

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prestalia 3,5 mg/2,5 mg tablety  
[Prestalia 7 mg/5 mg tablety]

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ


Jedna tableta obsahuje perindoprilum 2,378 mg, odpovídající perindoprilum argininum 3,5 mg a amlodipini besilas 3,4675 mg odpovídající amlodipinum 2,5 mg.

[Jedna tableta obsahuje perindoprilum 4,756 mg, odpovídající perindoprilum argininum 7 mg, a amlodipini besilas 6,935 mg, odpovídající amlodipinum 5 mg].

Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktosy 31,62 mg.  
[Pomocné látky se známým účinkem: monohydrát laktosy 63,23 mg].

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta  
Bílá, kulatá tableta o průměru 5 mm.  
[Bílá, kulatá tableta o průměru 6 mm, s vyraženým  na jedné straně].

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Prestalia je indikován k léčbě esenciální hypertenze u dospělých.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Perorální podání.

Přípravek Prestalia 3,5 mg/2,5 mg je určen jako léčba první linie u pacientů s arteriální hypertenzí. Doporučená úvodní dávka přípravku Prestalia je 3,5 mg/2,5 mg jednou denně.

Nejméně po čtyřech týdnech léčby může být dávka zvýšena na 7 mg/5 mg jednou denně u pacientů, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován přípravkem Prestalia 3,5 mg/2,5 mg.

##### ***Zvláštní populace***

*Pacienti s poruchou funkce ledvin (viz body 4.3, 4.4 a 5.2)*

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) je léčba přípravkem Prestalia kontraindikována (viz bod 4.3).

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 - 60 ml/min) je doporučená úvodní dávka přípravku Prestalia 3,5 mg/2,5 mg ob den. U pacientů, u nichž není krevní tlak adekvátně kontrolován, je možno dávku přípravku Prestalia 3,5 mg/2,5 mg užívat jednou denně. V případě potřeby je možno zvýšit dávku u nedostatečně kontrolovaných pacientů.

Běžné lékařské sledování má zahrnovat monitorování hladiny kreatininu a draslíku (viz body 4.4 a 5.2).

*Pacienti s poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2)*

Při preskripci přípravku Prestalia pacientům s těžkou poruchou funkce jater je zapotřebí opatrnost.

*Starší pacienti (viz body 4.4 a 5.2)*

Účinnost a bezpečnost přípravku Prestalia byla prokázána u starších pacientů.

Opatrnosti je třeba při zahájení léčby s ohledem na renální funkce.

Po zahájení léčby je třeba sledovat funkci ledvin před zvýšením dávky, zejména u pacientů starších 75 let.

Běžné lékařské sledování má zahrnovat monitorování hladiny kreatininu a draslíku.

*Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Prestalia u dětí ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

*Způsob podání*

Tableta přípravku Prestalia se podává jednou denně, nejlépe ráno a před jídlem.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky, na inhibitory ACE, deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- Závažná porucha funkce ledvin (viz body 4.2 a 4.4),
- Anamnéza angioneurotického edému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE,
- Dědičný nebo idiopatický angioneurotický edém,
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Závažná hypotenze,
- Šok včetně kardiogenního šoku,
- Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty),
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu,
- Současné užívání přípravku Prestalia s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GRF < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (viz body 4.5 a 5.1),
- Mimosměrná léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod 4.5),
- Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod 4.4).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

*Zvláštní upozornění*

*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 takovém případě musí být přípravek Prestalia okamžitě vysazen a mělo by být zahájeno vhodné monitorování, které by mělo pokračovat do úplného vymizení symptomů před propuštěním pacienta. Pokud byl otok omezen na obličej a rty, tento stav obvykle ustupuje bez léčby, ačkoli antihistaminika se projevila jako přínosná na zmírnění symptomů.

Angioedém spojený s otokem hrtanu může být fatální. 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 opatření k zachování průchodnosti dýchacích cest. Pacient by měl zůstat pod pečlivým dohledem až do úplného a trvalého vymizení symptomů.

Pacienti s anamnézou angioedému bez souvislosti s léčbou inhibitory ACE mohou mít při podávání přípravku Prestalia zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.3).

U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně hlášen intestinální angioedém. Tito pacienti vykazovali bolest břicha (s nauzeou nebo zvracením nebo bez nich); v některých případech nedošlo k předchozímu angioedému obličeje a hladiny C-1 esteráz byly normální. Angioedém byl prokázán diagnostickými postupy

včetně CT, ultrazvuku břicha nebo při chirurgickém zákroku a symptomy ustoupily po vysazení inhibitory ACE. Intestinální angioedém by měl být zahrnut do diferenciální diagnostiky u pacientů užívajících inhibitory ACE a vykazujících bolest břicha (viz bod 4.8).

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

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

*Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:*

U pacientů užívajících inhibitory ACE během desenzibilizační léčby (např. jedem blanokřídých) se projevily anafylaktoidní 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. Přípravek Prestalia by měl být používán s extrémní opatrností u pacientů se systémovým onemocněním pojiva (collagen vascular disease), u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu allopurinolem nebo prokainamidem nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při existující poruše funkce ledvin. U některých pacientů se rozvinuly závažné infekce, které v několika málo případech neodpovídaly na intenzivní antibiotickou léčbu. Pokud je u těchto pacientů použit přípravek Prestalia, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti by měli být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečku).

*Duální blokáda systému renin-angiotensin-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 aldosteronismus:*

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

*Těhotenství:*

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

*Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin:*

U závažné poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) je léčba přípravkem Prestalia kontraindikována (viz bod 4.3).

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 - 60 ml/min) je doporučena úvodní dávka přípravku Prestalia 3,5 mg/2,5 mg ob den (viz bod 4.2). Běžné lékařské sledování má zahrnovat monitorování hladiny kreatininu a draslíku (viz body 4.2 a 5.2).

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

riziko závažné hypotenze a renální insuficience zvýšené. U některých hypertoniků bez zjevného preexistujícího renovaskulárního onemocnění byly pozorovány vzestupy sérových koncentrací urey a kreatininu, obvykle mírného stupně a přechodné, zejména pokud užívali perindopril současně s některým diuretikem. S větší pravděpodobností k tomu dochází u pacientů s již existující poruchou funkce ledvin.

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

#### *Transplantace ledvin:*

Vzhledem k tomu, že nejsou zkušenosti s podáváním přípravku Prestalia u pacientů po nedávné transplantaci ledvin, léčba přípravkem Prestalia se nedoporučuje.

#### *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.

#### *Použití u pacientů s poruchou funkce jater:*

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

Poločas amlodipinu je u pacientů se zhoršenou funkcí jater prodloužen a hodnoty AUC jsou vyšší.

#### *Použití u starších pacientů:*

Zahájení léčby a zvýšení dávky u starších pacientů by mělo být provedeno s opatrností v závislosti na renálních funkcích.

Před zvýšením dávky je třeba vyšetřit renální funkci. Běžné lékařské sledování má proto zahrnovat monitorování hladiny kreatininu a draslíku (viz body 4.2 a 5.2).

#### Opatření pro použití

##### *Hypertenzní krize:*

Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzivní krize nebyla stanovena.

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

Pacienti se srdečním selháním by měli být léčeni s opatrností.

Přípravek Prestalia by měl být používán s opatrností u pacientů s městnavým srdečním selháním, neboť amlodipin může zvýšit riziko budoucí kardiovaskulární příhody a mortality.

##### *Hypotenze:*

Inhibitory ACE mohou způsobit pokles krevního tlaku. U nekomplikovaných hypertenzních pacientů byla symptomatická hypotenze pozorována vzácně a její výskyt je pravděpodobněji u pacientů s poklesem objemu tělních tekutin, např. vlivem diuretické terapie, dietním omezením soli, dialýzou, průjmem nebo zvracením, nebo u pacientů, kteří trpí závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz body 4.5 a 4.8). U pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze je třeba během léčby přípravkem Prestalia pečlivě sledovat krevní tlak, renální funkci a draslík v krevním séru.

Podobné úvahy platí pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami, u kterých by mohl nadměrný pokles krevního tlaku způsobit infarkt myokardu nebo cerebrovaskulární příhodu.

Pokud 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 stoupne po zvýšení objemu.

##### *Stenóza aortální a mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie:*

ACE inhibitory se mají podávat s opatrností u pacientů se stenózou mitrální chlopně a obstrukcí v oblasti výtokového traktu levé komory, jako je tomu v případech aortální stenózy nebo hypertrofické kardiomyopatie.

#### *Rasa:*

Inhibitory ACE vyvolávají častěji angioedém u černošských pacientů ve srovnání s bělochy. Inhibitory ACE mohou být méně účinné 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 přípravku Prestalia byl zaznamenán kašel. Tento kašel je typický tím, že je neproduktivní, vytrvalý a že ustupuje po ukončení léčby. Kašel vyvolaný inhibitory ACE by měl být považován za součást diferenciální diagnostiky kašle.

#### *Operace/anestezie:*

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

#### *Hyperkalemie:*

U některých pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu byly pozorovány vzestupy sérových koncentrací draslíku. Rizikovými faktory pro rozvoj hyperkalemie jsou renální insuficience, zhoršené renální funkce, věk (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené patologické stavy (zejména dehydratace), akutní srdeční nedostatečnost, metabolická acidóza a současné užívání diuretik šetřících draslík (např. spironolaktone, eplerenone, triamterene nebo amiloridu, samotný nebo v kombinaci), draslíkových doplňků nebo náhrad soli s obsahem draslíku; nebo užívání jiných léčivých přípravků, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku (např. heparin, jiné inhibitory ACE, antagonisté angiotenzinu II, kyselina acetylsalicylová  $\geq 3$  g/den, inhibitory COX-2 a neselektivní NSAID, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimetoprim). Užívání draslíkových doplňků, diuretik šetřících draslík nebo náhrad solí s obsahem draslíku, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k významnému vzestupu draslíku v krevním séru. Hyperkalemie může způsobit závažné a někdy fatální arytmie. Pokud se podávání přípravku Prestalia za kteréhokoli z výše zmíněných situací považuje za nutné, měl by být podáván s opatrností a za pravidelného monitorování sérových koncentrací draslíku (viz bod 4.5).

#### *Diabetici:*

U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulínem je třeba pečlivě kontrolovat glykemii v prvním měsíci léčby přípravkem Prestalia (viz bod 4.5).

#### *Léky šetřící draslík, doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík:*

Kombinace přípravku Prestalia s léky šetřícími draslík, doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík se nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### *Pomocné látky:*

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

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

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného 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, draslíkové soli, diuretika šetřící draslík, inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimetoprim a fixní kombinace se sulfamethoxazolem (kotrimoxazol). Kombinace přípravku Prestalia s těmito léky zvyšuje riziko hyperkalemie.

### **Souběžné užívání je kontraindikováno (viz bod 4.3):**

#### **Aliskiren:**

U diabetiků nebo pacientů s poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršení renální funkce a 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 nízkodenzitními lipoproteiny (LDL) pomocí natrium-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.

### **Souběžné užívání se nedoporučuje (viz bod 4.4):**

#### **Estramustin:**

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

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

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

#### **Diuretika šetřící draslík (např. triamteren, amilorid), draslík (soli):**

Hyperkalemie (i fatální), zejména při současné poruše funkce ledvin (aditivní hyperkalemické účinky). Inhibitory ACE nesmí být podávány současně s látkami vyvolávajícími hyperkalemii, takové použití je možné pouze při hypokalemii.

Kombinace přípravku Prestalia s výše uvedenými léky se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je současné užívání indikováno, je zapotřebí opatrnost a pravidelné monitorování sérových koncentrací draslíku. Použití spironolaktonu u srdečního selhání viz níže.

#### **Lithium:**

Při současném užívání lithia s inhibitory ACE byly hlášeny reverzibilní vzestupy koncentrací lithia v krevním séru a toxicity. Kombinace přípravku Prestalia s lithiem se nedoporučuje, pokud je však tato kombinace nezbytná, doporučuje se pravidelné monitorování sérových koncentrací lithia (viz bod 4.4).

#### **Dandrolen (infuze):**

U zvířat byla ve spojitosti s hyperkalemií po podání verapamilu a intravenózního dandrolenu pozorována letální fibrilace komor a kardiovaskulární selhání. Vzhledem k riziku hyperkalemie se nedoporučuje souběžné podávání přípravku Prestalia obsahujícího amlodipin, což je blokátor kalciových kanálů, u pacientů náchylných k maligní hypertermii a k léčbě maligní hypertermie.

### **Současné užívání, které vyžaduje zvláštní opatrnost:**

#### **Antidiabetika (inzulín, perorální antidiabetika):**

Epidemiologické studie ukázaly, že souběžné podávání inhibitorů ACE a antidiabetik (insulin, perorální antidiabetika) může zvyšovat hypoglykemický účinek s rizikem hypoglykemie. Tento účinek se objevuje s vyšší pravděpodobností během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin.

#### **Baklofen:**

Zvýšení antihypertenzního účinku. Je třeba sledovat krevní tlak a v případě nutnosti přizpůsobit dávku antihypertenzního léčivého přípravku.

#### **Draslík nešetřící diuretika:**

Pacienti, kteří užívají diuretika, zejména ti, u kterých je snížený objem tekutin a/nebo množství soli, mohou po zahájení terapie inhibitory ACE zaznamenat nadměrné snížení krevního tlaku. Možnost hypotenzních účinků lze omezit přerušáním podávání diuretika, zvýšením objemu tekutin nebo dodávkou soli před zahájením léčby přípravkem Prestalia.

U arteriální hypertenze, kdy předchází diuretická léčba mohla vyvolat depleci solí/tekutin, je nutno diuretikum vysadit před zahájením léčby přípravkem Prestalia, a následně může být znovu zahájeno podávání draslík nešetřícího diuretika.

Během prvních týdnů léčby přípravkem Prestalia je nutno monitorovat renální funkci (hladinu kreatininu).

#### Draslík šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton):

U eplerenonu nebo spironolaktonu v dávkách 12,5 mg až 50 mg denně a nízkých dávkách inhibitorů ACE: Při léčbě srdečního selhání třídy II-IV (NYHA) s ejekční frakcí < 40 % a předchozí léčbě inhibitory ACE a kličkovými diuretiky existuje riziko hyperkalemie, potenciálně letální, zejména pokud nejsou dodržována preskripční doporučení pro tuto kombinaci.

Před zahájením kombinované léčby je třeba ověřit nepřítomnost hyperkalemie a poruchy funkce ledvin.

Doporučuje se pečlivé monitorování kalemie a kreatinemie, a to jednou týdně během prvního měsíce léčby, a dále jednou měsíčně.

#### Nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně kyseliny acetylsalicylové $\geq 3$ g/d:

Pokud jsou ACE inhibitory podávány současně s nesteroidními antiflogistiky (tj. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, inhibitory COX-2 a neselektivní NSAID) může se projevit zvýšení antihypertenzního účinku. Současné podávání přípravku Prestalia a nesteroidních antiflogistik může způsobovat zvýšené riziko zhoršení renální funkce včetně možného akutního renálního selhání a zvýšení hladiny draslíku v krevním séru, zejména u pacientů, u kterých již byla renální funkce zhoršená. Tato kombinace by se měla podávat s opatrností, zejména u starších osob. Pacienti by měli být adekvátně hydratováni a je třeba pravidelně monitorovat renální funkce při zahajování souběžné léčby, a dále v pravidelných intervalech.

#### 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:

Při současném užívání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) mohou významně zvýšit expozici amlodipinu. Klinické projevy těchto FK změn mohou být výraznější u starších lidí. Proto může být zapotřebí klinické monitorování a úprava dávky přípravku Prestalia.

U pacientů užívajících klarithromycin s amlodipinem je zvýšené riziko hypotenze. Doporučuje se pečlivé sledování pacientů užívajících amlodipin současně s klarithromycinem.

#### **Současné užívání, které vyžaduje určitou opatrnost:**

##### Antihypertenziva (např. beta-blokátory) a vasodilatancia:

Souběžné užívání těchto látek může zvýšit hypotenzní účinky přípravku Prestalia. Souběžné užívání s nitroglycerinem, dalšími nitráty a dalšími vasodilatancii může ještě více snížit krevní tlak, proto je zapotřebí opatrnost.

##### Gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin):

Zvýšené riziko angioedému z důvodu snížení aktivity dipeptidyl peptidázy IV (DPP-IV) gliptinem, u pacientů souběžně léčených inhibitory ACE.

##### Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika:

Souběžné užívání některých anestetik, tricyklických antidepresiv a antipsychotik s přípravkem Prestalia může vést k dalšímu snížení krevního tlaku.

##### Sympatomimetika:

Sympatomimetika mohou snižovat antihypertenzní účinek přípravku Prestalia.

Kortikosteroidy, tetrakosaktid:

Snížení antihypertenzního účinku (retence soli a vody vlivem kortikosteroidů).

Alfa-blokátory (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin):

Zvýšený antihypertenzní účinek a zvýšené riziko ortostatické hypotenze.

Amifostin:

Může potencovat antihypertenzní účinek amlodipinu.

Zlato:

U pacientů léčených injekčními přípravky zlata (natrium-aurothiomalát) současně s terapií inhibitory ACE včetně perindoprilu byly vzácně hlášeny nitritoidní reakce (symptomy zahrnující zrudnutí tváře, nauzeu, zvracení a hypotenzi).

Grapefruit:

Podávání přípravku Prestalia s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou se nedoporučuje, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, která má za následek zvýšení poklesu krevního tlaku.

Takrolimus:

Při současném užívání takrolimu s amlodipinem je 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 populací, s výjimkou pacientů po transplantaci ledvin, u kterých byla zaznamenána variabilní zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (v průměru 0 % až 40 %). Je třeba uvážit sledování hladin cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin léčených amlodipinem a podle potřeby snížit dávku cyklosporinu.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

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

Přípravek Prestalia se nedoporučuje během kojení. Při rozhodování, zda pokračovat v kojení nebo pokračovat v léčbě přípravkem Prestalia, je třeba vzít v úvahu důležitost této terapie pro matku.

#### **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 inhibitorem ACE pro pacientku nezbytná, měly by být pacientky plánující těhotenství převedeny na jinou



antihypertenzní léčbu s prokázaným bezpečnostním profilem pro užívání v těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání inhibitorů ACE a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou. Je známo, že expozice inhibitorům ACE během druhého a třetího trimestru těhotenství vede k fetotoxicitě (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitě (renální selhání, hypotenzi, hyperkalemii) (viz bod 5.3). Pokud došlo k expozici inhibitorům ACE od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření renálních funkcí a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství inhibitory ACE, by měly 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 reprodukční toxicita pozorována ve vysokých dávkách (viz bod 5.3). Použití v těhotenství se doporučuje, pouze pokud neexistuje bezpečnější alternativa a nemoc sama o sobě přináší vyšší riziko pro matku i plod.

### **Kojení**

#### Související s perindoprilem:

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

#### 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. Při rozhodování, zda pokračovat / přerušit kojení nebo pokračovat / přerušit léčbu amlodipinem, je třeba vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby amlodipinem pro matku.

### **Fertilita**

#### Související s perindoprilem:

Vliv na reprodukční schopnost nebo fertilitu nebyl zjištěn.

#### Související s amlodipinem:

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

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

Studie hodnotící účinky přípravku Prestalia na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Perindopril a amlodipin může mít mírný nebo střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud pacienti trpí závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nauzeou, může být narušena jejich schopnost reagovat. Nutná je opatrnost při užívání přípravku Prestalia, zejména na začátku léčby.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu:

Bezpečnostní profil přípravku Prestalia byl hodnocen v 6měsíční kontrolované studii na 1771 pacientech, z nichž 887 dostávalo přípravek Prestalia, 6týdenní kontrolované studii na 837 pacientech, z nichž 279

dostávalo přípravek Prestalia, a 8 týdenní placebem kontrolované studii na 1581 pacientech, z nichž 249 dostávalo přípravek Prestalia.

V těchto klinických studiích nebyly pozorovány nové signifikantní nežádoucí účinky související s touto kombinací v porovnání se známými účinky jednotlivých složek.

Následující nežádoucí účinky byly nejčastěji hlášeny v klinických studiích: závrať, kašel a edém.

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky již dříve zaznamenané v klinických studiích a/nebo po uvedení na trh u některé ze složek přípravku Prestalia (perindopril a amlodipin), jelikož se mohou vyskytnout i při užívání fixní kombinace dávek.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce:

Během léčby přípravkem Prestalia, perindoprilem nebo amlodipinem podávanými samostatně, byly pozorovány následující nežádoucí účinky uváděné podle MedDRA a následujících kategorií četnosti: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

MedDRA Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence		
		Prestalia (perindopril/ amlodipin)	Amlodipin	Perindopril
<b>Infekce a infestace</b>	Rhinitida	-	Méně časté	Velmi vzácné
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Eosinofilie	-	-	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 specifických enzymů u pacientů s vrozenou nedostatečností G-6PDH (viz bod 4.4)	-	-	Velmi vzácné
<b>Poruchy imunitního systému</b>	Hypersenzitivita	-	Velmi vzácné	Méně časté
<b>Endokrinní poruchy</b>	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	-	-	Není známo
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Hyperkalemie (viz bod 4.4)	Méně časté	-	Méně časté*
	Hyperglykemie	Méně časté	Velmi vzácné	-
	Hyponatremie	-	-	Méně časté*
	Hypoglykemie (viz body 4.4 a 4.5)	-	-	Méně časté*
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Změny nálady (včetně úzkosti)	-	Méně časté	Méně časté
	Insomnie	-	Méně časté	-
	Deprese	-	Méně časté	-
	Poruchy spánku	-	-	Méně časté

MedDRA Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence		
		Prestalia (perindopril/ amlodipin)	Amlodipin	Perindopril
	Stav zmatenosti	-	Vzácné	Velmi vzácné
<b>Poruchy nervového systému</b>	Závrať (zejména na začátku léčby)	Časté	Časté	Časté
	Bolest hlavy (zejména na začátku léčby)	-	Časté	Časté
	Somnolence (zejména na začátku léčby)	-	Časté	Méně časté*
	Dysgeuzie	-	Méně časté	Časté
	Parestezie		Méně časté	Časté
	Synkopa	-	Méně časté	Méně časté*
	Hypestezie	-	Méně časté	-
	Třes	-	Méně časté	-
	Hypertonie	-	Velmi vzácné	-
	Periferní neuropatie	-	Velmi vzácné	-
	Cévní mozková příhoda, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	-	-	Velmi vzácné
	Extrapyramidové poruchy (extrapyramidový syndrom)	-	Není známo	-
<b>Poruchy oka</b>	Zrakové poruchy	-	Časté	Časté
	Diplopie	-	Časté	-
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	Tinitus	-	Méně časté	Časté
	Vertigo	-	-	Časté
<b>Srdeční poruchy</b>	Palpitace	-	Časté	Méně časté*
	Tachykardie	-	-	Méně časté*
	Angina pectoris	-	-	Velmi vzácné
	Infarkt myokardu, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní)	-	Méně časté	Velmi vzácné
<b>Cévní poruchy</b>	Zčervenání	-	Časté	-
	Hypotenze (a účinky související s hypotenzí)	-	Méně časté	Časté
	Vaskulitida	-	Velmi vzácné	Méně časté*
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Kašel	Časté	Méně časté	Časté
	Dušnost	-	Časté	Časté
	Bronchospasmus	-	-	Méně časté

MedDRA Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence		
		Prestalia (perindopril/ amlodipin)	Amlodipin	Perindopril
	Eosinofilní pneumonie	-	-	Velmi vzácné
Gastro- intestinální poruchy	Bolest břicha	-	Časté	Časté
	Nauzea	-	Časté	Časté
	Zvracení	-	Méně časté	Časté
	Dyspepsie	-	Časté	Časté
	Průjem	-	Časté	Časté
	Zácpa	-	Časté	Časté
	Změny ve vyprazdňování stolice	-	Časté	-
	Sucho v ústech	-	Méně časté	Méně časté
	Gingivální hyperplazie	-	Velmi vzácné	-
	Pankreatitida	-	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Gastritida	-	Velmi vzácné	-
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida, žloutenka	-	Velmi vzácné	-
	Hepatitida cytolytická nebo cholestatická (viz bod 4.4)	-	-	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka, exantém	-	Méně časté	Časté
	Pruritus	-	Méně časté	Časté
	Hyperhidróza	-	Méně časté	Méně časté
	Alopecie	-	Méně časté	-
	Purpura	-	Méně časté	-
	Změna barvy kůže	-	Méně časté	-
	Pemfigoid	-	-	Méně časté*
	Angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné	Méně časté
	Kopřivka	-	Méně časté	Méně časté
	Fotosenzitivní reakce	-	Velmi vzácné	Méně časté*
	Erythema multiforme	Méně časté	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Quinckeho edém	-	Velmi vzácné	-
	Stevens-Johnsonův syndrom	-	Velmi vzácné	-
	Exfoliativní dermatitida	-	Velmi vzácné	-

MedDRA Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence		
		Prestalia (perindopril/ amlodipin)	Amlodipin	Perindopril
	Toxická epidermální nekrolýza	-	Není známo	-
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Bolest zad	-	Méně časté	-
	Otok kloubů (otok kotníků)		Časté	-
	Svalové křeče	-	Časté	Časté
	Artralgie, myalgie	-	Méně časté	Méně časté*
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	Porucha močení, noční močení, zvýšená četnost močení	-	Méně časté	-
	Renální selhání	-	-	Méně časté
	Akutní renální selhání	-	-	Velmi vzácné
<b>Poruchy reprodukčních o systému a prsou</b>	Erektální dysfunkce	-	Méně časté	Méně časté
	Gynekomastie	-	Méně časté	-
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Periferní edém	Časté	-	Méně časté*
	Edém	-	Velmi časté	-
	Únava	Méně časté	Časté	-
	Astenie	-	Časté	Časté
	Bolest na hrudi	-	Méně časté	Méně časté*
	Malátnost	-	Méně časté	Méně časté*
	Bolest	-	Méně časté	-
<b>Vyšetření</b>	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
	Vzestup jaterních enzymů	-	Velmi vzácné	Vzácné
	Snížení hemoglobinu a hematokritu	-	-	Velmi vzácné
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	Pád	-	-	Méně časté*

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

Dodatečné informace vztahující se ke kombinaci perindopril/amlodipin:

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie v trvání 8 týdnů prokázala, že periferní edém, známý nežádoucí účinek amlodipinu, byl pozorován s nižší incidencí u pacientů užívajících kombinaci

perindopril 3,5 mg/amlodipin 2,5 mg než u pacientů užívajících 5 mg samotného amlodipinu (1,6% kombinace vs. 4,9% amlodipin).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

## **4.9 Předávkování**

Informace o předávkování přípravkem Prestalia nejsou k dispozici.

Zkušenosti s úmyslným předávkováním amlodipinu u člověka jsou omezené.

Symptomy: dostupné údaje ukazují, že výrazné předávkování může způsobit rozsáhlou periferní vasodilataci a pravděpodobně reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně déle trvající systémová hypotenze vedoucí až k šoku s fatálním koncem.

Léčba: klinicky významná hypotenze v důsledku předávkování amlodipinem vyžaduje aktivní podporu kardiovaskulárních funkcí včetně častého sledování srdeční a respirační funkce, elevace končetin a zvýšené pozornosti cirkulujícímu objemu tekutin a objemu vyloučené moči.

Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku mohou být užitečné vazokonstrikční látky, pokud není jejich aplikace kontraindikována. K potlačení účinku blokátorů kalciových kanálů může být užitečné podat intravenózně kalcium-glukonát.

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

Informace o předávkování perindoprilem u člověka jsou omezené. Symptomy související s předávkováním inhibitory ACE mohou zahrnovat hypotenzi, cirkulační šok, elektrolytové poruchy, renální selhání, hyperventilaci, tachykardii, palpitace, bradykardii, závratě, úzkost a kašel.

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, ACE inhibitory a blokátory kalciových kanálů, ATC kód: C09BB04.

#### Mechanismus účinku:

Prestalia je kombinovaný přípravek obsahující dvě antihypertenzní látky s doplňkovým účinkem ke kontrole krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí: amlodipin je blokátor kalciových kanálů a perindopril je inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu.

Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek.

#### Farmakodynamické účinky:

##### Perindopril

Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (inhibitor ACE), který konvertuje angiotenzin I na angiotenzin II. Tento konvertující enzym neboli kinasa je exopeptidasa, která umožňuje přeměnu angiotenzinu I na vazokonstrikční angiotenzin II a způsobuje degradaci vasodilatační látky bradykininu na neaktivní heptapeptid. Inhibice ACE vede ke snížení angiotenzinu II v krevní plazmě, což způsobuje zvýšení plazmatické reninové aktivity (inhibicí negativní zpětné vazby při uvolňování reninu) a snížení sekrece aldosteronu. Jelikož ACE inaktivuje bradykinin, vede inhibice ACE též ke zvýšené aktivitě cirkulujícího a lokálního systému kalikrein-kinin (tím též k aktivaci prostaglandinového systému). Je možné, že tento mechanismus přispívá k účinku snížení krevního tlaku inhibitory ACE a je částečně odpovědný za jejich určité nežádoucí účinky (například kašel). Perindopril působí prostřednictvím svého aktivního metabolitu perindoprilátu. Ostatní metabolity nevykazují žádnou inhibici aktivity ACE in vitro.

##### Amlodipin

Amlodipin je inhibitorem transportu vápenatých iontů ze skupiny dihydropyridinů (blokátor pomalých kanálů nebo antagonistu vápníkových 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 amlodipin snižuje celkovou ischemickou zátěž následujícími dvěma mechanismy:

- Amlodipin dilataje 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 se záchvaty Prinzmetalovy anginy pectoris.

#### Klinická účinnost a bezpečnost:

##### Perindopril/amlodipin:

V 8týdenní multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované faktoriálové studii s paralelními skupinami u 1581 randomizovaných pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí vedla kombinace perindopril 3,5 mg/amlodipin 2,5 mg ke statisticky a klinicky signifikantně vyššímu poklesu systolického/diastolického průměrného krevního tlaku (STK/DTK) o 22,0/13,6 mmHg v porovnání s placebem (14,2/9,3 mmHg), perindopilem 3,5 mg (16,3/9,7 mmHg) a amlodipinem 2,5 mg (16,0/10,3 mmHg) ( $p < 0,001$  pro všechna porovnání).

V 6měsíční, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, kontrolované studii dostávalo 1774 pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí buď perindopril 3,5 mg/amlodipin 2,5 mg, v případě potřeby zvýšené na 7 mg/5 mg, 14 mg/10 mg a 14 mg/10 mg v kombinaci s indapamidem 1,5 mg, nebo léčbu valsartan-amlodipin (valsartan v dávce 80 mg, zvýšené na 160 mg, poté valsartan/amlodipin 160 mg/5 mg a 160 mg/10 mg).

Po 3 měsících léčby bylo průměrné snížení STK/DTK klinicky a statisticky vyšší ve skupině s přípravkem Prestalia (25,9/16,9 mmHg) než ve skupině valsartan-amlodipin (23,6/15,5 mmHg) ( $p < 0,001$  pro všechna porovnání).

Krevním tlak byl kontrolován u 56,4 % pacientů užívajících přípravky Prestalia *versus* 49,0 % u valsartanu/amlodipinu ( $p = 0,002$ ), a podíl pacientů odpovídajících na léčbu byl 87,4 % *versus* 81,6 %, v daném pořadí ( $p < 0,001$ ).

Superiorita přípravku Prestalia proti léčbě valsartan-amlodipin na snížení krevního tlaku a procenta kontrolovaných a odpovídajících pacientů byla pozorována od 1 měsíce a udržela se na každé návštěvě až do 6 měsíců.

Tyto výsledky byly potvrzeny 24hodinovým automatickým monitorováním krevního tlaku (ABPM) prováděným na podskupině 1029 pacientů. Ve 3. a 6. měsíci bylo snížení průměrného systolického a diastolického krevního tlaku během 24 hodin vyšší při léčbě přípravkem Prestalia (15,5/9,4 mmHg a 17/10,4 mmHg) než při léčbě kombinací valsartan-amlodipin (12,7/8,0 mmHg a 14,7/9,2 mmHg) ( $p \leq 0,001$ ). V 8měsíční otevřené následné studii u 1554 pacientů odpovídal bezpečnostní profil přípravku Prestalia bezpečnostním profilům samotného perindoprilu a amlodipinu.

V další 9měsíční, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, kontrolované studii dostávalo 3270 pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí buď perindopril 3,5 mg/amlodipin 2,5 mg, v případě potřeby zvýšené na 7 mg/5 mg, 14 mg/5 mg a 14 mg/10 mg nebo kombinaci irbesartan-hydrochlorothiazid (irbesartan 150 mg, poté irbesartan/hydrochlorothiazid 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg). Podíl pacientů s kontrolovaným krevním tlakem se statisticky významně zvyšoval u každé dávky léčby fixní kombinací perindopril/amlodipin v každém sledovaném časovém bodě ( $p < 0,001$  do 3. měsíce a  $p \leq 0,003$  v posledním období do 6. měsíce).

Po 6 měsících léčby bylo průměrné snížení krevního tlaku podobné ve skupině perindopril/amlodipin (22,0/10,1 mmHg) a ve skupině irbesartan-hydrochlorothiazid (22,5/9,6 mmHg) u systolického ( $p = 0,106$ ) a diastolického ( $p = 0,050$ ) krevního tlaku.

Nejčastějšími nežádoucími účinky v klinických studiích byly závrať, kašel a edém (viz bod 4.8).

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích odpovídaly nežádoucím účinkům předpokládaným na základě bezpečnostních profilů jednotlivých složek perindoprilu a amlodipinu.

*Duální blokáda systému renin-angiotenzin-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 diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 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 inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 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.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rychlost a míra absorpce perindoprilu a amlodipinu z přípravku Prestalia se významně neliší od rychlosti a míry absorpce perindoprilu a amlodipinu z tablet obsahujících jednotlivé složky.

### Perindopril:

#### Absorpce:



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

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

#### Distribuce:

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

#### Eliminace:

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

#### Amlodipin:

##### Absorpce, distribuce, vazba na proteiny krevní plazmy:

Po perorálním podání terapeutické dávky je amlodipin dobře absorbován a maximálních plazmatických koncentrací dosahuje za 6 - 12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 64-80 %. 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, přičemž 10 % amlodipinu se vyloučí močí v nezměněné formě a 60 % ve formě metabolitů.

##### Zvláštní populace:

###### *Pediatrická populace (věk do 18 let):*

Pro pediatrickou populaci nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje.

###### *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.

Zahájení léčby a zvýšení dávky u starších lidí by mělo být provedeno s opatrností v závislosti na renálních funkcích.

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších pacientů. Před zvýšením dávky je třeba vyšetřit funkci ledvin. Součástí běžného lékařského sledování má být monitorování hladiny kreatininu a draslíku (viz body 4.2 a 4.4).

###### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 ml/min až 60 ml/min) je úvodní doporučená dávka přípravku Prestalia 3,5 mg/2,5 mg ob den (viz bod 4.2.).

Farmakokinetika amlodipinu není poruchou funkce ledvin významně ovlivněna. Amlodipin není dialyzovatelný.

Eliminace perindoprilátu je snížena u pacientů se srdečním nebo renálním selháním. Proto má být součástí běžného lékařského sledování monitorování hladiny kreatininu a draslíku (viz body 4.2 a 4.4).

###### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater je zapotřebí opatrnost (viz body 4.2 a 4.4).

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

Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min. U pacientů s cirhózou je kinetika perindoprilu změněna: hepatální clearance původní molekuly je o polovinu snížena. Množství vytvořeného perindoprilátu však není sníženo, proto není nutná úprava dávkování (viz body 4.2 a 4.4).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

#### Perindopril/amlodipin:

Předklinické studie bezpečnosti prokázaly, že kombinace perindoprilu a amlodipinu byla u potkanů dobře tolerována. Zjištění z 13týdenní studie perorální toxicity u potkanů odpovídala zjištěním při samostatném podávání jednotlivých látek, tj. perindoprilu a amlodipinu. Nebyly zjištěny nové toxické účinky nebo zvýšená závažnost toxických účinků v souvislosti s některou z látek.

#### 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, králíciích 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.

V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyla pozorována kancerogenita. Fertilita nebyla narušena u samců ani samic potkanů.

#### Amlodipin:

Reprodukční toxikologie:

Reprodukční studie u potkanů a myší prokázaly opoždění data porodu, prodloužení porodu a snížené přežívání mláďat při dávce asi 50x vyšší, než je maximální doporučená dávka u člověka vztažená na mg/kg.

Porucha fertility:

Nedošlo k ovlivnění fertility u potkanů léčených amlodipinem (samci 64 dnů a samice 14 dnů před pářením) v dávkách až 10 mg/kg/den (8násobek\* maximální doporučené dávky u člověka 10 mg vztažené na mg/m<sup>2</sup>).

V jiné studii na potkanech, kde byli samci potkanů léčení amlodipin-besilátem po dobu 30 dnů v dávce srovnatelné s dávkou u člověka ve vztahu na mg/kg, bylo zjištěno snížení plazmatické hladiny folikuly-stimulujícího hormonu a testosteronu, snížení hustoty spermatu a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

Kancerogenita, mutagenita:

Potkani a myši léčené amlodipinem ve stravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby poskytly denní hladiny 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den neměli projevy karcinogenity. Nejvyšší dávka (u myší podobná a u potkanů dvojnásobná\* proti doporučené maximální klinické dávce 10 mg vztažené na mg/m<sup>2</sup>) se blížila maximální tolerované dávce u myší, ale ne u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné účinky na geny nebo hladiny chromozomů související s léčbou.

\*na základě tělesné 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.

Obal na tablety o obsahu 10 tablet: Doba použitelnosti po prvním otevření je 10 dní.

Obal na tablety o obsahu 28 nebo 30 tablet: Doba použitelnosti po prvním otevření je 30 dní.

Obal na tablety o obsahu 50 tablet: Doba použitelnosti po prvním otevření je 50 dní.

Obal na tablety o obsahu 100 tablet: Doba použitelnosti po prvním otevření je 90 dní.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

10, 28, 30, 50 nebo 100 tablet v polypropylenovém obalu na tablety s LDPE uzávěrem obsahujícím vysoušedlo (silikagel) a s LDPE reduktorem.

Krabička obsahující 1 obal na tablety s 10 tabletami.

Krabička obsahující 1 obal na tablety s 28 tabletami.

Krabička obsahující 3 obaly na tablety s 28 tabletami.

Krabička obsahující 1 obal na tablety s 30 tabletami.

Krabička obsahující 2 obaly na tablety s 30 tabletami.

Krabička obsahující 3 obaly na tablety s 30 tabletami.

Krabička obsahující 2 obaly na tablety s 50 tabletami.

Krabička obsahující 1 obal na tablety se 100 tabletami.

Krabička obsahující 5 obalů na tablety se 100 tabletami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky.

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

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex - Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

Prestalia 3,5 mg/2,5 mg tablety: 58/257/15-C

[Prestalia 7 mg/5 mg tablety: 58/258/15-C]

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

Datum první registrace: 27. 5. 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

28. 9. 2018