

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

PRESTANCE 5 mg/5 mg
PRESTANCE 5 mg/10 mg
PRESTANCE 10 mg/5 mg
PRESTANCE 10 mg/10 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

PRESTANCE 5 mg/5 mg
Jedna tableta obsahuje 3,395 mg perindoprilu, množstvo zodpovedajúce 5 mg perindoprilarginínu a 6,935 mg amlodipínium-bezylátu, množstvo zodpovedajúce 5 mg amlodipínu.

PRESTANCE 5 mg/10 mg
Jedna tableta obsahuje 3,395 mg perindoprilu, množstvo zodpovedajúce 5 mg perindoprilarginínu a 13,870 mg amlodipínium-bezylátu, množstvo zodpovedajúce 10 mg amlodipínu.

PRESTANCE 10 mg/5 mg
Jedna tableta obsahuje 6,790 mg perindoprilu, množstvo zodpovedajúce 10 mg perindoprilarginínu a 6,935 mg amlodipínium-bezylátu, množstvo zodpovedajúce 5 mg amlodipínu.


PRESTANCE 10 mg/10 mg
Jedna tableta obsahuje 6,790 mg perindoprilu, množstvo zodpovedajúce 10 mg perindoprilarginínu a 13,870 mg amlodipínium-bezylátu, množstvo zodpovedajúce 10 mg amlodipínu.


Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy


Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.


3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

PRESTANCE 5 mg/5 mg - biela podlhovastá tableta, 8,5 mm dlhá a 4,5 mm široká, s vyrytým 5/5 na jednej a  na druhej strane.

PRESTANCE 5 mg/10 mg - biela tableta tvaru štvorca, 8 mm dlhá a 8 mm široká, s vyrytým 5/10 na jednej a  na druhej strane.

PRESTANCE 10 mg/5 mg - biela tableta tvaru trojuholníka, 9,5 mm × 8,8 mm × 8,8 mm, s vyrytým 10/5 na jednej a  na druhej strane.

PRESTANCE 10 mg/10 mg - biela okrúhla tableta, s priemerom 8,5 mm, s vyrytým 10/10 na jednej a  na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Perorálne použitie.

Jedna tableta denne, užitá ako jednotlivá dávka, prednostne ráno a pred jedlom.

Fixná kombinácia dávok nie je vhodná ako začiatková terapia.

Ak je potrebná zmena dávkovania, môže sa dávka PRESTANCE upraviť alebo sa môže zväziť individuálna titrácia voľnou kombináciou.

Osobitné populácie

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

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

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

Amlodipín užívaný v rovnakých dávkach u starších alebo mladších pacientov je rovnako dobre tolerovaný. U starších pacientov sa odporúča bežné dávkovanie, ale zvýšenie dávky by malo prebiehať opatrne. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nesúvisia so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Porucha funkcie pečene: pozri časti 4.4 a 5.2

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene dávkovací režim nebol stanovený, preto má byť voľba dávky opatrná a má sa začať na dolnej hranici dávkovacieho rozmedzia (pozri časť 4.4 a 5.2). Pre nájdenie optimálnej počiatkovej a udržiavacej dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene, má byť dávka individuálne titrovaná použitím voľnej kombinácie amlodipínu a perindoprilu. Farmakokinetika amlodipínu v prípade závažnej poruchy funkcie pečene nebola skúmaná. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa má začať najnižšou dávkou amlodipínu a pomaly titrovať.

Pediatrická populácia

PRESTANCE sa nemá používať u detí a dospelých, nakoľko účinnosť a znášanlivosť perindoprilu a amlodipínu u detí a dospelých v kombinácii, neboli stanovené.

4.3 Kontraindikácie

Súvisiace s perindoprilom:

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorýkoľvek iný inhibítor ACE,
- Anamnéza angioedému súvisiaceho s predchádzajúcou liečbou inhibítorom ACE,
- Hereditárny alebo idiopatický angioedém,
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6),
- Súbežné použitie PRESTANCE s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1),
- Súbežné používanie s liečbou sakubitriolom/valsartanom. Liečba liekom PRESTANCE sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitriolu/valsartanu (pozri časti 4.4 a 4.5),
- Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť

- 4.5),
- Významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza artérie jednej funkčnej obličky (pozri časť 4.4).

Súvisiace s amlodipínom:

- Závažná hypotenzia,
- Precitlivosť na liečivo alebo na deriváty dihydropyridínu,
- Šok, vrátane kardiogénneho šoku,
- Obštrukcia prietoku ľavej srdcovej komory (napr. vysoký stupeň aortálnej stenózy),
- Hemodynamické nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu.

Súvisiace s PRESTANCE:

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Súvisiace s perindoprilom

Osobitné upozornenia

Precitlivosť/angioedém:

U pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane perindoprilu, boli zriedkavo zaznamenané prípady angioedému tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.8). Toto sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch musí byť PRESTANCE okamžite vysadené a až do úplného vymiznutia symptómov musí prebiehať primerané monitorovanie. V takých prípadoch, kde sa opuch obmedzil na oblasť tváre a pier, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, hoci antihistaminiká boli pri zmierňovaní symptómov užitočné.

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

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

U pacientov liečených inhibítormi ACE bol zriedkavo zaznamenaný črevný angioedém. Títo pacienti mali bolesti brucha (s alebo bez nauzey alebo vracania); v niektorých prípadoch bez predchádzajúceho angioedému tváre, pričom hladiny C-1 esterázy boli v norme. Angioedém bol diagnostikovaný prostredníctvom vyšetrení zahŕňajúcich CT brucha alebo ultrazvuk, alebo pri chirurgickom zákroku a symptómy ustúpili po zastavení podávania inhibítorov ACE. Črevný angioedém má byť zahrnutý do diferenciálnej diagnózy pacientov užívajúcich inhibítory ACE s bolesťou brucha (pozri časť 4.8).

Kombinácia perindoprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovaná v dôsledku zvýšeného rizika angioedému (pozri časť 4.3). Sakubitril/valsartan nesmie byť podaný skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Ak je liečba sakubitrilom/valsartanom ukončená, liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5). Súbežné používanie ACE inhibítorov s NEP inhibítormi (napr. racekadotril), mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín,

saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšeniu rizika angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) u pacientov, ktorí už užívajú ACE inhibítora, je potrebná opatrnosť.

Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL):

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

Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie:

U pacientov užívajúcich inhibítora ACE počas desenzibilizácie (napr. jedom blanokřídlavcov) boli zaznamenané anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov sa spomínaným reakciám predišlo dočasným vysadením inhibítora ACE, ale pri náhodnej opätovnej expozícii sa tieto reakcie objavili znova.

Neutropénia/Agranulocytóza/Trombocytopenia/Anémia:

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

Renovaskulárna hypertenzia

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

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS:)

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

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

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

Primárny aldosteronizmus

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

Gravidita

Liečba inhibítormi ACE sa nemá začať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračujúca liečba inhibítormi ACE považovaná za nevyhnutnú, pacientkam, ktoré plánujú graviditu, sa má liečba zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite.

Keď je gravidita potvrdená, liečba inhibítormi ACE má byť ihneď ukončená, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Opatrenia pri používaní

Hypotenzia:

Inhibítory ACE môžu spôsobiť pokles tlaku krvi. Symptomatická hypotenzia je zriedkavá u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou a s väčšou pravdepodobnosťou k nej môže dôjsť u pacientov s hypovolémiou spôsobenou napr. liečbou diuretikami, obmedzením príjmu soli v potrave, dialýzou, hnačkou alebo vracaním, alebo u pacientov so závažnou renín-dependentnou hypertenziou (pozri časti 4.5 a 4.8). U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie sa musí počas liečby liekom PRESTANCE dôsledne monitorovať krvný tlak, funkcie obličiek a hladiny draslíka vsére.

Podobné uváženie sa vyžaduje u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by nadmerný pokles tlaku krvi mohol mať za následok infarkt myokardu alebo cerebrovaskulárnu príhodu.

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

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia:

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

Porucha funkcie obličiek:

V prípadoch poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) sa odporúča individuálna titrácia dávky zložkami lieku (pozri časť 4.2).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je rutinné monitorovanie kaliémie a hladín kreatinínu súčasťou bežnej lekárskej praxe (pozri časť 4.8).

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárnej obličky, ktorí boli liečení inhibítormi ACE, boli zaznamenané zvýšené hladiny urey v krvi a hladiny sérového kreatinínu, ktoré boli zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby. K tomuto môže dôjsť pravdepodobne najmä u pacientov s obličkovou insuficienciou. Pri súčasnej renovaskulárnej hypertenzii je riziko vzniku závažnej hypotenzie a obličkovej insuficiencie zvýšené. U niektorých hypertonikov bez zjavného preexistujúceho renovaskulárneho ochorenia došlo k zvýšeniu hladín urey v krvi a sérového kreatinínu, ktoré bolo zvyčajne mierne a prechodné, a to najmä, ak bol perindopril podávaný súbežne s diuretikom. K tomu môže dôjsť s väčšou pravdepodobnosťou u pacientov s preexistujúcou poruchou funkcie obličiek.

Zlyhanie pečene:

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

4.8).

Rasa:

Inhibítory ACE spôsobujú vyššie percento angioedému u pacientov čiernej rasy, než u pacientov iných rás.

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

Kašeľ:

Pri používaní inhibítorov ACE bol zaznamenaný kašeľ. Tento kašeľ je zvyčajne neproduktívny, pretrvávajúci a ustupuje po ukončení liečby. Kašeľ vyvolaný inhibítorom ACE má byť považovaný za súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa.

Operácia/anestézia:

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

Hyperkaliémia:

Zvýšenie hladín draslíka v sére bolo pozorované u niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane perindoprilu, ACE inhibítory môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Medzi rizikové faktory výskytu hyperkaliémie patria obličková insuficiencia, zhoršenie funkcie obličiek, vek (> 70 rokov), diabetes mellitus, pridružené udalosti, obzvlášť dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza a súbežné užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén, amilorid), doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka; alebo pacienti užívajúci iné lieky spôsobujúce zvýšenie hladín draslíka v sére (napr. heparín, kotrimoxazol, známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol) a najmä antagonisty aldosterónu alebo blokátory angiotenzínových receptorov. Použitie doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretík alebo soľných náhrad s obsahom draslíka môže hlavne u pacientov s poruchou funkcie obličiek viesť k významnému nárastu draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť závažné, niekedy fatálne arytmie. Draslík šetriace diuretík a blokátory angiotenzínových receptorov sa majú používať opatrne u pacientov užívajúcich ACE inhibítory a majú sa monitorovať sérové hladiny draslíka a funkcia obličiek. Ak sa súbežné použitie perindoprilu a hociktorej z vyššie uvedených látok považuje za potrebné, majú sa užívať s opatrnosťou a častým sledovaním hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Diabetickí pacienti:

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

Súvisiace s amlodipínom:

Opatrenia pri používaní

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

Srdcové zlyhávanie:

Pacienti so srdcovým zlyhávaním majú byť liečení opatrne.

V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov so závažným srdcovým zlyhaním (NYHA

III a IV) bolo hlásenie výskytu pľúcneho edému vyššie v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine pacientov, ktorí dostávali placebo (pozri časť 5.1). U pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním sa majú blokátory kalciového kanála, vrátane amlodipínu, používať opatrne, pretože môžu zvýšiť riziko ďalších kardiovaskulárnych príhod a mortality.

Porucha funkcie pečene:

U pacientov s poruchou funkcie pečene je polčas amlodipínu predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; dávkovací režim nebol stanovený. Preto má byť podávanie amlodipínu začaté na dolnej hranici dávkovacieho rozmedzia a je potrebná opatrnosť tak na začiatku liečby ako aj pri zvyšovaní dávky.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže byť potrebná pomalá titrácia dávky a pozorné monitorovanie.

Starší ľudia:

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

Renálne zlyhanie:

U týchto pacientov môže byť amlodipín použitý v bežných dávkach. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nesúvisia so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Súvisiace s PRESTANCE:

Všetky upozornenia, súvisiace s jednotlivými monokomponentmi, ako je vyššie uvedené, sa tiež týkajú fixnej kombinácie PRESTANCE.

Opatrenia pri používaní

Pomocné látky:

Z dôvodu prítomnosti laktózy sa tento liek nemá podávať pacientom so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, glukózo-galaktózovou malabsorpciou alebo celkovým deficitom laktázy.

Interakcie:

Súbežné používanie PRESTANCE s lítiom, draslík šetriacimi liekmi alebo náhradami draslíka, alebo s dantrolénom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súvisiace s perindoprilom:

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

Lieky zvyšujúce riziko angioedému:

Súbežné používanie ACE inhibítorov so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa môže zvyšovať riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4). Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.4). Súbežné používanie ACE inhibítorov s racekadotrilom, mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže

viest' k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

Lieky indukujúce hyperkaliémiu:

Hoci sérový draslík zvyčajne zostáva v normálnych hladinách, u niektorých pacientov liečených PRESTANCE sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskiren, draselné soli, draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), inhibítory ACE, antagonisty receptorov angiotenzínu-II, NSAID, heparíny, imunosupresíva ako cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim / sulfametoxazol), pretože je známe, že trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum ako amilorid. Kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko hyperkaliémie. Kombinácia PRESTANCE s vyššie uvedenými liekmi sa preto neodporúča. Ak je indikované súbežné použitie, majú sa užívať opatrne a s častým monitorovaním draslíka v sére.

Kontraindikované súbežné použitie (pozri časť 4.3):

Aliskiren:

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

Extrakorporálne terapie:

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

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

Aliskiren:

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

Súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptora angiotenzínu:

V literatúre bolo zaznamenané, že u pacientov so stanovenou aterosklerotickou chorobou, srdcovým zlyhávaním alebo s diabetom s konečným orgánovým poškodením, je súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptora angiotenzínu spojená s častejším výskytom hypotenzie, synkopy, hyperkaliémie a zhoršenia renálnej funkcie (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím liečiva systému renín-angiotenzín-aldosterón samostatne. Duálna inhibícia (napr. kombináciou inhibítora ACE a blokátora receptora angiotenzínu II) sa má obmedziť na individuálne definované prípady s podrobným monitorovaním renálnej funkcie, hladín draslíka a krvného tlaku.

Estramustín:

Riziko zvýšenia nežiaducich účinkov ako angioneurotický edém (angioedém).

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

Hyperkaliémia (potenciálne smrteľná), najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívne hyperkaliemické účinky).

Kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liekmi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je ich súbežné použitie napriek tomu indikované, majú byť používané s opatrnosťou a pri častom monitorovaní hladín draslíka v sére. Použitie spironolaktónu v prípade srdcového zlyhávania, pozri nižšie.

Lítium:

Počas súbežného podávania inhibítorov ACE boli zaznamenané reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity (závažná neurotoxicita). Kombinácia perindoprilu s lítiom sa neodporúča. Ak sa potvrdí, že táto kombinácia je nutná, odporúča sa starostlivo monitorovať

hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú pozornosť:

Antidiabetiká (inzulín, perorálne hypoglykemizujúce sulfónamidylieky):

Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné používanie inhibítorov ACE a antidiabetických liekov (inzulíny, perorálne hypoglykemiká) môže spôsobiť zvýšenie účinku znižujúceho hladinu glukózy v krvi s rizikom hypoglykémie. Tento fenomén sa častejšie vyskytuje počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Diuretiká nešetriace draslík:

Pacienti užívajúci diuretiká a najmä tí s depléciou objemu a/alebo soli, môžu zaznamenať nadmerné zníženie krvného tlaku po začatí liečby inhibítorom ACE. Výskyt hypotenzného účinku možno znížiť prerušením diuretickej liečby, zvýšením objemu alebo príjmu soli pred začatím liečby s nízkymi a progresívnymi dávkami perindoprilu.

V prípade arteriálnej hypertenzie, keď predchádzajúca diuretická liečba mohla spôsobiť depléciu soli/objemu, sa musí diuretická liečba ukončiť pred začatím liečby inhibítorom ACE, v tomto prípade diuretikum nešetriace draslík môže byť potom znovu zavedené, alebo sa musí inhibítor ACE začať podávať v nízkej dávke a postupne zvyšovať.

V prípade diuretickej liečby kongestívneho srdcového zlyhávania sa má inhibítor ACE začať na veľmi nízkej dávke, prípadne po znížení dávky súvisiaceho diuretika nešetriaceho draslík.

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

Draslík šetriace diuretiká (eplerenón, spironolaktón):

S eplerenónom alebo spironolaktónom v dávkach medzi 12,5 mg až 50 mg na deň a s nízkymi dávkami inhibítorov ACE:

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

Pred začatím podávania kombinácie, skontrolujte absenciu hyperkaliémie a poruchy funkcie obličiek. Odporúča sa podrobné sledovanie kaliémie a kreatinínémie na začiatku raz týždenne počas prvého mesiaca liečby a následne mesačne.

Nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane kyseliny acetylsalicylovej ≥ 3 g/deň:

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

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje určitú pozornosť:

Sympatomimetiká:

Sympatomimetiká môžu znížiť antihypertenzný účinok inhibítorov ACE.

Zlato:

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

Súvisiace s amlodipínom

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča:

Dantrolén (infúzia): U zvierat sú po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozorované smrteľné komorové fibrilácie a kardiovaskulárny kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súbežnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú pozornosť:

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

Inhibítory CYP3A4: Súbežné používanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítory proteáz, azolové antimykotiká, makrolidy, ako erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže viesť k výraznému zvýšeniu expozície amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike (PK) môže byť viac výrazný u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky. U pacientov užívajúcich klaritromycín s amlodipínom existuje zvýšené riziko hypotenzie. Ak sa amlodipín podáva súbežne s klaritromycínom, odporúča sa dôkladné sledovanie pacientov.

Súbežné použitie, ktoré je potrebné vziať do úvahy:

Účinok amlodipínu znižovať krvný tlak zvyšuje účinky znižovať krvný tlak ostatných liekov s antihypertenznými vlastnosťami.

Takrolimus:

Pri súbežnom podávaní s amlodipínom existuje riziko zvýšených hladín takrolimu v krvi. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, podávanie amlodipínu u pacientov liečených takrolimom vyžaduje monitorovanie hladín takrolimu v krvi a úpravu dávky takrolimu, ak je to vhodné.

Mechanistický cieľ rapamycínových (mTOR) inhibítorov

Inhibítory mTOR ako sirolimus, temsirolimus a everolimus sú substráty CYP3A4. Amlodipín je slabý inhibítor CYP3A4. Pri súbežnom používaní inhibítorov mTOR môže amlodipín zvýšiť expozíciu inhibítorom mTOR.

Cyklosporín:

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov alebo iných populácií s výnimkou pacientov po transplantácii obličiek, kde boli pozorované premenlivé zvýšenia minimálnej koncentrácie (priemer 0 % - 40 %) cyklosporínu. U pacientov po transplantácii obličiek, ktorí užívajú amlodipín, je potrebné zväziť monitorovanie hladín cyklosporínu a ak je o nevyhnutné, dávka cyklosporínu sa má znížiť.

Simvastatín:

Súbežné podávanie viacnásobných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu viedlo k 77% nárastu expozície simvastatínu v porovnaní so samotne podávaným simvastatínom. U pacientov užívajúcich amlodipín obmedzte dávku simvastatínu na 20 mg denne.

Iné kombinácie:

V klinických interakčných štúdiách nemal amlodipín žiadny vplyv na farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu, warfarínu.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovým džúsom sa neodporúča,

pretože u niektorých pacientov môže dôjsť k zvýšeniu biologickej dostupnosti amlodipínu s následným zosilnením jeho účinkov na zníženie tlaku krvi.

Súvisiace s PRESTANCE:

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú pozornosť:

Baklofén:

Zvýšený antihypertenzný účinok. Monitorovať krvný tlak a v prípade potreby prispôbiť dávku antihypertenzíva.

Súbežné použitie, ktoré je potrebné vziať do úvahy:

- Antihypertenzíva (ako napr. betablokátoary) a vazodilatancia:
- Súbežné použitie týchto látok môže zvýšiť hypotenzný účinok perindoprilu a amlodipínu.
- Súbežné použitie s nitroglycerínom a inými nitrátmi alebo inými vazodilatanciami môže spôsobiť ďalšie zníženie krvného tlaku a preto je potrebné ho starostlivo zvážiť.
- Kortikosteroidy, tetrakozaktid: zníženie antihypertenzného účinku (retencia solí a vody spôsobená kortikosteroidmi).
- Alfablokátory (prazosín, alfuzosín, doxazosín, tamsulozín, terazosín): zvýšený antihypertenzný účinok a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie.
- Amifostín: môže zosilniť antihypertenzný účinok amlodipínu.
- Tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/anestetiká: zvýšený antihypertenzný účinok a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

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

PRESTANCE sa neodporúča počas prvého trimestral gravidity. PRESTANCE je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity.

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

Gravidita

Súvisiace s perindoprilom

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

Neexistujú konzistentné epidemiologické údaje ohľadne rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ sa pokračovanie v terapii inhibítormi ACE nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má lepšie stanovený bezpečnostný profil pre použitie počas gravidity. Pokiaľ je diagnostikovaná gravidita, terapia inhibítormi ACE sa má okamžite prerušiť a prípadne začať alternatívna liečba. Je známe, že vystavenie účinku inhibítorov ACE počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva humánnu fetotoxicitu (znížené funkcie obličiek, oligohydrarnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak by došlo k vystaveniu inhibítora ACE od druhého trimestra gravidity, odporúča sa vykonať ultrazvukovú kontrolu funkcií obličiek a lebky.

Deti, ktorých matky užívali inhibítory ACE, by mali byť starostlivo sledované pre

možnosť hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súvisiace s amlodipínom

Bezpečnosť amlodipínu počas gravidity u žien nebola stanovená.

V štúdiách na zvieratách bola pri vysokých dávkach pozorovaná reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3). Použitie počas gravidity sa odporúča iba ak nie je bezpečnejšia alternatíva a keď choroba sama o sebe predstavuje väčšie riziko pre matku a plod.

Dojčenie

Súvisiace s perindoprilom

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

Súvisiace s amlodipínom

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dojča sa odhaduje v kvartilovom rozpätí 3 – 7%, s maximom 15%. Vplyv amlodipínu na dojčatá nie je známy. Rozhodnutie, či pokračovať v dojčení/prerušiť dojčenie alebo pokračovať v liečbe/prerušiť liečbu amlodipínom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby amlodipínom pre matku.

Fertilita

Súvisiace s perindoprilom

Nepozoroval sa žiadny účinok na reprodukčnú schopnosť alebo fertilitu.

Súvisiace s amlodipínom

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch lieku PRESTANCE na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak pacienti užívajúci amlodipín trpia závratmi, bolesťou hlavy, únavou, slabosťou alebo nauzeou, ich schopnosť reagovať môže byť znížená. Opatrnosť sa odporúča hlavne na začiatku liečby.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie perindoprilu a amlodipínu, podaných samostatne, sú: edém, somnolencia, závrat, bolesť hlavy (najmä na začiatku liečby), dysgeúzia, parestézia, porucha zraku (vrátane diplopie), tinnitus, vertigo, palpitácie, návaly horúčavy, hypotenzia (a účinky súvisiace s hypotenziou), dyspnoe, kašeľ, abdominálna bolesť, nauzea, vracanie, dyspepsia, porucha činnosti čriev, hnačka, zápcha, pruritus, vyrážka, exantém, opuch kĺbov (opuch členkov), svalové kŕče, únava, asténia.

b. Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas klinických skúšaní s perindoprilom alebo amlodipínom a/alebo po uvedení liekov na trh boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky, ktoré sú udávané oddelene a zoradené v súlade s MedDRA terminológiou podľa telesných sústav a podľa nasledujúcej frekvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		amlodipín	perindopril
Infekcie a nákazy	Rinitída	Menej časté	Veľmi zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému	Eozinofília	-	Menej časté*
	Leukopénia/neutropénia (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Agranulocytóza alebo pancytopénia (pozri časť 4.4)	-	Veľmi zriedkavé
	Trombocytopénia (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Enzýmovo špecifická hemolytická anémia u pacientov s vrodenou deficienciou G-6PDH (pozri časť 4.4)	-	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	Precitlivosť	Veľmi zriedkavé	Menej časté
Poruchy endokrinného systému	Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH, Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)	-	Zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5)	-	Menej časté*
	Hyperkaliémia, reverzibilná po vysadení (pozri časť 4.4)	-	Menej časté*
	Hyponatriémia	-	Menej časté*
	Hyperglykémia	Veľmi zriedkavé	-
Psychické poruchy	Nespavosť	Menej časté	-
	Zmeny nálad (vrátane úzkosti)	Menej časté	Menej časté
	Depresia	Menej časté	Menej časté*
	Poruchy spánku	-	Menej časté

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		amlodipín	perindopril
Poruchy nervového systému	Somnolencia (obzvlášť na začiatku liečby)	Časté	Menej časté*
	Závraty (obzvlášť na začiatku liečby)	Časté	Časté
	Bolesť hlavy (obzvlášť na začiatku liečby)	Časté	Časté
	Dysgeúzia	Menej časté	Časté
	Tremor	Menej časté	-
	Hypestézia	Menej časté	-
	Parestézia	Menej časté	Časté
	Synkopa	Menej časté	Menej časté*
	Stav zmätenosti	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Zvýšený svalový tonus	Veľmi zriedkavé	-
	Periférna neuropatia	Veľmi zriedkavé	-
Cievna mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	-	Veľmi zriedkavé	
Extrapyramídové poruchy (extrapyramídový syndróm)	Neznáme	-	
Poruchy oka	Porucha zraku	Časté	Časté
	Diplopia	Časté	-
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	Menej časté	Časté
	Vertigo	-	Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Časté	Menej časté*
	Tachykardia	-	Menej časté*
	Angina pectoris (pozri časť 4.4)	-	Veľmi zriedkavé
	Infarkt myokardu pravdepodobne sekundárny v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie a atriálnej fibrilácie)	Menej časté	Veľmi zriedkavé

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		amlodipín	perindopril
Poruchy ciev	Začervenanie	Časté	Zriedkavé*
	Hypotenzia (a účinky súvisiace s hypotenziou)	Menej časté	Časté
	Vaskulitída	Veľmi zriedkavé	Menej časté*
	Raynaudov fenomén	-	Neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dýchavičnosť	Časté	Časté
	Kašeľ	Menej časté	Časté
	Bronchospazmus	-	Menej časté
	Eozinofilná pneumónia	-	Veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hyperplázia gingívy	Veľmi zriedkavé	-
	Bolesť brucha	Časté	Časté
	Nauzea	Časté	Časté
	Vracanie	Menej časté	Časté
	Dyspepsia	Časté	Časté
	Porucha činnosti čriev	Časté	-
	Sucho v ústach	Menej časté	Menej časté
	Hnačka	Časté	Časté
	Zápcha	Časté	Časté
	Pankreatitída	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Gastritída	Veľmi zriedkavé	-
Poruchy pečene a žlčových ciest	Hepatitída, žltacka	Veľmi zriedkavé	-
	Cytolytická alebo cholestatická hepatitída (pozri časť 4.4)	-	Veľmi zriedkavé
	Zvýšenie pečeneových enzýmov (väčšinou zhodné s cholestázou)	Veľmi zriedkavé	-

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		amlodipín	perindopril
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Quinckeho edém	Veľmi zriedkavé	-
	Angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.4).	Veľmi zriedkavé	Menej časté
	Multiformný erytém	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Vypadávanie vlasov	Menej časté	-
	Purpura	Menej časté	-
	Zmeny sfarbenia pokožky	Menej časté	-
	Hyperhidróza	Menej časté	Menej časté
	Svrbenie	Menej časté	Časté
	Vyrážka, exantém	Menej časté	Časté
	Urtikária (pozri časť 4.4)	Menej časté	Menej časté
	Fotosenzitívne reakcie	Veľmi zriedkavé	Menej časté*
	Pemfigoid	-	Menej časté*
	Zhoršenie psoriázy	-	Zriedkavé
	Stevensov-Johnsonov syndróm	Veľmi zriedkavé	-
	Exfoliatívna dermatitída	Veľmi zriedkavé	-
Toxická epidermálna nekrolýza	Neznáme	-	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Opuch kĺbov (opuch členkov)	Časté	-
	Artralgia	Menej časté	Menej časté*
	Myalgia	Menej časté	Menej časté*
	Svalové kŕče	Časté	Časté
	Bolesť chrbta	Menej časté	-
Poruchy obličiek a močových ciest	Poruchy močenia, nočné močenie, polakizúria	Menej časté	-
	Zlyhanie obličiek	-	Menej časté
	Akútne obličkové zlyhanie	-	Zriedkavé
	Anúria/Oligúria	-	Zriedkavé*

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		amlodipín	perindopril
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Erektálna dysfunkcia	Menej časté	Menej časté
	Gynekomastia	Menej časté	-
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Edém	Veľmi časté	-
	Periférny edém	-	Menej časté*
	Únava	Časté	-
	Bolesť na hrudníku	Menej časté	Menej časté*
	Asténia	Časté	Časté
	Bolesť	Menej časté	-
	Nevôľnosť	Menej časté	Menej časté*
	Pyrexia	-	Menej časté*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená telesná hmotnosť, znížená telesná hmotnosť	Menej časté	-
	Zvýšená hladina močoviny v krvi	-	Menej časté*
	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	-	Menej časté*
	Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	-	Zriedkavé
	Zvýšená hladina hepatálnych enzýmov	-	Zriedkavé
	Zníženie hemoglobínu a hematokritu	-	Veľmi zriedkavé
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Pád	-	Menej časté*

* Frekvencia vypočítaná z klinických skúšaní nežiaducich udalostí zistených zo spontánnych hlásení.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Nie sú žiadne informácie o predávkovaní liekom PRESTANCE u ľudí.

Pre amlodipín sú len obmedzené skúsenosti s úmyselným predávkovaním u ľudí. Príznaky: dostupné údaje pre amlodipín naznačujú, že veľké predávkovanie môže spôsobiť nadmernú periférnu vazodilatáciu a možnú reflexnú tachykardiu. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhodobá systémová hypotenzia vrátane/až do šoku s fatálnym koncom.

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

Liečba: klinicky významná hypotenzia po predávkovaní amlodipínom si vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podporu vrátane častého monitorovania srdcovej a dýchacej činnosti, zdvihnutie končatín a sledovanie objemu tekutín v obehú a objemu moču. Podanie vazokonstriktíva môže byť užitočné pri obnovení cievneho tonusu a krvného tlaku za predpokladu, že jeho použitie nie je kontraindikované. Na zvrátenie účinkov blokády kalciového kanála je vhodné intravenózne podanie kalciumglukonátu. V niektorých prípadoch môže byť vhodný výplach žalúdka. Na zdravých dobrovoľníkoch bolo dokázané, že užitie aktívneho uhlia do dvoch hodín po podaní 10 mg amlodipínu znižuje absorpciu amlodipínu.

Keďže amlodipín sa silne viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že by dialýza bola účinná.

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

Odporúčanou terapiou predávkovania je intravenózna infúzia fyziologického roztoku. Ak nastane hypotenzia, pacient má byť uložený do protišokovej polohy. Ak je k dispozícii, môže sa tiež zvážiť terapia infúziou angiotenzínu II a/alebo intravenózne podanie katecholamínov. Perindopril je možné odstrániť zo systémovej cirkulácie pomocou hemodialýzy (pozri časť 4.4). Kardiostimulačná terapia je indikovaná pri bradykardii rezistentnej na liečbu. Nepretržite musia byť monitorované životne dôležité funkcie, sérové elektrolyty a koncentrácie kreatinínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín a blokátory kalciového kanála, ATC kód: C09BB04

Perindopril:

Mechanizmus účinku

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Hypertenzia:

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

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

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

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

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

Ukončenie liečby nevedie k *rebound* efektu.

Perindopril redukuje hypertrofiu ľavej komory.

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

Stabilná koronárna choroba srdca:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Amlodipín:

Mechanizmus účinku

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

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

U pacientov s anginou pectoris dávkovanie amlodipínu jedenkrát denne predlžuje celkový čas záťaže, časový interval do vzniku anginózných ťažkostí a čas do objavenia sa 1-milimetrovej

depresie ST segmentu a znižuje frekvenciu anginózných záchvatov, ako aj potrebu užívania nitroglycerínu.

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

Koronárna choroba srdca (Coronary artery Disease, CAD):

Účinnosť amlodipínu v prevencii klinických príhod u pacientov s koronárnou chorobou srdca (CAD) bola hodnotená v nezávislej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s 1997 pacientmi; Porovnanie amlodipínu voči enalaprilu zamerané na zníženie výskytu trombózy (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT). Z týchto pacientov bolo počas 2 rokov 663 liečených amlodipínom v dávkach 5 – 10 mg, 673 pacientov bolo liečených enalaprilom v dávkach 10 – 20 mg a 655 pacientov bolo liečených placebom, okrem štandardnej liečby statínmi, betablokátormi, diuretikami a aspirínom. Najdôležitejšie výsledky týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke 1. Výsledky naznačujú, že liečba amlodipínom bola spojená s menším počtom hospitalizácií kvôli angine pectoris a revaskularizačným procedúram u pacientov s CAD.

Tabuľka 1. Výskyt významných klinických výsledkov pre CAMELOT					
Výsledky	<u>Výskyt kardiovaskulárnych príhod,</u> počet (%)			<u>Amlodipín vs. placebo</u>	
	Amlodipín	Placebo	Enalapril	Pomer rizika (95% IS)	Hodnota <i>P</i>
<u>Primárny koncový bod</u>					
Nežiadúce kardiovaskulárne príhody	<u>110 (16,6)</u>	<u>151 (23,1)</u>	<u>136 (20,2)</u>	<u>0,69 (0,54-0,88)</u>	<u>0,003</u>
<u>Jednotlivé zložky</u>					
Koronárna revaskularizácia	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizácia pre anginu pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nefatálny MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Mozgová mŕtvica alebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Smrť z kardiovaskulárnych príčin	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizácia kvôli KSZ	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Resuscitované zastavenie srdca	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Novodiagnostikované ochorenie periférnych ciev	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Skratky: KSZ, kongestívne srdcové zlyhávanie; IS, interval spoľahlivosti; MI, infarkt myokardu; TIA, prechodný ischemický záchvat,

Zlyhávanie srdca:

Hemodynamické štúdie a kontrolované klinické štúdie na základe záťažových testov u pacientov so srdcovým zlyhaním (NYHA II – IV stupňa) preukázali, že amlodipín na základe posúdenia tolerancie fyzickej záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie nespôsobuje klinické zhoršenie stavu.

Placebom kontrolovaná štúdia (PRAISE) navrhnutá na hodnotenie pacientov so srdcovým zlyhávaním (NYHA II – IV stupňa), ktorí užívali digoxín, diuretiká a ACE inhibítory ukázala, že amlodipín nevedie k zvýšeniu rizika mortality alebo kombinovanej mortality a morbidity pri srdcovom zlyhávaní. V následnej dlhodobej placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhávaním (NYHA III a IV stupňa) bez klinických príznakov alebo objektívnych nálezov sugestívnej alebo základnej ischemickej choroby, na stabilných dávkach ACE inhibítorov, náprstníkových glykozidov a diuretík, amlodipín nemal žiadny vplyv na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. U tejto istej populácie bol amlodipín spojený so zvýšeným počtom hlásení pľúcneho edému.

Štúdia liečby za účelom prevencie infarktu myokardu (ALLHAT)

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Perindopril:

Absorpcia

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

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

Keďže požitie jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biodostupnosť, perindoprilarginín sa má podávať perorálne v jednorazovej dennej dávke ráno pred jedlom.

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

Distribúcia

Distribučný objem neviazaného perindoprilátu je približne 0,2 l/kg. Väzba perindoprilátu na

plazmatické bielkoviny je 20 %, prevažne na angiotenzín-konvertujúci enzým, ale je závislá od koncentrácie.

Eliminácia

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

Starší ľudia, srdcové zlyhávanie, renálne zlyhanie

Vylučovanie perindoprilátu je znížené u starších osôb, a tiež u pacientov so srdcovým alebo renálnym zlyhaním (pozri časť 4.2). Preto je súčasťou bežnej lekárskej praxe časté monitorovanie kaliémie a hladín kreatinínu.

Porucha funkcie pečene

Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

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

Amlodipín:

Absorpcia, distribúcia, väzba na plazmatické bielkoviny

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

Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom potravy.

Biotransformácia/eliminácia

Terminálny plazmatický polčas eliminácie je v rozpätí 35 – 50 hodín a umožňuje podávanie amlodipínu v jednej dennej dávke. Amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity, pričom 10 % materskej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje do moču.

Starší ľudia

Použitie u starších ľudí: čas po dosiahnutí vrcholovej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších i mladých ľudí je podobný. Klírens amlodipínu má tendenciu k zníženiu, čo vedie k zväčšeniu plochy pod krivkou (AUC) a predĺženiu polčasu eliminácie u starších pacientov. Zvýšenie AUC a predĺženie eliminačného polčasu u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním boli v rozsahu, ktorý sa očakával vzhľadom na vek skúmanej skupiny pacientov.

Porucha funkcie pečene

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene: Dostupné sú veľmi obmedzené klinické údaje týkajúce sa podávania amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene. Pacienti s pečňovou insuficienciou majú znížený klírens amlodipínu, ktorý má za následok predĺženie biologického polčasu a zvýšenia AUC približne o 40 - 60 %.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Perindopril:

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

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

Reprodukčné toxikologické štúdie (na potkanoch, myšiach, králikoch a opiciach) nepreukázali

žiadne známky embryotoxicity alebo teratogenity. Pri inhibítoroch angiotenzín-konvertujúceho enzýmu ako skupine sa však potvrdilo, že vyvolávajú nežiaduce účinky na neskorý vývoj plodu, čo pri hlodavcoch a králikoch vedie k úmrtiu plodu a vrodeným defektom: boli pozorované renálne lézie a zvýšenie peri- a postnatálnej mortality. Fertilita nebola poškodená u samcov ani u samíc potkanov.

V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach nebola pozorovaná karcinogenita.

Amlodipín:

Reprodukčná toxikológia

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

Poruchy plodnosti

Nepreukázal sa žiadny účinok na plodnosť potkanov liečených amlodipínom (samce 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8 násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu). V inej štúdií na potkanoch, v ktorej boli samce potkanov liečené amlodipíniom-bezylátom 30 dní dávkou porovnateľnou s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, rovnako ako zníženie hustoty spermií a počtu zrelých spermatoblastov a Sertolihových podporných buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

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

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

*Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza (E460)
koloidný oxid kremičitý bezvodý
(E551)
stearát horečnatý (E470B)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Obal udržiavajte dôkladne uzatvorený na ochranu pred vlhkosťou. Uchovávajte v pôvodnom obale. Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 alebo 50 tabliet v polypropylénovom obale na tablety vybavenom reduktorom prietoku z polyetylénu s nízkou hustotou a zátkou z polyetylénu s nízkou hustotou obsahujúcou gélové vysúšadlo.

Škatuľka s 1 obalom obsahujúcim 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 alebo 50 tabliet.

Škatuľka s 2 obalmi obsahujúcimi 28, 30 alebo 50 tabliet.

Škatuľka s 3 obalmi obsahujúcimi 28 tabliet.

Škatuľka s 3 obalmi obsahujúcimi 30 tabliet.

Škatuľka so 4 obalmi obsahujúcimi 30 tabliet.

Škatuľka s 10 obalmi obsahujúcimi 50 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.

ul. Annopol 6B

03-236 Varšava

Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

PRESTANCE 5 mg/5 mg: 58/0220/08-S

PRESTANCE 5 mg/10 mg: 58/0221/08-S

PRESTANCE 10 mg/5 mg: 58/0222/08-S

PRESTANCE 10 mg/10 mg: 58/0223/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie 29. mája 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. júna 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2022