

# SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Apressial 10 mg/5 mg/5 mg potahované tablety  
[Apressial 20 mg/5 mg/5 mg potahované tablety]  
[Apressial 20 mg/10 mg/5 mg potahované tablety]  
[Apressial 20 mg/10 mg/10 mg potahované tablety]  
[Apressial 40 mg/10 mg/10 mg potahované tablety]

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum calcicum trihydricum 10,82 mg odpovídající atorvastatinum 10 mg, perindoprilum argininum 5 mg odpovídající perindoprilum 3,40 mg a amlodipini besilas 6,94 mg odpovídající amlodipinum 5 mg.

[Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum calcicum trihydricum 21,64 mg odpovídající atorvastatinum 20 mg, perindoprilum argininum 5 mg odpovídající perindoprilum 3,40 mg a amlodipini besilas 6,94 mg odpovídající amlodipinum 5 mg.]

[Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum calcicum trihydricum 21,64 mg odpovídající atorvastatinum 20 mg, perindoprilum argininum 10 mg odpovídající perindoprilum 6,79 mg a amlodipini besilas 6,94 mg odpovídající amlodipinum 5 mg.]

[Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum calcicum trihydricum 21,64 mg odpovídající atorvastatinum 20 mg, perindoprilum argininum 10 mg odpovídající perindoprilum 6,79 mg a amlodipini besilas 13,87 mg odpovídající amlodipinum 10 mg.]

[Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum calcicum trihydricum 43,28 mg odpovídající atorvastatinum 40 mg, perindoprilum argininum 10 mg odpovídající perindoprilum 6,79 mg a amlodipini besilas 13,87 mg odpovídající amlodipinum 10 mg.]

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktosy (27,46 mg v přípravku Apressial 10/5/5 mg, 54,92 mg v přípravku Apressial 20/5/5 mg, 20/10/5 mg a 20/10/10 mg a 109,84 mg v přípravku Apressial 40/10/10 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Apressial 10/5/5 mg: Žlutá, kulatá, potahovaná tableta o průměru 7 mm, s poloměrem zakřivení 25 mm, s vyraženým "1" na jedné straně a "☞" na druhé straně.

[Apressial 20/5/5 mg: Žlutá, kulatá, potahovaná tableta o průměru 8,8 mm, s poloměrem zakřivení 32 mm, s vyraženým "2" na jedné straně a "☞" na druhé straně.]

[Apressial 20/10/5 mg: Žlutá, čtvercová, potahovaná tableta o délce strany 9 mm, s poloměrem zakřivení 16 mm, s vyraženým "3" na jedné straně a "☞" na druhé straně.]

[Apressial 20/10/10 mg: Žlutá, podlouhlá, potahovaná tableta o délce 12,7 mm a šířce 6,35 mm, s vyraženým "4" na jedné straně a "☞" na druhé straně.]

[Apressial 40/10/10 mg: Žlutá, podlouhlá, potahovaná tableta o délce 16 mm a šířce 8 mm, s vyraženým "5" na jedné straně a "☞" na druhé straně.]

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Apressial je indikován k léčbě esenciální hypertenze a/nebo stabilní ischemické choroby srdeční ve spojení s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou (kombinovanou) hyperlipidemií, jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných atorvastatinem, perindoprilem a amlodipinem podávaných současně ve stejné dávce, jaká je obsažena v této kombinaci.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Obvyklá dávka je jedna tableta denně.

Fixní kombinace není vhodná pro iniciální léčbu.

Je-li nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami.

#### *Porucha funkce ledvin (viz bod 4.4)*

Přípravek Apressial lze podávat pacientům s clearance kreatininu  $\geq 60$  ml/min a není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu  $< 60$  ml/min. U těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami.

#### *Starší pacienti (viz body 4.4 a 5.2)*

Starší pacienti mohou být léčeni přípravkem Apressial v závislosti na renální funkci.

#### *Porucha funkce jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2)*

Přípravek Apressial má být u pacientů s poruchou funkce jater podáván s opatrností. Přípravek Apressial je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním v aktivním stavu.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Apressial u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Použití u dětí a dospívajících se proto nedoporučuje.

### Způsob podání

Perorální podání.

Tableta přípravku Apressial se užívá v jedné denní dávce ráno před jídlem.

## 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, nebo na jiné ACE inhibitory, nebo deriváty dihydropyridinu, nebo na statiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- Onemocnění jater v aktivním stavu nebo neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových aminotransferáz převyšující 3násobek horní hranice normálních hodnot,
- Během těhotenství, kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky (viz bod 4.6),
- Závažná hypotenze,
- Šok (včetně kardiogenního šoku),
- Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. hypertrofická obstrukční kardiomyopatie a vysoký stupeň stenózy aorty),
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.
- Anamnéza angioneurotického edému (Quinckeho edém) souvisejícího s předchozí terapií ACE inhibitory,
- Dědičný nebo idiopatický angioneurotický edém,
- Současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) (viz body 4.5 a 5.1),
- Současné užívání se sakubitrilem/valsartanem (viz body 4.4 a 4.5),
- Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod 4.5),

- Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod 4.4).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### **Zvláštní upozornění a opatření pro použití atorvastatinu, perindoprilu a amlodipinu platí i pro přípravek Apressial**

###### Vliv na játra:

Vzhledem k obsahu atorvastatinu v přípravku Apressial mají být pravidelně prováděny jaterní testy. Pacientům, u kterých se zjistí jakékoliv známky nebo příznaky jaterního poškození, mají být provedeny jaterní testy. Pacienti, u kterých se objeví zvýšení aminotransferáz, musí být sledováni až do doby, než se hodnoty opět znormalizují. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty aminotransferáz nad horní hranici normálních hodnot, doporučuje se snížit dávku atorvastatinu pomocí jednotlivých složek nebo léčbu atorvastatinem ukončit (viz bod 4.8). Pacienty, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné léčit přípravkem Apressial s opatrností.

Vzácně byly ACE inhibitory spojovány se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou a postupuje v náhlou jaterní nekrózu a (někdy) v úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu není znám. Pacienti užívající přípravek Apressial, u nichž se projeví žloutenka nebo výrazné zvýšení jaterních enzymů, mají užívání přípravku Apressial ukončit a mají být přiměřeně lékařsky sledováni (viz bod 4.8).

Poločas amlodipinu je u pacientů se zhoršenou funkcí jater prodloužen a hodnoty AUC jsou vyšší. Doporučení pro dávkování nebylo stanoveno. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater, kteří jsou léčeni přípravkem Apressial, je zapotřebí pečlivé sledování.

Vzhledem k účinkům atorvastatinu, perindoprilu a amlodipinu je přípravek Apressial kontraindikován u pacientů s onemocněním jater v aktivním stavu nebo nevysvětlitelným trvalým zvýšením sérových aminotransferáz nad 3násobek horní hranice normálních hodnot. Pacienty s poruchou funkce jater a pacienty, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné léčit přípravkem Apressial s opatrností. Pokud je nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami.

###### Vliv na kosterní svalstvo:

Atorvastatin, stejně jako ostatní inhibitory HMG-CoA reductázy, může mít v ojedinělých případech vliv na kosterní svalstvo a způsobovat myalgie, myositidy a myopatie, které mohou progredovat do rhabdomyolýzy, což je potenciálně život ohrožující stav charakterizovaný výrazně zvýšenými hladinami kreatinfosfokinázy (CK) (> desetinásobek horní hranice normálních hodnot - ULN), myoglobinemií a myoglobinurií, která může vést k selhání ledvin.

###### *Měření kreatinfosfokinázy :*

Kreatinfosfokinázu (CK) nelze měřit po namáhavém cvičení, nebo existuje-li jiná pravděpodobná příčina zvýšení CK, neboť se tím ztěžuje interpretace hodnot. Jsou-li hladiny CK významně zvýšené (> 5x ULN) oproti normálním hodnotám, mají být pro potvrzení výsledků přeměřeny během dalších 5-7 dnů.

###### *Před zahájením léčby:*

Atorvastatin je nutné předepisovat s opatrností pacientům s predisponujícími faktory pro rhabdomyolýzu. Před zahájením léčby statiny je nutné změřit hladinu kreatinfosfokinázy (CK) v následujících případech:

- porucha funkce ledvin,
- hypotyreóza,
- osobní nebo rodinná anamnéza dědičného svalového onemocnění,
- svalová toxicita způsobená statiny nebo fibráty v anamnéze,
- jaterní onemocnění v anamnéze a/nebo nadměrná konzumace alkoholu,

- u pacientů starších 70 let je třeba zvážit potřebu měření s ohledem na přítomnost predisponujících faktorů pro rhabdomyolýzu,
- případy, kdy může dojít ke zvýšení plazmatických hladin, jako jsou interakce (viz bod 4.5) a zvláštní populace včetně subpopulací s geneticky podmíněnými chorobami (viz bod 5.2).

V těchto případech je třeba zvážit riziko léčby v porovnání s možným přínosem a je doporučeno klinické monitorování.

Jsou-li hladiny CK významně zvýšené (> 5x ULN) oproti normálním hodnotám, léčba nemá být zahájena.

Během léčby:

- Pacient musí okamžitě oznámit bolest svalů, křeče nebo slabost, zvláště je-li provázena malátností a horečkou.
- Objeví-li se tyto příznaky během léčby přípravkem Apressial, je třeba změřit pacientovi hladiny CK. Jsou-li hladiny CK významně zvýšené (> 5x ULN), léčbu je vhodné přerušit.
- Jsou-li svalové příznaky vážné a jsou obtěžující, je vhodné zvážit ukončení léčby, i když hladiny CK jsou nižší než  $\leq 5x$  ULN.
- Jsou-li příznaky odstraněny a hladiny CK se vrátí k normě, je možné zvážit další podání atorvastatinu nebo jiného statinu, při nejnižší dávce a pod pečlivým dohledem.
- Léčbu přípravkem Apressial je nutné neprodleně přerušit, objeví-li se významné zvýšení hladin CK (> 10x ULN), nebo je-li diagnostikována případně předpokládána rhabdomyolýza.

*Souběžná léčba s jinými léčivými přípravky:*

Vzhledem k obsahu atorvastatinu je riziko rhabdomyolýzy zvýšené při současném podávání přípravku Apressial s určitými léky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, např. se silnými inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů (např. cyklosporin, telithromycin, klarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posokonazol a inhibitory HIV proteázy jako ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir atd.). Riziko myopatie může být rovněž zvýšeno současným užíváním gemfibrozilu a dalších derivátů kyseliny fibrové, erythromycinu, niacinu a ezetimibu, telapreviru nebo kombinace tipravinir/ritonavir. Je-li to možné, mají být namísto těchto léků zváženy alternativní (ne-interaktivní) typy léčby.

Během léčby nebo po léčbě některými statiny byly velmi vzácně hlášeny případy imunitně-zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM). IMNM je klinicky charakterizována perzistentní slabostí proximálních svalů a zvýšenými sérovými hladinami kreatinfosfokinázy, které přetrvávají i po přerušení léčby statiny. Pokud je současné podávání těchto léčivých přípravků s přípravkem Apressial nezbytné, je třeba pečlivě posoudit přínos a riziko souběžné léčby. Pokud pacient užívá léčivé přípravky, které zvyšují plazmatické koncentrace atorvastatinu, doporučuje se nižší maximální dávka atorvastatinu, a proto je třeba zvážit snížování dávky za použití jednotlivých složek samostatně. Také u silných inhibitorů CYP3A4 je třeba uvažovat o nižší úvodní dávce atorvastatinu a doporučuje se adekvátní klinické monitorování těchto pacientů (viz bod 4.5).

Přípravek Apressial se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou vzhledem k obsahu atorvastatinu. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně fatálních) u pacientů užívajících současně kyselinu fusidovou a statiny (viz bod 4.5). Pacienta je třeba poučit, aby ihned vyhledal lékařskou pomoc, pokud se u něj objeví jakékoli příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů.

Léčbu statinem je možné znovu zahájit 7 dní po poslední dávce kyseliny fusidové. Za výjimečných okolností, kdy je potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, lze v individuálních případech zvážit současné podávání přípravku Apressial a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

#### Intersticiální plicní onemocnění:

V souvislosti s užíváním statinů byly hlášeny výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny (viz bod 4.8). Mezi nejčastější projevy tohoto onemocnění patří: dyspnoe, neproduktivní kašel a zhoršení celkového stavu (únava, ztráta tělesné hmotnosti a horečka). Při

podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta musí být terapie přípravkem Apressial přerušena

#### Diabetes mellitus:

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů, kteří mají vysoké riziko vzniku diabetu, mohou vyvolat hyperglykémii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko však nepřevažuje nad přínosem snížení vaskulárního rizika při léčbě statiny, a nemá být proto důvodem pro ukončení léčby přípravkem Apressial. Rizikové pacienti (glukóza nalačno 5,6-6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvýšení triacylglycerolů v krvi, hypertenze) mají být během léčby přípravkem Apressial klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem má být v průběhu prvních měsíců léčby přípravky obsahujícími ACE inhibitor, jako je přípravek Apressial, pečlivě sledována glykemie (viz bod 4.5).

#### Srdeční selhání:

Pacienti se srdečním selháním mají být přípravkem Apressial léčeni s opatrností. V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů se závažným srdečním selháním (třídy NYHA III a IV) byl ve skupině pacientů léčených amlodipinem hlášen vyšší výskyt plicního edému ve srovnání se skupinou užívající placebo (viz bod 5.1). Léky obsahující blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, mají být používány s opatrností u pacientů s městnavým srdečním selháním, protože mohou zvýšit riziko budoucích kardiovaskulárních příhod a mortality.

#### Hypotenze:

ACE inhibitory, jako je perindopril, mohou způsobit pokles krevního tlaku. U nekomplikovaných hypertenzních pacientů byla symptomatická hypotenze pozorována vzácně a její výskyt je pravděpodobněji u pacientů s poklesem objemu tělních tekutin, např. vlivem diuretické terapie, dietním omezením soli, dialýzou, průjmem nebo zvracením, nebo u pacientů, kteří trpí závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz body 4.5 a 4.8). U pacientů se symptomatickým srdečním selháním se současnou renální insuficiencí nebo bez ní byla pozorována symptomatická hypotenze. Pravděpodobnost jejího výskytu je nejvyšší u pacientů se závažnějšími stupni srdečního selhání užívajících vysoké dávky klíčkových diuretik, s hyponatremií nebo poruchou funkce ledvin. U pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze je při zahájení léčby a změně dávky zapotřebí pečlivé monitorování (viz body 4.2 a 4.8). Podobné úvahy platí pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami, u kterých by mohl nadměrný pokles krevního tlaku způsobit infarkt myokardu nebo cerebrovaskulární příhodu.

Pokud dojde k hypotenzii, pacient má být umístěn do polohy vleže na zádech, a je-li třeba, má být podána intravenózní infuze roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Přechodná hypotenzní odpověď není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou být obvykle užity bez obtíží, jakmile po doplnění objemu stoupne krevní tlak.

U některých pacientů s městnavým srdečním selháním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, může perindopril vyvolat další snížení systémového krevního tlaku. Tento účinek je očekávaný a obvykle není důvodem pro ukončení léčby. Pokud hypotenze začne být symptomatická, může být nutné snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem Apressial.

#### Stenóza aortální a mitrální chlopně:

Stejně jako u jiných léků obsahujících ACE inhibitory, jako je perindopril, přípravek Apressial se má podávat s opatrností pacientům se stenózou mitrální chlopně nebo signifikantní stenózou aorty, která není vysokého stupně. Podávání přípravku Apressial je kontraindikováno u pacientů se závažnou obstrukcí v oblasti výtokového traktu levé komory (viz bod 4.3).

#### Transplantace ledvin:

Nejsou zkušenosti s podáváním perindopril-argininu pacientům po nedávno prodělané transplantaci ledvin.

#### Renovaskulární hypertenze:

Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání (viz bod 4.3). Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie.

#### Porucha funkce ledvin:

Přípravek Apressial lze podávat pacientům s clearance kreatininu  $\geq 60$  ml/min) a není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu  $< 60$  ml/min (střední až těžká porucha funkce ledvin). U těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami. Běžné lékařské sledování má zahrnovat monitorování hladiny kreatininu a draslíku (viz bod 4.8).

U pacientů se symptomatickým srdečním selháním může hypotenze po zahájení léčby ACE inhibitory včetně perindoprilu způsobit další zhoršení renální funkce. V těchto případech bylo hlášeno akutní renální selhání, obvykle reverzibilní.

U některých pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo stenózou arterie solitární ledviny, kteří byli léčeni ACE inhibitory, bylo pozorováno zvýšení sérových koncentrací urey a kreatininu, které byly obvykle při přerušení terapie reverzibilní. Jejich výskyt je zvláště pravděpodobný u pacientů s renální insuficiencí. Pokud byla u pacienta současně zjištěná renovaskulární hypertenze, je riziko závažné hypotenze a renální insuficience zvýšené.

U některých pacientů s hypertenzí bez zjevné přítomnosti renovaskulárního onemocnění byly pozorovány vzestupy sérových koncentrací urey a kreatininu, obvykle mírného stupně a přechodné, zejména pokud užívali perindopril současně s diuretikem. S větší pravděpodobností k tomu dochází u pacientů s již existující poruchou funkce ledvin. Může být zapotřebí snížení dávky a/nebo ukončení léčby diuretikem a/nebo přípravkem Apressial.

Amlodipin lze používat u pacientů se selháním ledvin v normálních dávkách. Změny plazmatických hladin amlodipinu nekorelují se stupněm poškození ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

Účinek kombinovaného přípravku Apressial nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce ledvin. Dávky přípravku Apressial mají odrážet doporučené dávky jednotlivých složek užívaných samostatně.

#### Pacienti na hemodialýze:

U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán a současně léčených ACE inhibitorem byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů má být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

#### Hypersenzitivita/angioedém:

U pacientů léčených ACE inhibitory včetně perindoprilu byl vzácně pozorován angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.8). Může se projevit kdykoli během léčby. V takovém případě musí být přípravek Apressial okamžitě vysazen a má být zahájeno vhodné monitorování, které má pokračovat do úplného vymizení příznaků před propuštěním pacienta. Pokud byl otok omezen na obličej a rty, tento stav obvykle ustupuje bez léčby, ačkoli antihistaminika se projeví jako přínosná na zmírnění příznaků.

Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Pokud je zasažen jazyk, glottis nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžitě zahájení akutní léčby. Ta má zahrnovat podání adrenalinu a/nebo opatření k zachování průchodnosti dýchacích cest. Pacient má zůstat pod pečlivým dohledem až do úplného a trvalého vymizení příznaků.

Pacienti s anamnézou angioedému nesouvisějící s léčbou ACE inhibitory mohou mít při užívání přípravku Apressial zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.3).

U pacientů léčených ACE inhibitory byl vzácně hlášen intestinální angioedém. U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha (s nauzeou nebo zvracením nebo bez těchto projevů); v některých případech nedošlo k předchozímu angioedému obličeje a hladiny C-1 esterázy byly normální. Angioedém byl prokázán diagnostickými postupy jako CT vyšetření břicha, ultrazvuk nebo při chirurgickém zákroku a příznaky ustoupily po vysazení ACE inhibitoru. Intestinální angioedém má být zahrnut do diferenciální diagnostiky u pacientů s bolestí břicha užívajících přípravek Apressial.

Současné užívání perindoprilu se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému (viz bod 4.3). Podávání sakubitrilu/valsartanu nesmí být zahájeno do 36 hodin po užití poslední dávky perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčba perindoprilem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5). Současné užívání jiných inhibitorů NEP (např. racekadotrilu) a inhibitorů ACE může také zvýšit riziko angioedému

(viz bod 4.5). Před zahájením léčby inhibitory NEP (např. racekadotrilu) u pacientů užívajících perindopril je proto nutné pečlivé zhodnocení přínosu a rizika.

**Souběžné užívání inhibitorů mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus):**

Pacienti souběžně užívající terapii inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mohou mít zvýšené riziko angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka s poruchou dýchání nebo bez ní) (viz bod 4.5).

**Anafylaktoidní reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL):**

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

**Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:**

U pacientů léčených ACE inhibitory, jako je přípravek Apressial, byly zaznamenány anafylaktoidní reakce během desenzibilizační léčby jedem blanokřídlých (včely, vosy). U těchto pacientů se bylo možno těmto reakcím vyhnout dočasným vysazením ACE inhibitoru, nicméně znovu se objevily po neúmyslné expozici.

**Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie:**

Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anemie byly zaznamenány u pacientů užívajících ACE inhibitory. U pacientů s normální funkcí ledvin a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. Přípravek Apressial má být používán s extrémní opatrností u pacientů se systémovým onemocněním pojiva (collagen vascular disease), u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při existujícím poruše funkce ledvin. U některých pacientů se rozvinuly závažné infekce, které v několika málo případech neodpovídaly na intenzivní antibiotickou léčbu. Pokud je u těchto pacientů použit přípravek Apressial, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečku).

**Rasa:**

ACE inhibitory vyvolávají častěji angioedém u černošských pacientů ve srovnání s bělochy. Přípravek Apressial, který obsahuje ACE inhibitor, může být méně účinný na snížení krevního tlaku u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami, možná z důvodu vyšší prevalence stavů nízké hladiny reninu v populaci černošských pacientů s hypertenzí.

**Kašel:**

Při používání ACE inhibitorů byl zaznamenán kašel. Tento kašel je typický tím, že je neproduktivní, perzistentní a že ustupuje po ukončení léčby. Kašel vyvolaný ACE inhibitorem má být považován za součást diferenciální diagnostiky kašle u pacientů léčených přípravkem Apressial.

**Operace/anestezie:**

U pacientů, kteří se podrobují velkému chirurgickému zákroku nebo znečitlivění prostředky, které způsobují hypotenzi, může přípravek Apressial blokovat tvorbu angiotensinu II sekundárně po kompenzačním uvolnění reninu. Léčbu je třeba přerušit jeden den před tímto chirurgickým zákrokem. Pokud dojde k vývoji hypotenze a uvažuje se, že je způsobená tímto mechanismem, může se upravit doplněním objemu.

**Hyperkalemie:**

U některých pacientů léčených ACE inhibitory včetně perindoprilu byly pozorovány vzestupy sérových koncentrací draslíku. Rizikovými faktory pro rozvoj hyperkalemie jsou renální insuficience, zhoršené renální funkce, věk (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené patologické stavy (zejména dehydratace), akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidóza a současné užívání diuretik šetřících draslík (například spironolaktonu, eplerenonu, triamterenu nebo amiloridu), draslíkových doplňků nebo náhrad solí s obsahem draslíku, nebo užívání jiných léčivých přípravků, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku (např. heparin, kotrimoxazol označovaný též jako trimethoprim-sulfamethoxazol). Užívání draslíkových doplňků, diuretik šetřících draslík nebo náhrad solí s obsahem draslíku, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k významnému vzestupu draslíku v krevním séru. Hyperkalemie může způsobit závažné a někdy fatální arytmie. Pokud se podávání přípravku

Apressial za kteréhokoli z výše zmíněných situací považuje za nutné, má být podáváný s opatrností a za pravidelného monitorování sérových koncentrací draslíku (viz bod 4.5).

#### Kombinace s lithiem:

Kombinace lithia a léků obsahujících perindopril, jako je Apressial, se nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):

Bylo prokázáno, že současné užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je léčba duální blokádou považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

#### Primární hyperaldosteronismus:

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje.

#### Pomocné látky:

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

#### Hladina sodíku

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

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Studie interakcí mezi přípravkem Apressial a jinými léky nebyly prováděny, byly však prováděny samostatné studie s atorvastatinem, perindoprilem a amlodipinem. Výsledky těchto studií jsou uvedeny níže.

#### *Léky vyvolávající hyperkalemii:*

Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, soli draslíku, diuretika šetřící draslík, ACE inhibitory, antagonisté receptorů angiotensinu II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimetoprim. Kombinace s těmito léky zvyšuje riziko hyperkalemie.

*Současné užívání je kontraindikováno (viz bod 4.3):*



<b>Látka</b>	<b>Známa interakce s přípravkem</b>	<b>Interakce s jiným léčivým přípravkem</b>
Perindopril	Aliskiren	Současná léčba s přípravkem Apressial a aliskirenem je kontraindikována u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ), vzhledem k riziku hyperkalémie, zhoršení renální funkce a zvýšení kardiovaskulární morbidity a mortality.
	Mimotělní léčba	Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem jako je dialýza nebo hemofiltrace pomocí vysoce propustných membrán (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza nízkodenzitních lipoproteinů pomocí dextran-sulfátu vzhledem ke zvýšenému riziku závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Pokud je potřeba tato léčba, mělo by být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.
	Sakubitril/valsartan	Současné užívání perindoprilu se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno, protože současná inhibice neprilysinu (NEP) a inhibitoru ACE může zvyšovat riziko vzniku angioedému. Podávání sakubitrilu/valsartan nesmí být zahájeno do 36 hodin po užití poslední dávky perindoprilu. Léčba perindoprilem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.4).

*Současné užívání se nedoporučuje (viz bod 4.4):*

<b>Látka</b>	<b>Známa interakce s přípravkem</b>	<b>Interakce s jiným léčivým přípravkem</b>
Atorvastatin	Silné inhibitory CYP3A4	Atorvastatin je metabolizován prostřednictvím cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátem pro transportní proteiny, např. transportér OATP1B1 jaterní buňky. Současné podávání léčivých přípravků, které jsou inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací atorvastatinu a zvýšení rizika myopatie. Toto riziko může být zvýšeno i při současném podávání atorvastatinu s jinými léčivými přípravky, které mohou vyvolat myopatii, např. fibráty a ezetimib (viz bod 4.4).
		Bylo prokázáno, že silné inhibitory CYP3A4 vedou k významně zvýšeným koncentracím atorvastatinu. Současnému podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. cyklosporin, telithromycin, klarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol a inhibitory HIV proteázy jako ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir atd.) s přípravkem Apressial je třeba se vyhnout, je-li to možné. V případech, kdy současnému podávání těchto léčivých přípravků s přípravkem Apressial nelze zabránit je třeba zvážit nižší dávky atorvastatinu v přípravku Apressial a doporučuje se odpovídající klinické monitorování pacienta (viz tabulka 1).
Perindopril	Aliskiren	U jiných pacientů, než jsou diabetici a pacienti s poruchou funkce ledvin se současná léčba přípravkem

Látka	Známa interakce s přípravkem	Interakce s jiným léčivým přípravkem
		Apressial a aliskirenem nedoporučuje.
	Současná léčba ACE inhibítorem a blokátorem receptoru angiotensinu	Z literatury bylo hlášeno, že u pacientů s aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo s diabetem s konečným orgánovým poškozením, je současná léčba inhibítorem ACE, jako je perindopril v přípravku Apressial, a blokátorem receptoru angiotensinu spojována s vyšší frekvencí hypotenze, synkopy, hyperkalemie a zhoršující se renální funkcí (zahrnující akutní renální selhání) ve srovnání s užitím samotného blokátoru systému renin-angiotensin-aldosteron. Duální blokáda (např. kombinací ACE inhibítora s antagonistou receptoru angiotensinu II) má být limitována v individuálních definovaných případech s pečlivým monitorováním renální funkce, hladin draslíku a krevního tlaku.
	Estramustin	Riziko zvýšení nežádoucích účinků, jako je angioneurotický edém (angioedém).
	Lithium	Při současném podávání lithia s ACE inhibitory bylo hlášeno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací a toxicity lithia. Podávání přípravku Apressial současně s lithiem se nedoporučuje, ale pokud je tato kombinace považována za nezbytnou, má být prováděno pečlivě monitorování sérových hladin lithia (viz bod 4.4).
	Kotrimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol)	Pacienti užívající souběžně kotrimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol) mohou mít zvýšené riziko hyperkalemie (viz bod 4.4).
	Draslík-šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), soli draslíku	Je známo, že tyto léky vyvolávají hyperkalemii (potenciálně letální), zvláště ve spojení s poruchou funkce ledvin (aditivní účinky hyperkalemie). Kombinace přípravku Apressial s těmito léky se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je přesto současně užívání indikováno, léky mají být užívány s opatrností s častým monitorováním hladin draslíku a kreatininu v séru.
Amlodipin	Dantrolen (infuze)	U zvířat byla po podání verapamilu a dandrolenu i.v. pozorována letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemíí. Vzhledem k riziku hyperkalemie se nedoporučuje současné podávání léků obsahujících blokátor kalciových kanálů, jako je Apressial, u pacientů náchylných k maligní hypertermii a při léčbě maligní hypertermie.
Atorvastatin/a mlodipin	Grapefruit nebo grapefruitová šťáva	Současné podávání velkého množství grapefruitové šťávy a atorvastatinu se nedoporučuje (viz tabulka 1).
		Podávání přípravku Apressial, který obsahuje amlodipin, s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou se nedoporučuje, jelikož u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, která má za následek zvýšení poklesu krevního tlaku.

*Současné užívání vyžadující zvláštní opatrnost:*

<b>Látka</b>	<b>Známa interakce s přípravkem</b>	<b>Interakce s jiným léčivým přípravkem</b>
Atorvastatin	Středně silné inhibitory CYP3A4	Středně silné inhibitory CYP3A4 (např. erythromycin, diltiazem, verapamil a flukonazol) mohou zvýšit plazmatické koncentrace atorvastatinu (viz tabulka 1). Při použití erythromycinu v kombinaci se statiny bylo pozorováno zvýšené riziko myopatie. Studie interakcí hodnotící účinky amiodaronu nebo verapamilu na atorvastatin nebyly provedeny. Amiodaron a verapamil jsou známými inhibitory aktivity CYP3A4 a jejich současné podávání s atorvastatinem může zvýšit expozici atorvastatinu. Proto je třeba zvážit nižší maximální dávku atorvastatinu v přípravku Apressial a doporučuje se odpovídající klinické monitorování pacienta při současném podávání se středně silnými inhibitory CYP3A4. Po zahájení léčby nebo po úpravě dávky inhibitoru se doporučuje adekvátní klinické monitorování.
	Induktory CYP3A4	Současné podávání atorvastatinu s induktory cytochromu P450 3A (např. efavirenz, rifampicin, třezalka tečkovaná) může vést k proměnlivým snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu (viz tabulka 1). Vzhledem k duálnímu mechanismu interakce rifampicinu (indukce cytochromu P450 3A a inhibice transportéru OATP1B1 jaterní buňky) se doporučuje souběžné podávání přípravku Apressial současně s rifampicinem, protože podání atorvastatinu s odstupem po podání rifampicinu bylo spojeno se signifikantním snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu. Účinek rifampicinu na koncentrace atorvastatinu v jaterních buňkách ovšem není znám, a není-li možné současnému podávání zabránit, je nutné pacienta pečlivě sledovat kvůli účinnosti léčby.
	Digoxin	Při současném podávání opakovaných dávek digoxinu a atorvastatinu v dávce 10 mg se mírně zvýšila koncentrace digoxinu v rovnovážném stavu (viz tabulka 2). Pacienti užívající digoxin mají být adekvátně monitorováni.
	Ezetimib	Použití ezetimibu samotného je spojováno s účinky na svaly, včetně rhabdomyolýzy. Riziko těchto účinků může být vyšší za současného užívání ezetimibu s přípravkem Apressial. Doporučuje se adekvátní klinické monitorování těchto pacientů.
	Kyselina fusidová	Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se při současném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny může zvyšovat. Mechanismus této interakce (zda jde o interakci farmakodynamickou nebo farmakokinetickou nebo obě) není dosud znám. U pacientů léčených touto kombinací byla hlášena rhabdomyolýza (včetně několika úmrtí). Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou vysadit léčba přípravkem Apressial (viz bod 4.4).

Látka	Známa interakce s přípravkem	Interakce s jiným léčivým přípravkem
	Gemfibrozil / deriváty kyseliny fibrové	Užívání samotných fibrátů je občas spojováno s nežádoucími účinky na svaly včetně rhabdomyolýzy (viz tabulka 1). Riziko těchto příhod může být zvýšeno při současném užívání derivátů kyseliny fibrové a atorvastatinu. Pokud je současné podávání nezbytné, má být použita nejnižší dávka atorvastatinu v přípravku Apressial postačující k dosažení terapeutického cíle a pacienti mají být pečlivě sledováni (viz bod 4.4).
	Inhibitory transportních proteinů	Inhibitory transportních proteinů (např. cyklosporin) mohou zvýšit systémovou expozici atorvastatinu (viz tabulka 1). Vliv inhibice transportérů hepatálního vychytávání na koncentrace atorvastatinu v jaterních buňkách není znám. Pokud je současné podávání nezbytné, doporučuje se snížení dávky a klinické monitorování z hlediska účinnosti léčby.
	Warfarin	V klinické studii s pacienty dlouhodobě léčenými warfarinem způsobilo současné podávání atorvastatinu v dávce 80 mg denně s warfarinem mírné zkrácení protrombinového času asi o 1,7 sekundy během prvních 4 dnů podávání, které se vrátilo k normálu během 15 dnů léčby atorvastatinem. Přestože byly hlášeny velmi vzácné případy klinicky signifikantních antikoagulačních interakcí, u pacientů užívajících kumarinová antikoagulancia má být před zahájením léčby přípravkem Apressial a v častých intervalech během rané fáze terapie vyšetřen protrombinový čas, aby se ověřilo, že nedochází k signifikantním změnám protrombinového času. Jakmile se prokáže stabilní protrombinový čas, je možno jej měřit v intervalech obvykle doporučených u pacientů léčených kumarinovými antikoagulancii. Pokud se změní dávka atorvastatinu v přípravku Apressial nebo dojde k jeho vysazení, má být opakován stejný postup. Terapie atorvastatinem nebyla spojována s krvácením nebo změnami protrombinového času u pacientů, kteří neužívají antikoagulancia.
Perindopril	Antidiabetika (inzuliny, perorální antidiabetika)	Epidemiologické studie naznačily, že současné podávání ACE inhibitorů a antidiabetik (inzuliny, perorální antidiabetika) může vyvolat zvýšení účinku na snížení krevní glukózy s rizikem hypoglykemie. Tento účinek se zdá být pravděpodobnější během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin. Během prvních měsíců léčby je nutné pečlivé monitorování kontroly glykemie.
	Baklofen	Zvýšený antihypertenzní účinek. Sledujte krevní tlak a přizpůsobte antihypertenzní dávku, pokud je to nutné.

Látka	Známa interakce s přípravkem	Interakce s jiným léčivým přípravkem
	Nesteroidní antiflogistika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové $\geq 3$ g/den)	Při současném podávání ACE inhibitorů a nesteroidních antiflogistik (tj. kyseliny acetylsalicylové v protizánětlivém dávkovacím režimu, inhibitory COX-2 a neselektivní NSAID) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Současné podávání ACE inhibitorů a NSAID může vést ke zvýšení rizika zhoršení renální funkce, včetně možnosti akutního renálního selhání a zvýšení draslíku v séru, především u pacientů s již existující sníženou funkcí ledvin. Kombinace přípravku Apressial s NSAID má být podávána s opatrností, především u starších pacientů. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a má být zváženo monitorování renálních funkcí po zahájení současného podávání a periodicky poté.
	Racekadotril	O inhibitory ACE (např. perindopril) je známo, že způsobují angioedém. Toto riziko se může zvýšit při souběžném užívání s racekadotrilem (lék používaný k léčbě akutního průjmu).
	Inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus)	Pacienti souběžně užívající terapii inhibitory mTOR mohou mít zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4).
Amlodipin	Inhibitory CYP3A4	Současné užívání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může vyvolat signifikantní zvýšení expozice amlodipinu. Klinický projev těchto farmakokinetických změn může být výraznější u starších pacientů. Proto může být zapotřebí klinické monitorování a úprava dávky. U pacientů užívajících klarithromycin současně s amlodipinem existuje zvýšené riziko hypotenze. Pokud je amlodipin podáván současně s klarithromycinem, doporučuje se pečlivě pacienty sledovat.
	Induktory CYP3A4	Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.

*Současné užívání, které vyžaduje určitou opatrnost:*

<b>Látka</b>	<b>Známa interakce s přípravkem</b>	<b>Interakce s jiným léčivým přípravkem</b>
Atorvastatin	Kolchicin	Ačkoli studie interakcí mezi atorvastatinem a kolchicinem nebyly dosud provedeny, při současném podávání atorvastatinu a kolchicinu byly hlášeny případy myopatie, proto je zapotřebí opatrnost při současné preskripci atorvastatinu a kolchicinu.
	Kolestipol	Při současném podávání atorvastatinu a kolestipolu byly plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů nižší (asi o 25 %). Hypolipidemické účinky však byly při současném podávání atorvastatinu a kolestipolu vyšší než při podání každého přípravku samostatně.
	Perorální kontraceptiva	Současné podávání atorvastatinu s perorálními kontraceptivy vedlo ke zvýšení plazmatických koncentrací norethisteronu a ethinylestradiolu (viz tabulka 2).
Perindopril	Gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin)	Zvýšené riziko angioedému kvůli snížené aktivitě dipeptidyl peptidázy IV (DPP-IV) způsobené gliptinem u pacientů současně léčených ACE inhibitory.
	Sympatomimetika	Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzivní účinky ACE inhibitorů.
	Tricyclická antidepressiva/ antipsychotika/Anestetika	Současné použití některých anestetik, tricyclických antidepressiv a antipsychotik s ACE inhibitory může způsobit další snížení krevního tlaku (viz bod 4.4).
	Zlato	Nitritoidní reakce (se symptomy jako zčervenání v obličeji, nauzea, zvracení a hypotenze) byly vzácně hlášeny u pacientů léčených injekcemi zlata (natrium-aurothiomalát) a současně ACE inhibitory včetně perindoprilu.
Amlodipin	Digoxin, atorvastatin nebo warfarin	V klinických studiích interakcí amlodipin neovlivňoval farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, warfarinu.
	Takrolimus	Při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při současném podávání amlodipinu třeba monitorovat hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávkování takrolimu.
	Působení inhibitorů rapamycinu (mTOR)	Inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabým inhibitory CYP3A. Při souběžném užívání inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorů mTOR.
	Cyklosporin	Nebyly provedeny žádné studie interakcí s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo jiných populací vyjma pacientů po renální transplantaci, u nichž byla pozorována variabilní zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (v průměru 0 % – 40 %). Je třeba uvážit sledování hladin cyklosporinu u pacientů po renální transplantaci léčených amlodipinem a podle potřeby snížit dávku cyklosporinu.

Látka	Známa interakce s přípravkem	Interakce s jiným léčivým přípravkem
Perindopril / amlodipin	Antihypertenziva vasodilatancia	a Současné užívání těchto látek může zvýšit hypotenzní účinky přípravku Apressial. Současné užívání s nitroglycerinem a dalšími nitráty nebo jinými vasodilancii může dále snížit krevní tlak.

Tabulka 1. Vliv současně užívaných léčivých přípravků na farmakokinetiku atorvastatinu

Současně podávaný léčivý přípravek a jeho dávkování	Atorvastatin		
	Dávka	Změna AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické doporučení <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg 2xd/Ritonavir 200 mg 2xd, 8 dnů (14. - 21. den)	40 mg 1. den, 10 mg 20. den	↑ 9,4krát	V případech, kdy je současné podávání s atorvastatinem nezbytné, nepřekračujte dávku 10 mg atorvastatinu denně. Doporučuje se klinické monitorování těchto pacientů.
Telaprevir 750 mg, po 8 hodinách, 10 dnů	20 mg, jednorázová dávka (SD)	↑ 7,9krát	
Cyklosporin 5,2 mg/kg/den, stabilní dávka	10 mg, 1xd, 28 dnů	↑ 8,7krát	
Lopinavir 400 mg 2xd/Ritonavir 100 mg 2xd, 14 dnů	20 mg, 1xd, 4 dny	↑ 5,9krát	V případech, kdy je současné podávání s atorvastatinem nezbytné, se doporučuje nižší udržovací dávka atorvastatinu. Při dávkách atorvastatinu překračujících 20 mg se doporučuje klinické sledování těchto pacientů.
Klarithromycin 500 mg 2xd, 9 dnů	80 mg, 1xd, 8 dnů	↑ 4,4krát	
Sachinavir 400 mg 2xd/Ritonavir (300 mg 2xd od 5.-7. dne, zvýšení na 400 mg 2xd 8. den), 4.-18. den, 30 min po dávce atorvastatinu	40 mg, 1xd, 4 dny	↑ 3,9krát	
Darunavir 300 mg 2xd/Ritonavir 100 mg 2xd, 9 dnů	10 mg, 1xd, 4 dny	↑ 3,3krát	
Itrakonazol 200 mg 1xd, 4 dny	40 mg, jednorázová dávka (SD)	↑ 3,3krát	
Fosamprenavir 700 mg 2xd/ Ritonavir 100 mg 2xd, 14 dnů	10 mg, 1xd, 4 dny	↑ 2,5krát	Žádné zvláštní doporučení.
Fosamprenavir 1400 mg 2xd, 14 dnů	10 mg, 1xd, 4 dny	↑ 2,3krát	
Nelfinavir 1250 mg 2xd, 14 dnů	10 mg, 1xd, 28 dnů	↑ 1,7krát <sup>^</sup>	
Grapefruitová šťáva, 240 ml 1xd*	40 mg, jednorázová dávka (SD)	↑ 37%	Příjem velkého množství grapefruitové šťávy současně s atorvastatinem se nedoporučuje.
Diltiazem 240 mg 1xd, 28 dnů	40 mg, jednorázová dávka (SD)	↑ 51% <sup>^</sup>	Po zahájení léčby nebo po úpravě dávky diltiazemu se doporučuje adekvátní klinické monitorování těchto pacientů.
Erythromycin 500 mg 4xd, 7 dnů	10 mg, jednorázová dávka (SD)	↑ 33% <sup>^</sup>	Doporučuje se nižší maximální dávka a klinické monitorování těchto pacientů.

Současné podávaný léčivý přípravek a jeho dávkování	Atorvastatin		
	Dávka	Změna AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické doporučení <sup>#</sup>
Amlodipin 10 mg, jednorázová dávka	80 mg, jednorázová dávka (SD)	↑ 18%	Žádné zvláštní doporučení.
Cimetidin 300 mg 4xd, 2 týdny	10 mg, 1xd, 4 týdny	↓ méně než 1% <sup>^</sup>	Žádné zvláštní doporučení.
Kolestipol 10 g 2xd, 24 týdnů	40 mg 1xd, 8 týdnů	0,74**	Žádné zvláštní doporučení.
Antacida v suspenzi obsahující hořčík a hydroxidy hliníku, 30 ml 4xd, 2 týdny	10 mg, 1xd, 4 týdny	↓ 35% <sup>^</sup>	Žádné zvláštní doporučení.
Efavirenz 600 mg 1xd, 14 dnů	10 mg po dobu 3 dnů	↓ 41%	Žádné zvláštní doporučení.
Rifampin 600 mg 1xd, 7 dnů (současné podávaný)	40 mg, jednorázová dávka (SD)	↑ 30%	Pokud je současné podávání nezbytné, doporučuje se užívání atorvastatinu s rifampicinem ve stejnou dobu, za klinického monitorování.
Rifampin 600 mg 1xd, 5 dnů (samostatně podávaný)	40 mg, jednorázová dávka (SD)	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg 2xd, 7 dnů	40 mg, jednorázová dávka (SD)	↑ 35%	U těchto pacientů se doporučuje nižší úvodní dávka a klinické monitorování.
Fenofibrát 160 mg 1xd, 7 dnů	40 mg, jednorázová dávka (SD)	↑ 3%	U těchto pacientů se doporučuje nižší úvodní dávka a klinické monitorování.
Boceprevir 800 mg 3xd, 7 dnů	40 mg, jednorázová dávka (SD)	↑ 2,3krát	U těchto pacientů se doporučuje nižší úvodní dávka a klinické monitorování. Dávka atorvastatinu nesmí překročit denní dávku 20 mg při současném podávání s boceprevirem.

1xd= jednou denně, 2xd = dvakrát denně, 3xd = třikrát denně, 4xd = čtyřikrát denně  
SD = jednorázová dávka

Zvýšení je označeno symbolem “↑”, snížení symbolem “↓”

<sup>&</sup> Údaje uváděné jako násobek změny představují jednoduchý poměr mezi současným podáváním a samotným atorvastatinem (tj. 1x = žádná změna). Údaje uváděné jako změna v % představují relativní % rozdíl v porovnání se samotným atorvastatinem (tj. 0% = žádná změna).

<sup>#</sup> Klinický význam viz body 4.4 a 4.5.

<sup>\*</sup> Obsahuje jednu nebo více složek, které inhibují CYP3A4 a mohou zvýšit plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných prostřednictvím CYP3A4. Příjem 240 ml grapefruitové šťávy také způsobil pokles AUC o 20,4 % u aktivního orthohydroxy metabolitu. Velké množství grapefruitové šťávy (více než 1,2 l denně po dobu 5 dnů) zvýšila AUC atorvastatinu 2,5krát a AUC aktivních látek (atorvastatinu a metabolitů).

<sup>^</sup> Celková aktivita ekvivalentní atorvastatinu

Tabulka 2. Vliv atorvastatinu na farmakokinetiku současně podávaných léčivých přípravků

Dávkový režim atorvastatinu	Souběžně podávaný léčivý přípravek		
	Léčivý přípravek/dávka (mg)	Změna AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické doporučení
80 mg, 1xd, 10 dnů	Digoxin, 0,25 mg, 1xd, 20 dnů	↑ 15%	Pacienti užívající digoxin mají být adekvátně monitorováni.
40 mg, 1xd, 22 dnů	Perorální kontraceptivum	↑ 28%	Žádné zvláštní doporučení.



Dávkový režim atorvastatinu	Souběžně podávaný léčivý přípravek		
	Léčivý přípravek/dávka (mg)	Změna AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické doporučení
	1xd, 2 měsíce - Noretindron, 1 mg - Etinylestradiol, 35 µg	↑ 19%	
80 mg, 1xd, 15 dnů	*Fenazon, 600 mg, jednorázová dávka (SD)	↑ 3%	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg, jednorázová dávka (SD)	Tipranavir 500 mg, 2xd/ritonavir 200 mg 2xd, 7 dnů	Žádná změna	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg, 1xd, 4 dny	Fosamprenavir 1400 mg, 2xd, 14 dnů	↓ 27%	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg, 1xd, 4 dny	Fosamprenavir 700 mg 2xd/ritonavir 100 mg 2xd, 14 dnů	Žádná změna	Žádné zvláštní doporučení.

1xd= jednou denně, SD = jednorázová dávka, 2xd = dvakrát denně

Zvýšení je označeno symbolem “↑”, snížení symbolem “↓”

& Údaje uváděné jako změna v % představují relativní % rozdíl v porovnání se samotným atorvastatinem (tj. 0% = žádná změna).

\* Souběžné podání několika dávek atorvastatinu a fenazonu mělo za následek malý nebo nedetekovatelný účinek na clearance fenazonu.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Apressial je kontraindikován během těhotenství a kojení (viz bod 4.3).

##### *Ženy ve fertilním věku*

Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Apressial používat vhodné antikoncepční prostředky (viz bod 4.3).

##### ***Těhotenství:***

###### Atorvastatin

Bezpečnost u těhotných žen nebyla stanovena. U těhotných žen nebyly provedeny kontrolované klinické studie s atorvastatinem. Po intrauterinní expozici inhibitorům HMG-CoA reductázy byly vzácně hlášeny kongenitální anomálie. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Léčba matek atorvastatinem může snížit hladinu mevalonátu u plodu, jenž je prekurzorem biosyntézy cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a obvyklé vysazení hypolipidemik během těhotenství může mít malý vliv na dlouhodobé riziko spojené s primární hypercholesterolemií.

Z těchto důvodů nemá být atorvastatin používán u těhotných žen, žen plánujících těhotenství nebo pravděpodobně těhotných. Léčba atorvastatinem má být vysazena po celou dobu těhotenství nebo do doby, kdy je potvrzeno, že žena těhotná není (viz bod 4.3).

###### Perindopril

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

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nejsou konzistentní, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pokud není další léčba ACE inhibitory pro pacientku nezbytná, mají být pacientky plánující těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s prokázaným bezpečnostním profilem pro podávání v těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou. Je známo, že expozice ACE inhibitorům během druhého a třetího trimestru těhotenství vede k fetotoxicitě (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitě (renální selhání, hypotenzi, hyperkalemii) (viz bod 5.3). Pokud došlo k expozici ACE inhibitorům od druhého trimestru

těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření renálních funkcí a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství ACE inhibitory, mají být důkladně sledovány pro možnou hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

#### Amlodipin

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena.

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

#### ***Kojení:***

##### Atorvastatin

Není známo, zda atorvastatin nebo jeho metabolity přestupují do lidského mateřského mléka. U potkanů byla zjištěna prakticky stejná plazmatická koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů v mléce jako v plazmě (viz bod 5.3). Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků nesmějí ženy užívající atorvastatin kojit. Atorvastatin je během kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

##### Perindopril

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

#### Amlodipin

Amlodipin je vylučován do mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3-7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý.

#### ***Fertilita:***

##### Atorvastatin

Ve studiích se zvířaty neměl atorvastatin vliv na samčí ani samičí fertilitu (viz bod 5.3).

##### Perindopril

Vliv na reprodukční schopnost nebo fertilitu nebyl zjištěn.

#### Amlodipin

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

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky přípravku Apressial na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

- Atorvastatin má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.
- Perindopril nemá přímý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, nicméně u některých pacientů se mohou vyskytnout individuální reakce související s nízkým krevním tlakem, zejména na začátku léčby nebo při kombinaci s jinými antihypertenzivy.
- Amlodipin může mít mírný nebo střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud pacienti trpí závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nauzeou, může být narušena jejich schopnost reagovat.

V důsledku toho může být u pacientů užívajících přípravky Apressial schopnost řídit nebo obsluhovat stroje narušena. Opatrnost je zapotřebí zejména na začátku léčby.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu:

Nejčastějšími nežádoucími účinky samostatně podávaného atorvastatinu, perindoprilu a amlodipinu byly: nazofaryngitida, hypersenzitivita, hyperglykemie, bolest hlavy, faryngolaryngeální bolest, epistaxe, zácpa, plynatost, dyspepsie, nauzea, průjem, změna způsobu vyprazdňování stolice, myalgie, artralgie, bolest končetin, svalové spasmy, otok kloubů, otok kotníků, bolest v zádech, abnormální testy jaterních funkcí,

zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, ospalost, závratě, palpitace, zčervenání, bolest břicha, edém, únava, parestezie, porucha zraku, diplopie, tinitus, vertigo, hypotenze, kašel, dyspnoe, zvracení, dysgeuzie, vyrážka, svědění, astenie.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků:

Během léčby kombinací atorvastatinu, perindoprilu, amlodipinu nebo těmito látkami podávanými samostatně, byly pozorovány následující nežádoucí účinky uváděné podle klasifikace MedDRA a následujících kategorií četnosti:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $\leq 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $\leq 1/1000$ ); velmi vzácné ( $\leq 1/10000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence		
		Atorvastatin	Perindopril	Amlodipin
Infekce a infestace	Nazofaryngitida	Časté	-	-
	Rinitida	-	Velmi vzácné	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie	Vzácné	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Leukopenie/neutropenie	-	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Eosinofilie	-	Méně časté*	-
	Agranulocytóza nebo pancytopenie	-	Velmi vzácné	-
	Hemolytická anemie u pacientů s vrozeným deficitem G-6PDH	-	Velmi vzácné	-
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Časté	-	Velmi vzácné
	Anafylaxe	Velmi vzácné	-	-
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperglykemie	Časté	-	Velmi vzácné
	Hypoglykemie	Méně časté	Méně časté*	-
	Hyponatremie	-	Méně časté*	-
	Hyperkalemie reverzibilní při ukončení léčby (viz bod 4.4)	-	Méně časté*	-
	Anorexie	Méně časté	-	-
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Méně časté	-	Méně časté
	Změny nálad (včetně úzkosti)	-	Méně časté	Méně časté
	Poruchy spánku	-	Méně časté	-
	Deprese	-	-	Méně časté
	Noční můry	Méně časté	-	-
	Stavy zmatenosti	-	Velmi vzácné	Vzácné
Poruchy nervového systému	Somnolence	-	Méně časté*	Časté
	Závrať	Méně časté	Časté	Časté
	Bolest hlavy	Časté	Časté	Časté
	Třes	-	-	Méně časté
	Dysgeuzie	Méně časté	Časté	Méně časté
	Synkopa	-	Méně časté*	Méně časté
	Hypoestezie	Méně časté	-	Méně časté
	Parestezie	Méně časté	Časté	Méně časté
	Hypertonie	-	-	Velmi vzácné

Třídy orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence		
		Atorvastatin	Perindopril	Amlodipin
	Periferní neuropatie	Vzácné	-	Velmi vzácné
	Cévní mozková příhoda, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné	-
	Amnézie	Méně časté	-	-
	Extrapyramidová porucha (extrapyramidový syndrom)	-	-	Není známo
Poruchy oka	Porucha zraku	Vzácné	Časté	Časté
	Diplopie	-	-	Časté
	Rozmazané vidění	Méně časté	-	-
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	Méně časté	Časté	Méně časté
	Vertigo	-	Časté	-
	Ztráta sluchu	Velmi vzácné	-	-
Srdeční poruchy	Infarkt myokardu, sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Angina pectoris (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné	-
	Arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie, fibrilace síní)	-	Velmi vzácné	Méně časté
	Tachykardie	-	Méně časté*	-
	Palpitace	-	Méně časté*	Časté
Cévní poruchy	Hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí)	-	Časté	Méně časté
	Vaskulitida	-	Méně časté*	Velmi vzácné
	Zčervenání	-	-	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Faryngolaryngeální bolest	Časté	-	-
	Epistaxe	Časté	-	-
	Kašel	-	Časté	Méně časté
	Dyspnoe	-	Časté	Časté
	Bronchospasmus	-	Méně časté	-
	Eosinofilní pneumonie	-	Velmi vzácné	-
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Časté	Časté	Časté
	Zvracení	Méně časté	Časté	Méně časté
	Bolest horní a dolní části břicha	Méně časté	Časté	Časté
	Dyspepsie	Časté	Časté	Časté
	Průjem	Časté	Časté	Časté
	Zácpa	Časté	Časté	Časté
	Sucho v ústech	-	Méně časté	Méně časté

Třídy orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence		
		Atorvastatin	Perindopril	Amlodipin
	Pankreatitida	Méně časté	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Gastritida	-	-	Velmi vzácné
	Gingivální hyperplazie	-	-	Velmi vzácné
	Změny způsobu vyprazdňování stolice	-	-	Časté
	Říhání	Méně časté	-	-
	Flatulence	Časté	-	-
	<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Hepatitida cytolytická nebo cholestatická (viz bod 4.4)	Méně časté	Velmi vzácné
Žloutenka		-	-	Velmi vzácné
Cholestáza		Vzácné	-	-
Jaterní selhání		Velmi vzácné	-	-
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	Vyrážka	Méně časté	Časté	Méně časté
	Pruritus	Méně časté	Časté	Méně časté
	Kopřivka	Méně časté	Méně časté	Méně časté
	Purpura	-	-	Méně časté
	Změna zbarvení kůže	-	-	Méně časté
	Hyperhidróza	-	Méně časté	Méně časté
	Exantém	-	-	Méně časté
	Alopecie	Méně časté	-	Méně časté
	Angioedém (viz bod 4.4)	Vzácné	Méně časté	Velmi vzácné
	Exfoliativní dermatitida	-	-	Velmi vzácné
	Pemfigoid	-	Méně časté*	-
	Zhoršení psoriázy	-	Vzácné*	-
	Stevens-Johnsonův syndrom	Vzácné	-	Velmi vzácné
	Fotosenzitivní reakce	-	Méně časté*	Velmi vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza	Vzácné	-	Není známo
	Erythema multiforme	Vzácné	Velmi vzácné	Velmi vzácné
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	Otok kloubů	Časté	-	-
	Otok kotníků	-	-	Časté
	Bolest končetin	Časté	-	-
	Artralgie	Časté	Méně časté*	Méně časté
	Svalové spasmy	Časté	Časté	Časté
	Myalgie	Časté	Méně časté*	Méně časté
	Bolest zad	Časté	-	Méně časté
	Bolest šíje	Méně časté	-	-
	Svalová slabost	Méně časté	-	-
	Myopatie	Vzácné	-	-
	Myozitida	Vzácné	-	-
	Rhabdomyolýza	Vzácné	-	-

Třídy orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence		
		Atorvastatin	Perindopril	Amlodipin
	Tendonopatie, někdy komplikovaná rupturou	Vzácné	-	-
	Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (viz bod 4.4)	Není známo	-	-
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Poruchy močení	-	-	Méně časté
	Noční močení	-	-	Méně časté
	Polakisurie	-	-	Méně časté
	Renální selhání	-	Méně časté	-
	Akutní renální selhání	-	Velmi vzácné	-
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	Erektivní dysfunkce	-	Méně časté	Méně časté
	Gynekomastie	Velmi vzácné	-	Méně časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Astenie	Méně časté	Časté	Časté
	Únava	Méně časté	-	Časté
	Edém	-	-	Velmi časté
	Bolest na hrudi	Méně časté	Méně časté*	Méně časté
	Bolest	-	-	Méně časté
	Malátnost	Méně časté	Méně časté*	Méně časté
	Periferní edém	Méně časté	Méně časté*	-
	Pyrexie	Méně časté	Méně časté*	-
<b>Vyšetření</b>	Zvýšená hladina urey v krvi	-	Méně časté*	-
	Zvýšená hladina kreatininu v krvi	-	Méně časté*	-
	Vzestup jaterních enzymů	-	Vzácné	Velmi vzácné**
	Zvýšená hladina bilirubinu v krvi	-	Vzácné	-
	Zvýšení tělesné hmotnosti	Méně časté	-	Méně časté
	Pozitivní nález leukocytů v moči	Méně časté	-	-
	Snížení tělesné hmotnosti	-	-	Méně časté
	Abnormální výsledky testů jaterních funkcí	Časté	-	-
	Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi	Časté	-	-
	Snížení hladiny hemoglobinu a snížení hematokritu	-	Velmi vzácné	-
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	Pád	-	Méně časté*	-

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

\*\*Většinou odpovídající cholestáze

Stejně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy byl u pacientů léčených atorvastatinem pozorován vzestup sérových aminotransferáz. Tyto změny byly obvykle mírné, přechodné a nevyžadovaly přerušení léčby. Klinicky významné zvýšení (více než trojnásobek normálních hodnot) sérových aminotransferáz se

vyskytlo u 0,8 % pacientů léčených atorvastatinem. Toto zvýšení je závislé na dávce a u všech pacientů bylo reverzibilní.

Zvýšení sérové kreatinfosfokinázy (CK) na více než na trojnásobek normálních hodnot se v klinických studiích vyskytlo při léčbě atorvastatinem u 2,5 % pacientů, což bylo obdobné jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy. Hodnoty, které byly vyšší než desetinásobek normálních hodnot, se vyskytly u 0,4 % pacientů léčených atorvastatinem (viz bod 4.4).

V souvislosti s užíváním některých statinů byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

- Sexuální dysfunkce.
- Deprese.
- Výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii (viz bod 4.4)
- Diabetes mellitus: frekvence výskytu bude záviset na přítomnosti nebo absenci rizikových faktorů (glukóza nalačno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, zvýšená hladina triacylglycerolů, hypertenze v anamnéze).

U jiných inhibitorů ACE byly hlášeny případy SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu). SIADH lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE, včetně perindoprilu.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

Informace o předávkování přípravkem Apressial u lidí nejsou k dispozici.

### ***Atorvastatin:***

#### Příznaky a léčba

Zvláštní léčba při předávkování atorvastatinem neexistuje. Pokud dojde k předávkování, je třeba pacienta léčit symptomaticky a v případě potřeby použít podpůrnou léčbu. Je třeba monitorovat jaterní testy a hladiny kreatinfosfokinázy v krevním séru. Jelikož se léčivá látka výrazně váže na plazmatické proteiny, nemá léčba hemodialýzou pro urychlení vyloučení atorvastatinu význam.

### ***Perindopril:***

#### Příznaky:

Příznaky související s předávkováním ACE inhibitory mohou zahrnovat hypotenzi, oběhový šok, poruchy elektrolytové rovnováhy, renální selhání, hyperventilaci, tachykardii, palpitace, bradykardii, závratě, úzkost a kašel.

#### Léčba:

Doporučenou léčbou předávkování je intravenózní infuze fyziologického roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Pokud nastane hypotenze, má být pacient umístěn do protišokové polohy. Je-li to možné, lze též uvážit léčbu infuzí angiotensinu II a/nebo intravenózní podání katecholaminů. Perindopril se může odstraňovat ze systémové cirkulace hemodialýzou (viz bod 4.4). Při bradykardii rezistentní na léčbu je indikována terapie kardiostimulátorem. Je třeba nepřetržitě monitorovat vitální známky, sérové koncentrace elektrolytů a kreatininu.

## ***Amlodipin:***

Zkušenosti s úmyslným předávkováním amlodipinu u lidí jsou omezené.

### Příznaky:

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

### Léčba:

Klinicky významná hypotenze v důsledku předávkování amlodipinem vyžaduje aktivní podporu kardiiovaskulárních funkcí včetně častého sledování srdeční a respirační funkce, elevace dolních končetin a zvýšené pozornosti cirkulujícímu objemu tekutin a objemu vyloučené moči. Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku mohou být užitečné vazokonstrikční látky, pokud není jejich aplikace kontraindikována. K potlačení účinku blokátorů kalciových kanálů může být užitečné podat intravenózně monohydrát kalcium-glukonátu.

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: látky upravující hladinu lipidů, inhibitory HMG-CoA reductázy, jiné kombinace.

ATC skupina: C10BX11

### Mechanismus účinku:

#### ***Atorvastatin***

Atorvastatin je selektivním a kompetitivním inhibítorem HMG-CoA reductázy. Tento enzym katalyzuje přeměnu z 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzymu A na mevalonát, což je prekurzor sterolů včetně cholesterolu. V játrech jsou triacylglyceroly a cholesterol zabudovány do lipoproteinů velmi nízké hustoty (VLDL) a plazmou jsou transportovány do periferních tkání. Lipoproteiny o nízké hustotě (LDL), vzniklé z VLDL, jsou katabolizovány primárně vysoce afinitními LDL receptory.

#### ***Perindopril***

Perindopril je inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který konvertuje angiotensin I na vazokonstriktor angiotensin II. Tento konvertující enzym neboli kináza je exopeptidáza, která umožňuje přeměnu angiotensinu I na vazokonstrikční angiotensin II a způsobuje degradaci vasodilatační látky bradykininu na neaktivní heptapeptid. Inhibice ACE vede ke snížení angiotensinu II v krevní plazmě, což způsobuje zvýšení plazmatické aktivity reninu (inhibicí negativní zpětné vazby uvolnění reninu) a snížení sekrece aldosteronu. Jelikož ACE inaktivuje bradykinin, vede inhibice ACE též ke zvýšené aktivitě cirkulujícího a lokálního systému kalikrein-kinin (tím též k aktivaci prostaglandinového systému). Je možné, že tento mechanismus přispívá k účinku inhibitorů ACE na snížení krevního tlaku a že je částečně odpovědný za jejich nežádoucí účinky (například kašel).

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

#### ***Amlodipin***

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



## Farmakodynamické účinky:

### ***Atorvastatin***

Atorvastatin snižuje hladiny cholesterolu a lipoproteinů v plazmě inhibicí HMG-CoA reductázy a následně biosyntézy cholesterolu v játrech a zvyšuje počet jaterních LDL receptorů na buněčném povrchu, a tím urychluje absorpci a katabolismus LDL.

Atorvastatin snižuje tvorbu LDL a počet LDL částic. Zapříčiňuje výrazné a trvalé zvýšení aktivity LDL receptorů, spojené s výhodnými změnami kvality cirkulujících LDL částic. Atorvastatin účinně snižuje hladiny LDL-cholesterolu u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií, což je populace pacientů, která obvykle nereaguje na hypolipidemickou léčbu.

### ***Perindopril***

#### *Hypertenze:*

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

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

Pravidlem je zvýšení průtoku krve ledvinami, zatímco rychlost glomerulární filtrace (GFR) obvykle zůstává nezměněna.

#### *Srdeční selhání:*

Perindopril redukuje srdeční práci snížením preloadu a afterloadu.

### ***Amlodipin***

Mechanismus antihypertenzního působení amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny. Přesný mechanismus, jímž amlodipin vede k ústupu anginózních bolestí, nebyl dosud zcela určen, avšak amlodipin snižuje celkovou ischemickou zátěž následujícími dvěma mechanismy:

- 1) Amlodipin dilatuje periferní arterioly a tak redukuje celkovou periferní rezistenci (afterload), proti níž musí srdce pracovat. Jelikož srdeční tep zůstává stabilní, toto odlehčení srdce snižuje spotřebu energie a kyslíkových nároků v myokardu.
- 2) Mechanismus účinku amlodipinu zahrnuje pravděpodobně také dilataci hlavních větví koronárních tepen a koronárních arteriol jak v normálních, tak i v ischemických oblastech. Tato dilatace zvyšuje přísun kyslíku do myokardu u pacientů se spasmu koronárních arterií (Prinzmetalova čili variantní angina pectoris).

## Klinická účinnost a bezpečnost:

Přípravek Apressial nebyl hodnocen z hlediska morbidity a mortality.

### ***Atorvastatin***

V klinické studii sledující vliv dávky na účinnost léčby bylo prokázáno, že atorvastatin snížil hladiny celkového cholesterolu (o 30-46 %), LDL-cholesterolu (o 41-61 %), apolipoproteinu B (o 34-50 %) a trigacylglycerolů (o 14-33 %), přičemž současně vyvolává ve variabilní míře zvýšení HDL-cholesterolu a apolipoproteinu A1. Tyto výsledky byly zjištěny u pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií, nefamiliárními formami hypercholesterolemie a smíšenými hyperlipidemiemi včetně pacientů s non-inzulín dependentním diabetem mellitem.

Bylo prokázáno, že snížení celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a apolipoproteinu B snižuje riziko kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární mortality.

#### *Homozygotní familiární hypercholesterolemie*

V multicentrické, 8týdenní, otevřené studii s použitím ze soucitu s dobrovolnou možností prodloužení bylo zapojeno 335 pacientů, z nichž u 89 byla zjištěna homozygotní familiární hypercholesterolemie. U těchto 89 pacientů bylo průměrné snížení LDL-cholesterolu přibližně 20%. Atorvastatin byl podáván v dávce až 80 mg/den.

#### *Prevence kardiovaskulárních onemocnění*

ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) je mezinárodní randomizovaná studie s faktoriálním uspořádáním 2x2. Cílem studie ASCOT bylo porovnat účinky dvou antihypertenzních léčebných režimů u 19257 pacientů (Blood Lowering Arm – ASCOT-BPLA) a účinky přidání atorvastatinu 10 mg v porovnání s placebem u 10305 pacientů (Lipid Lowering Arm – ASCOT-LLA) na nefatální a fatální koronární příhody. Účinky atorvastatinu na fatální a nefatální koronární příhody byly hodnoceny u hypertenzních ve věku 40-79 let, bez předchozího infarktu myokardu nebo léčené anginy pectoris a s hladinami TC  $\leq$  6,5 mmol/l (251 mg/dl). Všichni pacienti měli alespoň 3 předem definované kardiovaskulární rizikové faktory: mužské pohlaví, věk  $\geq$  55 let, kouření, diabetes, pozitivní rodinná anamnéza ICHS u příbuzných 1. stupně, TC: HDL-cholesterol  $>$  6, ischemická choroba dolních končetin, hypertrofie levé komory, předchozí cerebrovaskulární příhoda, specifické abnormality na EKG, proteinurie / albuminurie.

Pacienti obdrželi antihypertenzní léčbu buď amlodipin nebo atenolol. K dosažení cílové kontroly krevního tlaku ( $<$  140/90 mmHg u nediabetických pacientů,  $<$  130/80 mmHg u pacientů s diabetem) mohl být přidán perindopril k amlodipinové skupině nebo bendroflumethiazid ke skupině s atenololem.

Pacienti byli léčeni antihypertenzní terapií (buď režimem založeným na amlodipinu nebo na atenololu) a buď atorvastatinem 10 mg denně (n=5168) nebo placebem (n=5137).

Kombinace atorvastatinu a amlodipinu prokázala signifikantní snížení primárního hodnoceného parametru, tj. fatální koronární příhody a nefatální infarkt myokardu o 53 % (95% CI [0,31; 0,69], p  $<$  0,0001) v porovnání se skupinou léčenou placebem + amlodipinem a o 39 % (95% CI [0,08; 0,59], p  $<$  0,016) v porovnání se skupinou léčenou atorvastatinem + atenololem.

V podskupině pacientů ze studie ASCOT-LLA definované v post-hoc analýze, která byla současně léčena atorvastatinem, perindoprilem a amlodipinem (n=1814) došlo k 38% snížení fatálních koronárních příhod a nefatálního infarktu myokardu (95% CI [0,36; 1,08]) v porovnání s atorvastatinem, atenololem a bendroflumethiazidem (n=1978). Dále došlo k signifikantnímu snížení celkového počtu kardiovaskulárních příhod a zákroků o 24 % (95% CI [0,59; 0,97]), ke snížení celkového počtu koronárních příhod o 31 % (95% CI [0,48; 1,00]) a signifikantnímu snížení fatální a nefatální cévní mozkové příhody o 50 % (95% CI [0,29; 0,86]), snížení kombinovaného cíle nefatálního infarktu myokardu, fatálních koronárních příhod a koronárních revaskularizačních zákroků o 39 % (95% CI [0,38; 0,97]) a kombinovaného cíle kardiovaskulární mortality, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody o 42 % (95% CI [0,40; 0,85]).

### ***Perindopril***

#### *Hypertenze:*

Maximálního antihypertenzního účinku je dosaženo za 4 - 6 hodin po podání jedné dávky a přetrvává nejméně 24 hodin: účinek v čase minimální účinnosti představuje přibližně 87-100 % účinku v čase maximální účinnosti.

Ke snížení krevního tlaku dochází rychle. U pacientů, kteří odpovídají na léčbu, je normalizace krevního tlaku dosaženo během jednoho měsíce a přetrvává bez výskytu tachyfyaxe.

Ukončení léčby nevede k rebound fenoménu.

Perindopril redukuje hypertrofii levé komory.

U lidí byly prokázány vazodilatační vlastnosti perindoprilu. Perindopril zlepšuje elasticitu velkých arterií a snižuje poměr média/lumen malých arterií.

V případech potřeby přidání thiazidového diuretika dochází k synergistickému aditivnímu účinku.

Kombinace ACE inhibitoru a thiazidového diuretika také snižuje riziko hypokalemie vyvolané diuretickou léčbou.

#### *Pacienti se stabilní ischemickou chorobou srdeční:*

Studie EUROPA byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie v délce trvání 4 roky.

Bylo randomizováno dvanáct tisíc dvě stě osmnáct (12218) pacientů starších 18 let léčených 8 mg perindoprilu erbuminu (ekvivalentní 10 mg perindoprilu argininu) (n=6110) nebo placebem (n=6108). Populace pacientů zařazených do studie měla prokázanou ischemickou chorobu srdeční bez výskytu klinických příznaků srdečního selhání. Celkově 90 % pacientů mělo předchozí infarkt myokardu a/nebo předchozí koronární revaskularizaci. Většina pacientů užívala studovanou léčbu navíc ke standardní terapii včetně antiagregancií, hypolipidemik a betablokátorů.

Hlavním kritériem účinnosti byl kombinovaný cíl zahrnující kardiovaskulární mortalitu, nefatální infarkt myokardu a/nebo srdeční zástavu s úspěšnou resuscitací. Léčba perindopril erbuminem v dávce 8 mg (ekvivalentní 10 mg perindoprilu argininu) jednou denně vedla k signifikantnímu absolutnímu snížení v primárním cíli o 1,9 % (snížení relativního rizika o 20 %, 95% CI [9,4; 28,6] - p  $<$  0,001).

U pacientů s anamnézou infarktu myokardu a/nebo revaskularizace bylo pozorováno absolutní snížení o 2,2 %, což odpovídá RRR o 22,4 % (95% CI [12,0; 31,6] -  $p < 0,001$ ) u primárního hodnoceného parametru v porovnání s placebem.

#### Další: Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

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

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II.

ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

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

#### **Amlodipin:**

U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování jednou denně klinicky významně snižuje krevní tlak (jak vleže, tak ve stoje) po dobu 24 hodin. Vzhledem k pomalému nástupu účinku se po podání amlodipinu nevyskytuje akutní hypotenze.

U pacientů s anginou pectoris zvyšuje jedna denní dávka amlodipinu celkovou dobu tolerance fyzické zátěže, oddaluje nástup anginózních bolestí a dobu do vzniku deprese ST úseku o 1 mm a snižuje jak frekvenci anginózních atak, tak spotřebu tablet nitroglycerinu.

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

#### *Použití u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS)*

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

#### **Incidence významných klinických výstupů studie CAMELOT**

Výstup	<u>Poměr kardiovaskulárních příhod, počet (%)</u>			<u>amlodipin vs. placebo</u>	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Poměr rizik (95% CI)	Hodnota <i>p</i>

<u>Primární cílový parametr</u>					
Nežádoucí kardiovaskulární příhody	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Jednotlivé složky</u>					
Koronární revaskularizace	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizace kvůli angině pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nefatální IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Cévní mozková příhoda nebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Kardiovaskulární úmrtí	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizace kvůli městnavému srdečnímu selhání	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Resuscitovaná srdeční zástava	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Nový výskyt onemocnění periferních cév	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; IM = infarkt myokardu; TIA = transitorní ischemická ataka.

#### *Použití u pacientů se srdečním selháním*

Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie, při nichž pacienti se srdečním selháním třídy II - IV podle NYHA podstoupili zátěžový test, ukázaly, že amlodipin nevede ke zhoršení klinického stavu hodnoceného pomocí tolerance fyzické zátěže, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie. Z placebem kontrolované studie (PRAISE) vyplynulo, že u pacientů s chronickým srdečním selháním třídy III-IV dle NYHA léčených digoxinem, diuretiky a ACE inhibitory nedošlo po podání amlodipinu k vzestupu rizika mortality nebo kombinovaného rizika mortality a morbiditu se srdečním selháním.

V následující, dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III a IV bez klinických příznaků nebo bez objektivního nálezu svědčícího pro probíhající ischemickou chorobu, kteří užívali stabilní dávky ACE inhibitorů, digitalisu a diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou nebo kardiovaskulární mortalitu. Ve stejné skupině pacientů bylo užívání amlodipinu spojeno s vyšším výskytem plicního edému.

#### *Studie hodnotící preventivní léčbu infarktu myokardu (ALLHAT)*

ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), dvojitě slepá, randomizovaná, morbiditně/mortalitní studie sledovala srovnání léčby novějšími léčivými přípravky: amlodipin 2,5 - 10 mg/den (blokátor kalciového kanálu), lisinopril 10 - 40 mg/den (ACE inhibitor), podávanými jako terapie první linie, s léčbou thiazidovým diuretikem chlortalidonem 12,5 - 25 mg/den při léčbě mírné až středně těžké hypertenze.

Celkem 33357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 nebo více let bylo randomizováno a následně sledováno průměrně po dobu 4,9 let. Pacienti měli minimálně jeden další rizikový faktor ICHS včetně infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody v anamnéze (> 6 měsíců před vstupem do studie) nebo jiného dokumentovaného aterosklerotického onemocnění (celkem 51,5 %), diabetu 2. typu (36,1 %), HDL cholesterolu < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofie levé komory diagnostikované na EKG nebo echokardiografií (20,9 %), kouření cigaret (21,9 %).

Primární cílový parametr byl souborem fatálních koronárních příhod nebo nefatálních infarktů myokardu. V tomto sledovaném parametru nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi léčbou amlodipinem a chlortalidonem: RR 0,98 95 % CI (0,90 - 1,07) p=0,65. Mezi sekundárními cílovými parametry byla incidence srdečního selhání (součást kombinovaného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině užívající amlodipin v porovnání se skupinou užívající chlortalidon (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI (1,25 - 1,52) p<0,001).

Nicméně, nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v celkové mortalitě při léčbě amlodipinem a chlortalidonem. (RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

### Pediatrická populace

Nejsou k dispozici údaje o použití přípravku Apressial u dětí.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Apressial u všech podskupin pediatrické populace v léčbě ischemické choroby srdeční, hypertenze a zvýšeného cholesterolu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Ve studii lékových interakcí u zdravých subjektů způsobilo současné podání atorvastatinu 40 mg, perindopril-argininu 10 mg a amlodipinu 10 mg zvýšení AUC o 23 %, které nebylo klinicky významné. Maximální koncentrace perindoprilu se zvýšila asi o 19 %, ale farmakokinetika aktivního metabolitu perindoprilátu nebyla ovlivněna. Rychlost a míra absorpce amlodipinu při současném podání s atorvastatinem a perindopilem se významně neliší od rychlosti a míry absorpce amlodipinu užívaného samostatně.

### **Atorvastatin:**

#### Absorpce

Atorvastatin je po perorálním podání rychle absorbován; maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) je dosaženo po 1-2 hodinách. Míra absorpce vzrůstá proporcionálně s dávkou atorvastatinu. Tablety s atorvastatinem mají v porovnání s roztokem 95-99% biologickou dostupnost. Absolutní biologická dostupnost atorvastatinu je přibližně 12% a systémově dosažitelná inhibiční aktivita HMG-CoA reduktázy je cca 30%. Nízká systémová dostupnost bývá připisována presystémové clearance na sliznici GIT a/nebo tzv. first-pass metabolismu v játrech.

#### Distribuce

Průměrný distribuční objem atorvastatinu je přibližně 381 litrů. Atorvastatin je vázán z více než 98 % na plazmatické proteiny.

#### Biotransformace

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P 450 3A4 na orto- a parahydroxylové deriváty a různé beta-oxidační produkty. Bez ohledu na jiné cesty je tento přípravek metabolizován cestou glukuronidace. In vitro je inhibice HMG-CoA reduktázy orto- a parahydroxylovými metabolity ekvivalentní inhibici atorvastatinem. Přibližně 70 % cirkulující inhibiční aktivity HMG-CoA reduktázy je připisováno aktivním metabolitům.

#### Eliminace

Atorvastatin je vylučován žlučí po hepatální a/nebo extrahepatální metabolizaci. Nezdá se však, že by lék procházel signifikantní enterohepatální recirkulací. Průměrný eliminační poločas atorvastatinu z plazmy je u člověka přibližně 14 hod. Poločas inhibiční aktivity HMG-CoA reduktázy je asi 20-30 hod. vzhledem k přítomným aktivním metabolitům.

#### Zvláštní skupiny pacientů

*Starší pacienti:* Plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů jsou vyšší u zdravých starších subjektů než u mladých dospělých jedinců, přičemž hypolipidemické účinky byly u obou skupin srovnatelné.

*Pohlaví:* Koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů jsou odlišné u žen (zhruba o 20 % vyšší  $C_{max}$  a o 10 % nižší AUC) než u mužů. Tyto rozdíly nejsou klinicky významné a nepředstavují žádné klinicky významné rozdíly v účinku na lipidy mezi muži a ženami.

*Porucha funkce ledvin:* Onemocnění ledvin nemá vliv na plazmatickou hladinu atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů nebo na jeho účinek na lipidy.

*Porucha funkce jater:* Plazmatická koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů je výrazně zvýšena (zhruba 16x vyšší  $C_{max}$  a 11x vyšší AUC) u pacientů s chronickým alkoholickým poškozením jater (Child-Pugh skóre B).

*Polymorfismus SLOC1B1*: Na jaterním zpětném vychytávání inhibitorů HMG-CoA reduktázy včetně atorvastatinu se podílí transportér OATP1B1. U pacientů s polymorfismem SLOC1B1 existuje riziko zvýšené expozici atorvastatinu, což může vést ke zvýšenému riziku rhabdomyolýzy (viz bod 4.4). Polymorfismus genu kódujícího OATP1B1 (SLCO1B1 c. 521CC) souvisí s 2,4krát vyšší expozicí atorvastatinu (AUC) než u osob bez této genotypové varianty (c. 521TT). Geneticky narušené jaterní zpětné vychytávání atorvastatinu je u těchto pacientů též možné. Možné důsledky pro účinnost přípravku nejsou známy.

### ***Perindopril:***

#### Absorpce:

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

#### Biotransformace:

Perindopril je proléčivo. Dvacet sedm procent podané dávky perindoprilu se dostane do krevního oběhu jako aktivní metabolit perindoprilát. Kromě účinného perindoprilátu má perindopril pět dalších metabolitů, všechny jsou neúčinné. Maximálních plazmatických koncentrací perindoprilátu je dosaženo za 3 až 4 hodiny. Požití potravy snižuje přeměnu perindoprilu na perindoprilát, tudíž biologickou dostupnost, proto by měl být perindopril arginin užíván perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem.

#### Linearita:

Byl prokázán lineární vztah mezi dávkou perindoprilu a jeho expozicí v plazmě.

#### Distribuce:

Distribuční objem volného perindoprilátu je přibližně 0,2 l/kg. Vazba perindoprilátu na plazmatické proteiny je 20 %, hlavně na angiotensin konvertující enzym, ale je závislá na koncentraci.

#### Eliminace:

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

#### Zvláštní skupiny pacientů:

*Starší pacienti*: Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších pacientů, a také u pacientů se srdečním či renálním selháním.

*Porucha funkce ledvin*: Při renální insuficienci je doporučována úprava dávkování v závislosti na renální funkci (clearance kreatininu).

Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min.

*Pacienti s cirhózou*: U pacientů s cirhózou je kinetika perindoprilu změněna: hepatální clearance původní molekuly je snížena o polovinu. Množství vytvořeného perindoprilátu však není sníženo, proto není nutná úprava dávkování (viz body 4.2 a 4.4).

### ***Amlodipin:***

#### Absorpce

Po perorálním podání terapeutické dávky je amlodipin dobře absorbován a maximálních plazmatických koncentrací dosahuje za 6 - 12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 64 - 80%. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna současným příjmem potravy.

#### Distribuce

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

#### Biotransformace a eliminace

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

#### Zvláštní skupiny pacientů:

*Porucha funkce jater:* O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují jen velmi omezené klinické údaje. Pacienti s jaterní insuficiencí mají sníženou clearance amlodipinu, což vede k prodloužení poločasu a zvýšení AUC přibližně o 40 - 60 %.

*Starší pacienti:* Doba potřebná k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších subjektů podobná. Clearance amlodipinu se snižuje, a tím u starších pacientů dochází ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu. Podle očekávání došlo u studované věkové skupiny pacientů s městnavým srdečním selháním ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

S přípravkem Apressial nebyly prováděny předklinické studie.

#### **Atorvastatin**

*Reprodukční toxikologie a vliv na fertilitu:* Z experimentálních studií na zvířatech existují důkazy, že inhibitory HMG-CoA reductázy mohou ovlivnit vývoj embryí nebo plodů. U potkanů, králíků a psů atorvastatin neměl vliv na fertilitu a nebyl teratogenní, ovšem v toxických dávkách pro matku byla pozorována fetální toxicita u potkanů a králíků. Vývoj potomků potkanů byl opožděn a postnatální přežití se snížilo po expozici samic vysokým dávkám atorvastatinu. U potkanů byly pozorovány důkazy placentárního přenosu. U potkanů jsou koncentrace atorvastatinu v plazmě podobné jako v mléce. Není známo, jestli je atorvastatin nebo jeho metabolity vylučován do lidského mléka.

*Karcinogenita, mutagenita:* Ve 4 testech *in vitro* a 1 testu *in vivo* atorvastatin neměl žádný mutagenní a klastogenní potenciál. U potkanů nebyla zjištěna karcinogenita atorvastatinu, ale vysoké dávky u myši (6-11krát vyšší AUC<sub>(0-24h)</sub> dosažené u lidí při nejvyšší doporučené dávce) měly za následek hepatocelulární adenomy u samců a hepatocelulární karcinomy u samic.

#### **Perindopril**

*Chronická toxicita:* Ve studiích chronické perorální toxicity (potkani a opice) jsou cílovým orgánem ledviny, s reverzibilním poškozením.

*Reprodukční toxikologie a vliv na fertilitu:* Reprodukční toxikologické studie (na potkanech, myších, králících a opicích) neprokázaly žádné známky embryotoxicity nebo teratogenity. U inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu jako skupiny se však ukázalo, že vyvolávají nežádoucí účinky na pozdní vývoj plodu, což vede k úmrtí plodu a vrozeným vadám u hlodavců a králíků: byly pozorovány renální léze a zvýšení peri- a postnatální mortality. Fertilita nebyla narušena u samců ani samic potkanů.

*Karcinogenita, mutagenita:* Ve studiích *in vitro* a *in vivo* nebyla pozorována mutagenita. V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyla pozorována karcinogenita.

#### **Amlodipin:**

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

*Porucha fertility:* Nedošlo k ovlivnění fertility u potkanů léčených amlodipinem (samci 64 dnů a samice 14 dnů před pářením) v dávkách až 10 mg/kg/den (8násobek\* maximální doporučené dávky u člověka 10 mg vztážené na mg/m<sup>2</sup>). V jiné studii na potkanech, kde byli samci potkanů léčeni amlodipin-besilátem po dobu 30 dnů v dávce srovnatelné s dávkou pro člověka ve vztahu na mg/kg, bylo zjištěno snížení plazmatické hladiny folikuly-stimulujícího hormonu a testosteronu, snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertolihových buněk.

*Karcinogenita, mutagenita:* U potkanů a myši léčených amlodipinem ve stravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby poskytly denní hladiny 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den nebyla zjištěna karcinogenita. Nejvyšší dávka (u myši podobná a u potkanů dvojnásobná\* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg vztážené na mg/m<sup>2</sup>) se blížila maximální tolerované dávce u myši, ale ne u potkanů. Studie mutagenity neodhalily žádné na dávce závislé účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

\*při tělesné hmotnosti pacienta 50 kg

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

*Jádro tablety:*

Monohydrát laktosy

Uhličitan vápenatý (E170)

Hyprolosa (E463)

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Mikrokrytalická celulóza (E460)

Maltodextrin

Magnesium-stearát (E572)

*Potahová vrstva tablety:*

Glycerol (E422)

Hypromelosa (E464)

Makrogol 6000

Magnesium-stearát (E572)

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Tablety jsou stabilní 10 dnů po otevření v 10tabletovém PP obalu (dostupné pouze pro sílu 10/5/5 mg).

Tablety jsou stabilní 30 dnů po otevření ve 28tabletovém PP obalu.

Tablety jsou stabilní 30 dnů po otevření ve 30tabletovém PP obalu.

Tablety jsou stabilní 100 dnů po otevření ve 100tabletovém HDPE obalu.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

PP obal: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.

HDPE obal (všechny síly kromě 40/10/10 mg): Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.

HDPE obal (síla 40/10/10 mg): Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřeném obalu na tablety, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

10 potahovaných tablet v PP obalu na tablety uzavřeném LDPE uzávěrem (dostupné pouze pro sílu 10/5/5 mg). Uzávěr obsahuje vysoušedlo. Obal na tablety pro sílu 10/5/5 mg obsahuje LDPE redukci.

28 potahovaných tablet v PP obalu na tablety uzavřeném LDPE uzávěrem. Uzávěr obsahuje vysoušedlo. Obal na tablety pro sílu 10/5/5 mg obsahuje LDPE redukci.



30 potahovaných tablet v PP obalu na tablety uzavřeném LDPE uzávěrem. Uzávěr obsahuje vysoušedlo. Obal na tablety pro sílu 10/5/5 mg obsahuje LDPE redukci.

100 potahovaných tablet v HDPE obalu na tablety s PP šroubovacím uzávěrem. Šroubovací uzávěr obsahuje vysoušedlo. Obal na tablety obsahuje tobolky s vysoušedlem.

Krabička obsahuje 10, 28, 30, 84 (3 obaly na tablety po 28 tabletách ), 90 (3 obaly na tablety po 30 tabletách) nebo 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francie

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Apressial 10 mg/5 mg/5 mg: 58/433/15-C  
Apressial 20 mg/5 mg/5 mg: 58/434/15-C  
Apressial 20 mg/10 mg/5 mg: 58/435/15-C  
Apressial 20 mg/10 mg/10 mg: 58/436/15-C  
Apressial 40 mg/10 mg/10 mg: 58/437/15-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 2. 9. 2015  
Datum posledního prodloužení registrace:

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

28. 9. 2018