

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

PRESTANCE INITIO 3,5 mg/2,5 mg
PRESTANCE INITIO 7 mg/5 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE


PRESTANCE INITIO 3,5 mg/2,5 mg
Jedna tableta obsahuje 2,378 mg perindoprilu, množstvo zodpovedajúce 3,5 mg perindoprilarginínu a 3,4675 mg amlodipíniumbesilátu, množstvo zodpovedajúce 2,5 mg amlodipínu.

PRESTANCE INITIO 7 mg/5 mg
Jedna tableta obsahuje 4,756 mg perindoprilu, množstvo zodpovedajúce 7 mg perindoprilarginínu a 6,935 mg amlodipíniumbesilátu, množstvo zodpovedajúce 5 mg amlodipínu.

PRESTANCE INITIO 3,5 mg/2,5 mg
Pomocná látka so známym účinkom: 31,62 mg monohydrátu laktózy
PRESTANCE INITIO 7 mg/5 mg
Pomocná látka so známym účinkom: 63,23 mg monohydrátu laktózy

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.
PRESTANCE INITIO 3,5 mg/2,5 mg
Biela okrúhla tableta s priemerom 5 mm.
PRESTANCE INITIO 7 mg/5 mg
Biela okrúhla tableta s priemerom 6 mm a vyrytým * na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

PRESTANCE INITIO je indikovaný na liečbu esenciálnej hypertenzie u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Perorálne použitie.

PRESTANCE INITIO 3,5 mg/2,5 mg je určený na prvotnú liečbu u pacientov s arteriálnou hypertenziou.

Odporúčaná začiatková dávka PRESTANCE INITIO je 3,5 mg/2,5 mg jedenkrát denne.

U pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný s PRESTANCE INITIO 3,5 mg/2,5 mg, sa najmenej po štyroch týždňoch liečby môže dávka zvýšiť na 7 mg/5 mg jedenkrát denne.

Osobitné populácie

Pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2)

PRESTANCE INITIO je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min) (pozri časť 4.3).

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu medzi 30 ml/min až 60 ml/min) je odporúčaná začiatková dávka PRESTANCE INITIO 3,5 mg/2,5 mg každý druhý deň. Dávka PRESTANCE INITIO 3,5 mg/2,5 mg sa môže užívať jedenkrát denne u pacientov, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný. U nedostatočne kontrolovaných pacientov môže byť v prípade potreby dávka zvýšená. Bežné lekárske sledovanie zahŕňa monitorovanie kreatinínu a draslíka (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2)

Pri predpisovaní PRESTANCE INITIO pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene je potrebná opatrnosť.

Starší ľudia (pozri časti 4.4 a 5.2)

Účinnosť a bezpečnosť PRESTANCE INITIO u starších ľudí boli stanovené. V závislosti na funkcii obličiek je na začiatku liečby potrebná opatrnosť.

Hlavne u pacientov vo veku 75 rokov a viac, má byť po začatí liečby sledovaná funkcia obličiek pred zvýšením dávkovania. Bežné lekárske sledovanie má zahŕňať monitorovanie kreatinínu a draslíka.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť PRESTANCE INITIO u detí vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tableta PRESTANCE INITIO sa má užiť v jednej dávke, prednostne ráno a pred jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, inhibítory ACE, deriváty dihydroxyridínu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- Ťažká porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4),
- Anamnéza angioedému súvisiaceho s predchádzajúcou liečbou inhibítorom ACE,
- Hereditárny alebo idiopatický angioedém,
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6),
- Závažná hypotenzia,
- Šok, vrátane kardiogénneho šoku,
- Obštrukcia prietoku ľavej srdcovej komory (napr. vysoký stupeň aortálnej stenózy),
- Hemodynamicky nestabilné srdcové zlyhanie po akútnom infarkte myokardu,
- Súbežné použitie PRESTANCE INITIO s aliskirenom u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1),
- Extrakorporálne liečby vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5),
- Signifikantná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza renálnej artérie jedinej funkčnej obličky (pozri časť 4.4.).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné upozornenia

Precitlivosť/Angioedém:

Angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana boli zriedkavo hlásené u pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane perindoprilu (pozri časť 4.8). Toto sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takých prípadoch sa má PRESTANCE INITIO okamžite vysadiť a až do úplného vymiznutia symptómov má prebiehať primerané monitorovanie. V týchto prípadoch, keď 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 má okamžite poskytnúť akútna liečba. Tá má zahŕňať podanie adrenalínu a/alebo udržanie priechodnosti dýchacích ciest. Pacient má byť pod starostlivým lekárskeym dohľadom do úplného a trvalého vymiznutia symptómov.

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

U pacientov liečených inhibítormi ACE bol zriedkavo hlásený 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).

Súbežné použitie inhibítorov mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Pacienti súbežne užívajúci liečbu inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) môžu mať zvýšené riziko angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5).

Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie:

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas desenzibilizácie (napr. jedom blanokrídlovcov) boli zaznamenané anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov sa spomínaným reakciám predišlo, keď boli inhibítory ACE dočasne vysadené, ale pri náhodnej opätovnej expozícii sa tieto reakcie objavili znova.

Neutropénia/Agranulocytóza/Trombocytopenia/Anémia:

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE boli hlásené neutropénia/agranulocytóza, trombocytopenia a anémia. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a bez ďalších komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. PRESTANCE INITIO sa má používať s najvyššou opatrnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, imunosupresívnou liečbou, liečbou alopurinolom alebo prokaínamidom, 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 PRESTANCE INITIO používa u takýchto pacientov, odporúča sa pravidelne monitorovať počet leukocytov a pacientov poučiť, aby oznámili akýkoľvek prejav infekcie (napr. bolesť v krku, horúčka).

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

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

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

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

Primárny aldosteronizmus:

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom všeobecne nebudú reagovať na antihypertenzívna účinkujúce prostredníctvom inhibície systému renín-angiotenzín. Z toho dôvodu sa použitie tohto lieku neodporúča.

Gravidita:

Liečba PRESTANCE INITIO sa nemá začať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračujúca liečba PRESTANCE INITIO nevyhnutná, 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 PRESTANCE INITIO sa má ihneď ukončiť, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek:

PRESTANCE INITIO je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min) (pozri časť 4.3).

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu medzi 30 ml/min až 60 ml/min) je odporúčaná začiatková dávka PRESTANCE INITIO 3,5 mg/2,5 mg každý druhý deň (pozri časť 4.2). Bežné lekárske sledovanie zahŕňa u týchto pacientov monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu (pozri časti 4.4 a 5.2).

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitérnej obličky, ktorí boli liečení inhibítormi ACE, boli pozorované zvýšenia urey v krvi a sérového kreatinínu, ktoré boli zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby. Je to obzvlášť pravdepodobné u pacientov s obličkovou insuficienciou. Pri súčasnej renovaskulárnej hypertenzii je zvýšené riziko vzniku závažnej hypotenzie a obličkovej insuficiencie. U niektorých hypertonikov bez zjavného preexistujúceho renovaskulárneho ochorenia došlo k zvýšeniu urey v krvi a sérového kreatinínu, ktoré boli zvyčajne mierne a prechodné, a to najmä, ak bol perindopril podávaný súbežne s diuretikom. Pravdepodobnejšie sa to môže vyskytnúť u pacientov s preexistujúcou poruchou funkcie obličiek. Amlodipín môže byť u pacientov s renálnym zlyhaním použitý v bežných dávkach. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nesúvisia so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Transplantácia obličky:

Liečba PRESTANCE INITIO sa neodporúča u pacientov s nedávnou transplantáciou obličky vzhľadom na to, že neexistujú žiadne skúsenosti s podávaním PRESTANCE INITIO u týchto pacientov.

Renovaskulárna hypertenzia:

Riziko hypotenzie a obličkovej insuficiencie je zvýšené, ak sú pacienti s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jedinej funkčnej obličky liečení inhibítormi ACE (pozri časť 4.3). Liečba diuretikami môže byť prispievajúci faktor. Pokles funkcie obličiek sa môže vyskytnúť len s menšími zmenami sérového kreatinínu aj u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie.

Použitie u pacientov s poruchou funkcie 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 PRESTANCE INITIO, u ktorých sa

rozvinie žltacka, alebo u ktorých dôjde k výraznému zvýšeniu hepatálnych enzýmov, majú ukončiť užívanie PRESTANCE INITIO a zostať pod náležitým lekárske dohľadom (pozri časť 4.8). U pacientov s poruchou funkcie pečene je polčas amlodipínu predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie.

Použitie u starších ľudí:

U starších ľudí sa má začatie liečby a zvyšovanie dávky vykonávať s opatnosťou, v závislosti od funkcie obličiek.

Funkcia obličiek má byť pred zvýšením dávky monitorovaná. Z toho dôvodu má lekárske sledovanie zahrnúť monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu (pozri časti 4.2 a 5.2).

Opatrenia pri používaní

Hypertenzná kríza:

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

Použitie u pacientov so srdcovým zlyhaním:

Pacienti so srdcovým zlyhaním majú byť liečení s opatnosťou.

U pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním sa má PRESTANCE INITIO používať s opatnosťou, pretože amlodipín môže zvýšiť riziko ďalších kardiovaskulárnych príhod a mortality.

Hypotenzia:

Inhibítory ACE môžu spôsobiť pokles krvného tlaku. 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 majú počas liečby PRESTANCE INITIO dôsledne monitorovať krvný tlak, funkcia obličiek a draslík v sére. Podobné uváženie sa vyžaduje u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by nadmerný pokles krvného tlaku mohol mať za následok infarkt myokardu alebo cerebrovaskulárnu príhodu.

Ak dôjde k hypotenzii, pacient sa má uložiť do polohy ležmo na chrbte, a ak je to nutné, má dostať intravenóznú infúziu 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 krvný tlak po zväčšení objemu zvýši.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia:

Inhibítory ACE sa majú podávať s opatnosťou pacientom so stenózou mitrálnej chlopne a obštrukciou prietoku ľavej komory, ako je aortálna stenóza alebo hypertrofická kardiomyopatia.

Rasa:

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

Inhibítory ACE môžu byť menej účinné v znižovaní krvného tlaku 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 PRESTANCE INITIO bol hlásený kašeľ. Tento kašeľ je zvyčajne neproduktívny, pretrvávajúci a ustupuje po ukončení liečby. Kašeľ vyvolaný inhibítorom ACE sa má považovať za súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa.

Operácia/Anestézia:

U pacientov, ktorí sa podrobujú závažnému chirurgickému zákroku, alebo počas anestézie látkami vyvolávajúcimi hypotenziu, môže perindopril blokovať sekundárnu tvorbu angiotenzínu II po kompenzačnom uvoľnení renínu. PRESTANCE INITIO 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 draslíka v sére bolo pozorované u niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane perindoprilu. 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 alebo amilorid, samostatne alebo v kombinácii), doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka; alebo pacienti užívajúci iné lieky spôsobujúce zvýšenie draslíka v sére (napr. heparín, iné inhibítory ACE, antagonisty angiotenzínu II, kyselina acetylsalicylová ≥ 3 g/deň, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA, imunosupresíva ako cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim). 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 vážne, niekedy fatálne arytmie. Ak sa súbežné použitie PRESTANCE INITIO a hociktorej z vyššie uvedených látok považuje za potrebné, majú sa užívať s opatnosťou a častým monitorovaním draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Diabetickí pacienti:

U pacientov s diabetom mellitus liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom sa má počas prvého mesiaca liečby PRESTANCE INITIO starostlivo monitorovať glykémia (pozri časť 4.5).

Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo soľné náhrady s obsahom draslíka:

Kombinácia PRESTANCE INITIO a draslík šetriacich diuretík, doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Pomocné látky:

Liek obsahuje laktózu. Liek sa nemá podávať pacientom so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo s poruchou absorpcie glukózy a galaktózy.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Lieky indukujúce hyperkaliémiu:

Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskiren, soli draslíka, draslík šetriace diuretiká, inhibítory ACE, antagonisty receptorov angiotenzínu II, NSA, heparíny, imunosupresíva ako cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim a fixná kombinácia so sulfametoxazolom (kotrimoxazol). Kombinácia PRESTANCE INITIO s týmito liekmi zvyšuje riziko hyperkaliémie.

Kontraindikované súbežné použitie (pozri časť 4.3):

Aliskiren:

U diabetických pacientov alebo pacientov s poruchou funkcie obličiek sa zvyšuje riziko hyperkaliémie, zhoršuje funkcia obličiek a kardiovaskulárna morbidita a mortalita.

Extrakorporálne liečby:

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

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

Estramustín:

Riziko zvýšených nežiaducich účinkov, ako angioneurotický edém (angioedém).

Inhibítory mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Pacienti užívajúci súbežnú liečbu inhibítormi mTOR môžu mať zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.4).

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

Hyperkaliémia (potenciálne smrteľná), najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívne hyperkaliemické účinky). Inhibítory ACE nesmú byť v spojení s hyperkaliemickými látkami, s výnimkou hypokaliémie.

Kombinácia PRESTANCE INITIO s vyššie uvedenými liekmi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je ich súbežné použitie rovnako indikované, majú byť používané s opatrnosťou a s častým monitorovaním draslíka v sére. Pre použitie spironolaktónu u srdcového zlyhania, pozri nižšie.

Lítium:

Počas súbežného podávania lítia a inhibítorov ACE boli hlásené reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Použitie PRESTANCE INITIO s lítiom sa neodporúča, ale ak sa potvrdí, že táto kombinácia je potrebná, majú sa starostlivo monitorovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).

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 súčasnému podávaniu PRESTANCE INITIO, obsahujúceho blokátor kalciových kanálov amlodipín.

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú pozornosť:

Antidiabetiká (inzulín, perorálne hypoglykemiká):

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

Baklofén:

Zvýšené antihypertenzné účinky. Monitorovanie krvného tlaku a v prípade potreby úprava dávky antihypertenzíva.

Diuretiká nešetriace draslík:

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

Pri arteriálnej hypertenzii, keď predchádzajúca liečba diuretikom mohla spôsobiť depléciu solí/objemu, sa musí pred začatím liečby PRESTANCE INITIO vysadiť diuretikum, v takom prípade sa potom môže znovu použiť diuretikum nešetriace draslík.

Počas niekoľkých prvých týždňov liečby PRESTANCE INITIO sa musí monitorovať funkcia obličiek (hladiny kreatinínu).

Draslík šetriace diuretiká (eplerenón, spironolaktón):

Eplerenón a spironolaktón v dávkach medzi 12,5 mg až 50 mg denne a nízke dávky inhibítorov ACE: Pri liečbe srdcového zlyhania triedy II-IV (NYHA) s ejekčnou frakciou < 40 % a predtým liečbou inhibítormi ACE a slučkovými diuretikami je riziko hyperkaliémie, potenciálne smrteľnej, najmä v prípade nedodržania preskripčných odporúčaní týkajúcich sa tejto kombinácie.

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

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

Nesteroidné antiflogistiká (NSA) vrátane aspirínu ≥ 3 g/deň:

Ak sa inhibítory ACE podávajú súbežne s nesteroidnými antiflogistikami (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Súbežné užívanie PRESTANCE INITIO a NSA môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnych funkcií, vrátane možného akútneho renálneho zlyhania, a k zvýšeniu sérového draslíka, predovšetkým u pacientov s preexistujúcim oslabením renálnych funkcií. Táto kombinácia sa má podávať opatrne, predovšetkým u starších pacientov.

Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zväziť monitorovanie renálnych funkcií po začatí súbežnej liečby, a potom v pravidelných intervaloch.

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 farmakokinetických (FK) zmien môže byť viac výrazný u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky PRESTANCE INITIO.

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 vyžaduje určitú starostlivosť:

Antihypertenzíva (ako sú betablokátory) a vazodilatancia:

Súbežné použitie týchto liekov môže zvyšovať hypotenzné účinky PRESTANCE INITIO. Súbežné použitie s nitroglycerínom a inými nitrátmi alebo inými vazodilatanciami môže viesť k ďalšiemu zníženiu krvného tlaku a preto sa má zväziť s opatnosťou.

Gliptíny (linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín):

Zvýšené riziko angioedému, vzhľadom na dipeptidylpeptidázu IV (DPP-IV) znížená aktivita gliptínu u pacientov súbežne liečených inhibítorom ACE.

Tricyklické antidepresíva/Antipsychotiká/Anestetiká:

Súbežné použitie určitých anestetík, tricyklických antidepresív a antipsychotík s PRESTANCE INITIO môže viesť k ďalšiemu zníženiu krvného tlaku.

Sympatomimetiká:

Sympatomimetiká môžu znížiť antihypertenzné účinky PRESTANCE INITIO.

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.

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.

Grapefruit:

Podávanie PRESTANCE INITIO s grapefruitom alebo grapefruitovým džúsom sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov môže dôjsť k zvýšeniu biologickej dostupnosti amlodipínu s následným zvýšením jeho účinkov na zníženie krvného tlaku.

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 zvážiť monitorovanie hladín cyklosporínu a ak je to nevyhnutné, dávka cyklosporínu sa má znížiť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

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

PRESTANCE INITIO sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity. PRESTANCE INITIO je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra gravidity.

PRESTANCE INITIO sa neodporúča počas laktácie. Preto je potrebné rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo liečbu PRESTANCE INITIO, 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).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity nebol presvedčivý; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ nie je pokračovanie v liečbe inhibítorom ACE nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú otehotnieť, majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre používanie v gravidite. V prípade potvrdenej gravidity sa má okamžite ukončiť liečba inhibítormi ACE a ak je to vhodné, začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia liečbe inhibítorom ACE počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva humánnu fetotoxicitu (znížené renálne funkcie, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak by došlo k expozícii inhibítorom ACE od druhého trimestra gravidity, odporúča sa vykonať ultrazvukovú kontrolu renálnych funkcií a lebky.

U dojčiat, ktorých matky užívali inhibítory ACE, sa má starostlivo sledovať hypotenzia (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súvisiace s amlodipínom:

Bezpečnosť amlodipínu počas gravidity u žien nebola stanovená.

V štúdiách so zvieratami 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 hlásené reverzibilné biochemické zmeny na hlavičke spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii na potkanoch boli pozorované vedľajšie účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch PRESTANCE INITIO na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Perindopril a amlodipín môžu mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti trpia závratom, bolesťou hlavy, únavou, slabosťou alebo nauzeou, ich schopnosť reagovať môže byť znížená.

Opatrnosť sa odporúča hlavne na začiatku liečby PRESTANCE INITIO.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu:

Bezpečnostný profil PRESTANCE INITIO bol vyhodnotený v 6-mesačnej kontrolovanej štúdií zahŕňajúcej 1771 pacientov, z ktorých 887 dostávalo PRESTANCE INITIO, v 6-týždňovej kontrolovanej štúdií zahŕňajúcej 837 pacientov, z ktorých 279 dostávalo PRESTANCE INITIO a v 8-týždňovej placebom kontrolovanej štúdií zahŕňajúcej 1581 pacientov, z ktorých 249 dostávalo PRESTANCE INITIO.

V týchto klinických skúšaní neboli pozorované významné nové nežiaduce účinky u kombinácie liečiv v porovnaní so známymi účinkami jednotlivých monokomponentov.

Nasledujúce nežiaduce účinky boli počas klinických skúšaní zistené ako najčastejšie: závrat, kašeľ a edém.

Predtým hlásené nežiaduce účinky lieku počas klinických skúšaní a/alebo postmarketingovej skúsenosti s jedným z jednotlivých komponentov PRESTANCE INITIO (perindopril a amlodipín) sú uvedené v nasledujúcej tabuľke, pretože sa môžu vyskytnúť u fixnej kombinácie.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Počas liečby PRESTANCE INITIO, perindoprilom alebo amlodipínom boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky, ktoré sú udávané oddelene a sú 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 ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$);

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

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia		
		PRESTANCE INITIO (Perindopril/ Amlodipín)	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
	Hemolytická anémia u pacientov s vrodenou deficienciou G-6PDH (pozri časť 4.4)	-	-	veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita	-	veľmi zriedkavé	menej časté
Endokrinné poruchy	Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)	-	-	neznáme

Poruchy metabolizmu a výživy	Hyperkaliémia (pozri časť 4.4)	menej časté	-	menej časté*
	Hyperglykémia	menej časté	veľmi zriedkavé	-
	Hyponatriémia	-	-	menej časté*
	Hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5)	-	-	menej časté*
Psychické poruchy	Zmeny nálad (vrátane úzkosti)	-	menej časté	menej časté
	Insomnia	-	menej časté	-
	Depresia	-	menej časté	-
	Poruchy spánku	-	-	menej časté
	Zmätenosť	-	zriedkavé	veľmi zriedkavé
Poruchy nervového systému	Závrat (obzvlášť na začiatku liečby)	časté	časté	časté
	Bolesť hlavy (obzvlášť na začiatku liečby)	-	časté	časté
	Somnolencia (obzvlášť na začiatku liečby)	-	časté	menej časté*
	Dysgeúzia	-	menej časté	časté
	Parestézia	-	menej časté	časté
	Synkopa	-	menej časté	menej časté*
	Hypestézia	-	menej časté	-
	Tremor	-	menej časté	-
	Hypertónia	-	veľmi zriedkavé	-
	Periférna neuropatia	-	veľmi zriedkavé	-
	Mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	-	-	veľmi zriedkavé
	Extrapyramídová porucha (extrapyramídový syndróm)	-	neznáme	-
Poruchy oka	Poruchy videnia	-	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	-	-	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
Poruchy ciev	Sčervenanie	-	časté	-
	Hypotenzia (a účinky súvisiace s hypotenziou)	-	menej časté	časté
	Vaskulitída	-	veľmi zriedkavé	menej časté*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	časté	menej časté	časté
	Dyspnoe	-	časté	časté
	Bronchospazmus	-	-	menej časté
	Eozinofilná pneumónia	-	-	veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha	-	časté	časté
	Nauzea	-	časté	časté
	Vracanie	-	menej časté	časté
	Dyspepsia	-	časté	časté
	Hnačka	-	časté	časté
	Zápcha	-	časté	časté
	Porucha činnosti čriev	-	časté	-
	Sucho v ústach	-	menej časté	menej časté
	Hyperplázia gingívy	-	veľmi zriedkavé	-
	Pankreatitída	-	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	Gastritída	-	veľmi zriedkavé	-
Poruchy pečene a žlčových ciest	Hepatitída, žltáčka	-	veľmi zriedkavé	-
	Cytolytická alebo cholestatická hepatitída (pozri časť 4.4)	-	-	veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka, exantém	-	menej časté	časté
	Pruritus	-	menej časté	časté
	Hyperhidróza	-	menej časté	menej časté
	Alopécia	-	menej časté	-
	Purpura	-	menej časté	-

	Zmeny sfarbenia pokožky	-	menej časté	-
	Pemfigoid	-	-	menej časté*
	Angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.4).	-	veľmi zriedkavé	menej časté
	Urtikária	-	menej časté	menej časté
	Fotosenzitívna reakcia	-	veľmi zriedkavé	menej časté*
	Multiformný erytém	menej časté	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	Quinckeho edém	-	veľmi zriedkavé	-
	Stevensov-Johnsonov syndróm	-	veľmi zriedkavé	-
	Exfoliatívna dermatitída	-	veľmi zriedkavé	-
	Toxická epidermálna nekrolýza	-	Neznáme	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta	-	menej časté	-
	Opuch kĺbov (opuch členkov)	-	časté	-
	Svalové kŕče	-	časté	časté
	Artralgia, myalgia	-	menej časté	menej časté*
Poruchy obličiek a močových ciest	Poruchy močenia, nočné močenie, časté močenie	-	menej časté	-
	Zlyhanie obličiek	-	-	menej časté
	Akútne zlyhanie obličiek	-	-	veľmi zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Erektálna dysfunkcia	-	menej časté	menej časté
	Gynekomastia	-	menej časté	-
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Periférny edém	časté	-	menej časté*
	Edém	-	veľmi časté	-
	Únava	menej časté	časté	-
	Asténia	-	časté	časté
	Bolesť na hrudníku	-	menej časté	menej časté*
	Celková nevoľnosť	-	menej časté	menej časté*
	Bolesť	-	menej časté	-
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti	-	menej časté	-
	Zvýšenie urey v krvi	-	-	menej časté*

	Zvýšenie kreatinínu v krvi	-	-	menej časté*
	Zvýšenie bilirubínu v krvi	-	-	zriedkavé
	Zvýšenie pečenečných enzýmov	-	veľmi zriedkavé	zriedkavé
	Zníženie hemoglobínu a hematokritu	-	-	veľmi zriedkavé
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Pád	-	-	menej časté*

* Frekvencia vypočítaná z klinických skúšaní pre nežiaduce účinky zistené zo spontánných hlásení

Doplňujúce informácie ku kombinácii perindopril/amlodipín:

Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia počas 8 týždňov preukázala, že zistený vedľajší účinok amlodipínu, periférny edém, bol pozorovaný v nižšom výskyte u pacientov, ktorí dostávali kombináciu perindopril 3,5 mg/amlodipín 2,5 mg ako u tých, ktorí dostávali samostatne amlodipín 5 mg (1,6 % a 4,9 %, v uvedenom poradí).

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 skúsenosti s predávkovaním PRESTANCE INITIO.

Pre amlodipín sú len obmedzené skúsenosti s úmyselným predávkovaním u ľudí.

Symptómy: dostupné údaje naznačujú, že ťažké predávkovanie môže viesť k nadmernej periférnej vazodilatácii a možnej reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhotrvajúca systémová hypotenzia až šok s fatálnym koncom.

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 cievného tonusu a krvného tlaku za predpokladu, že jeho použitie nie je kontraindikované. Na zvrátenie účinkov blokády kalciového kanála môže byť prospešné intravenózne podanie kalciumglukonátu.

V niektorých prípadoch môže byť vhodný výplach žalúdka. U zdravých dobrovoľníkov bolo dokázané, že použitie 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 prospešná.

Pre perindopril sú dostupné obmedzené údaje o predávkovaní u ľudí. Symptómy spojené s predávkovaním inhibítormi ACE môžu zahŕňať hypotenziu, obehový šok, poruchy elektrolytov, renálne zlyhanie, hyperventiláciu, tachykardiu, palpitácie, bradykardiu, závrat, úzkosť a kašeľ. Odporúčanou liečbou predávkovania je intravenózna infúzia fyziologického roztoku. Ak nastane hypotenzia, pacient má byť uložený do protišokovej polohy. Ak je k dispozícii, môže sa tiež zvážiť liečba infúziou angiotenzínu II a/alebo intravenózne podanie katecholamínov. Perindopril je možné odstrániť zo systémovej cirkulácie hemodialýzou (pozri časť 4.4). Kardiovaskulárna terapia je indikovaná pri bradykardii rezistentnej na liečbu. Nepretržite sa majú monitorovať životne dôležité funkcie, sérové elektrolyty a koncentrácie kreatinínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku:

PRESTANCE INITIO kombinuje dve antihypertenzívne liečivá s doplňujúcim mechanizmom na kontrolu krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: amlodipín patrí do liekovej skupiny blokátorov kalciového kanála a perindopril patrí do skupiny inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín.

Kombinácia týchto liečiv má prídavný antihypertenzný účinok.

Farmakodynamické účinky:

Perindopril:

Perindopril je inhibítor enzýmu, ktorý konvertuje angiotenzín I na angiotenzín II (angiotenzín-konvertujúci enzým, ACE). Tento konvertujúci enzým alebo kináza je exopeptidáza, ktorá umožňuje konverziu angiotenzínu I na 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 krvného tlaku 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.

Amlodipín:

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov z dihydropyridínovej skupiny (blokátor pomalého kanála alebo antagonist a 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:

Perindopril/Amlodipín:

V 8-týždňovej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, paralelnej multifaktoriálnej štúdií v skupine 1581 pacientov s miernou až stredne závažnou hypertenziou, perindopril 3,5 mg/amlodipín 2,5 mg klinicky a štatisticky významne redukovali priemerný systolický/diastolický krvný tlak (STK/DTK) o 22,0/13,6 mmHg v porovnaní s placebom (14,2/9,3 mmHg), perindoprilom 3,5 mg (16,3/9,7 mmHg) a amlodipínom 2,5 mg (16,0/10,3 mmHg) ($p < 0,001$ pre všetky porovnaní).

V 6-mesačnej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, aktívne kontrolovanej štúdií dostávalo 1774 pacientov s miernou až stredne závažnou hypertenziou buď perindopril 3,5 mg/amlodipín 2,5 mg, titrované hore na 7 mg/5 mg a 14 mg/10 mg, potom na 14 mg/10 mg kombinované s indapamidom 1,5 mg, alebo stratégiu valsartan–amlodipín (valsartan 80 mg titrovaný nahor na 160 mg a na valsartan/amlodipín 160 mg/5 mg, potom na valsartan/amlodipín 160 mg/10 mg).

Po 3 mesiacoch ukázala stratégia PRESTANCE INITIO klinicky a štatisticky významné zníženie priemerného STK/DTK (25,9/16,9 mmHg) v porovnaní so stratégiou valsartan-amlodipín (23,6/15,5 mmHg) ($p < 0,001$ pre všetky porovnania).

Krvný tlak bol kontrolovaný u 56,4 % pacientov liečených stratégiou PRESTANCE INITIO *verzus* 49,0 % liečených stratégiou valsartan-amlodipín ($p = 0,002$) a pomer reagujúcich osôb bol 87,4 % *verzus* 81,6 %, v uvedenom poradí ($p < 0,001$).

Nadriadenosť stratégie PRESTANCE INITIO nad stratégiou valsartan-amlodipín na znižovanie krvného tlaku a pomer reagujúcich osôb boli pozorované od 1. mesiaca a udržiavané pri každej návšteve lekára až do 6 mesiacov.

Tieto výsledky boli potvrdené 24-hodinovým automatizovaným monitorovaním krvného tlaku vykonaným v podskupine 1029 pacientov. Po 3 až 6 mesiacoch bolo zníženie priemerného STK a DTK počas 24 hodín väčšie u PRESTANCE INITIO (15,5/9,4 mmHg a 17/10,4 mmHg, v uvedenom poradí) v porovnaní so stratégiou valsartan-amlodipín (12,7/8,0 mmHg a 14,7/9,2 mmHg, v uvedenom poradí) ($p \leq 0,001$).

V 8-mesačnej otvorenej následnej štúdií u 1554 pacientov bol bezpečnostný profil PRESTANCE INITIO v súlade s bezpečnostnými profilmi perindoprilu a amlodipínu.

V 9-mesačnej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej, aktívne kontrolovanej štúdií dostávalo 3270 pacientov s miernou až závažnou hypertenziou buď perindopril/amlodipín 3 mg/2,5 mg, titrovaný hore na 7 mg/5 mg, 14 mg/5 mg, potom 14 mg/10 mg, alebo stratégiu irbesartan-hydrochlorotiazid (irbesartan 150 mg, potom irbesartan/hydrochlorotiazid 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg).

Pomer pacientov s kontrolovaným krvným tlakom sa štatisticky významne zvýšil pri každej perindopril/amlodipínovej terapeutickú dávke počas každej hodnotiacej periódy ($p < 0,001$ do 3 mesiacov a $p \leq 0,003$ do 6 mesiacov).

Po 6 mesiacoch liečby bolo priemerné zníženie krvného tlaku podobné v skupine perindopril/amlodipín (22,0/10,1 mmHg) a v skupine irbesartan-hydrochlorotiazid (22,5/9,6 mmHg) pre oba STK ($p = 0,116$) a DTK ($p = 0,050$).

Najčastejšie nežiaduce účinky v klinických skúšaniach boli závrat, kašeľ a edém (pozri časť 4.8).

Nežiaduce účinky hlásené v klinických skúšaniach boli v zhode s tými, ktoré sa očakávajú z bezpečnostného profilu liečiv perindopril a amlodipín.

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.

Inhibitory 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 inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rýchlosť a miera absorpcie perindoprilu a amlodipínu z PRESTANCE INITIO 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.

Amlodipín:

Absorpcia, distribúcia, väzba na plazmatické bielkoviny:

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva a maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne 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 asi 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.

Osobitné skupiny pacientov:

Pediatická populácia (vo veku do 18 rokov):

K dispozícii nie sú žiadne údaje o farmakokinetike v pediatickej populácii.

Starší ľudia:

Čas po dosiahnutí maximálnej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších i mladých ľudí je podobný, klírens amlodipínu má tendenciu k zníženiu, čo vedie k zväčšeniu plochy pod krivkou (AUC) a predĺženiu polčasu eliminácie u starších pacientov.

Začatie liečby a zvýšenie dávkovania majú prebiehať s opatrnosťou u starších ľudí v závislosti od funkcie obličiek.

Vylučovanie perindoprilátu je znížené u starších osôb. Funkcia obličiek sa má pred zvýšením dávkovania monitorovať. Preto bežné lekárske sledovanie zahŕňa monitorovanie kreatinínu a draslíka (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu medzi 30 ml/min až 60 ml/min) je odporúčaná začiatková dávka PRESTANCE INITIO 3,5 mg/2,5 mg každý druhý deň (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika amlodipínu nie je významne ovplyvnená poruchou funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Eliminácia perindoprilátu je znížená u pacientov so srdcovým zlyhaním alebo zlyhaním obličiek. Preto bežné lekárske sledovanie zahŕňa monitorovanie kreatinínu a draslíka (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ochorením pečene sa má postupovať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 4.4).

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

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).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Perindopril/Amlodipín:

Predklinické skúšanie bezpečnosti preukázalo, že kombinácia perindoprilu a amlodipínu je dobre tolerovaná u potkanov. Výsledky skúmania z 13-týždňovej štúdie perorálnej toxicity u potkanov boli zhodné s výsledkami perindoprilu a amlodipínu, keď sú obe liečivá podávané samostatne. Neboli zistené žiadne nové toxicity alebo zvýšenia závažnosti toxicít, ktoré sa spájajú s jedným alebo druhým liečivom.

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.

V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach nebola pozorovaná karcinogenita. Fertilita nebola porušená ani u samcov, ani u samíc potkanov.

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 štúdii na potkanoch, v ktorej boli samce potkanov liečené amlodipínumbesilátom 30 dní dávkou porovnateľnou s dávkou u ľudí vyjadrenou v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, rovnako ako zníženie hustoty spermií a počtu zreých spermatoblastov a Sertolihho 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 (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 ani na génovej, ani na chromozomálnej 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)
magnéziumstearát (E470B)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Obal na tablety s 10 tabletami. Po otvorení sa má PRESTANCE INITIO použiť do 10 dní.

Obal na tablety s 28 alebo 30 tabletami: Po otvorení sa má PRESTANCE INITIO použiť do 30 dní.

Obal na tablety s 50 tabletami. Po otvorení sa má PRESTANCE INITIO použiť do 50 dní.

Obal na tablety so 100 tabletami: Po otvorení sa má PRESTANCE INITIO použiť do 90 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10, 28, 30, 50 alebo 100 tabliet v polypropylénovom obale na tablety vybavenom zátkou z polyetylénu s nízkou hustotou obsahujúcou gélové vysúšadlo (silikagél) a reduktorom prietoku z polyetylénu s nízkou hustotou.

Škatuľka s 1 obalom na tablety obsahujúcim 10 tabliet.

Škatuľka s 1 obalom na tablety obsahujúcim 28 tabliet.

Škatuľka s 3 obalmi na tablety obsahujúcimi 28 tabliet.

Škatuľka s 1 obalom na tablety obsahujúcim 30 tabliet.

Škatuľka s 2 obalmi na tablety obsahujúcimi 30 tabliet.

Škatuľka s 3 obalmi na tablety obsahujúcimi 30 tabliet.

Škatuľka s 2 obalmi na tablety obsahujúcimi 50 tabliet.

Škatuľka s 1 obalom na tablety obsahujúcim 100 tabliet.

Škatuľka s 5 obalmi na tablety obsahujúcimi 100 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 INITIO 3,5 mg/2,5 mg: 58/0163/15-S

PRESTANCE INITIO 7 mg/5 mg: 58/0164/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. jún 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2018