

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Prestance 5 mg/5 mg tablete
Prestance 5 mg/10 mg tablete
Prestance 10 mg/5 mg tablete
Prestance 10 mg/10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 3,395 mg perindoprila, kar ustreza 5 mg argininijevega perindoprilata, in 6,935 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 5 mg amlodipina.

Ena tableta vsebuje 3,395 mg perindoprila, kar ustreza 5 mg argininijevega perindoprilata, in 13,870 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 10 mg amlodipina.

Ena tableta vsebuje 6,790 mg perindoprila, kar ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata, in 6,935 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 5 mg amlodipina.

Ena tableta vsebuje 6,790 mg perindoprila, kar ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata, in 13,870 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 10 mg amlodipina.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Bela, paličasta tableta, dolga 8,5 mm in široka 4,5 mm, z vrezano oznako 5/5 na eni strani in  na drugi.

Bela, kvadratna tableta z dolžinami stranic 8 mm ter vrezano oznako 5/10 na eni strani in  na drugi.

Bela, trikotna tableta z dolžinami stranic 9,5 mm, 8,8 mm in 8,8 mm ter vrezano oznako 10/5 na eni strani in  na drugi.

Bela, okrogla tableta s premerom 8,5 mm in z vrezano oznako 10/10 na eni strani in  na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Prestance je indicirano kot nadomestna terapija za zdravljenje esencialne hipertenzije in/ali stabilne koronarne arterijske bolezni pri bolnikih, ki že imajo ustrezno urejen krvni tlak s sočasnim jemanjem perindoprila in amlodipina z isto kombinacijo jakosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Peroralna uporaba.

Ena tableta na dan v enem odmerku, najbolje zjutraj in pred obrokom.

Za začetno zdravljenje fiksna kombinacija odmerkov ni primerna.

Če je potrebna sprememba odmerjanja, lahko odmerek zdravila Prestance spremenimo ali razmislimo o bolniku prilagojeni titraciji posamezne učinkovine te kombinacije.

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara in starejši (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Pri starejših bolnikih in bolnikih z ledvično okvaro je izločanje perindoprilata zmanjšano. Običajno zdravniško spremljanje naj zato zajema pogoste meritve vrednosti kreatinina in kalija.

Zdravilo Prestance lahko jemljejo bolniki, ki imajo očistek kreatinina ≥ 60 ml/min, ni pa primerno za bolnike, ki imajo očistek kreatinina < 60 ml/min. Pri teh bolnikih priporočamo posamezniku prilagojeno titracijo posameznih učinkovin.

Amlodipin v podobnih odmerkih starejši in mlajši bolniki enako dobro prenašajo. Pri starejših je priporočljiva običajna odmerna shema, vendar je pri povečevanju odmerka potrebna previdnost. Spremembe plazemskih koncentracij amlodipina niso v povezavi s stopnjo ledvične okvare. Amlodipina se z dializo ne da odstraniti.

Bolniki z jetrno okvaro (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporočila za prilagoditev odmerjanja niso bila izoblikovana, zato je treba odmerek izbrati previdno in pričeti z odmerki s spodnje meje odmernega območja (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Da najdemo najprimernejši začetni in vzdrževalni odmerek pri bolnikih z jetrno okvaro, je potrebna posamezniku prilagojena titracija odmerka proste učinkovine kombinacije amlodipina in perindopрила. Farmakokinetike amlodipina pri hudi okvari jeter niso preučili. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je potrebno zdravljenje uvesti z najmanjšim odmerkom amlodipina in odmerek titrirati počasi.

Pediatrična populacija

Zdravila se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ker učinkovitost in prenašanje perindopрила in amlodipina v kombinaciji pri njih nista bila dokazana.

4.3 Kontraindikacije

Povezane s perindoprilom:

- preobčutljivost na učinkovino ali kateri koli drug zaviralec ACE;
- angioedem v anamnezi v povezavi z zdravljenjem z zaviralci ACE;
- dedni ali idiopatični angioedem;
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6);
- sočasna uporaba zdravila Prestance in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1);
- sočasna uporaba ob zdravljenju s kombinacijo sakubitril/valsartan, zdravila Prestance se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.4 in 4.5);
- ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabito površino (glejte poglavje 4.5);
- signifikantna obojestranska stenoza ledvične arterije ali stenoza ledvične arterije ene same delujoče ledvice (glejte poglavje 4.4).

Povezane z amlodipinom:

- huda hipotenzija;
- preobčutljivost na učinkovino ali derivate dihidropiridinov;
- šok, vključno s kardiogenim šokom;
- zapora iztoka krvi iz levega prekata (npr. huda aortna stenoza);
- hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

Povezane z zdravilom Prestance:

Vse zgoraj navedene kontraindikacije za posamezno učinkovino se nanašajo tudi na fiksno kombinacijo zdravila Prestance.

- Preobčutljivost na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vsa spodaj navedena opozorila, povezana s posamezno učinkovino kombinacije, se nanašajo tudi na fiksno kombinacijo zdravila Prestance.

Povezana s perindoprilom

Posebna opozorila

Preobčutljivost in angioedem

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.8). Pojavi se lahko kadar koli med zdravljenjem. V teh primerih morate zdravilo Prestance takoj ukiniti in bolnika ustrezno spremljati do popolnega izginotja simptomov. Pri bolnikih, pri katerih je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, so težave večinoma minile brez zdravljenja, čeprav so jim pri lajšanju simptomov pomagali antihistaminiki.

Angioedem lahko ob sočasnem edemu grla povzroči smrten izid. Kadar zajame jezik, glotis ali grlo in grozi zapora dihalnih poti, je potrebno takojšnje urgentno zdravljenje, ki lahko obsega dajanje adrenalina in/ali ohranjanje odprtih dihalnih poti. Bolnik mora ostati pod strogim zdravniškim nadzorom do popolnega in trajnega izginotja simptomov.

Pri bolnikih z angioedemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE, je lahko tveganje za angioedem ob jemanju zaviralca ACE povečano (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so redko opažali angioedem črevesa. Bolniki so tožili o trebušnih bolečinah (z navzeo ali bruhanjem ali brez njiju). Nekateri predhodno niso imeli angioedema obraza in so imeli normalne vrednosti esteraze C1. Angioedem so odkrivali s preiskavami, ki so vključevale računalniško tomografijo trebuha ali ultrazvočni pregled oziroma med kirurškim posegom. Simptomi so izginili po ukinitvi zaviralca ACE. Če bolniki, ki jemljejo zaviralce ACE, tožijo o trebušnih bolečinah, morate pri diferencialni diagnozi upoštevati angioedem črevesa (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba perindoprila s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.3). Kombinacije sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka pri zdravljenju s perindoprilom. Če bolnik prekine zdravljenje s kombinacijo sakubitril/valsartan, se zdravljenja s perindoprilom ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z zaviralci neprilizina (NEP) (npr. racekadotrilom), zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in gliptini (npr. linagliptinom, saksagliptinom, sitagliptinom, vildagliptinom) lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in gliptinov (npr. linagliptina, saksagliptina, sitagliptina, vildagliptina) potrebna previdnost.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL)

Bolniki, ki so jemali zaviralce ACE med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstran sulfatom, so v redkih primerih doživeli smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Tovrstnim reakcijam so se izognili z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE pred vsako aferezo.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo

Bolniki, ki so jemali zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem (na primer s strupom kožekrilcev), so imeli anafilaktoidne reakcije. Pri njih so tovrstne reakcije preprečili z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE, vendar so se pri nehoteni ponovni izpostavljenosti spet pojavile.

Nevtropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, anemija

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih oteževalnih dejavnikov se nevtropenija pojavlja le redko. Izjemno previdni morate biti pri predpisovanju perindopрила bolnikom s kolagensko žilno boleznijo, z imunosupresivnim zdravljenjem, ali če jemljejo alopurinol ali prokainamid, ali imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti ob že obstoječem okvarjenem delovanju ledvic. Pri nekaterih od njih so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če tovrstnim bolnikom predpisujete perindopril, je priporočljivo redno spremljanje števila levkocitov; morate pa jim tudi naročiti, naj poročajo o vsakem znaku okužbe (npr. vneto grlo, povišana telesna temperatura).

Ledvičnožilna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije ene same delujoče ledvice, ki se zdravijo z zaviralci ACE, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo in ledvično insuficienco (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje z diuretiki lahko navedena stanja poslabša. Do izgube ledvičnega delovanja lahko pride že ob majhnih spremembah vrednosti kreatinina v serumu tudi pri bolnikih z le enostransko stenozo ledvične arterije.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Primarni aldosteronizem

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se običajno ne bodo odzvali na antihipertenzivna zdravila, ki delujejo preko zaviranja sistema renin-angiotenzin. Uporaba tega zdravila zato pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Nosečnost

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Previdnostni ukrepi

Hipotenzija

Zaviralci ACE lahko povzročijo padec krvnega tlaka. Simptomatična hipotenzija je redka pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov, verjetneje pa se pojavi pri tistih s hipovolemijo, na primer zaradi zdravljenja z diuretiki, omejitve soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja, ali pri bolnikih s hudo od renina odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Pri bolnikih z visokim tveganjem za simptomatično hipotenzijo je potrebno med zdravljenjem z zdravilom Prestance pozorno spremljati krvni tlak, delovanje ledvic in vrednosti serumskega kalija.

Podobni pomisleki veljajo tudi za bolnike z ishemično boleznijo srca ali možganskožilno boleznijo, pri katerih bi lahko preveliko znižanje krvnega tlaka povzročilo miokardni infarkt ali možganskožilni insult.

Če se pojavi hipotenzija, bolnika pobile in mu, če je potrebno, dajte intravensko infuzijo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Prehoden hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljnje odmerjanje, ki običajno poteka brez težav, potem ko se krvni tlak po povečanju volumna zviša.

Zožitev aorte in mitralne zaklopke ter hipertrofična kardiomiopatija

Kot velja tudi za druge zaviralce ACE, morate biti previdni pri dajanju perindopriila bolnikom z zožitvijo mitralne zaklopke in oviranim iztokom iz levega prekata, na primer z zožitvijo aorte ali hipertrofično kardiomiopatijo.

Ledvična okvara

V primeru ledvične okvare (očistek kreatinina < 60 ml/min) priporočamo posamezniku prilagojeno titracijo posameznih učinkovin (glejte poglavje 4.2).

Rutinsko spremljanje vrednosti kalija in kreatinina je pri bolnikih z ledvično okvaro del običajne medicinske prakse (glejte poglavje 4.8).

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije ene same delujoče ledvice, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so opazili povišane vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki je običajno izginilo po prekinitvi zdravljenja. Ta učinek je zlasti verjeten pri bolnikih z ledvično insuficienco. Če imajo bolniki tudi ledvičnožilno hipertenzijo, obstaja povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez znakov predhodno obstoječe ledvične žilne bolezni so se pojavile povišane vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki so bile običajno blage in prehodne, zlasti kadar so perindopril jemali sočasno z diuretikom. Ta pojav je bolj verjeten pri bolnikih z že obstoječo ledvično okvaro.

Jetrna okvara

V redkih primerih so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se začne s holestatično zlatenico in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo ter (včasih) smrt. Mehanizma tega sindroma ne poznamo. Če se pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE, pojavi zlatenica ali izrazito zvišane vrednosti jetrnih encimov, jim morate zaviralec ACE ukiniti in jih ustrezno zdravniško spremljati (glejte poglavje 4.8).

Etnična skupina

Zaviralci ACE pogosteje povzročajo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih iz drugih etničnih skupin.

Kot velja za preostale zaviralce ACE, lahko perindopril manj učinkovito znižuje krvni tlak pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih etničnih skupin, kar je lahko posledica večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri bolnikih črne rase s hipertenzijo.

Kašelj

Ob jemanju zaviralcev ACE so poročali o kašlju. Zanj je značilno, da je neproduktiven, trdovraten in izgine po prekinitvi zdravljenja. Pri diferencialni diagnozi kašlja upoštevajte tudi kašelj zaradi zaviralcev ACE.

Kirurški posegi in anestezija

Pri bolnikih, ki prestajajo večji kirurški poseg ali so prejeli anestezijo s hipotenzivnimi učinkovinami, lahko zdravilo Prestance zavira tvorjenje angiotenzina II, kar je posledica kompenzacijskega sproščanja renina. Zdravljenje morate prekiniti en dan pred operacijo. Če se pojavi hipotenzija in menite, da jo povzroča opisani mehanizem, jo lahko odpravite s povečevanjem volumna.

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki so bili zdravljeni z zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, so opažali povišane vrednosti kalija v serumu. Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten.

Dejavniki tveganja za nastanek hiperkaliemije vključujejo ledvično insuficienco, poslabšanje delovanja ledvic, starost (> 70 let), sladkorno bolezen, vmesne dogodke, zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, metabolno acidozo, sočasno jemanje diuretikov, ki varčujejo s kalijem (na primer spironolaktona, eplerenona, triamterena ali amilorida), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali sočasno jemanje drugih zdravil, povezanih s povečanjem kalija v serumu (na primer heparina, kotrimoksazola, imenovanega tudi trimetoprim/sulfametoksazol) in zlasti antagonistov aldosterona ali antagonistov receptorjev angiotenzina. Jemanje dodatkov kalija, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic privede do signifikantnega povišanja vrednosti kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije, včasih s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki prejema zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagoniste receptorjev angiotenzina uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic. Če menite, da je tovrstno sočasno jemanje perindopрила in katere koli izmed zgoraj navedenih učinkovin ustrezno, jih morate uporabljati previdno in pogosto meriti vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki jemljejo peroralne antidiabetike ali inzulin, morate v prvem mesecu zdravljenja z zaviralci ACE pazljivo spremljati urejenost glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5).

Povezani z amlodipinom

Previdnostni ukrepi

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili dokazani.

Srčno popuščanje

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno.

V dolgotrajni, s placebo nadzorovani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po NYHA) so poročali o večji pogostnosti pojavljanja pljučnega edema v skupini, ki je prejela amlodipin, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (glejte poglavje 5.1). Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je potrebno pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za kasnejše srčno-žilne dogodke ter umrljivost.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje: priporočila za prilagoditev odmerjanja niso bila izoblikovana. Zdravljenje z amlodipinom je zato potrebno začeti z odmerki s spodnje meje odmernega območja ter ga uporabljati previdno, tako ob začetku zdravljenja kot ob povečevanju odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter bosta morda potrebna počasna titracija odmerka in pozorno spremljanje.

Starejši

Pri starejših je pri povečevanju odmerka potrebna pazljivost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Ledvična okvara

Amlodipin se lahko pri bolnikih z ledvično okvaro uporablja v običajnih odmerkih. Spremembe plazemskih koncentracij amlodipina niso v povezavi s stopnjo ledvične okvare. Amlodipina se z dializo ne da odstraniti.

Povezani z zdravilom Prestance

Vsa zgoraj navedena opozorila za posamezno učinkovino se nanašajo tudi na fiksno kombinacijo zdravila Prestance.

Previdnostni ukrepi

Pomožne snovi

Zaradi prisotnosti laktoze bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali odsotnostjo encima laktaze, ne smejo jemati tega zdravila.

Interakcije

Sočasna uporaba zdravila Prestance z litijem, zdravili, ki varčujejo s kalijem, kalijevimi dopolnili ali dantrolenom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Povezane s perindoprilom

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Kombinacije sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka pri zdravljenju s perindoprilom. Zdravljenja s perindoprilom se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in gliptini (npr. linagliptinom, saksagliptinom, sitagliptinom, vildagliptinom) lahko privede do povečane tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki povzročajo hiperkaliemijo

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Prestance, lahko pojavi hiperkaliemija. Nekatera zdravila ali terapevtski razredi zdravil lahko povečajo pojavnost hiperkaliemije: aliskiren, kalijeve soli, diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidni antirevmatiki (NSAID), heparini, imunosupresivna zdravila, kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki zadržuje kalij, podobno kot amilorid. Kombinacija teh zdravil poveča tveganje za hiperkaliemijo. Zato kombinacija zdravila Prestance z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

Sočasna uporaba, ki je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3)

Aliskiren

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro se poveča tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter povečano srčno-žilno obolevnost in umrljivost.

Ekstrakorporealna zdravljenja

Ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabitimi površinami, npr. dializa ali hemofiltracija z določenimi visokopretočnimi membranami (npr. poliakrilonitrilnimi membranami) in afereza lipoproteinov majhne gostote z dekstranovim sulfatom, zaradi večjega tveganja za hude anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.3). Če je takšno zdravljenje potrebno, je treba razmisliti o uporabi drugačne vrste dializne membrane ali drugi skupini antihipertenzivov.

Sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4)

Aliskiren

Pri bolnikih, ki nimajo sladkorne bolezni ali ledvične okvare, se poveča tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter povečano srčno-žilno obolevnost in umrljivost.

Sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina

Pri bolnikih z ugotovljeno aterosklerozo, srčnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo z okvaro tarčnih organov so v literaturi poročali, da je bilo sočasno zdravljenje z zaviralcem ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II, povezano z večjo pogostnostjo hipotenzije, sinkope, hiperkaliemije in poslabšanja delovanja ledvic (vključno z akutno ledvično odpovedjo) v primerjavi z zdravljenjem s samo enim zaviralcem sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Dvojna blokada (npr. s kombinacijo zaviralca ACE in antagonista receptorjev angiotenzina II) mora biti omejena samo na individualno določene bolnike s pozornim spremljanjem delovanja ledvic, vrednosti kalija ter krvnega tlaka.

Estramustin

Tveganje za povečanje neželenih učinkov kot je angionevrotični edem (angioedem).

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. triamteren, amilorid), kalijeve soli

Hiperkaliemija (potencialno smrtna), še posebej v povezavi z ledvično okvaro (dodatni hiperkaliemični učinki).

Kombinacija perindopрила z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je sočasna uporaba vseeno indicirana, je potrebna previdnost in pogosto spremljanje kalija v serumu. Za uporabo spironolaktona pri srčnem popuščanju glejte spodaj.

Litij

Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem zvišanju koncentracij litija v serumu in o toksičnosti (hudi nevrotoksičnosti). Kombinacije perindopрила z litijem ne priporočamo, če pa se izkaže za nujno, je potrebno skrbno spremljati vrednosti litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Sočasno jemanje, ki zahteva posebno previdnost

Antidiabetiki (inzulin, peroralni hipoglikemiki)

Epidemiološke študije nakazujejo, da sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (inzulini, peroralni hipoglikemiki) lahko povzroči povečan učinek na znižanje glukoze v krvi s tveganjem za hipoglikemijo. Ta pojav se pogosteje pojavi med prvimi tedni sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z ledvično okvaro.

Diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem

Po uvedbi zdravljenja z zaviralci ACE se lahko pri bolnikih, ki jemljejo diuretike, še posebej pri tistih s hipovolemijo in/ali pomanjkanjem soli, pojavi preveliko znižanje krvnega tlaka. Možnost pojava hipotenzivnega učinka se lahko zmanjša z ukinitvijo diuretika, povečanjem vnosa tekočin ali soli pred uvedbo zdravljenja z majhnimi ter nato postopoma večjimi odmerki perindopрила.

Pri *arterijski hipertenziji*, kjer je predhodno zdravljenje z diuretikom morda povzročilo hipovolemijo in/ali pomanjkanje soli, je potrebno pred uvedbo zaviralca ACE diuretik ukiniti. Diuretike, ki ne varčujejo s kalijem, se kasneje lahko ponovno uvede. V nasprotnem primeru je potrebno zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku in odmerke postopoma povečevati.

Pri *kongestivnem srčnem popuščanju, zdravljenem z diuretikom*, je potrebno zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku, če je mogoče, po zmanjšanju odmerka sočasno uporabljenega diuretika, ki ne varčuje s kalijem.

V vseh primerih je potrebno spremljati delovanje ledvic (vrednosti kreatinina) v prvih nekaj tednih zdravljenja z zaviralcem ACE.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (eplerenon, spironolakton)

Z eplerenonom in spironolaktonom v odmerkih med 12,5 mg in 50 mg na dan in z majhnimi odmerki zaviralcev ACE:

Pri zdravljenju srčnega popuščanja razreda II – IV (NYHA) z iztisnim deležem < 40 % obstaja pri bolnikih, predhodno zdravljenih z zaviralci ACE in diuretiki zanke, tveganje za potencialno smrtno hiperkaliemijo, še posebej v primeru neupoštevanja priporočil glede predpisovanja te kombinacije. Pred uvedbo kombinacije teh zdravil preverite, ali ima bolnik hiperkaliemijo in ledvično okvaro. Priporočeno je natančno spremljanje vrednosti kalija in kreatinina enkrat na teden v prvem mesecu zdravljenja in kasneje enkrat na mesec.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno z acetilsalicilno kislino ≥ 3 g na dan

Če bolniki jemljejo zaviralce ACE sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. z acetilsalicilno kislino v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralci COX-2 in neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasno jemanje zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko povzroči povečanje tveganja za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, in povečanje kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic. Pri sočasnem predpisovanju morate biti previdni, zlasti pri starejših. Bolnikom morate dajati zadosti tekočine in razmisliti o spremljanju delovanja ledvic, na začetku sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

Sočasno jemanje, ki zahteva določeno pozornost

Simptomimetiki

Simptomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.

Zlato

Pri bolnikih, zdravljenih z injekcijami zlata (natrijev aurotiomalat), ki so sočasno jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo rdečico obraza, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

Povezane z amlodipinom

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Dantrolen (infuzija): po dajanju verapamila in dantrolena intravensko so pri živalih opazili fibrilacijo prekatov in srčno-žilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi tveganja pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasnemu dajanju zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kot je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Sočasno jemanje, ki zahteva posebno previdnost

Spodbujevalci CYP3A4: ob sočasnem dajanju znanih induktorjev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med in po sočasnem zdravljenju, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Zaviralci CYP3A4: sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaz, azolski antimikotiki, makrolidi kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Zato je pri njih lahko potrebno klinično spremljanje in prilagoditev odmerka.

Pri bolnikih, ki prejemajo klaritromicin v kombinaciji z amlodipinom, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo. Natančno opazovanje bolnikov je priporočljivo, kadar se amlodipin daje sočasno s klaritromicinom.

Sočasno jemanje, ki ga moramo upoštevati

Učinki amlodipina in drugih antihipertenzivnih zdravil na znižanje krvnega tlaka se seštevajo.

Takrolimus

Kadar se takrolimus daje sočasno z amlodipinom, obstaja tveganje za povišanje vrednosti takrolimusa v krvi. V izogib toksičnim učinkom takrolimusa je pri bolnikih, ki sočasno prejemajo amlodipin, potrebno spremljanje vrednosti takrolimusa v krvi in, če je potrebno, prilagoditi odmerke takrolimusa.

Zaviralci mehanistične tarče rapamicina (mTOR)

Zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so substrati CYP3A. Amlodipin je šibek zaviralec CYP3A. Ob sočasni uporabi zaviralcev mTOR lahko amlodipin poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.

Ciklosporin

Študij medsebojnega delovanja s ciklosporinom in amlodipinom pri zdravih prostovoljcih ali drugih skupinah, z izjemo bolnikov po presaditvi ledvice, niso izvedli. Pri njih so opazili povečanje koncentracije ciklosporina tik pred naslednjim odmerkom (v povprečju 0 % – 40 %). Upoštevati je treba spremljanje vrednosti ciklosporina pri bolnikih po presaditvi ledvice, ki jemljejo amlodipin, in zmanjšati odmerek ciklosporina, če je to potrebno.

Simvastatin

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov 10 mg amlodipina in 80 mg simvastatina je povzročila povečanje izpostavljenosti simvastatinu za 77 % v primerjavi z uporabo simvastatina v monoterapiji. Pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, omejite odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.

Druge kombinacije

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina, varfarina.

Jemanje amlodipina z grenivko ali grenivkinim sokom ni priporočljivo, ker se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Povezane z zdravilom Prestance

Sočasno jemanje, ki zahteva posebno previdnost

Baklofen:

Povečan antihipertenzivni učinek. Spremljajte krvni tlak in prilagodite odmerke antihipertenzivov, če je potrebno.

Sočasno jemanje, ki ga moramo upoštevati

- Antihipertenzivi (kot so zaviralci receptorjev beta) in vazodilatatorji: sočasna uporaba s tovrstnimi zdravili lahko poveča hipotenzivni učinek perindopрила in amlodipina. Sočasno jemanje z nitroglicerinom in drugimi nitrati ali vazodilatatorji lahko še nadalje zniža krvni tlak, zato se o sočasni uporabi odločajte previdno.
- Kortikosteroidi, tetrakosaktid: antihipertenzivni učinek se zmanjša (zadrževanje soli in vode zaradi kortikosteroidov).
- Zaviralci receptorjev alfa (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulozin, terazosin): povečata se antihipertenzivni učinek in tveganje ortostatske hipotenzije.
- Amifostin: lahko poveča antihipertenzivni učinek amlodipina.
- Triciklični antidepresivi, antipsihotiki, anestetiki: povečata se antihipertenzivni učinek in tveganje ortostatske hipotenzije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Glede na učinke posameznih učinkovin kombinacije v tem zdravilu glede na nosečnost in dojenje, zdravilo Prestance ni priporočljivo v prvem trimesečju nosečnosti. Zdravilo Prestance je kontraindicirano med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti.

Zdravilo Prestance ni priporočljivo med dojenjem. Zato je potrebno z upoštevanjem pomembnosti zdravljenja za mater sprejeti odločitev, ali prenehati z dojenjem ali prekiniti jemanje zdravila Prestance.

Nosečnost

Povezano s perindoprilom

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki glede teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, niso prepričljivi, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramniji, zapoznelo zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzijo, hiperkaliemijo) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Povezano z amlodipinom

Varnost amlodipina v nosečnosti pri ljudeh ni bila dokazana.

V študijah na živalih so v velikih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporaba med nosečnostjo je priporočljiva samo v primeru, ko ni drugega bolj varnega zdravljenja in ko bolezen sama po sebi predstavlja večje tveganje za mater in plod.

Dojenje

Povezano s perindoprilom

Ker informacije glede uporabe perindoprila med dojenjem niso na voljo, se uporabe perindoprila med dojenjem ne priporoča. Prednost je treba dati alternativnim antihipertenzivnim zdravljenjem z boljše uveljavljenim varnostnim profilom, zlasti v času dojenja novorojenčka ali nedonošenčka.

Povezano z amlodipinom

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3–7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan. Odločitev o nadaljevanju/prenehanju dojenja ali nadaljevanju/prenehanju zdravljenja z amlodipinom je potrebno sprejeti upoštevajoč korist dojenja za otroka ter korist zdravljenja z amlodipinom za mater.

Plodnost

Povezano s perindoprilom

Ni bilo vpliva na sposobnost razmnoževanja ali plodnost.

Povezano z amlodipinom

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavih spermijev. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila Prestance na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvajali. Amlodipin ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Odzivnost je lahko zmanjšana, če se pri bolniku pojavi omotica, glavobol, slabotnost, utrujenost ali navzea. Previdnost je priporočljiva predvsem na začetku zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Pri zdravljenju s samim perindoprilom oziroma samim amlodipinom so najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih: edem, somnolenca, omotica, glavobol (posebno ob začetku zdravljenja), disgevizija, parestezija, okvara vida (vključno z diplopijo), tinitus, vrtoglavica, palpitacije, zardevanje, hipotenzija (in z njo povezani učinki), dispneja, kašelj, bolečina v trebuhu, navzea, bruhanje, dispepsija, spremenjene prebavne navade, diareja, zaprtje, pruritus, izpuščaj, eksantem, otekanje sklepov (otekanje gležnjev), mišični spazmi, utrujenost, astenija.

b. Tabelarni seznam neželenih učinkov

V kliničnih študijah in/ali pri uporabi po pridobitvi dovoljenja za promet so s samim perindoprilom ali s samim amlodipinom opazili naslednje neželene učinke, razvrščene glede na klasifikacijo MedDRA po organskih sistemih in naslednji pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ in $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ in $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ in $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost	
		amlodipin	perindopril
Infekcijske in parazitske bolezni	rinitis	občasni	zelo redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	eozinofilija	-	občasni*
	levkopenija/nevtropenija (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki
	agranulocitoza ali pancitopenija (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
	trombocitopenija (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki
	hemolitična anemija, encimsko specifična pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem G-6PDH (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	zelo redki	občasni
Bolezni endokrinega sistema	sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)	-	redki
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	občasni*
	hiperkaliemija, reverzibilna ob ukinitvi (glejte poglavje 4.4)	-	občasni*
	hiponatriemija	-	občasni*
	hiperglikemija	zelo redki	-
Psihiatrične motnje	nespečnost	občasni	-
	spremenba razpoloženja (vključno z anksioznostjo)	občasni	občasni

MedDRA Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost	
		amlodipin	perindopril
	depresija	občasni	občasni*
	motnje spanja	-	občasni
Bolezni živčevja	somnolenca (posebno ob začetku zdravljenja)	pogosti	občasni*
	omotica (posebno ob začetku zdravljenja)	pogosti	pogosti
	glavobol (posebno ob začetku zdravljenja)	pogosti	pogosti
	disgevizija	občasni	pogosti
	tremor	občasni	-
	hipestezijska	občasni	-
	parestezijska	občasni	pogosti
	sinkopa	občasni	občasni*
	stanje zmedenosti	redki	zelo redki
	hipertonija	zelo redki	-
	periferna nevropatija	zelo redki	-
	možganskožilni insult, verjetno sekundarno po izraziti hipotenziji pri bolnikih z visokim tveganjem (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
Očesne bolezni	ekstrapiramidna motnja (ekstrapiramidni sindrom)	neznana	-
	okvara vida	pogosti	pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	diplopija	pogosti	-
	tinitus	občasni	pogosti
Srčne bolezni	vrtočlavičica	-	pogosti
	palpitacije	pogosti	občasni*
Žilne bolezni	tahikardija	-	občasni*
	angina pectoris (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
	miokardni infarkt, verjetno sekundarno po izraziti hipotenziji pri bolnikih z visokim tveganjem (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki
	aritmije (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	občasni	zelo redki
	zardevanje	pogosti	redki*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	hipotenzija (in z njo povezani učinki)	občasni	pogosti
	vaskulitis	zelo redki	občasni*
	Raynaudov fenomen	-	neznana
	dispneja	pogosti	pogosti
Bolezni prebavil	kašelj	občasni	pogosti
	bronhospazem	-	občasni
	eozinofilna pljučnica	-	zelo redki
	hiperplazija dlesni	zelo redki	-
	bolečina v trebuhu	pogosti	pogosti
	navzea	pogosti	pogosti
	bruhanje	občasni	pogosti
	dispepsija	pogosti	pogosti
	spremenjene prebavne navade	pogosti	-
	suha usta	občasni	občasni
	diareja	pogosti	pogosti
	zaprtje	pogosti	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pankreatitis	zelo redki	zelo redki
	gastritis	zelo redki	-
	hepatitis, zlatenica	zelo redki	-
	hepatitis, citolitični ali holestatski (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
	zvišanje vrednosti jetrnih encimov (v glavnem skupaj s holestazo)	zelo redki	-

MedDRA Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost	
		amlodipin	perindopril
Bolezni kože in podkožja	Quinckejev edem	zelo redki	-
	angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	občasni
	multiformni eritem	zelo redki	zelo redki
	alopecija	občasni	-
	purpura	občasni	-
	obarvanje kože	občasni	-
	hiperhidroza	občasni	občasni
	pruritus	občasni	pogosti
	izpuščaj, eksantem	občasni	pogosti
	urtikarija (glejte poglavje 4.4)	občasni	občasni
	fotosenzitivna reakcija	zelo redki	občasni*
	pemfigoid	-	občasni*
	poslabšanje psoriaze	-	redki
	Stevens-Johnsonov sindrom	zelo redki	-
	eksfoliativni dermatitis	zelo redki	-
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva	otekanje sklepov (otekanje gležnjev)	pogosti	-
	artralgijs	občasni	občasni*
	mialgijs	občasni	občasni*
	mišični spazmi	pogosti	pogosti
	bolečina v hrbtu	občasni	-
Bolezni sečil	motnje uriniranja, nokturija, polakiurija	občasni	-
	ledvična odpoved	-	občasni
	akutna ledvična odpoved	-	redki
	anurija/oligurija	-	redki*
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	občasni	občasni
	ginekomastija	občasni	-
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	edem	zelo pogosti	-
	periferni edem	-	občasni*
	utrujenost	pogosti	-
	bolečina v prsih	občasni	občasni*
	astenija	pogosti	pogosti
	bolečina	občasni	-
	splošno slabo počutje	občasni	občasni*
	zvišana telesna temperatura	-	občasni*
Preiskave	povečana telesna teža, zmanjšana telesna teža	občasni	-
	zvišane vrednosti sečnine v krvi	-	občasni*
	zvišane vrednosti kreatinina v krvi	-	občasni*
	zvišane vrednosti bilirubina v krvi	-	redki
	zvišane vrednosti jetrnih encimov	-	redki
	znižanje hemoglobina in znižanje hematokrita	-	zelo redki
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	padec	-	občasni*

* Pogostnost je za neželene učinke iz spontanah poročil izračunana na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, tel:

+386 (0)8 2000 500, faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o prevelikem odmerjanju zdravila Prestance pri ljudeh ni.

Za amlodipin so izkušnje namernega prevelikega odmerjanja pri ljudeh omejene.

Simptomi: razpoložljivi podatki nakazujejo, da bi izrazito preveliko odmerjanje lahko povzročilo obsežno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in potencialno dolgotrajni sistemski hipotenziji, ki lahko privede do šoka s smrtnim izidom.

Po prevelikem odmerjanju amlodipina so redko poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki se lahko pojavi kasneje (24 do 48 ur po zaužitju) in zahteva ventilacijsko podporo. Zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočino) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca so lahko sprožilni dejavniki.

Zdravljenje: klinično pomembna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina zahteva aktivno podporo kardiovaskularnega sistema vključno s pogostim nadzorom delovanja srca in dihal, dviganjem okončin in spremljanjem volumna tekočine v obtoku in količine izločenega urina.

Pri ponovnem vzpostavljanju žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko pomaga vazokonstriktor, pod pogojem da za njegovo uporabo ni kontraindikacij. Pri nevtraliziranju učinkov blokade kalcijevih kanalčkov lahko pomaga intravenski kalcijev glukonat.

V nekaterih primerih lahko koristi izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja v časovnem obdobju do 2 uri po zaužitju 10 mg amlodipina zmanjšala stopnjo njegove absorpcije. Ker je amlodipin v veliki meri vezan na beljakovine, dializa verjetno ni koristna.

Za perindopril so na voljo omejeni podatki prevelikega odmerjanja pri ljudeh. Simptomi, povezani s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE, lahko vključujejo hipotenzijo, cirkulatorni šok, motnje elektrolitskega ravnovesja, ledvično odpoved, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotico, tesnobo in kašelj.

Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja je intravenska infuzija fiziološke raztopine. Če se pojavi hipotenzija, moramo bolnika namestiti v ležeč položaj z dvignjenimi nogami. Če je na voljo, pride v poštev zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenskih kateholaminov. Perindopril lahko odstranimo iz sistema krvnega obtoka s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje s srčnim spodbujevalnikom je indicirano pri bradikardiji, ki se ne odziva na zdravljenje. Nenehno moramo spremljati vitalne znake, serumske elektrolite in koncentracijo kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze in zaviralci kalcijevih kanalčkov, oznaka ATC: C09BB04.

Perindopril

Mehanizem delovanja

Perindopril je zaviralec encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II (encim angiotenzinska konvertaza - ACE). Angiotenzinska konvertaza ali kinaza je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktor angiotenzin II, pa tudi razgradnjo vazodilatatorja bradikina v neaktiven heptapeptid. Zaviranje angiotenzinske konvertaze povzroči zmanjšanje ravni angiotenzina II v plazmi, s čimer poveča aktivnost renina v plazmi (z zaviranjem negativnega povratnega učinka sproščanja renina) in zmanjša izločanje aldosterona. Ker ACE inaktivira bradikinin, njeno zaviranje privede tudi do povečane aktivnosti kalikreinsko-kininskega sistema v krvnem obtoku in lokalno (in s

tem tudi do aktivacije prostaglandinskega sistema). Možno je, da ta mehanizem prispeva k antihipertenzivnemu učinku zaviralcev ACE in da je delno odgovoren za nekatere njihove neželene učinke (npr. kašelj).

Perindopril deluje prek svojega aktivnega presnovka, perindoprilata. Drugi presnovki perindopрила ne zavirajo aktivnosti ACE *in vitro*.

Klinična učinkovitost in varnost

Hipertenzija

Perindopril deluje pri bolnikih z vsemi stopnjami hipertenzije: blago, zmerno in hudo. Znižata se tako sistolični kot diastolični krvni tlak, leže in stoje.

Perindopril zmanjšuje periferni žilni upor, čemur sledi znižanje krvnega tlaka. Posledično se poveča periferni krvni pretok, ne da bi to vplivalo na frekvenco srčnega utripa.

Ledvični krvni pretok se praviloma poveča, medtem ko hitrost glomerulne filtracije običajno ostaja nespremenjena.

Antihipertenzivni učinek je največji 4 do 6 ur po enkratnem odmerku in traja najmanj 24 ur: najmanjši učinek znaša približno 87 do 100 % največjega učinka.

Znižanje krvnega tlaka nastopi hitro. Pri bolnikih, ki se odzivajo, je normalizacija dosežena v enem mesecu in se ohranja brez pojava tahifilaksije.

Po ukinitvi zdravljenja ne nastopi povratni učinek.

Perindopril zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Dokazali so, da perindopril pri človeku deluje vazodilatacijsko. Izboljšuje prožnost velikih arterij in zmanjšuje razmerje medija: lumen v malih arterijah.

Stabilna koronarna arterijska bolezen

Študija EUROPA je bila multicentrično, mednarodno, randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano klinično preskušanje, ki je trajalo 4 leta.

Naključno so razvrstili 12.218 bolnikov, starejših od 18 let, na skupino, ki je jemala 8 mg *terc*-butilaminijevega perindoprilata (kar ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata) ($n = 6.110$) ter na skupino, ki je prejela placebo ($n = 6.108$).

Proučevani bolniki so imeli koronarno arterijsko bolezen brez opaženih kliničnih znakov srčnega popuščanja. Skupno je 90 % bolnikov imelo miokardni infarkt in/ali revaskularizacijo koronarnih arterij v anamnezi. Večina bolnikov je prejela zdravljenje v študiji poleg konvencionalnega zdravljenja, ki je vključevalo zaviralce agregacije trombocitov, zdravljenja za zniževanje serumske koncentracije lipidov in zaviralce receptorjev beta.

Poglavitno merilo učinkovitosti je bil sestavljeni rezultat srčno-žilne umrljivosti in miokardnega infarkta brez smrtnega izida in/ali srčnega zastoja z uspešnim oživljanjem. Zdravljenje z 8 mg *terc*-butilaminijevega perindoprilata (kar ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata) enkrat na dan je signifikantno absolutno zmanjšalo primarni sestavljeni opazovani dogodek za 1,9 % (zmanjšanje relativnega tveganja za 20 %, 95-% interval zaupanja 9,4 do 28,6; $p < 0,001$).

Pri bolnikih z miokardnim infarktom in/ali revaskularizacijo v anamnezi so opazili absolutno zmanjšanje za 2,2 %, kar ustreza 22,4-% zmanjšanju relativnega tveganja za primarni opazovani dogodek (95-% interval zaupanja 12,0 do 31,6; $P < 0,001$) v primerjavi s placebom.

Podatki kliničnih preskušanj dvojne blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali

cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo.

Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagonist receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Amlodipin

Mehanizem delovanja

Amlodipin je zaviralec dotoka kalcijevih ionov iz skupine dihidropiridinov (počasi delujoči zaviralec kanalov oziroma antagonist kalcijevih ionov) in zavira vtok kalcijevih ionov skozi membrano v srčno in žilno gladko mišičje.

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem relaksacijskem vplivu na gladko žilno mišičje. Natančnega mehanizma, s katerim amlodipin olajša angino pectoris, še niso podrobno opredelili, vendar pa je znano, da amlodipin zmanjša skupno ishemično breme z naslednjima učinkoma:

- Amlodipin širi periferne arteriole, s tem pa zmanjša skupni periferni upor (afterload), ki ga mora pri svojem delovanju premagovati srce. Srčni utrip ostaja stabilen, zato taka razbremenitev srca zmanjša miokardno porabo energije in potrebo po kisiku.
- Mehanizem delovanja amlodipina obsega verjetno tudi širitev glavnih koronarnih arterij in koronarnih arteriol, tako v normalnih kot v ishemičnih področjih. Ta širitev poveča dostavo kisika v miokard pri bolnikih s spazmom koronarne arterije (Prinzmetalova oziroma variantna angina pectoris).

Klinična učinkovitost in varnost

Pri bolnikih s hipertenzijo enkrat dnevno odmerjanje povzroči klinično pomembno znižanje krvnega tlaka v 24-urnem intervalu tako v ležečem kot v stoječem položaju. Pri uporabi amlodipina zaradi počasnega začetka njegovega delovanja akutna hipotenzija ni značilna.

Pri bolnikih z angino pectoris enkrat dnevno odmerjanje amlodipina podaljša čas telesne dejavnosti, podaljša čas do napada angine pectoris in čas do nastanka depresije ST segmenta za 1 mm ter zmanjša tako pogostnost napadov angine pectoris kot porabo tablet gliceriltrinitrata.

Uporabe amlodipina niso povezovali z nobenim presnovnim neželenim učinkom ali s spremembo plazemskih lipidov, zato je primeren za uporabo pri bolnikih z astmo, sladkorno boleznijo in protinom.

Koronarna arterijska bolezen (CAD – coronary artery disease):

Učinkovitost amlodipina pri preprečevanju kliničnih dogodkov pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo (CAD) so ocenjevali v neodvisni, multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) pri 1.997 bolnikih. Poleg standardnega zdravljenja s statini, zaviralci receptorjev beta, diuretiki in acetilsalicilno kislino v časovnem obdobju 2 let, je 663 izmed teh bolnikov dodatno prejelo amlodipin 5 – 10 mg, 673 bolnikov enalapril 10 – 20 mg in 655 bolnikov placebo. Ključni izsledki o učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 1. Izsledki kažejo, da je bilo zdravljenje z amlodipinom povezano z manjšim številom sprejemov v bolnišnico zaradi angine in z manjšim številom postopkov revaskularizacije pri bolnikih s CAD.

Preglednica 1. Pojavnost značilnih kliničnih izidov v študiji CAMELOT					
pojavnost srčno-žilnih dogodkov, št. (%)				amlodipin vs. placebo	
izid	amlodipin	placebo	enalapril	razmerje tveganja (95-% IZ)	p-vrednost
<u>primarni opazovani dogodek</u>					
neželeni srčno-žilni dogodki	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54 – 0,88)	,003
<u>posamezni dogodki</u>					
koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54 – 0,98)	,03
hospitalizacija zaradi angine	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41 – 0,82)	,002
MI brez smrti	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37 – 1,46)	,37
kap ali TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19 – 1,32)	,15
srčno-žilna smrt	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48 – 12,7)	,27
hospitalizacija zaradi CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14 – 2,47)	,46
zastoj srca z uspešnim oživljanjem	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	,04
nastop periferne žilne bolezni	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50 – 13,4)	,24

Okrajšave: CHF - kongestivno srčno popuščanje (congestive heart failure), IZ - interval zaupanja (confidence interval), MI - miokardni infarkt (myocardial infarction), TIA - prehodni ishemični napad (transient ischemic attack)

Srčno popuščanje:

Hemodinamske študije in na telesni dejavnosti temelječa nadzorovana klinična preskušanja pri bolnikih s srčnim popuščanjem razreda II do IV po NYHA so pokazala, da uporaba amlodipina ni privedla do kliničnega poslabšanja, merjenega s sposobnostjo prenašanja telesne dejavnosti, iztisnim deležem levega prekata in klinično simptomatologijo.

S placebom nadzorovana študija (PRAISE), katere namen je bil ovrednotenje bolnikov s srčnim popuščanjem razreda III in IV po NYHA, ki so prejeli digoksin, diuretike in zaviralce ACE, je pokazala, da uporaba amlodipina ni privedla do povečanja tveganja za smrtni izid ali do višje ravni združene obolevnosti in umrljivosti pri srčnem popuščanju.

V nadaljevalni, dolgoročni, s placebom nadzorovani študiji (PRAISE-2) uporabe amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem razreda III in IV po NYHA brez kliničnih simptomov ali brez objektivno potrjene osnovne ishemične bolezni, ki so jemali ustaljene odmerke zaviralcev ACE, digitalisovih glikozidov in diuretikov, uporaba amlodipina ni imela nikakršnega vpliva na skupno srčno-žilno umrljivost. Pri isti populaciji so uporabo amlodipina povezali s pogostejšimi poročili o pojavu pljučnega edema.

Preskušanje zdravljenja za preprečevanje srčne kapi (ALLHAT):

Randomizirana, dvojno slepa študija obolevnosti in umrljivosti, imenovana ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) je bila narejena za primerjavo novejših terapij: amlodipin 2,5-10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10-40 mg/dan (zaviralec ACE) kot terapiji prve izbire v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5-25 mg/dan pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo.

Naključno so izbrali skupno 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, in jih spremljali povprečno 4,9 leta. Bolniki so imeli vsaj en dodaten dejavnik tveganja za koronarno srčno bolezen, in sicer poprejšnji miokardni infarkt ali možgansko kap pred več kot 6 meseci pred vključitvijo ali dokumentirano drugo aterosklerotično srčno-žilno bolezen (skupno 51,5 %), sladkorno bolezen tipa 2 (36,1 %), holesterol HDL < 35 mg/dl (11,6 %), hipertrofijo levega prekata, ugotovljeno z elektrokardiogramom ali ehokardiografijo (20,9 %) oziroma so bili v času raziskave kadilci (21,9 %). Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen iz koronarne srčne bolezni s smrtnim izidom in miokardnega infarkta brez smrtnega izida. Med terapijo z amlodipinom in terapijo s klortalidonom ni bilo signifikantne razlike v primarnem opazovanem dogodku: relativno tveganje 0,98 (95-% IZ [0,90-1,07], $p = 0,65$). Med sekundarnimi opazovanimi dogodki je bila pojavnost srčnega popuščanja (element sestavljenega kombiniranega srčno-žilnega opazovanega dogodka) pomembno večja v skupini z amlodipinom kot v skupini s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, relativno tveganje 1,38, (95-% IZ [1,25-1,52], $p < 0,001$)). Ni pa bilo signifikantne razlike v umrljivosti iz vseh vzrokov med terapijo z amlodipinom in terapijo s klortalidonom: relativno tveganje 0,96 (95-% IZ [0,89-1,02], $p = 0,20$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Hitrost in obseg absorpcije perindoprila in amlodipina iz zdravila Prestance se signifikantno ne razlikujeta od hitrosti in obsega absorpcije perindoprila in amlodipina iz posameznih tabletnih formulacij.

Perindopril:

Absorpcija

Po peroralnem jemanju se perindopril hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v 1 uri. Razpolovni čas perindoprila v plazmi znaša 1 uro.

Perindopril je predzdravilo. Sedemindvajset odstotkov zaužitega odmerka perindoprila vstopa v krvni obtok v obliki aktivnega presnovka, perindoprilata. Poleg aktivnega perindoprilata perindopril tvori še pet presnovkov, ki so vsi neaktivni. Perindoprilat doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3 do 4 urah.

Ker uživanje hrane zmanjšuje pretvorbo v perindoprilat in zato tudi biološko uporabnost, morajo bolniki argininijev perindoprilat jemati peroralno v enem odmerku na dan, zjutraj pred obrokom.

Dokazali so linearno razmerje med odmerkom perindoprila in izpostavljenostjo v plazmi.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je pri nevezanem perindoprilatu približno 0,2 l/kg. Vezava perindoprilata na beljakovine v plazmi znaša 20 %, večinoma na angiotenzinsko konvertazo, a je odvisna od koncentracije.

Izločanje

Perindoprilat se iz telesa izloča z urinom, končni razpolovni čas nevezane frakcije znaša približno 17 ur, stanje dinamičnega ravnovesja pa je doseženo v 4 dneh.

Starejši, srčno popuščanje, ledvična odpoved

Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših in bolnikih s srčnim popuščanjem ali ledvično odpovedjo (glejte poglavje 4.2). Običajno zdravniško spremljanje zato vključuje pogoste meritve kreatinina in kalija.

Jetrna okvara

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

Kinetika perindoprilata je spremenjena pri bolnikih s cirozo: pri njih se jetrni očistek osnovne molekule zmanjša za polovico. Ker se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Amlodipin:

Absorpcija, porazdelitev, vezava na proteine v plazmi

Po peroralnem vnosu terapevtskega odmerka se amlodipin dobro absorbira, največjo koncentracijo v krvi pa doseže 6-12 ur po vnosu. Ocenjujejo, da je absolutna biološka uporabnost amlodipina od 64 % do 80 %. Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije *in vitro* so pokazale, da se približno 97,5 % amlodipina veže na proteine v plazmi.

Uživanje hrane na biološko uporabnost amlodipina ne vpliva.

Biotransformacija/izločanje

Končni plazemski razpolovni čas je okrog 35-50 ur, kar se ujema z odmerjanjem enkrat na dan.

Amlodipin se v jetrih v velikem obsegu presnovi v neaktivne presnovke, pri čemer se v urinu izloči 10 % starševske spojine in 60 % presnovkov.

Starejši

Čas za doseganje vrha plazemske koncentracije amlodipina je pri mlajših in starejših osebah podoben. Očistek amlodipina je pri starejših pogosto zmanjšan, kar posledično pomeni povečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja. Povečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je bilo skladno s pričakovanji za preučevano starostno skupino bolnikov.

Jetrna okvara

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter so zelo omejeni. Očistek amlodipina je pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter zmanjšan, kar se odraža v daljšem razpolovnem času in povečanju AUC za približno 40-60 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Perindopril:

V študijah peroralne toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih na podganah ter opicah so bile tarčni organ ledvice, kjer so opazili reverzibilne poškodbe.

V študijah *in vivo* ter *in vitro* niso opazili mutagenosti.

Toksikološke študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah, miših, kuncih in opicah niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar so za razred zaviralcev angiotenzinske konvertaze dokazali, da povzročajo neželene učinke na poznejši razvoj ploda, ki so privedli do njegovega odmrtja ali prirojenih napak pri glodavcih in kuncih: opazili so poškodbe ledvic in povečan obporodni ter poporodni pogin. Plodnost ni bila okvarjena niti pri samcih niti pri samicah. V dolgoročnih študijah na podganah in miših niso opazili nikakršne kancerogenosti.

Amlodipin:

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale kasnejši datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživelih mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od maksimalnega priporočenega odmerka pri človeku izraženega v mg/kg.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* maksimalnega priporočenega odmerka 10 mg pri človeku izraženega v mg/m²), ni bilo vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili izraženi v mg/kg primerljivi z odmerki pri človeku, so ugotovili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter zmanjšanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne odmerke v višini 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso našli nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben maksimalnemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil pri miših, vendar ne pri podganah, blizu maksimalnega odmerka, ki so ga še prenašale. Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*Na osnovi telesne mase bolnika 50 kg.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte v originalni ovojni. Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 ali 50 tablet v vsebniku iz polipropilena, opremljenim z zmanjševalcem pretoka iz polietilena majhne gostote in zamaškom iz polietilena majhne gostote, ki vsebuje sušilni gel.

Škatla z 1 vsebnikom s 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 ali 50 tabletami.

Škatla z 2 vsebnikoma z 28, 30 ali 50 tabletami.

Škatla s 3 vsebniki z 28 tabletami.

Škatla s 3 vsebniki s 30 tabletami.

Škatla s 4 vsebniki s 30 tabletami.
Škatla z 10 vsebniki s 50 tabletami.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Servier Pharma d.o.o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/08/01281/001-060

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. 9. 2008
Datum zadnjega podaljšanja: 25. 1. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 7. 2022