

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Prestance 5 mg/5 mg comprimate
Prestance 5 mg/10 mg comprimate
Prestance 10 mg/5 mg comprimate
Prestance 10 mg/10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține perindopril arginină 5 mg echivalent la perindopril 3,395 mg și besilat de amlodipină 6,935 mg echivalent la amlodipină 5 mg

Un comprimat conține perindopril arginină 5 mg echivalent la perindopril 3,395 mg și besilat de amlodipină 13,870 mg echivalent la amlodipină 10 mg

Un comprimat conține perindopril arginină 10 mg echivalent la perindopril 6,790 mg și besilat de amlodipină 6,935 mg echivalent la amlodipină 5 mg


Un comprimat conține perindopril arginină 10 mg echivalent la perindopril 6,790 mg și besilat de amlodipină 13,870 mg echivalent la amlodipină 10 mg


Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat.


Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.


3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate de formă alungită, de culoare albă, cu lungime de 8,5 mm și lățime de 4,5 mm, gravate cu 5/5 pe una dintre fețe și  pe cealaltă față.

Comprimate de formă pătrată, de culoare albă, cu lungime de 8 mm și lățime de 8 mm, gravate cu 5/10 pe una dintre fețe și  pe cealaltă față.

Comprimate de formă triunghiulară, de culoare albă, cu dimensiuni 9,5 mm x 8,8 mm x 8,8 mm, gravate cu 10/5 pe una dintre fețe și  pe cealaltă față.

Comprimate de formă rotundă, de culoare albă, cu diametru de 8,5 mm, gravate cu 10/10 pe una dintre fețe și  pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prestance este indicat ca terapie de substituție în hipertensiunea arterială esențială și/sau boala coronariană stabilă, la pacienți a căror afecțiune este deja controlată cu perindopril și amlodipină, administrate separat, în doze similare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Administrare orală.

Un comprimat pe zi, administrat în doză unică, de preferat dimineața și înainte de masă.

Combinatia în doză fixă nu este indicată ca terapie de inițiere.

Dacă este necesară o schimbare a dozei, doza de Prestance poate fi modificată sau trebuie avută în vedere stabilirea treptată individuală a dozei fiecărei componente a combinației medicamentoase.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală și vârstnici (vezi pct. 4.4 și 5.2)

Eliminarea perindoprilatului este redusă la vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală.

Prin urmare, urmărirea medicală obișnuită va include monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatiche ale creatininei și potasiului.

Prestance poate fi administrat la pacienți cu clearance al creatininei $Cl_{cr} \geq 60$ ml/min și nu se recomandă pacienților cu $Cl_{cr} < 60$ ml/min. La acești pacienți se recomandă stabilirea treptată a dozei individuale pentru fiecare componentă în parte.

Amlodipina utilizată în doze similare la pacienți vârstnici sau mai tineri este la fel de bine tolerată. La vârstnici sunt recomandate dozele normale, dar orice creștere a dozei trebuie realizată cu atenție.

Modificările concentrației plasmatiche de amlodipină nu sunt corelate cu gradul afectării renale. Amlodipina nu este dializabilă.

Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2)

Nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată; prin urmare, stabilirea dozelor trebuie realizată cu prudență și trebuie începută de la partea inferioară a intervalului de dozare (vezi pct. 4.4 și 5.2). Pentru a stabili doza optimă de inițiere și de întreținere pentru pacienții cu insuficiență hepatică trebuie efectuată o titrare individuală a componentelor combinației amlodipină și perindopril. Farmacocinetica amlodipinei nu a fost studiată în insuficiența hepatică severă. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat cu cea mai mică doză, care ulterior poate fi crescută lent.

Copii și adolescenți

Prestance nu trebuie utilizat la copii și adolescenți, deoarece eficacitatea și tolerabilitatea perindoprilului și amlodipinei, în combinație, nu au fost stabilite la copii și adolescenți.

4.3 Contraindicații

Cu privire la perindopril:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare alt inhibitor al ECA,
- Antecedente de angioedem asociat cu terapia anterioară cu inhibitor al ECA,
- Angioedem ereditar sau idiopatic,
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6),
- Administrarea concomitentă a Prestance cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($RFG < 60$ ml/min și $1,73$ m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1),
- Administrarea concomitentă cu combinația în doză fixă sacubitril/valsartan. Tratamentul cu Prestance nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore de la administrarea ultimei doze a combinației sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.4. și 4.5),
- Tratamente extracorporale care determină contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5),
- Stenoză semnificativă de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional (vezi pct. 4.4).

Cu privire la amlodipină:

- Hipotensiune arterială severă,
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la orice alte dihidropiridine,
- Șoc, inclusiv șoc cardiogen,

- Obstrucția tractului de ejecție al ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad mare),
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic după infarct miocardic acut.

Cu privire la Prestance:

Toate contraindicațiile legate de fiecare componentă în parte, așa cum au fost prezentate mai sus, trebuie luate în considerare, de asemenea, la combinația în doză fixă de Prestance.

- Hipersensibilitate la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toate atenționările legate de fiecare componentă în parte, prezentate mai jos, trebuie luate în considerare, de asemenea, la combinația în doză fixă de Prestance.

Cu privire la perindopril

Atenționări speciale

Hipersensibilitate/Angioedem:

Angioedem la nivelul feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui a fost raportat rar la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril (vezi pct. 4.8). Acesta poate să apară în orice moment pe parcursul tratamentului. În astfel de cazuri, tratamentul cu Prestance trebuie imediat întrerupt și monitorizarea corespunzătoare trebuie inițiată și continuată până la remiterea completă a simptomelor.

În situațiile în care edemul a fost limitat la față și buze, afecțiunea a fost rezolvată în general fără tratament, cu toate că antihistaminicele au fost utile în ameliorarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edemul laringeal poate fi letal. Când există edem la nivelul limbii, glotei sau laringelui, de natură să determine obstrucția căilor aeriene, trebuie administrată imediat terapia de urgență. Aceasta poate include administrarea de adrenalină și/sau menținerea liberă a căilor aeriene. Pacientul trebuie monitorizat medical atent, până la apariția remisiei complete și susținute a simptomelor.

Pacienții cu antecedente de angioedem care nu a fost determinat de administrarea unui inhibitor al ECA pot avea un risc crescut de apariție a angioedemului în timpul administrării de inhibitor al ECA (vezi pct. 4.3).

Angioedemul intestinal a fost raportat rar la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA. Acești pacienți au prezentat dureri abdominale (cu sau fără greață sau vărsături); în unele cazuri, nu a existat un edem facial anterior și valorile esterazei C-1 au fost normale. Angioedemul a fost diagnosticat prin proceduri care au inclus TC abdominal sau ecografia abdominală sau abordarea chirurgicală și simptomele au dispărut odată cu întreruperea inhibitorului ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial al pacienților tratați cu inhibitori ai ECA cu dureri abdominale (vezi pct. 4.8).

Administrarea concomitentă a perindoprilului cu combinația în doză fixă sacubitril/valsartan este contraindicată din cauza riscului crescut de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze de perindopril. Dacă tratamentul cu sacubitril/valsartan este întrerupt, terapia cu perindopril nu trebuie inițiată mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5). Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitorii NEP (de exemplu, racecadotril), cu inhibitorii mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și cu gliptine (de exemplu, linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină) poate duce la un risc crescut de apariție a angioedemului (de exemplu, inflamarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără insuficiență respiratorie) (vezi pct. 4.5). Inițierea racecadotril, a inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și a gliptinelor (de exemplu, linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină) trebuie să se efectueze cu precauție la un pacient deja tratat cu inhibitor ECA.

Reacții anafilactoide în timpul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL):

Rar, pacienții care urmează tratament cu inhibitori ai ECA în timpul aferezei cu dextran sulfat a lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) au avut reacții anafilactoide care au pus viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ai ECA înaintea fiecărei afereze.

Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării:

Pacienții care urmează tratament cu inhibitori ai ECA în timpul tratamentului de desensibilizare (de exemplu, venin de himenopteră) au prezentat reacții anafilactoide. La aceeași pacienți, aceste reacții au fost evitate când tratamentul cu inhibitori ai ECA a fost temporar întrerupt, dar acestea au reapărut după o readministrare inadecvată.

Neutropenie/Agranulocitoză/Trombocitopenie/Anemie:

Neutropenia/agranulocitoza, trombocitopenia și anemia au fost raportate la pacienți aflați sub tratament cu inhibitori ai ECA. La pacienții cu funcția renală normală și fără alți factori de risc, neutropenia apare rar. Perindoprilul trebuie utilizat cu mare atenție la pacienții cu boală vasculară de colagen, sub tratament imunosupresor, tratament cu alopurinol sau procainamidă sau la care există o combinație a acestor factori de risc, în special dacă există în prealabil o funcție renală afectată. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții grave, care în câteva cazuri nu au răspuns la tratamentul antibiotic intensiv. Dacă perindoprilul este utilizat la acești pacienți, este recomandată monitorizarea periodică a numărului de leucocite și pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn de infecție (cum ar fi dureri în gât, febră).

Hipertensiune renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială și insuficiență renală atunci când pacienții cu stenoză de arteră renală bilaterală sau cu stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu diuretice poate reprezenta un factor contributor. Pierderea funcției renale poate apărea și doar cu modificări minime ale creatininei serice, chiar și la pacienții cu stenoză de arteră renală unilaterală.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA):

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Aldosteronism primar:

În general, pacienții cu aldosteronism primar nu răspund la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Prin urmare, utilizarea acestui medicament nu este recomandată.

Sarcina:

Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) nu trebuie început în timpul sarcinii.

În cazul în care continuarea tratamentului cu inhibitori ai ECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Precauții pentru utilizare

Hipotensiune arterială:

Inhibitorii ECA pot determina o scădere a tensiunii arteriale. Hipotensiunea arterială simptomatică este rară la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată și apare mai ales la pacienții cu depleție volemică, de exemplu, în urma tratamentului diuretic, dietei hiposodate, dializei, diareei sau vărsăturilor sau la pacienții cu hipertensiune arterială severă renin-dependentă (vezi pct. 4.5 și 4.8). La pacienții cu risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică, tensiunea arterială, funcția renală și kaliemia trebuie atent monitorizate în timpul tratamentului cu Prestance.

Aceleași considerații sunt valabile la pacienții cu ischemie coronariană sau boală cerebrovasculară, la care scăderea excesivă a tensiunii arteriale poate produce infarct miocardic sau accident cerebrovascular.

Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism și, dacă este necesar, trebuie să i se administreze perfuzie intravenoasă cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Un răspuns hipotensiv tranzitor nu reprezintă o contraindicație pentru dozele următoare, care pot fi administrate, de obicei, fără dificultate de îndată ce valorile tensionale au crescut după expansiunea volemică.

Stenoză aortică și mitrală/cardiomiopatie hipertrofică:

Similar altor inhibitori ai ECA, perindopril trebuie administrat cu precauție la pacienții cu stenoză de valvă mitrală și obstrucție la nivelul tractului de ejecție al ventriculului stâng, cum sunt stenoza aortică sau cardiomiopatia hipertrofică.

Insuficiență renală:

În caz de insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min), se recomandă stabilirea treptată a dozei individuale a fiecărei componente (vezi pct. 4.2).

Monitorizarea de rutină a potasiului și creatininei reprezintă o parte a practicii medicale normale pentru pacienții cu insuficiență renală. (vezi pct. 4.8).

La unii pacienți cu stenoză de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic, care au fost tratați cu inhibitori ai ECA, s-a observat o creștere a uremiei și creatininemiei, de obicei reversibilă după întreruperea tratamentului. Aceasta este, în special, probabilă la pacienți cu insuficiență renală. Dacă hipertensiunea renovasculară este, de asemenea, prezentă, există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. Unii pacienți hipertensivi fără boală renovasculară preexistentă aparentă au dezvoltat o creștere a uremiei și creatininemiei, de obicei minoră și tranzitorie, în special când perindopril a fost administrat concomitent cu un diuretic. Această situație este mai posibil să apară la pacienți cu insuficiență renală preexistentă.

Insuficiență hepatică:

Rar, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care debutează cu icter colestatic și progresează spre necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul de producere al acestui sindrom nu este cunoscut. Pacienții care urmează tratament cu inhibitori ai ECA și care dezvoltă icter sau creșteri marcate ale valorilor enzimelor hepatice trebuie să întrerupă inhibitorii ECA și să fie monitorizați corespunzător (vezi pct. 4.8).

Rasa:

Inhibitorii ECA determină o frecvență mai mare a angioedemului la pacienții din rasa neagră decât la cei din celelalte rase.

Similar altor inhibitori ai ECA, perindoprilul poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la populația din rasa neagră decât la cei din celelalte rase, posibil din cauza unei prevalențe mai mari a hiporeninemiei la populația hipertensivă de rasă neagră.

Tusea:

Tusea a fost raportată la utilizarea inhibitorilor ECA. Caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispăre întreruperea tratamentului. Tusea indusă de terapia cu inhibitori ai ECA poate fi considerată ca parte a diagnosticului diferențial al tusei.

Chirurgie/Anestezie:

La pacienții la care urmează să se efectueze intervenții chirurgicale importante sau în timpul anesteziei cu medicamente care pot produce hipotensiune arterială, Prestance poate bloca formarea angiotensinei II, secundar eliberării compensatorii de renină. Tratamentul trebuie întrerupt cu o zi înaintea intervenției

chirurgicale. Dacă apare hipotensiune arterială și se consideră că este cauzată de acest mecanism, aceasta poate fi corectată prin expansiune volemică.

Hiperkaliemie:

Creșteri ale kaliemiei au fost observate la unii pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril, inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Pacienții cu risc pentru dezvoltarea hiperkaliemiei includ pacienții cu insuficiență renală, degradare a funcției renale, vârstnici (> 70 ani), cu diabet zaharat, evenimente intercurrente, în special deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică și pe cei care utilizează concomitent diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), suplimente de potasiu sau substituenți de sare cu conținut de potasiu; sau acei pacienți care iau alte medicamente asociate cu creșteri ale potasiului seric (de exemplu, heparină, co-trimoxazol, cunoscut și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol) și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocanților receptorilor de angiotensină. Utilizarea suplimentelor de potasiu, diureticelor care economisesc potasiu sau substituenților de sare cu conținut de potasiu, în special de către pacienții cu insuficiență renală, poate duce la o creștere semnificativă a potasiului seric. Hiperkaliemia poate determina aritmii grave, uneori letale. Diureticele care economisesc potasiu și blocanțele receptorilor pentru angiotensină trebuie utilizate cu prudență la pacienții la care se administrează inhibitori ECA și este necesară monitorizarea potasemiei și a funcției renale. Dacă utilizarea concomitentă a perindoprilului și a medicamentelor mai sus menționate este considerată adecvată, administrarea trebuie făcută cu precauție și kaliemia monitorizată frecvent (vezi pct. 4.5).

Pacienți cu diabet zaharat:

La pacienții cu diabet zaharat tratați cu antidiabetice orale sau insulină, controlul glicemic trebuie monitorizat cu atenție în cursul primei luni de tratament cu un inhibitor al ECA (vezi pct. 4.5).

Cu privire la amlodipină:

Precauții pentru utilizare

Siguranța și eficacitatea amlodipinei în criza hipertensivă nu au fost stabilite.

Insuficiență cardiacă:

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție.

În cadrul unui studiu de lungă durată controlat cu placebo, la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasele III și IV NYHA), incidența raportată a edemului pulmonar a fost mai mare în grupul tratat cu amlodipină decât în grupul care a primit placebo (vezi pct. 5.1). Blocanțele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot crește riscul viitoarelor evenimente cardiovasculare și al mortalității.

Insuficiență hepatică:

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze. Ca urmare, tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat utilizând doze începând de la partea inferioară a intervalului de dozare și se recomandă prudență, atât la inițierea tratamentului, cât și la creșterea dozelor. La pacienții cu insuficiență hepatică severă poate fi necesară creșterea lentă a dozelor și monitorizarea atentă.

Vârstnici:

La vârstnici se recomandă creșterea dozelor cu prudență (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Insuficiență renală:

La acești pacienți, amlodipina poate fi utilizată în dozele uzuale. Modificările concentrației plasmatice a amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale. Amlodipina nu este dializabilă.

Cu privire la Prestance

Toate atenționările legate de fiecare componentă în parte, așa cum au fost prezentate mai sus, trebuie luate în considerare și în cazul combinației în doză fixă de Prestance.

Precauții pentru utilizare

Excipienți:

Din cauza prezenței lactozei, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Interacțiuni:

Nu este recomandată utilizarea concomitentă de Prestance cu litiu, medicamente care economisesc potasiu sau suplimente de potasiu sau dantrolen (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Cu privire la perindopril

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente care cresc riscul de angioedem:

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu combinația sacubitril/valsartan este contraindicată, deoarece poate crește riscul de apariție a angioedemului (vezi pct 4.3 și 4.4). Tratamentul cu combinația sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore de la administrarea ultimei doze de perindopril. Terapia cu perindopril nu trebuie inițiată mai devreme de 36 ore de la administrarea ultimei doze a combinației sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu racecadotril, cu inhibitorii mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și cu gliptine (de exemplu, linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină) poate duce la un risc crescut de apariție a angioedemului (vezi pct.4.4).

Medicamente care produc hiperkaliemie:

Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu Prestance poate apărea hiperkaliemie. Unele medicamente sau clase terapeutice pot crește riscul de apariție a hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid), inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, AINS, heparine, medicamente imunosupresoare cum sunt ciclosporina sau tacrolimus, trimetoprim și cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiul, cum ar fi amiloridul. Asocierea acestor medicamente crește riscul de hiperkaliemie. Prin urmare, utilizarea concomitentă a Prestance cu medicamentele de mai sus, nu este recomandată. Dacă utilizarea concomitentă este considerată justificată, aceasta trebuie făcută cu precauție și cu monitorizarea frecventă a kaliemiei.

Asocieri contraindicate (vezi pct. 4.3)

Aliskiren:

La pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală, din cauza riscului de hiperkaliemie, agravare a funcției renale și creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare.

Tratamente extracorporale:

Tratamente extracorporale care determină contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum sunt dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane cu flux mare (de exemplu, membrane de poli(acrilonitril), precum și afereza cu dextran sulfat a lipoproteinelor cu densitate mică, din cauza riscului crescut de apariție a reacțiilor anafilactoide (vezi pct. 4.3). Dacă astfel de tratamente sunt

necesare, trebuie luată în considerare utilizarea altor tipuri de membrane de dializă sau a altor clase de medicamente antihipertensive.

Asocieri care nu sunt recomandate (vezi pct. 4.4)

Aliskiren:

La alți pacienți decât cei cu diabet zaharat sau insuficiență renală, din cauza riscului de hiperkaliemie, agravare a funcției renale și creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare.

Tratament concomitent cu inhibitor al ECA și blocant al receptorilor de angiotensină:

În literatură s-a raportat că, în cazul pacienților cu boală aterosclerotică dovedită, insuficiență cardiacă sau diabet zaharat cu afectare de organ în stadiu terminal, tratamentul concomitent cu inhibitor al ECA și blocant al receptorilor de angiotensină este asociat cu o frecvență mai mare a hipotensiunii arteriale, sincopelor, hiperkaliemiei și agravării funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu utilizarea unui singur medicament pentru sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Blocarea dublă (de exemplu, prin asocierea unui inhibitor al ECA cu un antagonist al receptorilor de angiotensină II) trebuie limitată la cazurile individuale bine definite și cu monitorizarea atentă a funcției renale, kaliemiei și tensiunii arteriale.

Estramustină:

Risc de creștere a reacțiilor adverse cum este angioedemul.

Diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, triamteren, amilorid...), săruri de potasiu:

Hiperkaliemie (cu potențial letal), în special corelată cu insuficiența renală (efect aditiv de creștere a kaliemiei).

Administrarea concomitentă a perindoprilului cu medicamentele mai sus-menționate nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă, cu toate acestea, administrarea concomitentă este recomandată, aceste medicamente trebuie utilizate cu precauție și cu monitorizarea frecventă a concentrației plasmatică a potasiului. A se vedea mai jos informațiile privind utilizarea spironolactonei în insuficiența cardiacă.

Litiu:

Creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatică de litiu și toxicitate (neurotoxicitate severă) au fost raportate în timpul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai ECA. Administrarea concomitentă de perindopril și litiu nu este recomandată. Dacă această asociere se dovedește a fi necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatică de litiu (vezi pct. 4.4).

Asocieri care necesită prudență deosebită

Medicamente antidiabetice (insuline, antidiabetice orale):

Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insulină, antidiabetice orale) poate să determine un efect mai puternic de scădere a glicemiei, cu risc de hipoglicemie. Acest fenomen este mai probabil să apară în primele săptămâni de tratament asociat și în special la pacienți cu insuficiență renală.

Diuretice care nu economisesc potasiu:

Pacienții care urmează tratament cu diuretice, în special cei cu depleție de volum și/sau sare, pot prezenta o scădere excesivă a tensiunii arteriale după inițierea tratamentului cu un inhibitor al ECA. Posibilitatea de apariție a efectelor hipotensive poate fi redusă prin întreruperea diureticului, prin creșterea volemiei sau aportului de sare anterior începerii tratamentului cu doze mici de perindopril, crescute progresiv.

În caz de hipertensiune arterială, atunci când tratamentul anterior cu diuretic a produs depleție de volum/sare, fie diureticul trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu inhibitor al ECA, situație în care tratamentul cu un diuretic ce nu economisește potasiu poate fi reluat ulterior, fie tratamentul cu inhibitor al ECA trebuie început cu doze mici, crescute progresiv.

În caz de insuficiență cardiacă congestivă tratată cu diuretic, tratamentul cu inhibitor al ECA trebuie inițiat cu cea mai mică doză, eventual după scăderea dozei de diuretic care nu economisește potasiu administrat concomitent.

În toate cazurile, funcția renală (creatininemia) trebuie monitorizată în timpul primelor săptămâni de tratament cu inhibitor al ECA.

Diuretice care economisesc potasiu (eplerenonă, spironolactonă):

Eplerenonă sau spironolactonă la doze cuprinse între 12,5 mg și 50 mg pe zi, în asociere cu doze mici de inhibitor al ECA:

În tratamentul insuficienței cardiace clasa II-IV NYHA, cu fracție de ejeție < 40%, tratată anterior cu inhibitori ai ECA și diuretice de ansă, risc de hiperkaliemie, potențial letal, mai ales în caz de nerespectare a recomandărilor de prescriere a acestei combinații.

Înainte începerii tratamentului asociat, verificați absența hiperkaliemiei și a insuficienței renale.

Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei și creatininemiei o dată pe săptămână în prima lună de tratament, și apoi, lunar.

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv acid acetilsalicilic ≥ 3 g/zi:

Când inhibitorii ECA sunt administrați concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu, acid acetilsalicilic în doze antiinflamatoare, inhibitori de COX-2 și AINS neselective), poate apărea o scădere a efectului antihipertensiv. Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a AINS poate duce la creșterea riscului de deteriorare a funcției renale, incluzând insuficiența renală acută și creșterea kaliemiei, în special la pacienții cu funcția renală deja diminuată. Combinația trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați în mod corespunzător, iar funcția renală trebuie monitorizată după inițierea terapiei asociate și, în continuare, în mod periodic.

Asocieri care necesită oarecare prudență:

Simptomimetice:

Simptomimeticele pot să scadă efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.

Aur:

Reacții nitritoide (simptomele includ hiperemie facială, greață, vărsături și hipotensiune arterială) au fost raportate rar la pacienții în tratament cu aur injectabil (aurotiomalat de sodiu) în asociere cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril.

Cu privire la amlodipină

Asocieri care nu sunt recomandate:

Dantrolen (perfuzie): La animale, fibrilația ventriculară letală și colapsul cardiovascular s-au observat în asociere cu hiperkaliemia după administrarea de verapamil și dantrolen intravenos. Din cauza riscului de hiperkaliemie, se recomandă evitarea asocierii blocanților canalelor de calciu precum amlodipina la pacienți susceptibili la hipertermie malignă, precum și în managementul hipertermiei maligne.

Asocieri care necesită prudență deosebită:

Inductorii CYP3A4: Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 poate determina variații ale concentrațiilor plasmatiche ale amlodipinei. Prin urmare, tensiunea arterială trebuie monitorizată și trebuie luată în considerare ajustarea dozelor în timpul și după administrarea concomitentă, în special cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, hypericum perforatum).

Inhibitorii CYP3A4: Asocierea amlodipinei cu inhibitorii puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice de tip azolic, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate duce la o creștere importantă a expunerii amlodipinei. Manifestarea clinică a acestor variații FC poate fi mai pronunțată la vârstnici. Poate fi necesară monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.

Există un risc crescut de hipotensiune arterială la pacienții care sunt tratați cu claritromicină în asociere cu amlodipină. Se recomandă o atentă monitorizare a pacienților atunci când amlodipina este asociată cu claritromicină.

Asocieri care trebuie luate în considerare:

Efectele amlodipinei de scădere a tensiunii arteriale sunt aditive efectelor de reducere a tensiunii arteriale ale altor produse medicamentoase cu proprietăți antihipertensive.

Tacrolimus:

Există un risc de creștere a concentrației plasmatice a tacrolimus atunci când este administrat în asociere cu amlodipină. Pentru a evita toxicitatea tacrolimus, administrarea amlodipinei la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrației plasmatice a tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus, atunci când este necesar.

Mecanismul de acțiune al inhibitorilor rapamicinei (mTOR):

Inhibitorii mTOR, cum sunt sirolimus, temsirolimus și everolimus, sunt substraturi ale CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor mTOR și amlodipinei poate crește expunerea la inhibitorii mTOR.

Ciclosporină:

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunea ciclosporinei cu amlodipina la voluntari sănătoși sau la alte categorii de pacienți, cu excepția pacienților cu transplant renal, la care au fost observate creșteri variabile ale concentrației minime a ciclosporinei (în medie 0%-40%). Trebuie avută în vedere monitorizarea concentrației ciclosporinei la pacienții cu transplant renal tratați cu amlodipină, iar scăderea dozei de ciclosporină trebuie realizată la nevoie.

Simvastatină:

Administrarea concomitentă a unor doze repetate de 10 mg amlodipină cu 80 mg simvastatină a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină, comparativ cu administrarea simvastatinei în monoterapie. La pacienții tratați cu amlodipină se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg pe zi.

Alte asocieri:

În studiile clinice privind interacțiunile, amlodipina nu a influențat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei, warfarinei.

Administrarea amlodipinei cu grepfrut sau suc de grepfrut nu este recomandată, deoarece biodisponibilitatea poate crește la unii pacienți, având ca rezultat creșterea efectelor de scădere a tensiunii arteriale.

Cu privire la Prestance

Asocieri care necesită prudență deosebită:

Baclofen:

Efect antihipertensiv crescut. Monitorizarea tensiunii arteriale și, dacă este necesar, ajustarea dozei medicamentului antihipertensiv.

Asocieri care trebuie luate în considerare:

- Medicamente antihipertensive (cum sunt beta-blocantele) și vasodilatatoare:
Asocierea acestor medicamente poate mări efectul hipotensiv al perindoprilului și amlodipinei. Asocierea cu nitroglicerină și alți nitrați sau alte medicamente vasodilatatoare poate scădea și mai mult tensiunea arterială și, prin urmare, trebuie abordată cu prudență.

- Corticosteroizi, tetracosactidă: scăderea efectului antihipertensiv (retenție de sare și apă din cauza corticosteroizilor).
- Alfa-blocante (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin): creșterea efectului antihipertensiv și risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică.
- Amifostină: poate mări efectul antihipertensiv al amlodipinei.
- Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice: efect antihipertensiv crescut și risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Din cauza efectelor componentelor individuale ale acestei combinații medicamentoase asupra sarcinii și alăptării, Prestance nu este recomandat în primul trimestru de sarcină. Prestance este contraindicat în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină.

Prestance nu este recomandat pe perioada alăptării. În consecință, trebuie luată decizia întreruperii alăptării sau a întreruperii tratamentului cu Prestance, luându-se în considerare cât de importantă este această terapie pentru mamă.

Sarcina:

Cu privire la perindopril

Utilizarea inhibitorilor ECA nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4).
Utilizarea inhibitorilor ECA în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

În ciuda faptului că dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. În cazul în care continuarea tratamentului cu inhibitor al ECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu inhibitor al ECA în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la inhibitor al ECA a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului. Nou-născuții și sugarii ai căror mame au utilizat inhibitori ai ECA trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi, de asemenea, pct. 4.3 și 4.4).

Cu privire la amlodipină

Siguranța amlodipinei asupra sarcinii la om nu a fost stabilită.

În studiile la animale, toxicitatea asupra reproducerii a fost observată la doze mari (vezi pct. 5.3).

Utilizarea în timpul sarcinii este recomandată numai atunci când nu există o alternativă mai sigură și atunci când boala însăși prezintă un risc mai mare pentru mamă și făt.

Alăptarea:

Cu privire la perindopril

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea perindoprilului în timpul alăptării, nu se recomandă perindoprilul și este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite, în special în cazul alăptării nou-născutului sau prematurului.

Cu privire la amlodipină

Amlodipina se excretă în laptele uman. Procentul transferat sugarului din doza utilizată de mamă a fost estimat la un interval intercuartil de 3 – 7%, cu un maximum de 15%. Efectul amlodipinei asupra sugarilor nu este cunoscut. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul cu

amlodipină trebuie luată având în vedere importanța alăptării pentru copil și importanța tratamentului cu amlodipină pentru mamă.

Fertilitatea:

Cu privire la perindopril

Nu s-a observat niciun efect asupra performanței reproductive sau a fertilității.

Cu privire la amlodipină

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoidilor. Datele clinice privind efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu la șobolan s-au observat efecte adverse asupra fertilității la masculi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele Prestance asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje, trebuie să se țină seama că, ocazional, pot apărea amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

a. Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent după administrarea separată a perindoprilului și amlodipinei sunt: edeme, somnolență, amețeli, cefalee (mai ales la începutul tratamentului), disgeuzie, paretezii, afectare a vederii (inclusiv diplopie), tinitus, vertij, palpitații, eritem facial tranzitoriu, hipotensiune arterială (și efecte determinate de hipotensiunea arterială), dispnee, tuse, dureri abdominale, greață, vărsături, dispepsie, modificări ale tranzitului intestinal, diaree, constipație, prurit, erupție cutanată tranzitorie, exantem, umflare a articulațiilor (umflare a gleznelor), spasme musculare, fatigabilitate, astenie.

b. Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul studiilor clinice și/sau în urma utilizării după punerea pe piață, pentru perindopril sau amlodipină, administrate separat, și clasificate conform convenției MedDRA în funcție de aparate, sisteme și organe și a următoarelor frecvențe:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

| Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe | Reacții adverse | Frecvență | |
|---|--|---------------------|----------------------|
| | | Amlodipină | Perindopril |
| Infecții și infestări | Rinită | Mai puțin frecvente | Foarte rare |
| Tulburări hematologice și limfatice | Eozinofilie | - | Mai puțin frecvente* |
| | Leucopenie/neutropenie (vezi pct. 4.4) | Foarte rare | Foarte rare |
| | Agranulocitoză sau pancitopenie (vezi pct. 4.4) | - | Foarte rare |
| | Trombocitopenie (vezi pct. 4.4) | Foarte rare | Foarte rare |
| | Anemie hemolitică specific enzimatică la pacienți cu deficit congenital de G-6-PDH (vezi pct. 4.4) | - | Foarte rare |

| | | | |
|--|--|--------------------------|----------------------|
| Tulburări ale sistemului imunitar | Hipersensibilitate | Foarte rare | Mai puțin frecvente |
| Tulburări endocrine | Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH) | - | Rare |
| Tulburări metabolice și de nutriție | Hipoglicemie (vezi pct. 4.4 și 4.5) | - | Mai puțin frecvente* |
| | Hiperkaliemie, reversibilă la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4) | - | Mai puțin frecvente* |
| | Hiponatriemie | - | Mai puțin frecvente* |
| | Hiperglicemie | Foarte rare | - |
| Tulburări psihice | Insomnie | Mai puțin frecvente | - |
| | Tulburări de dispoziție (inclusiv anxietate) | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente |
| | Depresie | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente* |
| | Tulburări de somn | - | Mai puțin frecvente |
| Tulburări ale sistemului nervos | Somnolență (mai ales la începutul tratamentului) | Frecvente | Mai puțin frecvente* |
| | Amețeli (mai ales la începutul tratamentului) | Frecvente | Frecvente |
| | Cefalee (mai ales la începutul tratamentului) | Frecvente | Frecvente |
| | Disgeuzie | Mai puțin frecvente | Frecvente |
| | Tremor | Mai puțin frecvente | - |
| | Hipoestezie | Mai puțin frecvente | - |
| | Parestezie | Mai puțin frecvente | Frecvente |
| | Sincopă | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente* |
| | Stare confuzională | Rare | Foarte rare |
| | Hipertonie | Foarte rare | - |
| | Neuropatie periferică | Foarte rare | - |
| | Accident vascular cerebral, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4) | - | Foarte rare |
| | Tulburări extrapiramidale (sindrom extrapiramidal) | Cu frecvență necunoscută | - |
| Tulburări oculare | Tulburări de vedere | Frecvente | Frecvente |
| | Diplopie | Frecvente | - |
| Tulburări acustice și vestibulare | Tinnitus | Mai puțin frecvente | Frecvente |
| | Vertij | - | Frecvente |
| Tulburări cardiace | Palpitații | Frecvente | Mai puțin frecvente* |
| | Tahicardie | - | Mai puțin frecvente* |
| | Angină pectorală (vezi pct. 4.4) | - | Foarte rare |
| | Infarct miocardic, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4) | Foarte rare | Foarte rare |

| | | | |
|---|--|----------------------------|--------------------------|
| | Aritmii (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială) | Mai puțin frecvente | Foarte rare |
| Tulburări vasculare | Hiperemie facială tranzitorie | Frecvente | Rare* |
| | Hipotensiune arterială (și efecte determinate de hipotensiunea arterială) | Mai puțin frecvente | Frecvente |
| | Vasculită | Foarte rare | Mai puțin frecvente* |
| | Fenomen Raynaud | - | Cu frecvență necunoscută |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | Dispnee | Frecvente | Frecvente |
| | Tuse | Mai puțin frecvente | Frecvente |
| | Bronhospasm | - | Mai puțin frecvente |
| | Pneumonie eozinofilică | - | Foarte rare |
| Tulburări gastro-intestinale | Hiperplazie gingivală | Foarte rare | - |
| | Dureri abdominale | Frecvente | Frecvente |
| | Greață | Frecvente | Frecvente |
| | Vărsături | Mai puțin frecvente | Frecvente |
| | Dispepsie | Frecvente | Frecvente |
| | Modificări de tranzit intestinal | Frecvente | - |
| | Uscăciune a gurii | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente |
| | Diaree | Frecvente | Frecvente |
| | Constipație | Frecvente | Frecvente |
| | Pancreatită | Foarte rare | Foarte rare |
| | Gastrită | Foarte rare | - |
| | Tulburări hepatobiliare | Hepatită, icter colestatic | Foarte rare |
| Hepatită citolitică sau colestatică (vezi pct. 4.4) | | - | Foarte rare |
| Creștere a enzimelor hepatice (cel mai adesea reprezentată de coleastăză) | | Foarte rare | - |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Edem Quincke | Foarte rare | - |
| | Angioedem al feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, gotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.4) | Foarte rare | Mai puțin frecvente |
| | Eritem polimorf | Foarte rare | Foarte rare |
| | Alopecie | Mai puțin frecvente | - |
| | Purpură | Mai puțin frecvente | - |
| | Decolorare cutanată | Mai puțin frecvente | - |
| | Hiperhidroză | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente |
| | Prurit | Mai puțin frecvente | Frecvente |
| | Erupție cutanată tranzitorie, exantem | Mai puțin frecvente | Frecvente |
| | Urticarie (vezi pct. 4.4) | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente |
| | Reacții de fotosensibilitate | Foarte rare | Mai puțin frecvente* |
| | Pemfigus | - | Mai puțin frecvente* |
| | Agravare a psoriazisului | - | Rare |
| | Sindrom Stevens-Johnson | Foarte rare | - |
| Dermatită exfoliativă | Foarte rare | - | |

| | | | |
|--|--|--------------------------|----------------------|
| | Necroliză epidermică toxică | Cu frecvență necunoscută | - |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Umflare a articulațiilor (umflare a gleznelor) | Frecvente | - |
| | Artralgie | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente* |
| | Mialgie | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente* |
| | Spasme musculare | Frecvente | Frecvente |
| | Dorsalgii | Mai puțin frecvente | - |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | Tulburări de micțiune, nicturie, polakiurie | Mai puțin frecvente | - |
| | Insuficiență renală | - | Mai puțin frecvente |
| | Insuficiență renală acută | - | Rare |
| | Anurie/oligurie | - | Rare* |
| Tulburări ale aparatului genital și sânelui | Disfuncție erectilă | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente |
| | Ginecomastie | Mai puțin frecvente | - |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Edem | Foarte frecvente | - |
| | Edem periferic | - | Mai puțin frecvente* |
| | Fatigabilitate | Frecvente | - |
| | Durere toracică | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente* |
| | Astenie | Frecvente | Frecvente |
| | Durere | Mai puțin frecvente | - |
| | Stare generală de rău | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente* |
| | Pirexie | - | Mai puțin frecvente* |
| Investigații diagnostice | Creștere în greutate, scădere în greutate | Mai puțin frecvente | - |
| | Creștere a uremiei | - | Mai puțin frecvente* |
| | Creștere a creatininemiei | - | Mai puțin frecvente* |
| | Creștere a bilirubinemiei | - | Rare |
| | Creștere a enzimelor hepatice | - | Rare |
| | Scădere a valorilor hemoglobinei și a hematocritului | - | Foarte rare |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate | Căderi | - | Mai puțin frecvente* |

* Frecvența calculată din studiile clinice pentru evenimentele adverse detectate în urma raportărilor spontane

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există informații în ceea ce privește supradozajul cu Prestance la om.

În cazul amlodipinei, experiența privind supradozajul intenționat la om este limitată.

Simptome: datele disponibile sugerează că supradozajul masiv poate determina vasodilatație periferică excesivă și, posibil, tahicardie reflexă. A fost raportată hipotensiune arterială sistemică marcată și probabil prelungită, cu evoluție până la șoc și deces.

Edemul pulmonar non-cardiogen a fost raportat rar ca o consecință a supradozajului cu amlodipină, care se poate manifesta cu un debut întârziat (24-48 ore după ingestie) și necesită suport ventilator. Măsurile de resuscitare precoce (inclusiv supraîncărcarea cu lichide) pentru a menține perfuzia și debitul cardiac pot fi factori precipitanți.

Tratament: hipotensiunea arterială semnificativă clinic determinată de supradozajul cu amlodipină necesită măsuri de susținere activă cardiovasculară, incluzând monitorizarea frecventă a funcțiilor cardiace și respiratorii, poziționarea pacientului în decubit dorsal cu membrele inferioare ridicate și monitorizarea volumului circulator și a diurezei.

Dacă nu există contraindicații, un vasoconstrictor poate fi util pentru refacerea tonusului vascular și a tensiunii arteriale. Perfuzia cu gluconat de calciu poate fi benefică pentru înlăturarea efectelor blocării canalelor de calciu.

Lavajul gastric poate fi util în unele cazuri. La voluntari sănătoși, utilizarea cărbunelui până la 2 ore după administrarea de amlodipină 10 mg a arătat reducerea ratei de absorbție a amlodipinei.

Deoarece amlodipina se leagă puternic de proteinele plasmatică, dializarea nu este probabil utilă.

În cazul perindoprilului, datele disponibile legate de supradozaj la om sunt limitate. Simptomele de supradozaj cu inhibitori ai ECA pot include hipotensiune arterială, șoc circulator, tulburări electrolitice, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse.

Tratamentul recomandat în caz de supradozaj constă în administrarea intravenoasă de soluție de clorură de sodiu. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal și cu membrele inferioare ridicate. Atunci când este posibil, poate fi, de asemenea, luată în considerare administrarea unei perfuzii cu angiotensină II și/sau administrarea intravenoasă de catecolamine. Perindoprilul poate fi eliminat din circulația sistemică prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Utilizarea unui stimulator cardiac extern este indicată pentru bradicardia rezistentă la tratament. Semnele vitale, valorile serice ale electroliților și creatininemia trebuie monitorizate continuu.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai ECA și blocați ai canalelor de calciu, codul ATC: C09BB04.

Perindopril:

Mecanism de acțiune

Perindoprilul este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei care transformă angiotensina I în angiotensină II (Enzima de conversie a angiotensinei ECA). Enzima de conversie sau kinaza este o exopeptidază care permite conversia angiotensinei I în angiotensină vasoconstrictoare II, determinând și degradarea bradikininei, o substanță vasodilatatoare, în heptapeptidă inactivă. Inhibarea ECA determină o reducere a cantității de angiotensină II din plasmă, care conduce la creșterea activității reninei plasmatică (prin inhibarea feed-back-ului negativ al eliberării de renină) și scade secreția de aldosteron. Deoarece ECA inactivează bradikina, inhibarea ECA determină, de asemenea, creșterea activității sistemului kaliceină-kinină circulant și local (și astfel activarea sistemului prostaglandinelor). Este posibil ca acest mecanism să contribuie la acțiunea inhibitorilor ECA de scădere a tensiunii arteriale și să fie responsabil parțial pentru anumite reacții adverse ale acestora (de exemplu, tuse).

Perindoprilul acționează prin metabolitul său activ, perindoprilat. *In vitro*, ceilalți metaboliți nu prezintă inhibarea activității ECA.

Eficacitate și siguranță clinică Hipertensiunea arterială

Perindoprilul este activ în toate stadiile hipertensiunii arteriale: ușoară, moderată, severă; se observă o scădere a tensiunii arteriale sistolice și diastolice, atât în clinostatism, cât și în ortostatism.

Perindoprilul scade rezistența vasculară periferică, determinând scăderea tensiunii arteriale. În consecință, crește fluxul sanguin periferic, fără efect asupra frecvenței cardiace.

De regulă, fluxul sanguin renal crește, în timp ce rata de filtrare glomerulară (RFG) este de obicei neschimbată.

Efectul antihipertensiv este maxim după 4-6 ore de la o doză unică și este susținut pe o perioadă de cel puțin 24 ore: efectul antihipertensiv înainte de doza următoare este de 87-100% din efectul maxim.

Scăderea tensiunii arteriale apare rapid. La pacienții care răspund la tratament, normalizarea tensiunii arteriale este atinsă într-o lună și este menținută fără apariția tahifilaxiei.

Înteruperea tratamentului nu determină efect de rebound.

Perindoprilul reduce hipertrofia ventriculară stângă.

S-a demonstrat că, la om, perindoprilul are efect vasodilatator. Ameliorează elasticitatea arterelor mari și scade raportul medie:lumen din arterele mici.

Boală coronariană stabilă:

Studiul EUROPA a fost un studiu clinic multicentric, internațional, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat pe o durată de 4 ani.

Doisprezece mii două sute optsprezece (12218) pacienți cu vârstă peste 18 ani, au fost randomizați cu 8 mg perindopril terț-butilamină (echivalentul a 10 mg perindopril arginină) (n=6110) sau cu placebo (n=6108).

Populația inclusă în studiu prezintă dovezi de boală coronariană fără niciun semn clinic de insuficiență cardiacă. În general, 90% dintre pacienți au avut în antecedente un infarct miocardic și/sau revascularizare coronariană. La majoritatea pacienților s-a administrat medicația de studiu alături de terapia convențională, incluzând antiagregante plachetare, hipolipemiente și beta-blocante.

Principalul criteriu de evaluare a eficacității a fost un criteriu compus din mortalitatea cardiovasculară, infarctul miocardic non-letal și/sau stop cardiac resuscitat cu succes. Tratamentul cu 8 mg perindopril terț-butilamină (echivalentul a 10 mg perindopril arginină) o dată pe zi a determinat o reducere absolută semnificativă a obiectivului final cu 1,9% (reducerea riscului relativ cu 20%, ÎI 95% [9,4; 28,6] - p<0,001).

La pacienții cu antecedente de infarct miocardic și/sau revascularizare, s-a observat o reducere absolută de 2,2% corespunzător la RRR de 22,4% (ÎI 95% [12,0; 31,6] - p<0,001) a criteriului de evaluare final comparativ cu placebo.

Date din studii clinice privind blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA):

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuat de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criteriile finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Amlodipină:

Mecanism de acțiune

Amlodipina este un inhibitor al influxului ionilor de calciu din grupa dihidropiridinelor (blocant al canalelor lente sau antagonist al ionului de calciu) și inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu la nivelul mușchiului neted cardiac și vascular.

Mecanismul acțiunii antihipertensive a amlodipinei se datorează unui efect de relaxare directă asupra mușchiului neted vascular. Mecanismul precis prin care amlodipina ameliorează angina nu a fost complet determinat, dar amlodipina reduce sarcina ischemică totală prin următoarele două acțiuni:

- Amlodipina dilată arteriolele periferice și, astfel, reduce rezistența periferică totală (postsarcină) a activității cardiace. Deoarece frecvența cardiacă rămâne stabilă, această reducere a postsarcinii scade consumul energetic al miocardului și necesitățile de oxigen.
- Mecanismul de acțiune al amlodipinei implică probabil și dilatarea arterelor coronare mari și a arteriolelor coronare atât în zonele normale cât și în cele ischemice. Această dilatare crește cantitatea de oxigen eliberat la nivel miocardic la pacienții cu spasm coronarian (angină Prinzmetal sau angină vasospastică).

Eficacitate și siguranță clinică

La pacienți cu hipertensiune arterială, o doză zilnică unică reduce semnificativ tensiunea arterială, atât în clinostatism, cât și în ortostatism pe o perioadă de 24 de ore. Datorită instalării treptate a acțiunii, hipotensiunea arterială acută nu reprezintă o caracteristică a administrării amlodipinei.

La pacienți cu angină, o doză zilnică unică de amlodipină crește timpul total de efort, timpul până la instalarea anginei și timpul până la apariția subdenivelării cu 1 mm a segmentului ST și scade atât frecvența atacurilor de angină, cât și consumul de nitroglicerină.

Amlodipina nu a fost asociată cu niciun efect metabolic advers sau modificări al profilului lipidelor plasmatic și este indicată pentru utilizarea la pacienți cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

Boală coronariană (BC):

Eficacitatea amlodipinei în prevenirea evenimentelor clinice la pacienți cu boală coronariană (BC) a fost evaluată într-un studiu independent, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 1997 pacienți, numit „Compararea Amlodipinei cu Enalaprilul în Limitarea Apariției Trombozelor”

(Comparisson of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurences of Thrombosis - CAMELOT). Dintre acești pacienți, 663 au fost tratați cu amlodipină 5-10 mg, 673 au fost tratați cu enalapril 10-20 mg, iar 655 pacienți au primit placebo, adăugate la tratamentul standard cu statine, beta-blocante, diuretice și acid acetilsalicilic, timp de 2 ani. Principalele rezultate privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 1. Rezultatele indică faptul că tratamentul cu amlodipină a fost asociat cu un număr mai mic de spitalizări pentru angină pectorală și proceduri de revascularizare la pacienții cu BC.

| Tabelul 1. Incidența rezultatelor clinic semnificative în studiul CAMELOT | | | | | |
|--|------------|------------|------------|----------------------------------|------------|
| Incidența evenimentelor cardiovasculare, număr (%) | | | | Amlodipină comparativ cu placebo | |
| Rezultate | Amlodipină | Placebo | Enalapril | Risc relativ (ÎÎ 95%) | Valoarea p |
| <u>Criteriul final principal de evaluare</u> | | | | | |
| Evenimente adverse cardiovasculare | 110 (16,6) | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54-0,88) | ,003 |
| <u>Componente individualizate</u> | | | | | |
| Revascularizare coronariană | 78 (11,8) | 103 (15,7) | 95 (14,1) | 0,73 (0,54-0,98) | ,03 |
| Spitalizare pentru angina pectorală | 51 (7,7) | 84 (12,8) | 86 (12,8) | 0,58 (0,41-0,82) | ,002 |
| IM nonletal | 14 (2,1) | 19 (2,9) | 11 (1,6) | 0,73 (0,37-1,46) | ,37 |
| Accident vascular cerebral sau AIT | 6 (0,9) | 12 (1,8) | 8 (1,2) | 0,50 (0,19-1,32) | ,15 |
| Deces de cauză cardiovasculară | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 5 (0,7) | 2,46 (0,48-12,7) | ,27 |
| Spitalizare pentru ICC | 3 (0,5) | 5 (0,8) | 4 (0,6) | 0,59 (0,14-2,47) | ,46 |
| Stop cardiac resuscitat | 0 | 4 (0,6) | 1 (0,1) | NA | ,04 |
| Boală vasculară periferică nou diagnosticată | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 8 (1,2) | 2,6 (0,50-13,4) | ,24 |

Abrevieri: ICC – insuficiență cardiacă congestivă; ÎÎ – interval de încredere; IM – infarct miocardic; AIT – accident vascular ischemic tranzitor.

Insuficiență cardiacă:

Studiile de hemodinamică și studiile clinice controlate, care au inclus probă de efort, efectuate la pacienți cu insuficiență cardiacă clasele II-IV NYHA, au arătat că amlodipina nu a determinat deteriorarea stării clinice evaluată prin toleranța la proba de efort, fracția de ejeție a ventriculului stâng și simptomatologia clinică.

Un studiu clinic, controlat cu placebo (PRAISE), pentru evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă clasele III-IV NYHA și care urmau tratament cu digoxină, diuretice și inhibitori ai ECA, a arătat faptul că amlodipina nu crește riscul de mortalitate sau riscul combinat, de mortalitate și morbiditate la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Într-un studiu de lungă durată, de urmărire a rezultatelor, controlat cu placebo (PRAISE-2), efectuat cu amlodipină la pacienți cu insuficiență cardiacă clasele III și IV NYHA, fără simptome clinice sau semne obiective sugestive sau boală ischemică subiacentă, tratați cu doze constante de inhibitori ai ECA, medicamente digitale și diuretice, s-a demonstrat că amlodipina nu influențează mortalitatea totală de cauză cardiovasculară. La acești pacienți, amlodipina a fost asociată cu creșterea raportărilor de edem pulmonar.

Studiu privind tratamentul profilactic al infarctului miocardic (ALLHAT):

Un studiu de morbiditate-mortalitate, randomizat, dublu-orb, numit “Tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea infarctului miocardic” (Antihypertensive and Lipid-Lowering

Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) a fost efectuat cu scopul de a compara terapii cu medicamente noi: amlodipină 2,5-10 mg/zi (blocant al canalului de calciu) sau lisinopril 10-40 mg/zi (inhibitor al ECA) ca terapii de primă linie, și terapia cu un diuretic tiazidic, clortalidonă 12,5-25 mg/zi, în hipertensiunea arterială ușoară până la moderată.

Un total de 33357 de pacienți hipertensivi, cu vârsta de peste 55 de ani au fost randomizați și urmăriți pe o perioadă medie de 4,9 ani. Pacienții au avut cel puțin un factor de risc suplimentar pentru boala coronariană, incluzând: antecedente de infarct miocardic sau accident vascular cerebral cu > 6 luni înaintea înrolării sau antecedente de altă boală cardiovasculară aterosclerotică, documentate (51,5%), diabet zaharat tip II (36,1%), HDL-colesterol < 35 mg/dl (11,6%), hipertrofie de ventricul stâng diagnosticată electrocardiografic sau ecocardiografic (20,9%), fumat (21,9%).

Criteriul de evaluare principal a fost compus din boală coronariană letală sau infarct miocardic non-letal. Nu au fost diferențe semnificative în ceea ce privește criteriul de evaluare principal între tratamentul pe bază de amlodipină și tratamentul pe bază de clortalidonă: RR 0,98 (Î 95% (0,90 – 1,07) p=0,65). Dintre criteriile de evaluare secundare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui criteriu de evaluare cardiovascular combinat) a fost semnificativ mai mare la grupul cu amlodipină, comparativ cu grupul cu clortalidonă (10,2 %, comparativ cu 7,7 %, RR 1,38, (Î 95% [1,25 – 1,52] p<0,001). Cu toate acestea, nu a existat o diferență semnificativă a mortalității de orice cauză între terapia pe bază de amlodipină și cea pe bază de clortalidonă, RR 0,96 (Î 95% [0,89 – 1,02] p = 0,20).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proporția și durata absorbției perindoprilului și amlodipinei din Prestance nu sunt semnificativ diferite de proporția și durata absorbției perindoprilului, respectiv amlodipinei din formulările comprimatelor individuale.

Perindopril:

Absorbție

După administrare orală, absorbția perindoprilului este rapidă și concentrația plasmatică maximă este atinsă într-o oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru perindopril este egal cu 1 oră.

Perindoprilul este un promedicament. 27% din doza de perindopril administrată ajunge în curentul sanguin ca metabolit activ, perindoprilat. Suplimentar, pe lângă perindoprilatul activ, perindoprilul are alți 5 metaboliți, toți inactivi. Concentrația plasmatică maximă de perindoprilat este atinsă în decurs de 3 până la 4 ore.

Ingestia de alimente scade conversia în perindoprilat, prin urmare biodisponibilitatea, astfel, perindoprilul arginină trebuie administrat pe cale orală, în priză unică, dimineața, înainte de masă.

S-a demonstrat o relație liniară între doza de perindopril și concentrația sa plasmatică.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 0,2 l/kg pentru perindoprilatul liber. Legarea perindoprilatului de proteinele plasmatică este de 20%, în principal de enzima de conversie a angiotensinei, dar este dependentă de concentrație.

Eliminare

Perindoprilatul este eliminat prin urină, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al fracțiunii nelegate este de aproximativ 17 ore, rezultând starea de echilibru după 4 zile.

Vârstnici, insuficiență cardiacă, insuficiență renală

Eliminarea perindoprilatului este scăzută la vârstnici, și, de asemenea, la pacienții cu insuficiență cardiacă sau insuficiență renală. Prin urmare, urmărirea medicală obișnuită va include monitorizarea frecventă a creatininei și potasiului.

Insuficiență hepatică

Clearance-ul perindoprilatului prin dializă este de 70 ml/min.

Farmacocinetica perindoprilului este modificată la pacienții cu ciroză: clearance-ul hepatic al moleculei parentale este redus la jumătate. Cu toate acestea, cantitatea de perindoprilat formată nu este redusă și, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Amlodipină:

Absorbție, distribuție, legare de proteinele plasmaticice

După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina este bine absorbită cu concentrații plasmaticice maxime între 6-12 ore după administrarea dozei. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată între 64 și 80%. Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de alimente. Studiile *in vitro* au indicat că aproximativ 97,5% din amlodipina circulantă este legată de proteinele plasmaticice.

Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de ingestia de alimente.

Metabolizare/eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 de ore și corespunde unei doze zilnice unice. Amlodipina este metabolizată extensiv de către ficat în metaboliți inactivi, 10% din molecula părinte și 60% dintre metaboliți fiind excretați în urină.

Vârstnici

Timpul până la atingerea concentrațiilor plasmaticice maxime de amlodipină este similar la vârstnici și la tineri. Clearance-ul de amlodipină tinde să fie scăzut având ca rezultat creșteri ale ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții vârstnici. Creșterile ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare au fost cele anticipate pentru grupa de vârstă studiată.

Insuficiență hepatică

Sunt disponibile date clinice foarte limitate privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică au clearance-ul amlodipinei scăzut, ceea ce rezultă într-un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai lung și într-o creștere a ASC cu aproximativ 40-60%.

5.3 Date preclinice de siguranță

Perindopril:

În studiile de toxicitate orală cronică (șobolani și maimuțe), organul țintă a fost rinichiul, cu afectare reversibilă.

În studiile *in vitro* sau *in vivo* nu s-au observat efecte mutagene.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere (șobolani, șoareci, iepuri și maimuțe) nu au arătat semne de embriotoxicitate sau teratogenitate. Cu toate acestea, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, ca și clasă terapeutică, au arătat că determină reacții adverse asupra dezvoltării fetale tardive, determinând moarte fetală și afecțiuni congenitale la rozătoare și iepure: au fost observate leziuni renale și o creștere a mortalității peri- și postnatale. Fertilitatea nu a fost afectată la masculii sau femelele de șobolan.

Nu s-au observat efecte carcinogene în studiile de lungă durată la șobolani și șoareci.

Amlodipină:

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile privind reproducerea la șobolani și șoareci au arătat întârziere a nașterii, prelungire a travaliului și supraviețuire redusă a puilor la doze de aproximativ 50 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om în funcție de raportul mg/kg.

Afectarea fertilității

Nu s-a observat niciun efect asupra fertilității la șobolani tratați cu amlodipină (masculii timp de 64 zile și femelele timp de 14 zile înaintea împerecherii) în doze până la 10 mg/kg/zi (de 8 ori* doza maximă de 10 mg recomandată la om pe baza raportului mg/m²). În alt studiu efectuat la șobolani, în care masculii au fost tratați cu amlodipină besilat timp de 30 zile, în doză comparabilă cu doza la om bazată pe raportul

mg/kg, s-a observat o scădere a hormonului foliculo-stimulant plasmatic și a testosteronului, precum și scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoizi mature și celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate

Șobolani și șoareci tratați cu amlodipină timp de doi ani, la concentrații calculate să asigure niveluri ale dozei zilnice de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg/zi, nu au prezentat dovezi de carcinogenitate. Doza cea mai mare (pentru șoareci, similară, și pentru șobolani de două ori* doza clinică de 10 mg recomandată pe baza raportului mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu pentru șobolani. Studiile de mutagenitate nu au arătat nici un efect datorat medicamentului la nivelul genelor sau cromozomilor.

*Pentru o greutate a pacientului de 50 kg

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate. A se păstra în ambalajul original. Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 sau 50 comprimate în flacon din PP, alb, opac, cu capac din PEJD conținând deshidratant și flow reducer din PEJD.

Cutie cu 1 flacon a 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 sau 50 comprimate.

Cutie cu 2 flacoane a câte 28, 30 sau 50 comprimate.

Cutie cu 3 flacoane a câte 28 sau 30 comprimate.

Cutie cu 4 flacoane a câte 30 comprimate.

Cutie cu 10 flacoane a câte 50 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex, Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Prestance 5 mg/5 mg comprimate: 10997/2018/01-15
Prestance 5 mg/10 mg comprimate: 10998/2018/01-15
Prestance 10 mg/5 mg comprimate: 10999/2018/01-15
Prestance 10 mg/10 mg comprimate: 11000/2018/01-15

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2008
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2023