložiť do polohy ležmo na chrbte a v prípade potreby má dostať intravenóznú infúziu roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Prechodná hypotenzná reakcia nie je kontraindikáciou pre podávanie ďalších dávok, ktoré je možné podať zvyčajne bez ťažkostí, keď sa krvný tlak zvýši po zvýšení objemu.

U niektorých pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním, ktorí majú normálny alebo nízky krvný tlak, môže po podaní perindoprilu dôjsť k ďalšiemu zníženiu systémového krvného tlaku. Takýto účinok sa očakáva a zvyčajne nie je dôvodom na prerušenie liečby. Ak sa hypotenzia stane symptomatickou, môže byť potrebné zníženie dávky perindoprilu alebo jeho vysadenie.

##### Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia

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

##### Porucha funkcie obličiek

V prípade poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) sa má začiatková dávka perindoprilu upraviť podľa pacientovho klírensu kreatinínu (pozri časť 4.2) a potom v závislosti od pacientovej odpovede na liečbu. U takýchto pacientov je rutinné monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu súčasťou bežného lekárskeho postupu (pozri časť 4.8).

U pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhaním môže hypotenzia nasledujúca po začatí liečby ACE inhibítormi, viesť k zhoršeniu funkcie obličiek. V takejto situácii bolo hlásené akútne, zvyčajne reverzibilné zlyhanie obličiek.

### Renovaskulárna hypertenzia

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnych artérií alebo stenózou artérie solitárnej obličky, ktorí boli liečení ACE inhibítormi, bolo pozorované zvýšenie hladiny močoviny v krvi a kreatinínu v sére, ktoré bolo zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby. Toto je obzvlášť pravdepodobné u pacientov s renálnou insuficienciou (pozri časť 4.3). Ak je prítomná aj renovaskulárna hypertenzia, existuje zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie. U takýchto pacientov sa má liečba začať pod prísny lekárskym dohľadom, a to s nízkymi dávkami a opatrnou titráciou dávky. Vzhľadom k tomu, že liečba diuretikami môže byť faktorom zvyšujúcim riziko vyššie uvedených stavov, diuretiká sa majú vysadiť a počas prvých týždňov liečby perindoprilom je potrebné sledovať funkciu obličiek. Strata renálnej funkcie sa môže vyskytnúť iba s malými zmenami v sérovom kreatiníne dokonca aj u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie.

U niektorých hypertenzných pacientov bez zjavného už existujúceho renovaskulárneho ochorenia došlo k zvyčajne miernemu a prechodnému zvýšeniu hladiny močoviny v krvi a kreatinínu v sére, obzvlášť vtedy, keď sa perindopril podával súbežne s diuretikom. Toto môže pravdepodobnejšie nastať u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek. Môže byť potrebné zníženie dávky a/alebo vysadenie diuretika a/alebo perindoprilu.

### Hemodialyzovaní pacienti

U pacientov dialyzovaných pomocou vysokopriepustných membrán a súbežne liečených ACE inhibítormi boli hlásené anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov je potrebné zvážiť použitie iného druhu dialyzačnej membrány alebo podanie antihypertenzíva inej skupiny.

### Transplantácia obličiek

Nie sú k dispozícii skúsenosti týkajúce sa použitia perindoprilu u pacientov, ktorí nedávno podstúpili transplantáciu obličiek.

### Precitlivosť/angioedém

U pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane perindoprilu, bol zriedkavo hlásený angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.8). Tento sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch sa má perindopril ihneď vysadiť a má sa začať náležité monitorovanie, v ktorom sa má pokračovať až dovtedy, kým nedôjde k úplnému vymiznutiu príznakov. V prípadoch, v ktorých opuch zasiahol tvár a pery, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, aj keď antihistaminiká boli pri zmiernení príznakov užitočné.

Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť smrteľný. V prípadoch, v ktorých je zasiahnutý jazyk, hlasivky alebo hrtan, čo môže spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest, sa musí ihneď poskytnúť záchranná liečba. Táto môže zahŕňať podanie adrenalínu a/alebo udržiavanie priechodnosti dýchacích ciest. Pacient má zostať pod prísny lekárskym dohľadom až dovtedy, kým nedôjde k úplnému a trvalému vymiznutiu príznakov.

Pacienti s anamnézou angioedému nesúvisiaceho s liečbou ACE inhibítormi môžu byť vystavení zvýšenému riziku vzniku angioedému počas užívania ACE inhibítora (pozri časť 4.3).

U pacientov liečených ACE inhibítormi bol zriedkavo hlásený intestinálny angioedém. Títo pacienti mali bolesti brucha (s nauzeou a vracaním alebo bez nich); v niektorých prípadoch bez predchádzajúceho angioedému tváre a s hladinami C-1 esterázy v norme. Angioedém bol diagnostikovaný pri vyšetreniach zahŕňajúcich CT brucha alebo ultrazvuk, alebo pri chirurgickom zákroku a symptómy ustúpili po ukončení podávania ACE inhibítora. Intestinálny angioedém sa má zahrnúť do diferenciálnej diagnózy pacientov s bolesťou brucha užívajúcich ACE inhibítory.

Kombinácia perindoprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovaná z dôvodu zvýšeného rizika angioedému (pozri časť 4.3). Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky perindoprilu. Ak sa liečba sakubitrilom/valsartanom ukončila, liečba

perindoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné používanie inhibítorov ACE s inými inhibítormi NEP (napr. racekadotril), gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) a inhibítormi mTOR (mammalian target of rapamycin, cicavčia cieľová kináza rapamycínu) (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR a gliptínmi u pacientov, ktorí už užívajú inhibítor ACE, je potrebná opatrnosť.

#### Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL aferéza)

Zriedkavo sa u pacientov užívajúcich ACE inhibítory počas aferézy lipoproteínmi s nízkou hustotou (LDL), so síranom dextránu, vyskytli život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám sa predišlo dočasným vysadením liečby ACE inhibítormi pred každou aferézou.

#### Anafylaktické reakcie počas desenzibilizačnej liečby

U pacientov liečených ACE inhibítormi počas desenzibilizačnej liečby (napríklad jedom blanokrídlavcov) sa vyskytli anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov sa predišlo spomínaným reakciám dočasným vysadením ACE inhibítorov, ale pri náhodnej opätovnej expozícii sa tieto objavili znova.

#### Zlyhávanie pečene

Zriedkavo boli ACE inhibítory spojené so vznikom syndrómu, ktorý sa začína cholestatickou žltáčkou a progreduje do fulminantnej nekrózy pečene a (niekedy) úmrtia. Mechanizmus zodpovedný za tento syndróm nie je dosiaľ známy. Pacienti, u ktorých sa počas liečby ACE inhibítormi rozvinie žltáčka alebo nastane výrazné zvýšenie hladín pečeňových enzýmov, majú ukončiť liečbu ACE inhibítormi a majú byť pod náležitým lekárskeym dohľadom (pozri časť 4.8).

#### Neutropénia/agranulocytóza/trombocytopenia/anémia

U pacientov liečených ACE inhibítormi bola hlásená neutropénia/agranulocytóza, trombocytopenia a anémia. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a bez ďalších komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo.

Perindopril sa má používať s najvyššou opatrnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, u pacientov liečených imunosupresívami, u pacientov liečených alopurinolom alebo prokaínamidom alebo u pacientov s kombináciou týchto komplikujúcich faktorov, obzvlášť v prítomnosti už existujúcej poruchy funkcie obličiek. U niektorých z týchto pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v niekoľkých málo prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa perindopril používa u takýchto pacientov, odporúča sa pravidelné monitorovanie počtu leukocytov a pacienti majú byť poučení, aby hlásili akýkoľvek príznak infekcie (napr. bolesť hrdla, horúčka).

#### Rasa

ACE inhibítory spôsobujú vyšší výskyt angioedému u pacientov čiernej pleti ako u pacientov inej rasy. Tak ako iné ACE inhibítory, perindopril môže byť menej účinný v znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej pleti ako u pacientov inej rasy, pravdepodobne kvôli vyššej prevalencii stavov s nízkym renínom v hypertenznej populácii čiernej pleti.

#### Kašeľ

Pri používaní ACE inhibítorov bol hlásený kašeľ. Tento kašeľ je typicky neproduktívny, perzistentný a vymizne po prerušení liečby. Kašeľ vyvolaný ACE inhibítormi má byť považovaný za súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa.

#### Operácia/anestézia

U pacientov, ktorí podstupujú závažný chirurgický zákrok, alebo počas anestézie látkami, ktoré vyvolávajú hypotenziu, môže perindopril blokovať sekundárnu tvorbu angiotenzínu II po kompenzačnom uvoľnení renínu. Liečba sa má prerušiť jeden deň pred chirurgickým zákrokom. Ak dôjde k hypotenzii a je považovaná za dôsledok tohto mechanizmu, možno ju korigovať zvýšením cirkulujúceho objemu.

#### Hyperkaliémia

Inhibitory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Avšak hyperkaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s renálnou insuficienciou, poruchou funkcie obličiek, starších pacientov (nad 70 rokov), s diabetom mellitus, s pridruženými udalosťami, najmä s dehydratáciou, akútnou srdcovou dekompenzáciou, metabolickou acidózou a pacientov súbežne užívajúcich diuretiká šetriace draslík (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid), doplnky draslíka (vrátane náhrad solí), alebo u pacientov užívajúcich iné lieky spôsobujúce zvýšenie hladín draslíka v sére (napr. heparín, trimetoprim alebo kotrimoxazol známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol) a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu).

Používanie doplnkov draslíka, diuretik šetriacich draslík alebo náhrad solí obsahujúcich draslík, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, môže viesť k významnému zvýšeniu hladín draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť závažné, niekedy fatálne arytmie. Ak sa súbežné použitie vyššie uvedených látok považuje za potrebné, majú sa užívať s opatrnosťou a s častým monitorovaním hladiny draslíka v sére a funkcie obličiek (pozri časť 4.5).

#### Diabetickí pacienti

U diabetických pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom sa má počas prvého mesiaca liečby ACE inhibítorom pozorne monitorovať glykémia (pozri časť 4.5).

#### Lítium

Kombinácia lítia a perindoprilu sa zvyčajne 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 zlyhávania 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 hyperaldosteronizmom všeobecne nebudú reagovať na antihypertenzíva účinkujúce prostredníctvom inhibície systému renín-angiotenzín. Z toho dôvodu sa použitie tohto lieku neodporúča.

#### Gravidita

Liečba ACE inhibítormi sa nemá začínať počas gravidity. Ak nie je pokračovanie liečby ACE inhibítormi nevyhnutné, pacientkam plánujúcim graviditu sa má liečba zameniť za alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre užívanie počas gravidity. Pokiaľ sa potvrdí gravidita, liečba ACE inhibítormi sa má ihneď zastaviť a pokiaľ je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

#### Súvisiace s amlodipínom

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu v hypertenznej kríze nebola stanovená.

### Pacienti so srdcovým zlyhaním

Pacienti so srdcovým zlyhaním majú byť liečení opatrne.

V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov s ťažkým srdcovým zlyhaním (III. a IV. stupňa podľa NYHA) bol hlásený 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 zlyhaním, 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.

### Starší pacienti

Zvyšovanie dávky sa má u starších pacientov vykonávať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

### Porucha funkcie obličiek

U takýchto pacientov sa môžu používať bežné dávky amlodipínu. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nie sú v súlade so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Súvisiace s perindoprilom

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).

### Lieky indukujúce hyperkaliémiu

Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskiren, draselné soli, draslík šetriace diuretiká, inhibítory ACE, antagonisty receptorov angiotenzínu-II, NSA, heparíny, imunosupresíva ako cyklosporín alebo takrolimus a trimetoprim. Kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko hyperkaliémie. Ak je indikované súbežné používanie, musia sa používať s opatrnosťou a s častým monitorovaním hladiny draslíka v sére.

### Kontraindikované súbežné použitie (pozri časť 4.3)

#### *Aliskiren*

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

#### *Extrakorporálne liečby*

Extrakorporálne liečby vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi ako sú dialýza alebo hemofiltrácia s určitými vysoko priepustnými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteínov s nízkou hustotou síranom dextránu vzhľadom na zvýšené riziko závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Ak sa táto liečba vyžaduje, má sa zväžiť použitie odlišného typu dialyzačnej membrány alebo odlišnej skupiny antihypertenzíva.

#### *Sakubitril/valsartan*

Súbežné použitie perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikované, pretože súbežná inhibícia neprilyzínu a ACE môže zvýšiť riziko angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať, skôr ako po 36 hodinách od podania poslednej dávky liečby perindoprilom. Liečba perindoprilom sa nesmie začať, skôr ako po 36 hodinách od podania poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča (pozri časť 4.4)

##### *Aliskiren*

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

##### *Súbežná liečba inhibítormi ACE a blokátormi receptorov angiotenzínu*

V odbornej literatúre bolo hlásené, že u pacientov s potvrdeným aterosklerotickým ochorením, zlyhávaním srdca alebo s diabetom s konečným poškodením orgánov je súbežná liečba inhibítormi ACE a blokátormi receptorov angiotenzínu spojená s vyššou frekvenciou hypotenzie, synkopy, hyperkaliémie a zhoršenia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím len jednej látky účinkujúcej na systém renín-angiotenzín-aldosterón. Duálna inhibícia (napr. kombináciou inhibítora ACE a antagonistu receptorov angiotenzínu II) sa má obmedziť na špecifické individuálne prípady s dôkladným sledovaním funkcie obličiek, hladín draslíka a krvného tlaku.

##### *Estramustín*

Riziko zvýšenia nežiaducich účinkov ako angioneurotický edém (angioedém).

##### *Kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)*

U pacientov užívajúcich súbežne kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) môže byť zvýšené riziko hyperkaliémie (pozri časť 4.4).

##### *Draslík šetriace diuretiká (napr. triamterén, amilorid,...), soli draslíka*

Hyperkaliémia (potenciálne smrteľná), najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívne hyperkaliémické účinky). Kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liekmi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je ich súbežné použitie rovnako indikované, majú byť používané s opatrnosťou a s častým monitorovaním hladín draslíka v sére. Použitie 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 starostlivosť

##### *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*, kedy predchádzajúca liečba diuretikom môže 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 zlyhania triedy II - IV (NYHA) s ejekčnou frakciou < 40 % a predtým 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 kreatinínémie sa odporúča v prvom mesiaci liečby raz týždenne na začiatku a potom raz za mesiac.

#### Cyklosporín

Počas súbežného užívania ACE inhibítorov s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia.

Odporúča sa monitorovanie hladín draslíka v sére.

#### Heparín

Počas súbežného užívania ACE inhibítorov s heparínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladín draslíka v sére.

#### *Nesteroidné antiflogistiká (NSA), vrátane aspirínu $\geq 3$ g/deň*

Pri podávaní inhibítorov ACE súbežne s nesteroidnými antiflogistikami (t.j. kyselina acetylsalicylová pri protizápalovom dávkovaní, inhibítory COX-2 a neselektívne NSA) sa môže oslabiť antihypertenzný účinok. Súbežné používanie inhibítorov ACE a NSA môžu viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie, vrátane možného akútneho renálneho zlyhania a zvýšenia sérovej hladiny draslíka, predovšetkým u pacientov so slabou preexistujúcou renálnou funkciou. Kombinácia sa má podávať opatrne, najmä u starších pacientov. Pacienti majú byť adekvátne hydratovaní a je potrebné zvážiť monitorovanie renálnej funkcie po začatí súbežnej liečby a potom pravidelne.

#### *Racekadotril*

Inhibítory ACE (napr. perindopril) sú známe tým, že môžu spôsobiť angioedém. Toto riziko sa môže zvýšiť pri súbežnom užívaní s racekadotrilom (liek používaný proti akútnej hnačke).

#### *Inhibítory mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)*

Pacientom na súbežnej liečbe inhibítormi mTOR môže hroziť vyššie riziko angioedému (pozri časť 4.4).

#### Súbežné použitie, ktoré vyžaduje určitú starostlivosť

##### *Antihypertenzíva a vazodilatanciá*

Súbežné použitie týchto liekov môže zvyšovať hypotenzné účinky 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 angioedému, vzhľadom na dipeptidylpeptidázu IV (DPP-IV) znížená aktivita gliptínu 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 ACE inhibítorov.

#### *Zlato*

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

#### *Súvisiace s amlodipínom*

##### *Účinky iných liekov na amlodipín*

#### CYP3A4 inhibítory

Súbežné používanie amlodipínu so silnými alebo miernymi inhibítormi CYP3A4 (inhibítory proteázy, azolové antimykotiká, makrolidy, ako je erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže viesť k významnému zvýšeniu expozície amlodipínom, ktorá spôsobuje zvýšené riziko hypotenzie. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike (PK) môže byť výraznejší u starších ľudí. Odporúča sa klinické monitorovanie pacientov a môže sa preto vyžadovať úprava dávky. Klaritromycín je inhibítor CYP3A4. U pacientov užívajúcich klaritromycín spolu s amlodipínom je zvýšené riziko vzniku hypotenzie. Pri súčasnom podávaní amlodipínu spolu s klaritromycínom sa odporúča dôkladné pozorovanie pacientov.

#### CYP3A4 induktory

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 reguláciu dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov môže dôjsť k zvýšeniu biologickej dostupnosti, čo vedie k zosilneniu účinku na zníženie krvného tlaku.

#### Dantrolén (infúzia)

U zvierat sa pozorovala smrteľná komorová fibrilácia a kardiovaskulárny kolaps v súvislosti s hyperkaliémiou po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa u pacientov náchylných k malígnej hypertermii a pacientov liečených na malígnu hypertermiu vyhlo súčasnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, akým je amlodipín.

#### *Účinok amlodipínu na iné lieky*

Účinky amlodipínu na zníženie krvného tlaku sa sčítavajú s účinkami iných liekov s antihypertenznými vlastnosťami znižujúcich tlak krvi.

#### Takrolimus

Keď sa takrolimus podáva súbežne s amlodipínom, dochádza k riziku zvýšenia hladín takrolimu v krvi, ale farmakokinetickému mechanizmu tejto interakcie úplne nerozumieme. Aby sa zabránilo

toxicite takrolimu, podávanie amlodipínu pacientovi s takrolimom vyžaduje monitorovanie krvných hladín takrolimu a úpravu dávky takrolimu, kde je to vhodné.

#### mTOR inhibítory

mTOR inhibítory, ako napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus, sú CYP3A substrátmi. Amlodipín je slabým inhibítorom CYP3A. Pri súbežnom používaní s mTOR inhibítormi môže amlodipín zvyšovať expozíciu mTOR inhibítorom.

#### Cyklosporín

S cyklosporínom a amlodipínom neboli vykonané žiadne interakčné štúdie u zdravých dobrovoľníkov alebo u iných populácií s výnimkou pacientov s transplantovanou obličkou, kde boli pozorované zmeny vo zvýšení koncentrácií cyklosporínu (priemer 0 % - 40 %). Pacientom s transplantovanou obličkou liečeným amlodipínom sa musí venovať pozornosť pri monitorovaní hladín cyklosporínu a, ak je to potrebné, musia sa znížiť dávky cyklosporínu.

#### Simvastatín

Súbežné podávanie viacnásobných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vyústilo do 77 % zvýšenia v expozícii simvastatínu v porovnaní so simvastatínom samotným. Obmedzte dávku simvastatínu u pacientov s amlodipínom na 20 mg denne.

V klinických interakčných štúdiách amlodipín nemal účinok na farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu alebo warfarínu.

#### Súvisiace s VIDONORMOM

##### Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú pozornosť

#### Baklofén

Zosilnenie antihypertenzného účinku. Monitorovanie krvného tlaku a renálnych funkcií, a v prípade potreby úprava dávky antihypertenzíva.

##### Súbežné použitie, ktoré je potrebné vziať do úvahy

#### Antihypertenzíva (ako napr. betablokátory) a vazodilatanciá

Súbežné použitie týchto látok môže zvýšiť hypotenzný účinok perindoprilu a amlodipínu. Súbežné použitie s nitroglycerínom a inými nitrátmi alebo inými vazodilatanciami môže spôsobiť ďalšie zníženie krvného tlaku, a preto je potrebné ho starostlivo zvážiť.

#### Kortikosteroidy, tetrakozaktid

Zníženie antihypertenzného účinku (retencia solí a vody spôsobená kortikosteroidmi).

#### Alfablokátory (prazosín, alfuzosín, doxazosín, tamsulozín, terazosín)

Zvýšený antihypertenzný účinok a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie.

#### Amifostín

Môže zosilniť antihypertenzný účinok amlodipínu.

#### Tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/anestetiká

Zvýšený antihypertenzný účinok a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Účinky jednotlivých komponentov v tejto kombinácii lieku na graviditu a laktáciu:

VIDONORM sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity. Ak je gravidita plánovaná alebo potvrdená, musí sa prejsť čo najskôr na alternatívnu liečbu.

VIDONORM je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra gravidity.

VIDONORM sa neodporúča počas laktácie. Preto je potrebné rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo liečbu VIDONORMOM, pričom treba brať do úvahy dôležitosť tejto liečby pre matku.

## Gravidita

### Súvisiace s perindoprilom

Použitie ACE inhibítorov sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie 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 vystavenie účinku ACE inhibítorov počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva humánnu 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.

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

### Súvisiace s amlodipínom

Bezpečnosť amlodipínu počas gravidity 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

### Súvisiace s perindoprilom

Pretože nie sú dostupné žiadne informácie o použití perindoprilu počas dojčenia, perindopril sa neodporúča a vhodnejšia je alternatívna liečba s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom počas dojčenia, obzvlášť počas dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

### Súvisiace s amlodipínom

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.

Pri rozhodnutí, či pokračovať/prerušiť dojčenie alebo pokračovať/prerušiť liečbu amlodipínom, je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby amlodipínom pre matku.

## Fertilita

### Súvisiace s perindoprilom

Nepozoroval sa žiadny účinok na schopnosť reprodukcie alebo plodnosť.

### Súvisiace s amlodipínom

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli zaznamenané reverzibilné biochemické zmeny na hlavičke spermií. Klinické údaje nie sú dostatočné, pokiaľ ide o potenciálny účinok amlodipínu na plodnosť. V štúdií na potkanoch boli zistené nežiaduce účinky na samčiu plodnosť (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch VIDONORMU na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhovaní strojov sa má brať do úvahy fakt, že sa príležitostne môže vyskytnúť nízky krvný tlak, bolesti hlavy, nevoľnosť, závraty alebo únava.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Počas liečby perindoprilom alebo amlodipínom boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky, ktoré sú udávané oddelene a zoradené v súlade s klasifikáciou MedDRA podľa telesných sústav a 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 (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie	
		amlodipín	perindopril
Poruchy krvi a lymfatického systému	menej časté		eozinofília**
	veľmi zriedkavé	leukocytopénia, trombocytopénia	agranulocytóza alebo pancytopenia, zníženie hemoglobínu a zníženie hematokritu, leukopénia/neutropénia, hemolytická anémia u pacientov s vrodeným deficitom G-6PDH (pozri časť 4.4), trombocytopénia
Poruchy imunitného systému	veľmi zriedkavé	alergické reakcie	
Poruchy endokrinného systému	zriedkavé		syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH, Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)

<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	menej časté		hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5)** , hyperkaliémia reverzibilná pri vysadení liečby (pozri časť 4.4)** , hyponatriémia**
	veľmi zriedkavé	hyperglykémia	
<b>Psychické poruchy</b>	menej časté	depresia, zmeny nálad (vrátane úzkosti), nespavosť	depresia, poruchy nálady, poruchy spánku
	zriedkavé	zmätenosť	
<b>Poruchy nervového systému</b>	časté	somnolencia, závraty bolesť hlavy (najmä na začiatku liečby)	závraty, bolesť hlavy, parestézia, vertigo
	menej časté	tremor porucha chuti, synkopa, hypoestézia, parestézia	somnolencia, synkopa
	veľmi zriedkavé	hypertónia, periférna neuropatia	zmätenosť
	neznáme	extrapyramídová porucha	
<b>Poruchy oka</b>	časté	poruchy zraku (vrátane diplopie)	poruchy zraku
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	časté		tinnitus
	menej časté	tinnitus	
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	časté	palpitácie	
	menej časté	arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie a átrialnej fibrilácie)	palpitácie** , tachykardia**
	veľmi zriedkavé	infarkt myokardu	angina pectoris (pozri časť 4.4), arytmia, infarkt myokardu pravdepodobne sekundárny v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)
<b>Poruchy ciev</b>	časté	sčervenanie	hypotenzia (a účinky súvisiace s hypotenziou)
	menej časté	hypotenzia	vaskulitída**
	zriedkavé		začervenanie
	veľmi zriedkavé	vaskulitída	cievna mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)
	neznáme		Raynaudov fenomén
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a</b>	časté	dýchavičnosť	kašeľ, dýchavičnosť

<b>mediastína</b>	menej časté	kašeľ, rinitída	bronchospazmus
	veľmi zriedkavé		eozinofilná pneumónia, rinitída
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	časté	bolesť brucha, nauzea, dyspepsia, porucha činnosti čriev (vrátane hnačky a zápchy)	bolesť brucha, zápcha, hnačka, porucha chuti, dyspepsia, nauzea, vracanie
	menej časté	vracanie, sucho v ústach	sucho v ústach
	veľmi zriedkavé	pankreatitída, gastritída, hyperplázia gingívy	pankreatitída
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	veľmi zriedkavé	hepatitída, žltacka, zvýšenie pečeňových enzýmov*	hepatitída, cytolytická alebo cholestatická (pozri časť 4.4)
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	časté		pruritus, vyrážka
	menej časté	alopécia, purpura, zmena sfarbenia kože, hyperhidróza, pruritus, vyrážka, exantém, urtikária	urtikária (pozri časť 4.4), angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.4), fotosenzitívne reakcie**, pemfigoid**, hyperhidróza
	zriedkavé		zhoršenie psoriázy
	veľmi zriedkavé	angioedém, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita	multiformný erytém
	neznáme	toxická epidermálna nekrolýza	
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	časté	opuch členkov, svalové kŕče	svalové kŕče
	menej časté	artralgia, myalgia, bolesť chrbta	artralgia**, myalgia**
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	menej časté	poruchy močenia, noktúria, zvýšená frekvencia močenia	renálna insuficiencia
	zriedkavé		anúria/oligúria akútne renálne zlyhanie
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	menej časté	impotencia, gynekomastia	erektálna dysfunkcia

<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	veľmi časté	edém	
	časté	únava, asténia	asténia
	menej časté	bolesť na hrudníku, bolesť, nevoľnosť	bolesť na hrudníku <sup>**</sup> , nevoľnosť <sup>**</sup> , periférny edém <sup>**</sup> , pyrexia <sup>**</sup>
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	menej časté	prírastok hmotnosti, zníženie hmotnosti	zvýšenie hladiny urey v krvi <sup>**</sup> , zvýšenie sérového kreatinínu <sup>**</sup>
	zriedkavé		zvýšenie sérového bilirubínu, zvýšenie pečenej enzýmov
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>	menej časté		pád <sup>**</sup>

Súvisiace s perindoprilom

<sup>\*\*</sup> Frekvencia vypočítaná z klinických štúdií, v ktorých boli nežiaduce účinky zaznamenané zo spontánnych hlásení

Súvisiace s amlodipínom

\* Väčšinou konzistentné s cholestázou

Klinické štúdie s perindoprilom

Počas randomizovanej fázy štúdie EUROPA boli zaznamenávané 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 a inú nežiaducosť prerušilo liečbu viac pacientov užívajúcich perindopril (6,0 % (n = 366)) ako placebo (2,1 % (n = 129)).

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 VIDONORMOM u ľudí.

Súvisiace s perindoprilom

O predávkovaní u ľudí sú k dispozícii len obmedzené údaje. Medzi symptómy súvisiace s predávkovaním inhibítormi ACE môže patriť hypotenzia, obehový šok, poruchy elektrolytov, renálne zlyhanie, hyperventilácia, tachykardia, palpitácie, bradykardia, závrat, úzkosť a kašeľ. Odporúčanou liečbou pri predávkovaní je intravenózna infúzia roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Ak dôjde k hypotenzii, pacient sa má uložiť do protišokovej polohy. Ak sú dostupné, môže sa zvážiť tiež liečba infúziou angiotenzínu II a/alebo intravenózne podanie katecholamínov. Perindopril sa dá zo systémového obehu odstrániť hemodialýzou (pozri časť 4.4). Kardiostimulačná liečba je



indikovaná pri bradykardii rezistentnej na liečbu. Nepretržite majú byť monitorované životne dôležité funkcie, sérové elektrolyty a koncentrácie kreatinínu.

### Súvisiace s amlodipínom

U ľudí sú skúsenosti so zámerným predávkovaním obmedzené.

### Symptómy

Dostupné údaje pre amlodipín naznačujú, že veľké predávkovanie môže vyústiť do excesívnej periférnej vazodilatácie a možnej reflexnej tachykardie. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhotrvajúca systémová hypotenzia prechádzajúca až do šoku a končiaca fatálne.

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 spúšťacími faktormi.

### Liečba

Klinicky významná hypotenzia po predávkovaní s amlodipínom si vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podporu vrátane častého monitorovania srdcovej a respiračnej funkcie, elevácie končatín a sledovania objemu cirkulujúcich tekutín a vylučovania moču. Podanie vazokonstriktíva môže byť užitočné pri obnovení cievného tonusu a krvného tlaku za predpokladu, že jeho použitie nie je kontraindikované. Na zvrátenie účinkov blokády kalciového kanála je vhodné 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 významne znížilo rýchlosť absorpcie amlodipínu.

Pretože amlodipín sa vo výraznej miere viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že dialýza môže byť prínosom.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Inhibítory ACE a blokátory kalciového kanála, ATC kód: C09BB04

### Súvisiace s perindoprilom

#### Mechanizmus účinku

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 vazokonstrikčný 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 inhibitorov 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.

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

### *Hypertenzia*

Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie: miernej, stredne ťažkej, ťažkej; zníženie systolického a diastolického tlaku krvi sa pozoruje ako v polohe ležmo, tak aj v stoji.

Perindopril znižuje periférnu cievnu 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 tachyfyaxie.

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.

Súbežná terapia tiazidovými diuretikami má aditívny synergický účinok. Kombinácia ACE inhibítora a tiazidu znižuje tiež riziko hypokaliémie vyvolanej liečbou diuretikami.

### *Pacienti so stabilnou koronárnou chorobou srdca*

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

Dvanásťtisícdivostoosemnaásť (12 218) pacientov vo veku nad 18 rokov bolo randomizovaných na 8 mg erbumínovej soli perindoprilu (n=6 110) alebo placebo (n=6 108).

Populácia v štúdiu mala potvrdenú koronárnu chorobu srdca bez klinických známk srdcového zlyhania. 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 beta-blokátory.

Hlavné hodnotiace kritérium účinnosti bol kompozit kardiovaskulárnej mortality, nefatálneho infarktu myokardu a/alebo zastavenia srdca s úspešnou resuscitáciou. Liečba 8 mg erbumínovej soli perindoprilu raz denne viedla k signifikantnému 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).

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť perindoprilu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená (pozri časť 4.2).

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

#### *Údaje z klinických skúšaní duálnej inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)*

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 diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes 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 inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes 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 placebo.

#### *Súvisiace s amlodipínom*

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov z dihydropyridínovej skupiny (blokátor pomalého kanála alebo antagonistu kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkých svalov srdca a ciev.

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:

- Amlodipín dilatuje periférne arterioly a znižuje teda celkovú periférnu rezistenciu (afterload), proti ktorej pracuje srdce. Keďže frekvencia srdca ostáva stabilná, táto menšia záťaž srdca znižuje spotrebu energie v myokarde a potrebu kyslíka.
- Mechanizmus účinku amlodipínu pravdepodobne tiež zahŕňa aj 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 významnému zníženiu tlaku krvi v ľahu aj v stoji 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 záťaže, časový interval do vzniku anginózných ťažkostí a čas do objavenia sa 1-milimetrovej depresie ST segmentu a znižuje frekvenciu anginózných záchvatov, ako aj potrebu užitia tablety 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 ischemickou chorobou srdca (ICHS)

Účinnosť amlodipínu v prevencii klinických príhod u pacientov s ochorením koronárnych artérií (coronary artery disease, CAD) bola hodnotená v samostatnej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebo kontrolovanej štúdií s 1997 pacientmi; Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis – (CAMELOT). Z týchto pacientov počas 2 rokov okrem prijímania štandardnej starostlivosti a liečby statínmi, beta-blokátormi, diuretikami a kyselinou acetylsalicylovou bolo 663 pacientov liečených amlodipínom 5-10 mg, 673 liečených 10-20 mg enalaprilu a 655 pacientov bolo liečených placebo. Kľúčové výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 1. Výsledky ukazujú, že liečba amlodipínom bola spojená s menším počtom hospitalizácií kvôli angíne a revascularizačných postupov u pacientov s CAD.

<b>Tabuľka 1. Výskyt závažných klinických výsledkov v štúdií CAMELOT</b>					
<u>Výskyt kardiovaskulárnych príhod,</u>					<u>amlodipín vs.</u>
<u>počet (%)</u>					<u>placebo</u>
Výsledky	amlodipín	placebo	enalapril	pomer rizika (95 % IS)	P hodnota
<u>Primárny cieľový ukazovateľ</u>					
Nežiaduce kardiovaskulárne príhody	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Jednotlivé zložky</u>					
Koronárna revascularizácia	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizácia kvôli angíne 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
Mŕtvica alebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Kardiovaskulárna smrť	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizácia kvôli KZS	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
Nový nástup ochorenia periférnych ciev	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Skratky: KZS – kongestívne zlyhanie srdca, IS – interval spoľahlivosti, IM – infarkt myokardu, TIA – tranzitórny ischemický atak

#### Použitie u pacientov so srdcovým zlyhaním

Hemodynamické štúdie a kontrolované klinické štúdie založené na záťažových testoch u pacientov so srdcovým zlyhaním v triede II-IV podľa NYHA ukázali, že amlodipín nevedie ku klinickému zhoršeniu, čo sa zistilo meraním tolerancie fyzickej záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie.

Placebom kontrolovaná štúdia (PRAISE) navrhnutá na hodnotenie pacientov so srdcovým zlyhaním v triede III-IV podľa NYHA, ktorí dostávali digoxín, diuretiká a inhibitory angiotenzín-

konvertujúceho enzýmu (ACE), ukázala, že amlodipín nevedol k zvýšeniu rizika mortality alebo kombinovanej mortality a morbidity u pacientov so srdcovým zlyhaním.

V pokračujúcej, dlhodobej, placebom kontrolovanej štúdií (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhaním III a IV podľa NYHA bez klinických príznakov alebo objektívnych nálezov, ktoré by naznačovali základné ischemické ochorenie, pri stabilných dávkach ACE inhibítorov, digitálistu a diuretik, amlodipín nemal žiadny vplyv na celkovú alebo kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej populácii bol amlodipín spojený s nárastom hlásení pľúcneho edému.

#### Štúdia liečby na prevenciu vzniku infarktu myokardu (ALLHAT)

Randomizovaná dvojito zaslepená morbi-mortalitná štúdia nazvaná Klinické skúšanie zamerané na antihypertenznú a hypolipidemickú liečbu za účelom prevencie infarktu myokardu (ALLHAT = „Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial“) 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, chlórťalidónom 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 (ICHS) vrátane predchádzajúceho infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody > 6 mesiacov pred zaradením alebo dokumentované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (celkovo 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanú pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenie cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny cieľový ukazovateľ bol kombináciou fatálnej ICHS alebo nefatálneho infarktu myokardu. V primárnom cieľovom ukazovateli nebol významný rozdiel medzi amlodipínovou liečbou a chlórťalidónovou liečbou (relatívne riziko [RR]: 0,98 (95 % IS [0,90-1,07]) p = 0,65). Medzi sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi bola incidencia srdcového zlyhania (súčasť kompozitného zloženého kardiovaskulárneho cieľového ukazovateľa) v amlodipínovej skupine v porovnaní s chlórťalidónovou skupinou významne vyššia (10,2 % v. 7,7 %, RR 1,38, (95 % IS [1,25-1,52]) p < 0,001). Nebol však žiadny významný rozdiel v mortalite z akejkoľvek príčiny medzi amlodipínovou liečbou a chlórťalidónovou liečbou: RR 0,96 (95 % IS [0,89-1,02]) p = 0,20).

#### Pediatrická populácia

V štúdií, ktorej sa zúčastnilo 268 detí vo veku 6 - 17 rokov s prevažne sekundárnou hypertenziou, porovnanie amlodipínu v dávkach 2,5 mg a 5,0 mg 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, pubertálny a všeobecný vývin neboli študované. Dlhodobá účinnosť amlodipínu na liečbu v detstve za účelom zníženia kardiovaskulárnej morbidity a mortality v dospelosti nebola tiež stanovená. Pozri časť 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Rýchlosť a miera absorpcie perindoprilu a amlodipínu z VIDONORMU nie sú významne rozdielne v porovnaní s rýchlosťou a mierou absorpcie perindoprilu a amlodipínu zo samostatných tabletových foriem.

#### Súvisiace s perindoprilom

##### Absorpcia

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

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 použitie jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biodostupnosť, perindopril erbumín sa má podávať perorálne v jednorazovej dennej dávke ráno pred jedlom.

Bol dokázaný lineárny vzťah medzi dávkou perindoprilu a jeho expozíciou v plazme.

#### Distribúcia

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.

#### Eliminácia

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

#### Osobitné skupiny pacientov

Vylučovanie perindoprilátu je znížené u starších osôb, a tiež u pacientov so srdcovým alebo renálnym zlyhaním (pozri časť 4.2). Úprava dávkovania pri renálnej insuficiencii sa vyžaduje v závislosti od stupňa poškodenia (klírensu kreatinínu).

Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

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).

#### Súvisiace s amlodipínom

##### Absorpcia, distribúcia, väzba na plazmatické bielkoviny

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva a maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu za 6-12 hodín po užití dávky. Absolútna biologická dostupnosť je v rozpätí 64-80 %. Distribučný objem je približne 21 l/kg. Štúdie *in vitro* ukázali, že približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu je viazaných na plazmatické bielkoviny.

Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom potravy.

##### Biotransformácia

Terminálny plazmatický polčas eliminácie je v rozpätí 35-50 hodín a umožňuje podávanie amlodipínu v jednej dennej dávke. Amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity s 10 % pôvodnej zlúčeniny a 60 % metabolitov vylúčených močom.

##### Porucha funkcie pečene

K dispozícii sú veľmi obmedzené klinické údaje týkajúce sa podávania amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene. U pacientov s insuficienciou pečene sa znížil klírens amlodipínu, čo viedlo k predĺženému polčasu a nárastu AUC približne o 40-60 %.

##### Starší ľudia

Čas po dosiahnutí maximálnej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších i mladých ľudí je podobný. Klírens amlodipínu má tendenciu k zníženiu, čo vedie k zväčšeniu plochy pod krivkou

(AUC) a k predĺženiu polčasu eliminácie u starších pacientov. Odporúčané dávkovanie pre starších ľudí je rovnaké, zvyšovanie dávky by však malo uskutočňovať opatrne.

#### Pediatrická populácia

Populačná farmakokinetická (PK) štúdia bola vykonaná u 74 hypertenzných detí vo veku od 1 do 17 rokov (kde 34 pacientov bolo vo veku 6 až 12 rokov a 28 pacientov vo veku 13 až 17 rokov), ktoré užívali amlodipín v dávkach 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. Pozri časť 4.2.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Súvisiace s perindoprilom

V štúdiách chronickej perorálnej toxicity (na potkanoch a opiciach) sú cieľovým orgánom obličky s reverzibilným poškodením.

Mutagenita nebola pozorovaná v *in vitro*, ani v *in vivo* štúdiách.

Reprodukčné toxikologické štúdie (na potkanoch, myšiach, králikoch a opiciach) nepreukázali žiadne známky 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 k vrodeným defektom: boli pozorované renálne lézie a zvýšenie peri- a postnatálnej mortality. Plodnosť nebola poškodená ani u samčekov, ani u samičiek potkanov. V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach nebola pozorovaná karcinogenita.

#### Súvisiace s amlodipínom

##### Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach ukázali oneskorený termín pôrodu, predĺžené trvanie pôrodu a zníženie prežitia mláďaťa pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí prepočítaná na mg/kg.

##### Poškodenie plodnosti

Nebol zaznamenaný žiadny vplyv na fertilitu potkanov liečených amlodipínom (samce počas 64 dní a samice počas 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-krát\* viac ako maximálna odporúčaná dávka u človeka 10 mg na základe mg/m<sup>2</sup>). V inej štúdii na potkanoch, v ktorej boli samce potkanov liečené amlodipínumbesilátom počas 30 dní v dávke porovnateľnej s dávkou pre ľudí na základe mg/kg, sa zistilo, že sa znížili plazmatické koncentrácie folikuly stimulujúceho hormónu a testosterónu, rovnako ako zníženie hustoty spermií a počet zrelých spermatíd a Sertoliho buniek.

##### Karcinogenéza, mutagenéza

Potkany a myši, ktoré dostávali amlodipín v potrave počas obdobia dvoch rokov vo vypočítaných koncentráciách, aby poskytovali hladiny denných dávok 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, neprejavili žiadne známky karcinogenity. Najvyššia dávka (u myší, podobne, a u potkanov dvojnásobná\* maximálna odporúčaná klinická dávka 10 mg na mg/m<sup>2</sup>) bola blízko pri maximálnej tolerovanej dávke u myší, ale nie u potkanov.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liečivom ani na génovej, ani na chromozómovej úrovni.

\*Na základe telesnej hmotnosti pacienta 50 kg

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

mikrokryštalická celulóza  
draselná soľ polakrilínu  
hydrofóbny koloidný oxid kremičitý  
stearát horečnatý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

30 a 90 tabliet v PA/Al/PVC//Al blistri a papierovej škatuľke.  
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Gedeon Richter Plc.  
1103 Budapešť  
Gyömrői út 19-21  
Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

VIDONORM 4 mg/5 mg tablety: 58/0167/12-S  
VIDONORM 8 mg/5 mg tablety: 58/0168/12-S  
VIDONORM 4 mg/10 mg tablety: 58/0169/12-S  
VIDONORM 8 mg/10 mg tablety: 58/0170/12-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 2. apríla 2012  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. marca 2017



**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2022