

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prestance 5 mg/5 mg tablety

[Prestance 5 mg/10 mg tablety]

[Prestance 10 mg/5 mg tablety]

[Prestance 10 mg/10 mg tablety]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 3,395 mg perindoprilum, odpovídající 5 mg perindoprilum argininum, a 6,935 mg amlodipini besilas, odpovídající 5 mg amlodipinum.

[Jedna tableta obsahuje 3,395 mg perindoprilum, odpovídající 5 mg perindoprilum argininum, a 13,870 mg amlodipini besilas, odpovídající 10 mg amlodipinum.]

[Jedna tableta obsahuje 6,790 mg perindoprilum, odpovídající 10 mg perindoprilum argininum, a 6,935 mg amlodipini besilas, odpovídající 5 mg amlodipinum.]


[Jedna tableta obsahuje 6,790 mg perindoprilum, odpovídající 10 mg perindoprilum argininum, a 13,870 mg amlodipini besilas, odpovídající 10 mg amlodipinum.]


Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.


3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílá, podlouhlá tableta 8,5 mm dlouhá a 4,5 mm široká s vyraženým 5/5 na jedné straně a  na druhé straně.

[Bílá tableta čtvercového tvaru 8 mm dlouhá a 8 mm široká s vyraženým 5/10 na jedné straně a  na druhé straně.]

[Bílá tableta trojúhelníkového tvaru 9,5 mm x 8,8 mm x 8,8 mm s vyraženým 10/5 na jedné straně a  na druhé straně.]

[Bílá, kulatá tableta o průměru 8,5 mm s vyraženým 10/10 na jedné straně a  na druhé straně.]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Prestance je určen jako substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze a/nebo k léčbě stabilní ischemické choroby srdeční u pacientů, kteří jsou již kontrolováni perindoprilem a amlodipinem, podávaným současně v téže dávce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Perorální podání.

Jedna tableta denně v jedné dávce, nejlépe ráno před jídlem.

Fixní kombinace není vhodná pro iniciační léčbu.

Je-li nutná změna dávkování, může být dávka přípravku Prestance upravena nebo lze zvážit individuální titraci s kombinací obou látek samostatně.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin a starší pacienti (viz body 4.4 a 5.2)

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších pacientů a u pacientů s renálním selháním. Proto by součástí běžného lékařského sledování mělo být časté monitorování kreatininu a draslíku.

Přípravek Prestance lze podávat pacientům s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min a není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min. U těchto pacientů je doporučena individuální titrace jednotlivých dávek.

Amlodipin použitý v podobných dávkách u starších a mladších pacientů je stejně dobře tolerován. Běžné dávkování se doporučuje u starších pacientů, ale zvyšování dávek by mělo probíhat s opatrností. Změny v plazmatických koncentracích amlodipinu nekorelují se stupněm renálního poškození. Amlodipin není dialyzovatelný.

Porucha funkce jater (viz body 4.4 a 5.2)

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jaterní funkce nebylo stanoveno doporučené dávkování; volba dávky musí proto probíhat s opatrností a je třeba začít podáváním nejnižší dávky z dávkovacího rozmezí (viz body 4.4 a 5.2). K nalezení optimální počáteční a udržovací dávky u pacientů s jaterním poškozením by tyto pacienti měli užívat individuálně titrovanou volnou kombinaci amlodipinu a perindoprilu. Farmakokinetika amlodipinu nebyla sledována u pacientů se závažným jaterním poškozením. U pacientů se závažným poškozením jater by mělo být zahájeno podávání amlodipinu nejnižší dávkou a pomalu titrováno.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost perindoprilu a amlodipinu, v kombinaci, u dětí a dospívajících nebyla stanovena, proto se použití přípravku Prestance u dětí a dospívajících nedoporučuje.

4.3 Kontraindikace

Související s perindoprilem:

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na jiný inhibitor ACE,
- Anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE,
- Dědičný nebo idiopatický angioedém,
- 2. a 3. trimestr těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6),
- Současné užívání přípravku Prestance s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ($GRF < 60$ ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1),
- Současné užívání se sakubitrilem/valsartanem (viz body 4.4 a 4.5),
- Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod 4.5),
- Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod 4.4).

Související s amlodipinem:

- Závažná hypotenze,
- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na dihydropyridinové deriváty,
- Šok, včetně kardiogenního šoku,

- Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty),
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.

Související s přípravkem Prestance:

Všechny kontraindikace mající vztah k jednotlivým složkám přípravku, jak je uvedeno výše, se mohou týkat také fixní kombinace přípravku Prestance.

- Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všechna upozornění mající vztah k jednotlivým složkám přípravku, jak je uvedeno níže, se mohou týkat také fixní kombinace přípravku Prestance.

Související s perindopilem

Zvláštní upozornění

Hypersenzitivita/angioedém:

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

Angioedém související s otokem hrtanu může být smrtelný. Pokud je zasažen jazyk, glottis nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžitě zahájení akutní léčby. Ta by měla zahrnovat podání adrenalinu a/nebo zachování průchodnosti dýchacích cest. Pacient by měl zůstat pod pečlivým lékařským dohledem do úplného a trvalého vymizení symptomů.

Pacienti s anamnézou angioedému nesouvisejícího s léčbou inhibitory ACE mohou mít vyšší riziko angioedému při užívání inhibitorů ACE (viz bod 4.3).

U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně zaznamenán intestinální angioedém. U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha (s nevolností a zvracením nebo bez těchto projevů); v některých případech nedošlo k prvotnímu angioedému obličeje a hladiny C-1 esterázy byly normální. Angioedém byl diagnostikován postupy jako CT vyšetření břicha, ultrazvuk nebo při chirurgickém zákroku a symptomy ustoupily po vysazení inhibitoru ACE. Intestinální angioedém by měl být součástí diferenciální diagnostiky u pacientů, kteří užívají inhibitory ACE a mají bolesti břicha (viz bod 4.8).

Současné užívání perindoprilu se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému (viz bod 4.3). Podávání sakubitrilu/valsartanu nesmí být zahájeno do 36 hodin po užití poslední dávky perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčba perindopilem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5). Současné užívání jiných inhibitorů NEP (např. racekadotrilu) a inhibitorů ACE může také zvýšit riziko angioedému (viz bod 4.5). Před zahájením léčby inhibitory NEP (např. racekadotrilu) u pacientů užívajících perindopril je proto nutné pečlivé zhodnocení přínosu a rizika.

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

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

Anafylaktická reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL):

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

Anafylaktické reakce během desenzibilizace:

U pacientů užívajících inhibitory ACE během desenzibilizační léčby (např. jedem blanokřídlých) se projevily anafylaktické reakce. U těchto pacientů bylo těmto reakcím zamezeno dočasným vysazením inhibitorů ACE, ale po náhodném opětovném vystavení se znovu objevily.

Neutropenie/Agranulocytóza/Trombocytopenie/Anemie:

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

Renovaskulární hypertenze:

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

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

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

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

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

Primární hyperaldosteronismus:

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

Těhotenství:

Léčba inhibitory ACE by neměla být zahájena během těhotenství. Není-li pokračování léčby inhibitory ACE považováno za nezbytné, měly by pacientky plánující těhotenství změnit léčbu na alternativní antihypertenzní léčbu, která má zajištěný bezpečnostní profil pro užívání v těhotenství. Pokud je diagnostikováno těhotenství, léčba inhibitory ACE musí být okamžitě zastavena a musí být zahájena vhodná alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

Opatření pro použití

Hypotenze:

Inhibitory ACE mohou způsobit pokles krevního tlaku. Symptomatická hypotenze je vzácná u pacientů s hypertenzí bez komplikací a s větší pravděpodobností se vyskytuje u pacientů se sníženým objemem např. po diuretické léčbě, omezením příjmu solí potravou, dialýzou, průjemem nebo

zvracením anebo u pacientů se závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz bod 4.5 a 4.8). U pacientů se zvýšeným rizikem symptomatické hypotenze by během léčby přípravkem Prestance měl být pečlivě sledován krevní tlak, renální funkce a hladina draslíku v séru.

Podobná uvážení se týkají pacientů s ischemií srdce nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u kterých by příliš velký pokles krevního tlaku mohl mít za následek infarkt myokardu nebo cerebrovaskulární poškození.

Pokud se rozvine hypotenze, pacient musí být umístěn do polohy vleže a může být nutná intravenózní infuze roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Přechodná hypotenzní odpověď není kontraindikací pro podávání dalších dávek, které je možno podat obvykle bez obtíží, jakmile krevní tlak stoupl po zvýšení objemu.

Aortální a mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie:

Stejně jako i jiné inhibitory ACE, by měl být perindopril podáván s opatrností pacientům se stenózou mitrální chlopně a obstrukcí průtoku krve levou komorou, např. aortální stenóza nebo hypertrofická kardiomyopatie.

Renální poškození:

V případech renálního poškození (clearance kreatininu < 60 ml/min) je doporučena individuální titrace dávky jednotlivých složek přípravku (viz bod 4.2).

U pacientů s renálním poškozením je rutinní monitorování draslíku a kreatininu součástí běžné lékařské praxe (viz bod 4.8).

U některých pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie solitární ledviny léčených inhibitory ACE bylo pozorováno zvýšení urey v krvi a sérového kreatininu, které bylo obvykle reverzibilní po ukončení léčby. Toto je zvláště pravděpodobné u pacientů s renální insuficiencí. Pokud je přítomna i renovaskulární hypertenze, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. U některých hypertoniků bez zjevného existujícího renovaskulárního onemocnění se může rozvinout zvýšení urey v krvi a sérového kreatininu, obvykle mírné a přechodné, zvláště pokud byl perindopril podáván současně s diuretikem. S větší pravděpodobností se toto vyskytuje u pacientů s existujícím poškozením ledvin.

Hepatální selhání:

Podání inhibitorů ACE mělo vzácně souvislost se syndromem počínajícím cholestatickou žloutenkou a progredujícím až v náhlou hepatickou nekrózu a (někdy) úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu není znám. Pacienti užívající inhibitory ACE, u nichž se rozvine žloutenka nebo výrazné zvýšení jaterních enzymů, by měli ukončit léčbu inhibitory ACE a zůstat pod vhodným lékařským dohledem (viz bod 4.8).

Rasa:

Inhibitory ACE způsobují vyšší procento angioedému u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami.

Stejně jako jiné inhibitory ACE i perindopril může být méně účinný na snížení krevního tlaku u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami, možná z důvodu vyšší prevalence stavů nízké hladiny reninu v populaci černošských hypertoniků.

Kašel:

Při používání inhibitorů ACE byl zaznamenán kašel. Tento kašel je obvykle neproduktivní, trvalý a ustupuje po ukončení léčby. Kašel vyvolaný inhibitory ACE by měl být zavzat do úvahy jako součást diferenciální diagnostiky kašle.

Operace/anestezie:

U pacientů podstupujících závažný chirurgický zákrok nebo během anestezie látkami vyvolávajícími hypotenzi může Prestance blokovat tvorbu angiotenzinu II sekundárně ke kompenzačnímu uvolnění reninu. Léčba by měla být vysazena jeden den před zákrokem. Pokud se vyskytne hypotenze a je-li považována za důsledek tohoto mechanismu, je možná korekce zvýšením cirkulujícího objemu.

Hyperkalemie:

Zvýšení hladiny draslíku v séru bylo pozorováno u některých pacientů léčených inhibitory ACE, včetně perindoprilu. Rizikové faktory pro rozvoj hyperkalemie zahrnují pacienty s renální insuficiencí, zhoršením renálních funkcí, věkem (> 70 let), diabetem mellitem, přidruženými příhodami, dehydratací, akutní kardiální dekompenzací, metabolickou acidózou nebo pacienty užívající současně kalium-šetřící diuretika (např. spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid), doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík; nebo pacienty užívající jiné léky související se zvýšením draslíku v séru (např. heparin, kotrimoxazol označovaný též jako trimethoprim-sulfamethoxazol). Použití doplňků draslíku, kalium-šetřících diuretik nebo doplňků solí obsahující draslík, zejména u pacientů s poškozením renálních funkcí může vést k významnému zvýšení draslíku v séru. Hyperkalemie může způsobit závažné, někdy fatální arytmie. Pokud je současně použito perindoprilu a výše uvedených látek považováno za vhodné, měly by být užívány s opatrností a s pravidelným monitorováním draslíku v séru (viz bod 4.5).

Diabetici:

U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem musí být během prvního měsíce léčby inhibitory ACE pečlivě monitorována glykemie (viz bod 4.5).

Související s amlodipinem

Opatření pro použití

Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla stanovena.

Srdeční selhání:

Pacienti se srdečním selháním by měli být léčeni s opatrností.

V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů se závažným srdečním selháním (třídy NYHA III a IV) byl zaznamenán vyšší výskyt plicního edému u skupiny léčené amlodipinem než u placebové skupiny (viz bod 5.1). Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, by měly být použity s opatrností u pacientů s městnavým srdečním selháním, protože mohou zvýšit riziko budoucích kardiovaskulárních příhod a mortality.

Porucha funkce jater:

Poločas amlodipinu je prodloužen a hodnoty AUC (plocha pod křivkou) jsou vyšší u pacientů s poškozenou funkcí jater; doporučené dávkování nebylo stanoveno. Podávání amlodipinu by proto mělo být zahájeno nejnižší dávkou z dávkovacího rozmezí a opatrnosti je třeba při zahajovací léčbě a při zvyšování dávky. Pomalá titrace dávky a pečlivé monitorování mohou být požadovány u pacientů se závažným poškozením jater.

Starší pacienti:

U starších pacientů by měla být zvyšována dávka s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Renální selhání:

Amlodipin může být použit u těchto pacientů v běžných dávkách. Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nesouvisí se stupněm renálního poškození. Amlodipin není dialyzovatelný.

Související s přípravkem Prestance

Všechna upozornění mající vztah k jednotlivým složkám přípravku, jak je uvedeno výše, se mohou týkat také fixní kombinace přípravku Prestance.

Opatření pro použití

Pomocné látky:

Vzhledem k přítomnosti laktózy nemají pacienti se vzácnou dědičnou poruchou intolerance galaktózy, malabsorpční glukózy a galaktózy nebo vrozeným deficitem laktázy užívat tento lék.

Interakce:

Kombinace přípravku Prestance s lithiem, kalium-šetřícími přípravky nebo doplňky draslíku, nebo dantrolenem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Související s perindoprilem

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

Léky vyvolávající hyperkalemii:

Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, soli draslíku, draslík šetřící diuretika, inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a fixní kombinace se sulfamethoxazolem (kotrimoxazol). Kombinace těchto léků zvyšuje riziko hyperkalemie.

Současné užití je kontraindikováno (viz bod 4.3):

Aliskiren:

U diabetiků nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršují se renální funkce a zvyšuje se riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.

Mimotělní léčba:

Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem jako je dialýza nebo hemofiltrace pomocí vysoce propustných membrán (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza nízkodenzitních lipoproteinů pomocí dextran-sulfátu vzhledem ke zvýšenému riziku závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Pokud je potřeba tato léčba, mělo by být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

Sakubitril/valsartan:

Současné užívání perindoprilu se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno, protože současná inhibice neprilysinu a inhibitoru ACE může zvyšovat riziko vzniku angioedému. Podávání sakubitrilu/valsartan nesmí být zahájeno do 36 hodin po užití poslední dávky perindoprilu. Léčba perindoprilem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.4).

Současné užívání se nedoporučuje (viz bod 4.4):

Aliskiren:

U jiných pacientů než diabetiků nebo pacientů s poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršují se renální funkce a zvyšuje se riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.

Současná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptorů pro angiotenzin:

Z literatury bylo hlášeno, že u pacientů s prokázaným aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo s diabetem s konečným orgánovým poškozením, je současná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptorů pro angiotenzin spojována s vyšší frekvencí hypotenze, synkopy, hyperkalemie a zhoršující se renální funkcí (zahrnující akutní renální selhání) ve srovnání s užitím samotného blokátoru systému renin-angiotenzin-aldosteron. Duální blokáda (např. kombinací inhibitory ACE s antagonistou receptorů pro angiotenzin II) má být omezena na individuálně definované případy s pečlivým monitorováním renální funkce, hladin draslíku a krevního tlaku.

Estramustin:

Riziko zvýšených nežádoucích účinků, jako je angioneurotický edém (angioedém).

Kotrimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol):

Pacienti užívající souběžně kotrimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol) mohou mít zvýšené riziko hyperkalemie (viz bod 4.4).

Draslík šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid), soli draslíku:

Hyperkalemie (potenciálně letální), zvláště ve spojení s poruchou funkce ledvin (aditivní hyperkalemické účinky).

Kombinace perindoprilu s výše uvedenými léky se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je přesto současné použití indikováno, mají být užívány s opatrností a s častým monitorováním hladin draslíku v séru. Použití spironolaktonu u srdečního selhání, viz níže.

Lithium:

Při současném podávání s inhibitory ACE bylo zaznamenáno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a jeho toxicity (závažné neurotoxicity). Kombinace perindoprilu s lithiem se nedoporučuje. Pokud je taková kombinace nezbytná, doporučuje se pečlivé monitorování hladin lithia v séru (viz bod 4.4).

Současné užívání, které vyžaduje zvláštní opatrnost:

Antidiabetika (inzuliny, perorální antidiabetika):

Epidemiologické studie naznačily, že současné podávání inhibitorů ACE a antidiabetik (inzuliny, perorální antidiabetika) může vyvolat zvýšení účinku na snížení hladin krevní glukózy s rizikem hypoglykemie. Tento účinek se zdá být pravděpodobnější během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Draslík nešetřící diuretika:

U pacientů užívajících diuretika, zvláště trpící-li deplecí objemu a/nebo solí, může dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku po zahájení léčby inhibitory ACE. Pravděpodobnost hypotenze účinku může být snížena vysazením diuretika, zvýšením objemu nebo užitím solí před zahájením léčby nízkými a postupně vzrůstajícími dávkami perindoprilu.

U arteriální hypertenze, kdy počáteční diuretická léčba může způsobit depleci soli/objemu, musí být buď léčba diuretikem přerušena před zahájením léčby inhibitory ACE, v takovém případě může být léčba draslík nešetřícím diuretikem opět zahájena, nebo musí být léčba inhibitory ACE zahájena nízkými dávkami a postupně zvyšována.

U diuretiky léčeného městnavého srdečního selhání, léčba inhibitory ACE má být zahájena velmi nízkými dávkami, možná po redukcí dávky současně podávaného draslík nešetřícího diuretika.

Ve všech případech musí být monitorovány renální funkce (hladiny kreatininu) během prvních několika týdnů léčby inhibitory ACE.

Draslík šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton):

S eplerenonem nebo spironolaktonem v dávkách mezi 12,5 mg až 50 mg denně a s nízkými dávkami inhibitorů ACE:

Při léčbě srdečního selhání třídy II-IV (NYHA) s ejekční frakcí < 40%, a s předchozí léčbou inhibitory ACE a kličkovými diuretiky, riziko hyperkalemie, potenciálně letální, zvláště v případě nedodržování předpisu dávkování v této kombinaci.

Před zahájením kombinace, zkontrolujte, že není přítomná hyperkalemie a porucha funkce ledvin.

Pečlivé monitorování kalemie a kreatininemie je doporučeno na začátku léčby jednou týdně v prvním měsíci léčby a poté jednou za měsíc.

Racekadotril:

O inhibitory ACE (např. perindopril) je známo, že způsobují angioedém. Toto riziko se může zvýšit při souběžném užívání s racekadotrilem (lék používaný k léčbě akutního průjmu).

Inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Pacienti souběžně užívající terapii inhibitory mTOR mohou mít zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4).

Nesteroidní antiflogistika (NSAID), včetně aspirinu ≥ 3 g/den:

Při současném podávání inhibitorů ACE a nesteroidních protizánětlivých léků (např. kyseliny acetylsalicylové v protizánětlivém dávkovacím režimu, COX-2 inhibitorů a neselektivních NSAIDs) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Podávání nesteroidních antiflogistik spolu s inhibitory ACE může vést ke zvýšení rizika zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin a zvýšení draslíku v séru, především u pacientů s již existující sníženou funkcí ledvin. Kombinace by měla být podávána s opatrností, především u starších pacientů. Pacienti by měli být adekvátně hydratováni a mělo by být zváženo monitorování renálních funkcí po zahájení současného podávání a periodicky poté.

Současné užívání, které vyžaduje určitou opatrnost:

Gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin):

Zvýšené riziko angioedému z důvodu snížení aktivity dipeptidylpeptidázy IV (DPP-IV) způsobené gliptinem u pacientů současně léčených inhibitorem ACE.

Sympatomimetika:

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzivní účinek inhibitorů ACE.

Zlato:

Nitritoidní reakce (symptomy včetně obličejových návalů, neusey, zvracení a hypotenze) byly hlášeny vzácně u pacientů léčených injekčním zlatem (natrium-aurothiomalát) a současně inhibitorem ACE včetně perindoprilu.

Související s amlodipinem

Nedoporučuje se současné podávání s následujícími přípravky:

Dantrolen (infuze): U zvířat byla ve spojitosti s hyperkalemií po podání verapamilu a dantrolenu i.v. pozorována letální komorová fibrilace a kardiovaskulární kolaps. Vzhledem k riziku hyperkalemie se nedoporučuje současné podávání blokátorů kalciových kanálů jako je amlodipin u pacientů náchylných k maligní hypertermii a léčených na maligní hypertermii.

Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:

Induktory CYP3A4: Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit

úpravu dávky. Inhibitory CYP3A4: Současné použití amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (proteázové inhibitory, azolová antimykotika, makrolidy jako erytromycin a klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může způsobit signifikantní zvýšení expozice amlodipinu. Klinická interpretace těchto farmakokinetických změn může být více zřetelná u starších pacientů. Tedy může být požadováno klinické monitorování a přizpůsobení dávky.

U pacientů užívajících klarithromycin současně s amlodipinem existuje zvýšené riziko hypotenze. Pokud je amlodipin podáván současně s klarithromycinem, doporučuje se pečlivě pacienty sledovat.

Kombinace používané po pečlivém uvážení:

Amlodipin s účinky na snížení krevního tlaku zvyšuje účinky na snížení krevního tlaku dalších léků s antihypertenzními vlastnostmi.

Takrolimus:

Při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při současném podávání amlodipinu třeba monitorovat hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávkování takrolimu.

Působení inhibitorů rapamycinu (mTOR):

Inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabým inhibitorem CYP3A. Při souběžném užívání inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorů mTOR.

Cyklosporin:

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo u jiných skupin pacientů, s výjimkou pacientů po transplantaci ledviny, u kterých byla pozorována variabilní zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (v průměru 0 % až 40 %). Je třeba uvážit sledování hladin cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledviny léčených amlodipinem a podle potřeby snížit dávku cyklosporinu.

Simvastatin:

Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu a 80 mg simvastatinu vedlo ke zvýšení expozice simvastatinu o 77 % ve srovnání s jeho samostatným podáváním. Limitovaná dávka simvastatinu u pacientů léčených amlodipinem je 20 mg denně.

Další kombinace:

V klinických studiích interakcí neovlivňuje amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu nebo warfarinu.

Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovým džusem není doporučováno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, která má za následek zvýšení poklesu krevního tlaku.

Související s Prestance

Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:

Baklofen:

Zesílení antihypertenzního účinku. Monitorování krevního tlaku a v případě potřeby přizpůsobení dávky antihypertenziva.

Kombinace používané po pečlivém uvážení:

- Antihypertenziva (jako beta-blokátory) a vasodilatancia:
Souběžné použití těchto látek může zvýšit hypotenzní účinky perindoprilu a amlodipinu. Souběžné použití s nitroglycerinem a dalšími nitráty nebo jinými vasodilatancii může dále snížit krevní tlak, proto je nutná opatrnost.
- Kortikosteroidy, tetrakosaktid: snížení antihypertenzního účinku (retence solí a vody působením kortikosteroidů).
- Alfa-blokátory (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin): zvýšení antihypertenzního účinku a zvýšené riziko ortostatické hypotenze.
- Amifostin: může zesílit antihypertenzní účinek amlodipinu.
- Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika: zvýšení antihypertenzního účinku a zvýšené riziko ortostatické hypotenze.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Vzhledem k účinkům jednotlivých složek tohoto kombinovaného léčivého přípravku na těhotenství a kojení: přípravek Prestance není doporučován během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Prestance je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství.

Přípravek Prestance není doporučován během kojení. Rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu musí být provedeno vzhledem k důležitosti léčby matky.

Těhotenství:

Související s perindopilem

Podávání inhibitorů ACE během prvního trimestru těhotenství není doporučeno (viz bod 4.4). Podávání inhibitorů ACE v druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3 a 4.4).

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání inhibitorů ACE během prvního trimestru těhotenství nejsou konzistentní, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pokud není další léčba inhibitory ACE pro pacientku nezbytná, měly by být pacientky plánující těhotenství převedeny na jinou antihypertenzivní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání inhibitorů ACE a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.

Je-li inhibitor ACE podáván během druhého a třetího trimestru těhotenství, působí fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalemii). (Viz bod 5.3) Pokud došlo k expozici inhibitory ACE po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství inhibitory ACE, musí být důkladně sledovány pro možnou hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Související s amlodipinem

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena.

Ve studiích na zvířatech byla pozorována reprodukční toxicita ve vysokých dávkách (viz bod 5.3). Použití v těhotenství je doporučeno, pouze pokud neexistuje bezpečnější alternativa a vlastní onemocnění způsobuje větší riziko pro matku a plod.

Kojení:

Související s perindopilem

Podávání perindoprilu během kojení se nedoporučuje, protože nejsou dostupné žádné údaje ohledně užívání perindoprilu během kojení a je vhodnější používat jinou léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti.

Související s amlodipinem

Amlodipin je vylučován do mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3-7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda pokračovat/přerušit kojení nebo pokračovat/přerušit podávání amlodipinu.

Fertilita:

Související s perindoprilem

Nebyl žádný účinek na reprodukční schopnost a fertilitu.

Související s amlodipinem

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly zaznamenány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermie. Klinické údaje týkající se potenciačního účinku amlodipinu na fertilitu jsou nedostatečné. V jedné studii u potkanů byly zjištěny nežádoucí účinky na samčí fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky přípravku Prestance na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Amlodipin může mít zanedbatelný nebo mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jestliže pacienti trpí závratí, bolestí hlavy, únavou, malátností nebo nevolností, schopnost reagovat může být zhoršena. Opatrnost je doporučována především na začátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky s perindoprilem a amlodipinem, podávanými samostatně, jsou edém, somnolence, závrať, bolest hlavy (zvláště na začátku léčby), dysgeuzie, parestezie, poruchy vidění (včetně diplopie), tinitus, vertigo, palpitace, zrudnutí, hypotenze (a účinky související s hypotenzí), dyspnoe, kašel, bolest břicha, nauzea, zvracení, dyspepsie, změna způsobu vyprazdňování stolice, průjem, zácpa, svědění, vyrážka, exantém, otoky kloubů (otoky kotníků), svalové křeče, únava, tělesná slabost.

b. Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Během klinických studií a/nebo použití perindoprilu nebo amlodipinu, podávanými samostatně, po uvedení přípravku na trh byly pozorovány následující nežádoucí účinky, které jsou řazeny podle klasifikace MedDRA dle tělesných systémů a podle následující frekvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), frekvence neznámá (nemůže být hodnoceno z dostupných dat).

Třídy	Nežádoucí účinky	Frekvence
--------------	-------------------------	------------------

orgánových systémů podle MedDRA		Amlodipin	Perindopril
Infekce a infestace	Rinitida	Méně časté	Velmi vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	Eozinofilie	-	Méně časté*
	Leukopenie/neutropenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Agranulocytóza nebo pancytopenie (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Trombocytopenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Hemolytická anemie z defektu enzymů u pacientů s vrozenou nedostatečností G-6PDH (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Velmi vzácné	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie (viz body 4.4 a 4.5)	-	Méně časté *
	Hyperkalemie reverzibilní po vysazení (viz bod 4.4)	-	Méně časté*
	Hyponatremie	-	Méně časté*
	Hyperglykemie	Velmi vzácné	-
Psychiatrické poruchy	Nespavost	Méně časté	-
	Poruchy nálady (včetně úzkosti)	Méně časté	Méně časté
	Deprese	Méně časté	-
	Porucha spánku	-	Méně časté
Poruchy nervového systému	Somnolence (především na počátku léčby)	Časté	Méně časté*
	Závratě (především na počátku léčby)	Časté	Časté
	Bolest hlavy (především na počátku léčby)	Časté	Časté
	Dysgeuzie (porucha chuti)	Méně časté	Časté
	Třes	Méně časté	-
	Hypestezie Parestezie	Méně časté Méně časté	Časté
	Synkopa	Méně časté	Méně časté*
	Stav zmatenosti	Vzácné	Velmi vzácné
	Hypertonie	Velmi vzácné	-

	Periferní neuropatie	Velmi vzácné	-
	Cévní mozková příhoda, pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Extrapyramidová porucha (extrapyramidový syndrom)	Není známo	-
Poruchy oka	Postižení zraku	Časté	Časté
	Diplopie	Časté	-
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	Méně časté	Časté
	Vertigo	-	Časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Časté	Méně časté*
	Tachykardie	-	Méně časté*
	Angina pectoris (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Infarkt myokardu, pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace)	Méně časté	Velmi vzácné
Cévní poruchy	Návaly	Časté	-
	Hypotenze (a účinky související s hypotenzí)	Méně časté	Časté
	Vaskulitida	Velmi vzácné	Méně časté*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Časté	Časté
	Kašel	Méně časté	Časté
	Bronchospasmus	-	Méně časté
	Eozinofilní pneumonie	-	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Gingivální hyperplazie	Velmi vzácné	-
	Bolest břicha	Časté	Časté
	Nauzea	Časté	Časté
	Zvracení	Méně časté	Časté
	Dyspepsie	Časté	Časté
	Změna způsobu vyprazdňování stolice	Časté	-
	Sucho v ústech	Méně časté	Méně časté
	Průjem	Časté	Časté
	Zácpa	Časté	Časté

	Pankreatitida	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Gastritida	Velmi vzácné	-
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida, žloutenka Hepatitida buď cytolytická, nebo cholestatická (viz bod 4.4).	Velmi vzácné -	- Velmi vzácné
	Zvýšení jaterních enzymů (většinou v souvislosti s cholestázou)	Velmi vzácné	-
	Poruchy kůže a podkožní tkáně	Quinkeho edém Angioedém tváře, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.4).	Velmi vzácné Velmi vzácné
	Erythema multiforme	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Alopecie	Méně časté	-
	Purpura	Méně časté	-
	Zabarvení kůže	Méně časté	-
	Hyperhidróza	Méně časté	Méně časté
	Svědění	Méně časté	Časté
	Vyrážka, exantém	Méně časté	Časté
	Kopřivka (viz bod 4.4)	Méně časté	Méně časté
	Fotosenzitivní reakce	Velmi vzácné	Méně časté*
	Pemfigoid	-	Méně časté*
	Zhoršení psoriázy	-	Vzácné
	Stevens-Johnsonův syndrom	Velmi vzácné	-
	Exfoliativní dermatitida	Velmi vzácné	-
	Toxická epidermální nekrolýza	Není známo	-
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Otoky kloubů (otoky kotníků)	Časté	-
	Artralgie	Méně časté	Méně časté*
	Myalgie	Méně časté	Méně časté*
	Svalové křeče	Časté	Časté
	Bolest v zádech	Méně časté	-
Poruchy ledvin a močových cest	Poruchy močení, noční močení, polakisurie	Méně časté	-
	Renální selhání	-	Méně časté

	Akutní renální selhání	-	Velmi vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektilní dysfunkce	Méně časté	Méně časté
	Gynekomastie	Méně časté	-
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Otok	Velmi časté	-
	Periferní otok	-	Méně časté*
	Únava	Časté	-
	Bolest na hrudi	Méně časté	Méně časté*
	Astenie	Časté	Časté
	Bolest	Méně časté	-
	Malátnost	Méně časté	Méně časté*
	Pyrexie	-	Méně časté*
Vyšetření	Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti	Méně časté	-
	Zvýšená hladina urey v krvi	-	Méně časté*
	Zvýšená hladina kreatininu v krvi	-	Méně časté*
	Zvýšená hladina bilirubinu v krvi	-	Vzácné
	Zvýšení hladin jaterních enzymů	-	Vzácné
	Snížené hodnoty hemoglobinu a hematokritu	-	Velmi vzácné
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Pád	-	Méně časté*

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Informace o předávkování přípravkem Prestance u lidí nejsou dostupné.

Pro amlodipin jsou zkušenosti s úmyslným předávkováním u lidí omezené.

Symptomy: dostupné údaje naznačují, že silné předávkování může způsobit nadměrnou periferní vazodilataci a možnou reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně prodloužená systémová hypotenze vedoucí až k šoku s fatálním koncem.

Léčba: klinicky významná hypotenze po předávkování amlodipinem vyžaduje aktivní kardiovaskulární podporu včetně častého monitorování srdeční a respirační funkce, zvednutí končetin a péči o cirkulační objem a výdej moči.

Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku mohou být užitečné vazokonstrikční látky, pokud ovšem jejich aplikace není kontraindikována. K potlačení účinku blokády kalciových kanálů je užitečné podat intravenózně monohydrát glukonanu vápenatého.

V některých případech může být prospěšný výplach žaludku. U zdravých dobrovolníků bylo prokázáno, že podání živočišného uhlí až do 2 hodin po podání 10 mg amlodipinu snižuje absorpci amlodipinu. Vzhledem k tomu, že se amlodipin ve značné míře váže na bílkoviny krevní plazmy, dialýza pravděpodobně není přínosem.

Pro perindopril jsou k dispozici omezené údaje o předávkování u lidí. Mezi symptomy související s předávkováním inhibitory ACE mohou patřit hypotenze, oběhový šok, poruchy elektrolytů, renální selhání, hyperventilace, tachykardie, palpítace, bradykardie, závratě, úzkost a kašel.

Doporučenou léčbou předávkování je intravenózní infuze fyziologického roztoku. Při výskytu hypotenze by měl být pacient umístěn do protišokové polohy. Je-li k dispozici, může být zvážena léčba infuzí angiotenzinu II a/nebo katecholaminy intravenózně. Perindopril může být ze systémového oběhu odstraněn hemodialýzou (viz bod 4.4). Kardiostimulační léčba je indikována u bradykardie neodpovídající na léčbu. Nepřetržitě by měly být monitorovány životní funkce, sérové elektrolyty a koncentrace kreatininu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: perindopril a amlodipin, ATC kód: C09BB04.

Perindopril:

Mechanismus účinku

Perindopril je inhibitorem enzymu, který konvertuje angiotenzin I na angiotenzin II (angiotenzin konvertující enzym - ACE). Konvertující enzym nebo kináza, je exopeptidáza, která umožňuje konverzi angiotenzinu I na vazokonstrikční angiotenzin II a zároveň způsobuje rozklad vasodilatační látky bradykininu na neúčinný heptapeptid. Inhibice ACE vede ke snížení angiotenzinu II v plazmě, což vede ke zvýšení aktivity reninu v plazmě (inhibicí negativní zpětné vazby uvolnění reninu) a snížení sekrece aldosteronu. Jelikož ACE inaktivuje bradykinin, inhibice ACE zároveň vede ke zvýšení aktivity cirkulujícího a lokálního systému kalikrein-kinin (a tím k aktivaci prostaglandinového systému). Je možné, že tento mechanismus přispívá k účinku inhibitorů ACE na snížení krevního tlaku a že je částečně zodpovědný za jejich nežádoucí účinky (např. kašel).

Perindopril působí prostřednictvím svého účinného metabolitu perindoprilátu. Další metabolity nemají *in vitro* žádnou ACE-inhibiční aktivitu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Hypertenze:

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

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

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

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

Ke snížení krevního tlaku dochází rychle. U respondentů je normalizace krevního tlaku dosaženo během měsíce a přetrvává bez výskytu tachyfyaxe.

Ukončení léčby nevede k rebound fenoménu.

Perindopril redukuje hypertrofii levé komory.

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

Stabilní ischemická choroba srdeční:

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

Bylo randomizováno dvanáct tisíc dvě stě osmnáct (12218) pacientů starších 18 let léčených 8 mg perindoprilu erbuminu (ekvivalentní 10 mg perindoprilu argininu) (n=6110) nebo placebem (n = 6108).

Populace pacientů zařazených do studie měla prokázanou ischemickou chorobu srdeční bez výskytu klinických příznaků srdečního selhání. Celkově 90 % pacientů mělo předchozí infarkt myokardu a/nebo předchozí koronární revaskularizaci. Většina pacientů užívala studovanou léčbu navíc ke standardní terapii včetně antiagregancií, hypolipidemik a betablokátorů.

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

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

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) - data z klinických studií:

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

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

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze.

Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

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

Amlodipin:

Mechanismus účinku

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

Mechanismus antihypertenzního působení amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévních stěn. Přesný mechanismus, jímž amlodipin vede k ústupu anginózních bolestí, nebyl dosud zcela určen, avšak je známo, že amlodipin snižuje rozsah ischemického poškození myokardu dvěma mechanismy:

- Amlodipin dilatuje periferní arterioly a tak redukuje celkovou periferní rezistenci (afterload), proti níž musí srdce pracovat. Jelikož srdeční tep zůstává stabilní, toto odlehčení srdce snižuje spotřebu energie a kyslíkových nároků v myokardu.
- Mechanismus účinku amlodipinu zahrnuje pravděpodobně také dilataci hlavních větví koronárních tepen a koronárních arteriol. Tato dilatace zvyšuje dodávku kyslíku do myokardu u pacientů s koronárními spazmy (Prinzmetalovou neboli variantní anginou pectoris).

Klinická účinnost a bezpečnost

U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování jednou denně klinicky významně snižuje krevní tlak vleže i vestoje po celých 24 hodin. Vzhledem k pomalému nástupu účinku se po podání amlodipinu nevyskytuje akutní hypotenze.

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

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

Ischemická choroba srdeční (ICHS):

Účinnost amlodipinu v prevenci klinických příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční byla hodnocena v nezávislé, multicentrické, randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii s počtem pacientů 1997; Porovnání amlodipin vs. enalapril na snížení výskytu trombózy (CAMELOT). 663 pacientů užívalo 5-10 mg amlodipinu, 673 pacientů užívalo 10-20 mg enalaprilu, a 655 pacientů užívalo placebo, kromě standardní léčby statiny, betablokátory, diuretiky a aspirinu po dobu 2 let. Klíčové výsledky pro účinnost jsou uvedeny v tabulce 1. Výsledky ukazují, že léčba amlodipinem byla spojena s menším počtem hospitalizací pro anginu pectoris a revaskularizací u pacientů s ICHS.

Tabulka 1. Výskyt signifikantních klinických výsledků pro studii CAMELOT					
Výskyt kardiovaskulárních příhod, počet v (%)				Amlodipin vs. Placebo	
Výsledky	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Poměr rizika (95%CI)	P hodnota

<u>Primární endpoint</u>					
Nežádoucí kardiovaskulární příhody	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	.003
<u>Individuální komponenty</u>					
Koronární revaskularizace	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	.03
Hospitalizace pro anginu pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	.002
Nefatální IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	.37
Cévní mozková příhoda nebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	.15
Kardiovaskulární úmrtí	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	.27
Hospitalizace kvůli SS	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	.46
Resuscitovaná srdeční zástava	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	.04
Nově vzniklé periferní vaskulární onemocnění	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	.24

Zkratky: SS, městnavé srdeční selhání; CI, interval spolehlivosti; IM, infarkt myokardu; TIA, tranzitorní ischemická ataka.

Srdeční selhání:

Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie, při nichž pacienti se srdečním selháním třídy II - IV podle klasifikace NYHA podstoupili zátěžový test, ukázaly, že amlodipin nevede ke zhoršení klinického stavu hodnoceného pomocí tolerance fyzické zátěže, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

Placebem kontrolovaná studie (PRAISE) určená k hodnocení pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III-IV léčených digoxinem, diuretiky a inhibitory ACE, ukázala, že podání amlodipinu nevedlo ke zvýšení rizika mortality nebo kombinované mortality a morbidity u pacientů se srdečním selháním.

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

Léčba k prevenci srdečního záchvatu (ALLHAT):

Randomizovaná, dvojitě slepá studie morbidity a mortality nazvaná Studie antihypertenzní a hypolipidemické léčby k prevenci srdečního záchvatu (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) byla provedena k porovnání novějších léků: amlodipinu 2,5-10 mg/d (blokátor kalciových kanálů) nebo lisinoprilu 10-40 mg/d (inhibitor ACE) v léčbě první volby s thiazidovým diuretikem chlorthalidonem 12,5-25 mg/d u mírné až středně těžké hypertenze.

Randomizováno bylo celkem 33357 hypertoniků ve věku 55 a více let, kteří byli sledováni průměrně 4,9 roku. Pacienti měli nejméně jeden další rizikový faktor pro ischemickou chorobu srdeční včetně: předchozího infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody > 6 měsíců před zařazením nebo zdokumentované jiné aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL cholesterol < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofie levé komory diagnostikovaná elektrokardiogramem nebo echokardiografem (20,9 %), aktuální kouření (21,9 %).

Primárním hodnotícím parametrem byl souhrn fatální ischemické choroby srdeční a nefatálního infarktu myokardu. Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v primárním hodnotícím parametru mezi léčbou založenou na amlodipinu a léčbou založenou na chlorthalidonu: RR 0,98 (95% CI (0,90-1,07) p=0,65). Ze sekundárních parametrů byl výskyt srdečního selhání (součást sdruženého kardiovaskulárního hodnotícího parametru) signifikantně vyšší ve skupině léčené amlodipinem ve srovnání se skupinou léčenou chlorthalidonem (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, (95% CI [1,25-1,52] p<0,001)). Léčba amlodipinem a léčba chlorthalidonem se však signifikantně nelišily v celkové mortalitě. RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rychlost a rozsah absorpce perindoprilu a amlodipinu v přípravku Prestance se významně neliší od rychlosti a rozsahu absorpce perindoprilu a amlodipinu v tabletách obsahujících jednotlivé složky.

Perindopril:

Absorpce

Po perorálním podání je perindopril rychle absorbován a maximální koncentrace dosahuje za 1 hodinu. Plazmatický poločas perindoprilu činí 1 hodinu.

Perindopril je prolečivo. Dvacet sedm procent podané dávky perindoprilu se do krevního řečiště dostává ve formě aktivního metabolitu perindoprilátu. Kromě perindoprilátu perindopril vytváří dalších pět metabolitů, všechny jsou neúčinné. Maximální plazmatické koncentrace perindoprilátu je dosaženo za 3 - 4 hodiny po podání.

Konzumace jídla snižuje konverzi na perindoprilát, a tím i biologickou dostupnost; perindopril ve formě argininové soli by měl být podáván perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem.

Byla prokázána lineární souvislost mezi dávkou perindoprilu a jeho hladinou v plazmě.

Distribuce

Distribuční objem volného perindoprilátu činí přibližně 0,2 l/kg. Vazba perindoprilátu na proteiny krevní plazmy je 20%, zejména na angiotenzin-konvertující enzym, je však závislá na koncentraci.

Eliminace

Perindoprilát se vylučuje močí a terminální poločas volné frakce činí přibližně 17 hodin, následkem čehož je dosažení rovnovážného stavu během 4 dnů.

Starší pacienti, srdeční selhání, renální selhání

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších lidí a u pacientů se srdečním nebo renálním selháním (viz bod 4.2). Proto bude obvyklá lékařská kontrola zahrnovat pravidelné sledování kreatininu a draslíku.

Porucha funkce jater

Clearance perindoprilátu při dialýze činí 70 ml/min.

U pacientů s cirhózou je kinetika perindoprilu modifikována: hepatální clearance původní molekuly je snížena o polovinu. Nicméně množství vytvořeného perindoprilátu není sníženo a úprava dávkování není tudíž nutná (viz body 4.2 a 4.4).

Amlodipin:

Absorpce, distribuce, vazba na plazmatické bílkoviny

Po perorální aplikaci terapeutické dávky je amlodipin dobře absorbován, maximální plazmatické koncentrace dosahuje za 6-12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 64-80 %. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie ukázaly, že vazba amlodipinu na bílkoviny krevní plazmy je přibližně 97,5 %.

Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna současným příjmem potravy.

Biotransformace/eliminace

Terminální plazmatický poločas eliminace je asi 35 až 50 hodin, což umožňuje podávání jednou denně. Amlodipin je rozsáhle metabolizován v játrech na neúčinné metabolity - 10 % původní látky a 60 % metabolitů je vyloučeno močí.

Starší pacienti

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

Porucha funkce jater

Velmi omezené klinické údaje jsou dostupné vzhledem k podávání amlodipinu u pacientů s poruchou funkce jater. Pacienti s jaterní nedostatečností mají sníženou clearance amlodipinu vedoucí k delšímu poločasu a zvýšení AUC o přibližně 40 – 60 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Perindopril:

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

Ve studiích *in vitro* a *in vivo* nebyla pozorována mutagenita.

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

V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyla pozorována kancerogenita.

Amlodipin:

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie na potkanech a myších ukázaly opožděné datum porodu, prodlouženou dobu trvání porodu a nižší přežití mláďat v dávkách průměrně 50 krát větších než je maximum doporučené dávky pro člověka vyjádřené v mg/kg.

Zhoršení fertility

Nebyl zde zaznamenán žádný vliv na plodnost potkanů léčených amlodipinem (samci 64 dnů a samice 14 dnů před pářením) v dávkách až do 10 mg/kg/den (8 krát* maximální doporučená dávka pro člověka 10 mg na základ mg/m²). V další studii s potkany, ve které samci byli léčeni amlodipinem 30 dní v dávce srovnatelné s dávkou u člověka založenou na mg/kg, byly nalezeny snížené hladiny plazmatického folikuly stimulujícího hormonu a testosteronu stejně tak i snížení hustoty spermatu a nižší počet zralých spermatid a Sertoliho buněk.

Kancerogeneze/mutogeneze

Potkani a myši užívající amlodipin v potravě po dobu 2 let v koncentracích vypočtených tak, aby zajistily denní dávky ve výši 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den, neukázaly známky karcinogenity. Nejvyšší dávka (pro myš podobná a pro potkany dvakrát* doporučená maximální dávka 10 mg na základ mg/m²) byla blízká maximální tolerovatelné dávce pro myš, ale ne pro potkany.

Mutagenní studie neodhalily žádné vedlejší účinky léku jak na úrovni genové, tak na úrovni chromozomální.

* založeno na hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy

Mikrokrytalická celulóza (E460)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
Magnesium-stearát (E470B)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v dobře uzavřené tubě, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte v původním obalu. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 nebo 50 tablet v polypropylenové tubě s reduktorem z nízkodensitního polyethylenu a zátkou z nízkodensitního polyethylenu obsahující vysoušecí gel.

Krabička s 1 tubou o obsahu 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 nebo 50 tablet.

Krabička se 2 tubami o obsahu 28, 30 nebo 50 tablet.

Krabička se 3 tubami o obsahu 28 tablet.

Krabička se 3 tubami o obsahu 30 tablet.

Krabička se 4 tubami o obsahu 30 tablet.

Krabička s 10 tubami o obsahu 50 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Prestance 5 mg/5 mg: 58/203/08-C

Prestance 5 mg/10 mg: 58/204/08-C

Prestance 10 mg/5 mg: 58/205/08-C

Prestance 10 mg/10 mg: 58/206/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 4. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 1. 6. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 9. 2018