

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Prestalia 3,5 mg/2,5 mg δισκία

[Prestalia 7 mg/5 mg δισκία]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα δισκίο περιέχει 2,378 mg περινδοπρίλης (perindopril) που ισοδυναμούν με 3,5 mg περινδοπρίλης αργινίνης (perindopril arginine) και 3,4675 mg αμλοδιπίνης βεσυλικής (amlodipine besilate) που ισοδυναμούν με 2,5 mg αμλοδιπίνης (amlodipine).

[Ένα δισκίο περιέχει 4,756 mg περινδοπρίλης (perindopril) που ισοδυναμούν με 7 mg περινδοπρίλης αργινίνης (perindopril arginine) και 6,935 mg αμλοδιπίνης βεσυλικής (amlodipine besilate) που ισοδυναμούν με 5 mg αμλοδιπίνης (amlodipine).]

Έκδοχο με γνωστή δράση: 31,62 mg μονοϋδρικής λακτόζης.


[Έκδοχο με γνωστή δράση: 63,23 mg μονοϋδρικής λακτόζης.]

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκό, στρογγυλό δισκίο, με διάμετρο 5 mm

Λευκό, στρογγυλό δισκίο, με διάμετρο 6 mm, χαραγμένο με το σήμα  στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Prestalia ενδείκνυται για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Από του στόματος χορήγηση.

Το Prestalia 3,5 mg/2,5 mg χορηγείται ως πρώτη γραμμή θεραπεία σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση.

Η προτεινόμενη δόση έναρξης του Prestalia είναι 3,5 mg/2,5 mg μία φορά την ημέρα.

Μετά από θεραπεία τουλάχιστον τεσσάρων εβδομάδων, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 7 mg/5 mg μία φορά ημερησίως σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή υπέρταση δεν ελέγχεται επαρκώς με το Prestalia 3,5 mg/2,5 mg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2)

Το Prestalia αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική διαταραχή (Κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/min) (βλ. παράγραφο 4.3).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (Κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 ml/min και 60 ml/min), η αρχικώς συνιστώμενη δόση του Prestalia είναι 3,5 mg/2,5 mg κάθε δεύτερη μέρα. Σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή υπέρταση δεν ελέγχεται επαρκώς, η δόση του Prestalia 3,5 mg/2,5 mg μπορεί να λαμβάνεται μία φορά ημερησίως. Αν είναι απαραίτητο, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς. Η συνήθης ιατρική παρακολούθηση περιλαμβάνει έλεγχο της κρεατινίνης και του καλίου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με ηπατική διαταραχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2)

Η συνταγογράφηση του Prestalia σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Ηλικιωμένοι (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Prestalia έχει αποδειχθεί στους ηλικιωμένους. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία.

Μετά την έναρξη της αγωγής, θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία πριν την αύξηση της δοσολογίας ειδικότερα σε ασθενείς άνω των 75 ετών. Η συνήθης ιατρική παρακολούθηση θα πρέπει να περιλαμβάνει έλεγχο της κρεατινίνης και του καλίου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Prestalia δεν έχει αποδειχθεί σε παιδιά κάτω των 18 ετών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία.

Τρόπος χορήγησης

Το δισκίο του Prestalia θα πρέπει να λαμβάνεται ως εφάπαξ, δόση κατά προτίμηση το πρωί και πριν από ένα γεύμα.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, σε αναστολείς του ΜΕΑ, στα παράγωγα διυδροπυριδινών, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1,
- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4),
- Ιστορικό αγγειοιδήματος που έχει σχέση με προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ,
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοίδημα,
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6),
- Σοβαρή υπόταση,
- Καταπληξία, συμπεριλαμβανομένης καρδιογενούς καταπληξίας,
- Απόφραξη της ροής εξώθησης της αριστερής κοιλίας (π.χ. υψηλού βαθμού αορτική στένωση),
- Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου,
- Η ταυτόχρονη χρήση του Prestalia με αλισκερόνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1),
- Εξωσωματικές θεραπείες που οδηγούν σε επαφή του αίματος με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες (βλ. παράγραφο 4.5),
- Σημαντική αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της νεφρικής αρτηρίας σε μονήρη λειτουργικό νεφρό (βλ. παράγραφο 4.4).
- Συγχορήγηση με θεραπεία σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης. Η χορήγηση της περινδοπρίλης δεν πρέπει να ξεκινά νωρίτερα από τις 36 ώρες μετά την τελευταία δόση σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ειδικές προειδοποιήσεις

Υπερευαισθησία/Αγγειοοίδημα:

Αγγειοοίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, των βλεννογόνων, της γλώσσας, της γλωττίδας και/ή του λάρυγγα έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτό μπορεί να συμβεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της αγωγής. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το Prestalia πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να αρχίζει η κατάλληλη παρακολούθηση, η οποία θα συνεχίζεται μέχρι να επέλθει πλήρης αποκατάσταση των συμπτωμάτων. Στις περιπτώσεις εκείνες όπου το οίδημα περιοριζόταν στο πρόσωπο και τα χείλη, υπήρξε γενικώς αποκατάσταση του προβλήματος χωρίς αγωγή, μολονότι τα αντισταμινικά έχουν φανεί χρήσιμα στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Αγγειοοίδημα που συνδέεται με οίδημα του λάρυγγα μπορεί να είναι θανατηφόρο. Όταν υπάρχει συμμετοχή της γλώσσας, της γλωττίδας ή του λάρυγγα, με πιθανότητα απόφραξης των αεροφόρων οδών, πρέπει να χορηγείται άμεσα θεραπεία επείγουσας αντιμετώπισης. Αυτή μπορεί να περιλαμβάνει τη χορήγηση αδρεναλίνης και/ή τη διατήρηση ανοιχτών αεροφόρων οδών. Ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση, μέχρις ότου να επιτευχθεί πλήρης και σταθερή υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Οι ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος, που δε σχετίζεται με αγωγή με αναστολέα του ΜΕΑ, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αγγειοοιδήματος, όταν λαμβάνουν Prestalia (βλ. παράγραφο 4.3).

Εντερικό αγγειοοίδημα έχει σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν κοιλιακό άλγος (με ή χωρίς ναυτία ή έμετο), σε κάποια περιστατικά, δεν υπήρχε προηγούμενο αγγειοοίδημα του προσώπου και τα επίπεδα C-1 εστεράσης ήταν φυσιολογικά. Το αγγειοοίδημα διαγνώστηκε με διαδικασίες που περιλάμβαναν κοιλιακή αξονική τομογραφία ή υπέρηχο ή κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης και τα συμπτώματα εξαλείφθηκαν μετά τη διακοπή του αναστολέα του ΜΕΑ. Το εντερικό αγγειοοίδημα θα πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση ασθενών υπό αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ, οι οποίοι εκδηλώνουν κοιλιακό άλγος (βλ. παράγραφο 4.8).

Ο συνδυασμός της περινδοπρίλης με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου για αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν πρέπει να ξεκινά η αγωγή με σακουμπιτρίλη /βαλσαρτάνη, μέχρι 36 ώρες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης της αγωγής με περινδοπρίλη. Εάν η αγωγή με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη διακοπεί, η αγωγή με περινδοπρίλη δεν πρέπει να ξεκινήσει μέχρι 36 ώρες από την τελευταία δόση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση των αναστολέων του ΜΕΑ με αναστολείς της ουδέτερης ενδοπεπτιδάσης (π.χ. ρασεκαντοτρίλη), αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμσιρόλιμους) και γλιπτίνες (π.χ. λιναγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη, σιταγλιπτίνη, βιλνταγλιπτίνη) μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο για αγγειοοίδημα (π.χ. πρήξιμο των αεραγωγών ή της γλώσσας, με ή χωρίς επιδείνωση του αναπνευστικού) (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν ξεκινά αγωγή με ρασεκαντοτρίλη, αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμσιρόλιμους) και γλιπτίνες (π.χ. λιναγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη, σιταγλιπτίνη, βιλνταγλιπτίνη) σε ασθενή που λαμβάνει ήδη έναν αναστολέα του ΜΕΑ. Συνεπώς, απαιτείται προσεκτική εκτίμηση της σχέσης όφελος-κίνδυνος, πριν την έναρξη της θεραπείας με αναστολείς ουδέτερης ενδοπεπτιδάσης (NEP) (π.χ. ρασεκαντοτρίλη), σε ασθενείς υπό αγωγή με περινδοπρίλη.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την αφαίρεση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL):

Σπάνια, ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια αφαίρεσης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) με θειική δεξτράνη εμφάνισαν απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Οι αντιδράσεις αυτές αποφεύχθηκαν με προσωρινή διακοπή της αγωγής με τον αναστολέα του ΜΕΑ, πριν από κάθε αφαίρεση.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την απευαισθητοποίηση:

Ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια αγωγής απευαισθητοποίησης (π.χ. δηλητήριο υμενοπτέρων) εμφάνισαν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Στους ίδιους ασθενείς, οι αντιδράσεις αυτές αποφεύχθηκαν όταν οι αναστολείς του ΜΕΑ διακόπηκαν προσωρινά, αλλά επανεμφανίστηκαν όταν οι αναστολείς του ΜΕΑ χορηγήθηκαν ξανά εκ παραδρομής.

Οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ακολουθούν αιμοκάθαρση με μεμβράνες υψηλής ροής και ακολουθούν ταυτόχρονα αγωγή με αναστολέα του ΜΕΑ. Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση να χρησιμοποιείται διαφορετικός τύπος μεμβράνης αιμοκάθαρσης ή διαφορετική κατηγορία αντιυπερτασικού παράγοντα.

Ουδετεροπενία/Ακοκκιοκυτταραιμία/Θρομβοπενία/Αναιμία:

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία και αναιμία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ. Η ουδετεροπενία εμφανίζεται σπάνια σε ασθενείς που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία και δεν έχουν άλλες επιπλοκές. Το Prestalia θα πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, που ακολουθούν ανοσοκατασταλτική αγωγή, αγωγή με αλλοπουρινόλη ή προκαϊναμίδη ή που έχουν συνδυασμό αυτών των παραγόντων επιπλοκής, ιδίως εάν προϋπάρχει βλάβη στη νεφρική λειτουργία. Κάποιοι από αυτούς τους ασθενείς εμφάνισαν σοβαρές μολύνσεις, οι οποίες, σε λίγες περιπτώσεις, δεν ανταποκρίθηκαν σε εντατική αντιβιοτική θεραπεία. Εάν χρησιμοποιηθεί το Prestalia σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του αριθμού των λευκοκυττάρων και θα πρέπει να δοθεί οδηγία στους ασθενείς να αναφέρουν οποιαδήποτε ένδειξη μόλυνσης (π.χ. πονόλαιμος, πυρετός).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS):

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρηνης δεν συνιστάται. (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός:

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό γενικά δεν θα ανταποκριθούν σε αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Ως εκ τούτου, η χρήση αυτού του προϊόντος δεν συνιστάται.

Κύηση:

Το Prestalia δεν θα πρέπει να ξεκινάει κατά την κύηση. Ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αντικαταστήσουν την αγωγή με εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες διαθέτουν εδραιωμένο προφίλ ασφάλειας για χορήγηση κατά την εγκυμοσύνη, εκτός εάν η εξακολούθηση της θεραπείας με Prestalia κρίνεται ουσιώδης. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η αγωγή με Prestalia πρέπει να διακόπτεται άμεσα και, ανάλογα με την περίπτωση, να χορηγείται εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Χρήση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:

Το Prestalia αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (Κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/min) (βλ. παράγραφο 4.3).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (Κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 ml/min και 60 ml/min η αρχικώς συνιστώμενη δόση του Prestalia είναι 3.5 mg/2.5 mg κάθε δεύτερη μέρα (βλ. παράγραφο 4.2). Η συνήθης ιατρική παρακολούθηση σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να περιλαμβάνει έλεγχο της κρεατινίνης και του καλίου (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Σε ορισμένους ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση αρτηρίας μονήρους νεφρού, στους οποίους έχουν χορηγηθεί αναστολείς του MEA, έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του ορού, συνήθως αναστρέψιμες με τη διακοπή της αγωγής. Αυτό είναι ιδιαίτερα πιθανό σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Εάν συνυπάρχει και νεφραγγειακή υπέρταση, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας. Ορισμένοι υπερτασικοί ασθενείς χωρίς εμφανή προϋπάρχουσα νεφρική αγγειακή νόσο εμφάνισαν αυξήσεις της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του ορού, συνήθως μικρής κλίμακας και παροδικές, ιδιαίτερα όταν η περινδοπρίλη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με διουρητικό. Αυτό είναι ακόμα πιθανότερο να συμβεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική διαταραχή.

Η αμλοδιπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια στις συνήθεις δόσεις. Μεταβολές των συγκεντρώσεων της αμλοδιπίνης στο πλάσμα δεν συσχετίζονται με το βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας. Η αμλοδιπίνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

Μεταμόσχευση νεφρού:

Δεδομένου ότι δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση του Prestalia σε ασθενείς με πρόσφατη μεταμόσχευση νεφρού, η θεραπεία με Prestalia συνεπώς δεν συνιστάται.

Νεφραγγειακή υπέρταση:

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας όταν ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας ενός μόνο λειτουργικού νεφρού λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς MEA (βλ. παράγραφο 4.3). Η θεραπεία με διουρητικά μπορεί να είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει. Η απώλεια της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να παρουσιαστεί με μικρές μόνο μεταβολές της κρεατινίνης ορού, ακόμη και σε ασθενείς με μονόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας.

Χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία:

Σπάνια, οι αναστολείς του MEA έχουν συσχετισθεί με ένα σύνδρομο που αρχίζει με χολοστατικό ίκτερο και εξελίσσεται σε κεραυνοβόλο ηπατική νέκρωση και (μερικές φορές) σε θάνατο. Ο μηχανισμός του συνδρόμου αυτού δεν είναι κατανοητός. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του MEA και εμφανίζουν ίκτερο ή σημαντική αύξηση των ηπατικών

ενζύμων πρέπει να διακόπτουν την αγωγή με τον αναστολέα του ΜΕΑ και να έχουν την κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.8).

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται και οι τιμές της AUC είναι υψηλότερες σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας.

Χρήση σε ηλικιωμένους:

Η έναρξη και η αύξηση της δόσης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή στους ηλικιωμένους, και εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία.

Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται πριν την αύξηση της δόσης. Ως εκ τούτου, η ιατρική παρακολούθηση θα πρέπει να περιλαμβάνει την παρακολούθηση του καλίου και της κρεατινίνης (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερτασική κρίση:

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αμλοδιπίνης σε υπερτασική κρίση δεν έχει τεκμηριωθεί.

Χρήση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια:

Η αγωγή των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Το Prestalia θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς η αμλοδιπίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιακών συμβαμάτων και θνητότητας.

Υπόταση:

Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να προκαλέσουν πτώση της αρτηριακής πίεσης. Η συμπτωματική υπόταση είναι σπάνια σε ανεπίπλεκτους υπερτασικούς ασθενείς και είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς που έχουν μειωμένο όγκο αίματος, π.χ. λόγω διουρητικής αγωγής, διαιτητικού περιορισμού του άλατος, αιμοκάθαρσης, διάρροιας ή εμέτου, ή σε ασθενείς που έχουν σοβαρή υπέρταση εξαρτώμενη από τη ρενίνη (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8). Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για συμπτωματική υπόταση, η αρτηριακή πίεση, η νεφρική λειτουργία και το κάλιο του ορού πρέπει να ελέγχονται στενά, κατά τη διάρκεια της αγωγής με Prestalia.

Παρόμοιες προφυλάξεις ισχύουν για ασθενείς με ισχαιμία του μυοκαρδίου ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο, στους οποίους η υπερβολική πτώση της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Εάν εκδηλωθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να ξαπλώσει σε ύπτια θέση και, εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να λάβει διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) με ενδοφλέβια χορήγηση. Η παροδική υποτασική απόκριση δεν αποτελεί αντένδειξη για περαιτέρω δόσεις, οι οποίες χορηγούνται συνήθως χωρίς δυσκολία από τη στιγμή που έχει αυξηθεί η πίεση του αίματος μετά από αύξηση του όγκου.

Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας / υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια:

Οι αναστολείς του ΜΕΑ, θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας και απόφραξη της ροής εξώθησης της αριστερής κοιλίας, λόγω αορτικής στένωσης ή υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας.

Φυλή:

Οι αναστολείς του ΜΕΑ προκαλούν αγγειοίδημα σε μαύρους ασθενείς σε υψηλότερο ποσοστό απ' ό,τι σε ασθενείς που δεν είναι μαύροι.

Οι αναστολείς του ΜΕΑ, μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μαύρους ασθενείς σε σύγκριση με ασθενείς που δεν είναι μαύροι, πιθανά λόγω του υψηλότερου επιπολασμού χαμηλών επιπέδων ρενίνης στον πληθυσμό των μαύρων υπερτασικών.

Βήχας:

Έχει αναφερθεί βήχας με τη χρήση του Prestalia. Χαρακτηριστικά, ο βήχας είναι μη παραγωγικός, επίμονος και εξαφανίζεται με τη διακοπή της αγωγής. Ο βήχας που προκαλείται από τους αναστολείς του ΜΕΑ θα πρέπει να θεωρείται μέρος της διαφορικής διάγνωσης του βήχα.

Χειρουργική/Αναισθησία:

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε σοβαρή εγχείρηση ή κατά τη διάρκεια χορήγησης αναισθητικών που προκαλούν υπόταση, η περινδοπρίλη μπορεί να παρεμποδίσει το σχηματισμό της αγγειοτασίνης II δευτερογενώς ως προς την αντισταθμιστική απελευθέρωση ρενίνης. Το Prestalia θα πρέπει να διακόπτεται μία ημέρα πριν την εγχείρηση. Εάν εμφανιστεί υπόταση και θεωρηθεί ότι οφείλεται σε αυτό το μηχανισμό, μπορεί να διορθωθεί με αύξηση του όγκου του αίματος.

Υπερκαλιαιμία:

Αυξήσεις του καλίου του ορού έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης. Οι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνουν νεφρική ανεπάρκεια, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ηλικία (> 70 ετών), σακχαρώδη διαβήτη και άλλα συμβάματα, ιδιαίτερα αφυδάτωση, οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση και ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών (π.χ. σπιρονολακτόνη, επλερενόνη, τριαμετένη ή αμιλορίδη μόνων ή σε συνδυασμό), συμπληρωμάτων καλίου ή υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή αφορούν τους ασθενείς που παίρνουν άλλα φάρμακα τα οποία σχετίζονται με αυξήσεις του καλίου του ορού (π.χ. ηπαρίνη, άλλους αναστολείς του ΜΕΑ, ανταγωνιστών αγγειοτασίνης II, ακετυλοσαλικυλικό οξύ ≥ 3 g/ημέρα, αναστολείς COX-2 και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ, ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες όπως κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους, τριμεθοπρίμη και κοτριμοξαζόλη γνωστή και ως τριμεθοπρίμη/ σουλφαμεθοξαζόλη). Η χρήση συμπληρωμάτων καλίου, καλιοσυντηρητικών διουρητικών ή υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Η υπερκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει σοβαρές και, ορισμένες φορές, θανατηφόρες αρρυθμίες. Εάν η ταυτόχρονη χρήση του Prestalia και κάποιου από τους προαναφερθέντες παράγοντες κρίνεται απαραίτητη, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και τακτική παρακολούθηση του καλίου του ορού (βλ. παράγραφο 4.5).

Διαβητικοί ασθενείς:

Στους διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνουν αντιδιαβητικούς παράγοντες από το στόμα ή ινσουλίνη, η γλυκαιμική ρύθμιση πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά τον πρώτο μήνα της αγωγής με Prestalia (βλ. παράγραφο 4.5).

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο:

Ο συνδυασμός του Prestalia και καλιοσυντηρητικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου ή υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Έκδοχα:

Το φάρμακο αυτό περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολικής ανεπάρκειας στη λακτάση, ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS)

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο για αγγειοοίδημα

Η ταυτόχρονη χρήση των αναστολέων του ΜΕΑ με σακουπιτρίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται καθώς αυτό αυξάνει τον κίνδυνο για αγγειοοίδημα (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Η ταυτόχρονη χρήση των αναστολέων του ΜΕΑ με ρασεκαντοτρίλη, αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμισιρόλιμους) και γλιπτίνες (π.χ. λιναγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη, σιταγλιπτίνη, βιλνταγλιπτίνη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για αγγειοοίδημα (βλ. παραγράφους 4.4).

Φάρμακα που προκαλούν υπερκαλιαιμία:

Μερικά φάρμακα ή θεραπευτικές κατηγορίες μπορεί να αυξήσουν την εμφάνιση υπερκαλιαιμίας: η αλίσκιρένη, άλατα καλίου, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς του ΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης-II, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ηπαρίνες, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπως κυκλοσπορίνη ή tacrolimus, τριμεθοπρίμη κοτριμοξαζόλη (τριμεθοπρίμη/ σουλφαμεθοξαζόλη). Ο συνδυασμός του Prestalia με αυτά τα φάρμακα αυξάνει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας (βλ. παράγραφο 4.4). Επομένως, ο συνδυασμός του Prestalia με τα προαναφερθέντα φάρμακα δε συνιστάται. Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση ενδείκνυται, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση με (βλ. παράγραφο 4.3):

Αλίσκιρένη:

Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία αυξάνει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας, επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και της θνησιμότητας.

Εξωσωματικές θεραπείες:

Εξωσωματικές θεραπείες που οδηγούν σε επαφή του αίματος με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες όπως αιμοκάθαρση ή αιμοδιήθηση με ορισμένες μεμβράνες υψηλής ροής (π.χ. μεμβράνες πολυακρυλονιτριλίου) και αφαίρεση χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών με θειική δεξτράνη, λόγω αυξημένου κινδύνου σοβαρών αναφυλακτικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν απαιτείται μία ανάλογη θεραπεία, θα πρέπει να δοθεί προσοχή ώστε να χρησιμοποιείται διαφορετικός τύπος μεμβράνης αιμοκάθαρσης ή διαφορετική κατηγορία αντιυπερτασικού παράγοντα.

Σακουμπιτρίλη/ βαλσαρτάνη:

Η ταυτόχρονη χρήση της περινδοπρίλης με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται καθώς η ταυτόχρονη αναστολή της νεπριλυσίνης (NEP) και του ΜΕΑ, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αγγειοοιδήματος. Δεν πρέπει να ξεκινά η αγωγή με σακουμπιτρίλη /βαλσαρτάνη, μέχρι 36 ώρες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης της περινδοπρίλης. Η αγωγή με περινδοπρίλη δεν πρέπει να ξεκινά μέχρι 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης. (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Δε συνιστάται ταυτόχρονη χορήγηση με (βλ. παράγραφο 4.4):

Εστραμουστίνη:

Κίνδυνος αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αγγειονευρωτικό οίδημα (αγγειοοίδημα).

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. τριαμετέρη ή αμιλορίδη), κάλιο (άλατα):

Υπερκαλιαιμία (δυναμικά θανατηφόρα), ιδιαίτερα σε συνδυασμό με νεφρική δυσλειτουργία (με πρόσθετα αποτελέσματα υπερκαλιαιμίας). Οι αναστολείς ΜΕΑ δεν πρέπει να συνδυάζονται με ουσίες που προκαλούν υπερκαλιαιμία, εκτός από την περίπτωση ύπαρξης υποκαλιαιμίας.

Ο συνδυασμός του Prestalia με τα ως άνω αναφερόμενα φάρμακα δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν η ταυτόχρονη χρήση του Prestalia ωστόσο κρίνεται απαραίτητη, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού. Για τη χρήση σπιρονολακτόνης σε καρδιακή ανεπάρκεια, βλ. παρακάτω.

Λίθιο:

Αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων λιθίου στον ορό και τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά την ταυτόχρονη χρήση λιθίου και αναστολέων του ΜΕΑ. Η χρήση του Prestalia με λίθιο δε συνιστάται. Εάν ο συνδυασμός αποδεικνύεται απαραίτητος, συνιστάται προσεκτικός έλεγχος των επιπέδων λιθίου στον ορό (βλ. παράγραφο 4.4).

Δαντρολένη (έγχυση):

Μετά τη χορήγηση βεραπαμίλης και ενδοφλεβίως δαντρολένης σε ζώα, παρατηρήθηκε θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιογενής καταπληξία σχετιζόμενες με υπερκαλιαιμία. Λόγω του κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, συνιστάται η αποφυγή συγχορήγησης του Prestalia ενός αποκλειστή διαύλων ασβεστίου που περιέχει αμλοδιπίνη, σε ασθενείς επιρρεπείς σε κακοήθη υπερθερμία και στην αντιμετώπιση της κακοήθους υπερθερμίας.

Ταυτόχρονη χορήγηση που απαιτεί με ιδιαίτερη προσοχή:

Αντιδιαβητικοί παράγοντες (ινσουλίνη, από του στόματος υπογλυκαιμικοί παράγοντες):

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ και αντιδιαβητικών φαρμάκων (ινσουλίνη, από του στόματος υπογλυκαιμικοί παράγοντες) μπορεί να αυξήσει την υπογλυκαιμική δράση με κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας. Το

φαινόμενο αυτό είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της συνδυασμένης θεραπείας και σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Βακλοφένη:

Ενίσχυση της αντιυπερτασικής δράσης. Έλεγχος της αρτηριακής πίεσης και προσαρμογή της δόσης του αντιυπερτασικού, εάν απαιτείται.

Μη-καλιοσυντηρητικά διουρητικά:

Οι ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά φάρμακα και ιδιαίτερα σε όσους έχουν υποογκαιμία και / ή χαμηλές τιμές άλατος, μπορεί να εμφανίσουν υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης μετά την έναρξη της θεραπείας με έναν αναστολέα του ΜΕΑ. Η πιθανότητα των υποτασικών αποτελεσμάτων μπορεί να μειωθεί με τη διακοπή του διουρητικού, με την αύξηση του όγκου ή πρόσληψη άλατος πριν την έναρξη Prestalia.

Στην αρτηριακή υπέρταση, όταν η προηγούμενη αγωγή με διουρητικά μπορεί να έχει προκαλέσει απώλεια άλατος / όγκου, το διουρητικό πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη του Prestalia, στην οποία περίπτωση ένα μη-καλιοσυντηρητικό διουρητικό μπορεί να επανεισαχθεί στη συνέχεια.

Πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία (επίπεδα κρεατινίνης) κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων εβδομάδων θεραπείας Prestalia.

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (επλερενόνη, σπιρονολακτόνη):

Με επλερενόνη ή σπιρονολακτόνη σε δόσεις μεταξύ 12,5 mg έως 50 mg την ημέρα και με χαμηλές δόσεις αναστολέων ΜΕΑ:

Κατά τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας κατηγορίας II-IV (NYHA) με κλάσμα εξώθησης <40%, και σε περίπτωση προηγούμενης θεραπείας με αναστολείς ΜΕΑ και διουρητικών της αγκύλης, υπάρχει κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, δυνητικά θανατηφόρος, ειδικά στην περίπτωση μη τήρησης των συστάσεων συνταγογράφησης για αυτό τον συνδυασμό.

Πριν από την έναρξη του συνδυασμού, ελέγξτε την απουσία υπερκαλιαιμίας και νεφρικής δυσλειτουργίας.

Συνιστάται στενή παρακολούθηση του καλίου του αίματος και της κρεατινίνης κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας μία φορά την εβδομάδα κατά την έναρξη και, στη συνέχεια κάθε μήνα.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης σε δόση >3g/ημέρα:

Όταν οι αναστολείς του ΜΕΑ χορηγούνται ταυτόχρονα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε αντιφλεγμονώδη δόση, αναστολείς του COX-2 και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ), μπορεί να σημειωθεί περιορισμός της αντιυπερτασικής δράσης. Η ταυτόχρονη χρήση του Prestalia και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και αύξησης του καλίου του ορού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα προβληματική νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται δεόντως και θα πρέπει να δοθεί προσοχή στον έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και περιοδικά στη συνέχεια.

Κυκλοσπορίνη

Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση των αναστολέων του ΜΕΑ με κυκλοσπορίνη μπορεί να εμφανιστεί υπερκαλιαμμία. Συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου στον ορό.

Ηπαρίνη

Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση των αναστολέων του ΜΕΑ με ηπαρίνη μπορεί να εμφανιστεί υπερκαλιαμμία. Συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου στον ορό.

Ρασεκαντοτρίλη:

Οι αναστολείς του ΜΕΑ (π.χ. περινδοπρίλη) είναι γνωστό ότι προκαλούν αγγειοοίδημα. Ο κίνδυνος αυτός μπορεί να είναι αυξημένος όταν ταυτόχρονα χορηγείται και ρασεκαντοτρίλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται έναντι της οξείας διάρροιας) (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμισιρόλιμους):

Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με αναστολείς mTOR μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.4).

Γλιπτίνες (λιναγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη, σιταγλιπτίνη, βιλνταγλιπτίνη):

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με έναν αναστολέα του ΜΕΑ υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αγγειοοιδήματος, λόγω της μειωμένης δραστηριότητας της διπεπτιδυλοπεπτιδάσης IV (DPP-IV), από την γλιπτίνη.

Επαγωγείς του CYP3A4:

Σε συγχορήγηση με γνωστούς επαγωγείς του ενζύμου CYP3A4, η συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα μπορεί να ποικίλει. Επομένως, η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθείται και να εξετάζεται η ρύθμιση των δόσεων τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων, ιδιαίτερα με ισχυρούς επαγωγείς του ενζύμου CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, Υπερικόν το Διάτρητον).

Αναστολείς του CYP3A4:

Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (αναστολείς πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, μακρολίδια όπως ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης στην αμλοδιπίνη. Η κλινική μετάφραση αυτών των φαρμακοκινητικών (PK) διαφοροποιήσεων ενδέχεται να είναι εντονότερη στους ηλικιωμένους. Συνεπώς μπορεί να απαιτείται κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δοσολογίας του Prestalia.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπότασης σε ασθενείς που λαμβάνουν κλαριθρομυκίνη και αμλοδιπίνη. Συστήνεται προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών όταν η αμλοδιπίνη συγχωρηγείται με την κλαριθρομυκίνη.

Ταυτόχρονη χρήση που απαιτεί κάποια προσοχή:

Αντιυπερτασικοί παράγοντες (όπως β-αποκλειστές) και αγγειοδιασταλτικά:

Η ταυτόχρονη χρήση αυτών των παραγόντων μπορεί να αυξήσει την υποτασική δράση του Prestalia. Η ταυτόχρονη χρήση με νιτρογλυκερίνη και άλλα νιτρώδη ή άλλα αγγειοδιασταλτικά μπορεί να μειώσει περαιτέρω την αρτηριακή πίεση και πρέπει, επομένως, να αντιμετωπίζεται με προσοχή.

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά/ Αντιψυχωσικά/ Αναισθητικά:

Η ταυτόχρονη χρήση συγκεκριμένων αναισθητικών φαρμακευτικών προϊόντων, τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και αντιψυχωσικών με το Prestalia μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Συμπαθομιμητικά:

Τα συμπαθομιμητικά μπορεί να ελαττώσουν τις αντιυπερτασικές επιδράσεις του Prestalia.

Κορτικοστεροειδή, τετρακοσακτίδη:

Μείωση της αντιυπερτασικής δράσης (κατακράτηση άλατος και ύδατος λόγω των κορτικοστεροειδών).

α-αποκλειστές (πραζοσίνη, αλφουζοσίνη, δοξαζοσίνη, ταμσουλοσίνη, τεραζοσίνη):

Αυξημένη αντιυπερτασική δράση και αυξημένος κίνδυνος ορθοστατικής υπότασης.

Αμφοστίνη:

Μπορεί να ενισχύσει την αντιυπερτασική δράση της αμλοδιπίνης.

Χρυσός:

Νιτριοειδείς αντιδράσεις (τα συμπτώματα περιλαμβάνουν έξαψη του προσώπου, ναυτία, έμετο και υπόταση) έχουν σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με ενέσιμο χρυσό (*sodium aurothiomalate*) και ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης.

Γκρέιπφρουτ:

Η χορήγηση του Prestalia με γκρέιπφρουτ ή χυμό από γκρέιπφρουτ δε συνιστάται καθώς η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης μπορεί να είναι αυξημένη σε ορισμένους ασθενείς με αποτέλεσμα αυξημένες επιδράσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης.

Τακρόλιμους:

Υπάρχει ο κίνδυνος αυξημένων επιπέδων τακρόλιμους στο αίμα όταν συγχορηγείται με την αμλοδιπίνη. Για να αποφευχθεί η τοξικότητα από το τακρόλιμους, η χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς υπό θεραπεία με τακρόλιμους απαιτεί παρακολούθηση των επιπέδων του τακρόλιμους στο αίμα και προσαρμογή της δοσολογίας του τακρόλιμους, όταν απαιτείται.

Μηχανιστικός στόχος των αναστολέων (mTOR) της Ραπαμυκίνης

Οι αναστολείς mTOR, όπως οι σιρόλιμους, τεμσιρόλιμους και εβερόλιμους είναι υποστρώματα του ενζύμου CYP3A. Η αμλοδιπίνη είναι ασθενής αναστολέας του ενζύμου CYP3A. Κατά την ταυτόχρονη χρήση των αναστολέων mTOR, η αμλοδιπίνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση των αναστολέων mTOR.

Κυκλοσπορίνη:

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων με κυκλοσπορίνη και αμλοδιπίνη σε υγιείς εθελοντές ή άλλους πληθυσμούς με εξαίρεση τους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, όπου παρατηρήθηκαν ποικίλες αυξήσεις (μέσος όρος 0% - 40%) των χαμηλών συγκεντρώσεων της κυκλοσπορίνης. Θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση παρακολούθησης των επιπέδων της κυκλοσπορίνης σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού που παίρνουν αμλοδιπίνη και να γίνονται μειώσεις στη δοσολογία της κυκλοσπορίνης όταν κρίνεται απαραίτητο.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Λόγω των επιδράσεων στην κύηση και τη γαλουχία των μεμονωμένων συστατικών αυτού του προϊόντος συνδυασμού:

το Prestalia δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης. Το Prestalia αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης.

Το Prestalia αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Λαμβάνοντας υπ' όψη το πόσο σημαντική είναι η συνέχιση της αγωγής από τη μητέρα πρέπει να λαμβάνεται απόφαση εάν θα διακόπτεται η γαλουχία ή η θεραπεία με Prestalia.

Κύηση:

Σχετικά με την περιοδοπρίλη:

Η χρήση αναστολέων του ΜΕΑ δε συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση αναστολέων του ΜΕΑ αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Τα επιδημιολογικά στοιχεία αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν έχουν καταλήξει σε συμπεράσματα, ωστόσο, μια μικρή αύξηση του κινδύνου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση θα πρέπει να αντικαταστήσουν την αγωγή με εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες διαθέτουν εδραιωμένο προφίλ ασφάλειας για χορήγηση κατά την κύηση, εκτός εάν η εξακολούθηση της θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ κρίνεται ουσιώδης. Όταν διαπιστώνεται κύηση, η αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να διακόπτεται άμεσα και, εάν χρειάζεται, να ξεκινάει εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση σε θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο προκαλεί ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν η έκθεση σε αναστολέα του ΜΕΑ έχει πραγματοποιηθεί από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Σχετικά με την αμλοδιπίνη

Η ασφάλεια της αμλοδιπίνης κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έχει τεκμηριωθεί.

Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα, παρατηρήθηκε αναπαραγωγική τοξικότητα σε υψηλές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Η χρήση της αμλοδιπίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνιστάται μόνο όταν δεν υπάρχει άλλη ασφαλέστερη εναλλακτική, και όταν η ίδια η ασθένεια φέρει μεγαλύτερο κίνδυνο για την μητέρα και το έμβρυο.

Θηλασμός:

Σχετικά με την περιοδοπρίλη:

Εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της περιοδοπρίλης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, η περιοδοπρίλη δε συνιστάται και είναι προτιμότερο να εξετάζονται εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές που διαθέτουν τεκμηριωμένο προφίλ

ασφάλειας για χρήση κατά τη διάρκεια του θηλασμού, κυρίως κατά τον θηλασμό νεογνών ή προώρων βρεφών.

Σχετικά με την αμλοδιπίνη:

Η αμλοδιπίνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Το ποσοστό που λαμβάνεται από το νήπιο σε σχέση με τη μητρική δόση, υπολογίζεται με ένα διατεταρτημοριακό διάστημα από 3-7%, με μέγιστο το 15%. Η επίδραση της αμλοδιπίνης στα νήπια είναι άγνωστη. Στην περίπτωση που θα πρέπει να ληφθεί απόφαση για τη συνέχιση ή μη του θηλασμού και τη συνέχιση ή μη της θεραπείας με αμλοδιπίνη, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με αμλοδιπίνη για τη μητέρα.

Γονιμότητα:

Σχετικά με την περινδοπρίλη:

Δεν υπήρξε καμία επίδραση στην αναπαραγωγική απόδοση ή στη γονιμότητα.

Σχετικά με την αμλοδιπίνη:

Αναστρέψιμες βιοχημικές αλλαγές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων έχουν αναφερθεί σε κάποιους ασθενείς που ελάμβαναν ως αγωγή αναστολείς διαύλων ασβεστίου. Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή σχετικά με τη δυνητική επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη σε αρουραίους παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Prestalia στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η περινδοπρίλη και η αμλοδιπίνη μπορεί να έχουν μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Εάν οι ασθενείς υποφέρουν από ζάλη, κεφαλαλγία, κόπωση, εξάντληση ή ναυτία, μπορεί να έχει επηρεασθεί η ικανότητα αντίδρασης τους. Συνιστάται προσοχή με το Prestalia, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας:

Το προφίλ ασφάλειας του Prestalia έχει αξιολογηθεί σε μία ελεγχόμενη μελέτη διάρκειας 6 μηνών στην οποία συμμετείχαν 1.771 ασθενείς, 887 εκ των οποίων έλαβαν Prestalia, μία 6-εβδομάδων ελεγχόμενη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 837 ασθενείς, 279 εκ των οποίων έλαβαν Prestalia, και μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 8-εβδομάδων που συμμετείχαν 1581 ασθενείς, 249 εκ των οποίων έλαβαν Prestalia.

Σε αυτές τις κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές νέες ανεπιθύμητες ενέργειες με το συνδυασμό σε σύγκριση με τις γνωστές επιδράσεις των επιμέρους μεμονωμένων συστατικών.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες βρέθηκαν να έχουν αναφερθεί συχνότερα κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών: ζάλη, βήχας και οίδημα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή / και με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία κάθε ένα από τα

επιμέρους συστατικά του Prestalia (περινδοπρίλη και αμλοδιπίνη) αναγράφονται στον ακόλουθο πίνακα, δεδομένου ότι μπορεί να συμβούν και με τον σταθερό συνδυασμό.

Πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών:

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί κατά την αγωγή με το Prestalia, την περινδοπρίλη ή αμλοδιπίνη χορηγούμενων χωριστά και έχουν καταταχθεί με βάση την ταξινόμηση MedDRA ανά σύστημα σώματος και με βάση την ακόλουθη συχνότητα: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

MedDRA Κατηγορία οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα		
		Prestalia (περινδοπρίλη/ αμλοδιπίνη)	Αμλοδιπίνη	Περινδοπρίλη
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινίτιδα	-	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Ηωσινοφιλία	-	-	Όχι συχνές *
	Λευκοπενία/ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.4)	-	Πολύ σπάνιες	Πολύ σπάνιες
	Ακοκκιοκυτταραιμία ή πανκυτταροπενία (βλ. παράγραφο 4.4)	-	-	Πολύ σπάνιες
	Θρομβοπενία (βλ. παράγραφο 4.4)	-	Πολύ σπάνιες	Πολύ σπάνιες
	Αιμολυτική αναιμία σε ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια G-6PDH (βλ. παράγραφο 4.4)	-	-	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	-	Πολύ σπάνιες	Όχι συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπερκαλιαιμία (βλ. παράγραφο 4.4)	Όχι συχνές	-	Όχι συχνές *
	Υπεργλυκαιμία	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	-
	Υπονατρίαμια	-	-	Όχι συχνές *
	Υπογλυκαιμία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)	-	-	Όχι συχνές *
Ψυχιατρικές διαταραχές	Μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους)	-	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Αϋπνία	-	Όχι συχνές	-
	Κατάθλιψη	-	Όχι συχνές	-

MedDRA Κατηγορία οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα		
		Prestalia (περινδοπρίλη/ αμλοδιπίνη)	Αμλοδιπίνη	Περινδοπρίλη
	Διαταραχές του ύπνου	-	-	Όχι συχνές
	Σύγχυση		Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη (ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας)	Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Κεφαλαλγία (ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας)	-	Συχνές	Συχνές
	Υπνηλία (ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας)	-	Συχνές	Όχι συχνές *
	Δυσγευσία	-	Όχι συχνές	Συχνές
	Παραισθησία		Όχι συχνές	Συχνές
	Συγκοπή	-	Όχι συχνές	Όχι συχνές *
	Υπαισθησία	-	Όχι συχνές	-
	Τρόμος	-	Όχι συχνές	-
	Υπέρταση	-	Πολύ σπάνιες	-
	Περιφερική νευροπάθεια	-	Πολύ σπάνιες	-
	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο πιθανώς δευτερογενές της υπερβολικής υπότασης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4)	-	-	Πολύ σπάνιες
	Εξωπυραμιδική διαταραχή (εξωπυραμιδικό σύνδρομο)	-	Μη γνωστές	-
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτικές διαταραχές	-	Συχνές	Συχνές
	Διπλωπία	-	Συχνές	-
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Εμβοές	-	Όχι συχνές	Συχνές
	Ίλιγγος	-	-	Συχνές
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών	-	Συχνές	Όχι συχνές *
	Ταχυκαρδία	-	-	Όχι συχνές *
	Στηθάγχη	-	-	Πολύ σπάνιες

MedDRA Κατηγορία οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα		
		Prestalia (περινδοπρίλη/ αμλοδιπίνη)	Αμλοδιπίνη	Περινδοπρίλη
	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, πιθανώς δευτερογενές της υπερβολικής υπότασης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4)	-	Πολύ σπάνιες	Πολύ σπάνιες
	Αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κοιλιακής μαρμαρυγής)	-	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες
Αγγειακές διαταραχές	Έξαψη	-	Συχνές	-
	Υπόταση (και ενέργειες που σχετίζονται με την υπόταση)	-	Όχι συχνές	Συχνές
	Αγγειίτιδα	-	Πολύ σπάνιες	Όχι συχνές *
	Νόσος του Raynaud	-	-	Μη γνωστή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας	Συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
	Δύσπνοια	-	Συχνές	Συχνές
	Βρογχόσπασμος	-	-	Όχι συχνές
	Ηωσινοφιλική πνευμονία	-	-	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος	-	Συχνές	Συχνές
	Ναυτία	-	Συχνές	Συχνές
	Έμετος	-	Όχι συχνές	Συχνές
	Δυσπεψία	-	Συχνές	Συχνές
	Διάρροια	-	Συχνές	Συχνές
	Δυσκοιλιότητα	-	Συχνές	Συχνές
	Μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου	-	Συχνές	-
	Ξηροστομία	-	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Υπερπλασία των ούλων	-	Πολύ σπάνιες	-
	Παγκρεατίτιδα	-	Πολύ σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Γαστρίτιδα	-	Πολύ σπάνιες	-	
Διαταραχές του ήπατος	Ηπατίτιδα, ίκτερος	-	Πολύ σπάνιες	-

MedDRA Κατηγορία οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα		
		Prestalia (περινδοπρίλη/ αμλοδιπίνη)	Αμλοδιπίνη	Περινδοπρίλη
και των χοληφόρων	Ηπατίτιδα είτε κυτταρολυτική είτε χολοστατική (βλ. παράγραφο 4.4)	-	-	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα	-	Όχι συχνές	Συχνές
	Κνησμός	-	Όχι συχνές	Συχνές
	Υπεριδρωσία	-	Όχι συχνές-	Όχι συχνές
	Αλωπεκία	-	Όχι συχνές	-
	Πορφύρα	-	Όχι συχνές	-
	Δυσχρωματισμός δέρματος	-	Όχι συχνές	-
	Πεμφιγοειδές	-	-	Όχι συχνές *
	Αγγειοοίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, των βλεννογόνων, της γλωττίδας και/ή του λάρυγγα (βλ. παράγραφο 4.4)	-	Πολύ σπάνιες	Όχι συχνές
	Κνίδωση	-	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Αντίδραση φωτοευαισθησίας	-	Πολύ σπάνιες	Όχι συχνές *
	Πολύμορφο ερύθημα	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Πολύ σπάνιες
	Οίδημα Quincke's	-	Πολύ σπάνιες	-
	Σύνδρομο Stevens- Johnson	-	Πολύ σπάνιες	-
	Αποφολιδωτική δερματίτιδα	-	Πολύ σπάνιες	-
	Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση	-	Μη Γνωστή	-
Επιδείνωση της ψωρίασης	-	-	Σπάνιες	
	Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση	-	Μη γνωστές	-
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία	-	Όχι συχνές	-
	Οίδημα σφυρών		Συχνές	-
	Μυϊκές κράμπες	-	Συχνές	Συχνές
	Αρθραλγία, μυαλγία	-	Όχι συχνές	Όχι συχνές *

MedDRA Κατηγορία οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα		
		Prestalia (περινδοπρίλη/ αμλοδιπίνη)	Αμλοδιπίνη	Περινδοπρίλη
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Διαταραχή ούρησης, νυκτουρία, αυξημένη συχνουρία	-	Όχι συχνές	-
	Νεφρική ανεπάρκεια	-	-	Όχι συχνές
	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	-	-	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Ανικανότητα	-	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Γυναικομαστία	-	Όχι συχνές	-
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Περιφερικό οίδημα	Συχνές	-	Όχι συχνές *
	Οίδημα	-	Πολύ συχνές	-
	Κόπωση	Όχι συχνές	Συχνές	-
	Εξασθένιση	-	Συχνές	Συχνές
	Θωρακικό άλγος	-	Όχι συχνές	Όχι συχνές *
	Αίσθημα κακουχίας	-	Όχι συχνές	Όχι συχνές *
	Πόνος	-	Όχι συχνές	-
	Πυρεξία	-	-	Όχι συχνές *
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση σωματικού βάρους, μείωση σωματικού βάρους	-	Όχι συχνές	-
	Αύξηση της ουρίας του αίματος	-	-	Όχι συχνές *
	Αύξηση της κρεατινίνης του αίματος	-	-	Όχι συχνές *
	Αύξηση χολερυθρίνης του αίματος	-	-	Σπάνιες
	Αύξηση των ηπατικών ενζύμων	-	Πολύ σπάνιες	Σπάνιες
	Μείωση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη	-	-	Πολύ σπάνιες
Κακώσεις,δηλητηριά σεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Πτώση	-	-	Όχι συχνές *

* Συχνότητα που υπολογίζεται από κλινικές μελέτες, για ανεπιθύμητες ενέργειες από αυθόρμητες αναφορές

Περιστατικά του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH) έχουν αναφερθεί με άλλους αναστολείς του ΜΕΑ. Το SIADH μπορεί να θεωρηθεί ως μια πολύ σπάνια αλλά πιθανή επιπλοκή που σχετίζεται με τη θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης.

Επιπρόσθετες πληροφορίες που συνδέονται με τον συνδυασμό περινδοπρίλης/ αμλοδιπίνης

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη άνω των 8 εβδομάδων έδειξε ότι το περιφερικό οίδημα, μια αναγνωρισμένη ανεπιθύμητη ενέργεια της αμλοδιπίνης, παρατηρήθηκε σε μικρότερη συχνότητα εμφάνισης σε ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό περινδοπρίλης 3,5 mg / αμλοδιπίνης n 2,5 mg σε σχέση με εκείνους που έλαβαν μονοθεραπεία με αμλοδιπίνη 5 mg (1,6% και 4,9% αντίστοιχα).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων: Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337 Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για υπερδοσολογία με Prestalia.

Για την αμλοδιπίνη, η εμπειρία με σκόπιμη υπερδοσολογία σε ανθρώπους είναι περιορισμένη.

Συμπτώματα: τα υπάρχοντα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η λήψη υπερβολικής δόσης μπορεί να προκαλέσει έντονη περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανή αντανακλαστική ταχυκαρδία. Σημαντική και προφανώς παρατεταμένη περιφερική υπόταση μέχρι και συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας (shock) με μοιραίο αποτέλεσμα έχει αναφερθεί.

Θεραπεία: η ύπαρξη κλινικά σημαντικής υπότασης, λόγω λήψης υπερβολικής δόσης της αμλοδιπίνης, απαιτεί τη δραστική υποστήριξη του καρδιαγγειακού συστήματος, περιλαμβανόμενης της συχνής παρακολούθησης της καρδιακής και της αναπνευστικής λειτουργίας, της ανύψωσης των κάτω άκρων και της ρύθμισης του όγκου του κυκλοφορούντος αίματος και των αποβαλλόμενων ούρων.

Κάποιο αγγειοσυσπαστικό μπορεί να είναι χρήσιμο στην αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης, με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει αντένδειξη για τη χρήση του. Το ενδοφλέβιο γλυκονικό ασβέστιο μπορεί να είναι ευεργετικό για την ανατροπή των επιδράσεων του αποκλεισμού του διαύλου ασβεστίου.

Η πλύση του στομάχου μπορεί να είναι χρήσιμη σε ορισμένες περιπτώσεις. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα σε υγιείς εθελοντές μέχρι και 2 ώρες μετά τη λήψη αμλοδιπίνης 10 mg έδειξε να μειώνει το ρυθμό απορρόφησης της αμλοδιπίνης.

Δεδομένου ότι η αμλοδιπίνη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, είναι πιθανόν η αιμοδιύλιση να μην αποβεί χρήσιμη.

Τα στοιχεία για την υπερδοσολογία με περινδοπρίλη, σε ανθρώπους είναι περιορισμένα. Τα συμπτώματα που συνδέονται με την υπερδοσολογία με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να περιλαμβάνουν υπόταση, κυκλοφορική καταπληξία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, νεφρική ανεπάρκεια, υπεραερισμό, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία, ζάλη, άγχος και βήχα.

Η συνιστώμενη αγωγή για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας είναι η ενδοφλέβια χορήγηση διαλύματος φυσιολογικού ορού. Εάν εκδηλωθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε θέση προς αντιμετώπιση καταπληξίας. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αγωγής με έγχυση αγγειοτασίνης II και/ή ενδοφλέβιων κατεχολαμινών, εφ' όσον αυτά είναι διαθέσιμα. Η περινδοπρίλη μπορεί να απομακρυνθεί από τη γενική κυκλοφορία με αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.4). Για τη βραδυκαρδία που είναι ανθεκτική στη θεραπεία συνιστάται αντιμετώπιση με βηματοδότη. Θα πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς οι ζωτικές ενδείξεις, οι ηλεκτρολύτες του ορού και οι συγκεντρώσεις της κρεατινίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες που δρουν στο σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης, αναστολείς MEA και αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, , κωδικός ATC C09BB04

Μηχανισμός δράσης:

Το Prestalia συνδυάζει δύο αντιυπερτασικές ουσίες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση: η αμλοδιπίνη ανήκει στην ομάδα των ανταγωνιστών του ασβεστίου και η περινδοπρίλη στην κατηγορία των φαρμάκων που αναστέλλουν το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης.

Ο συνδυασμός αυτών των ουσιών έχει αθροιστική αντιυπερτασική δράση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Περινδοπρίλη:

Η περινδοπρίλη είναι αναστολέας του ενζύμου που μετατρέπει την αγγειοτασίνη I σε αγγειοτασίνη II (Μετατρεπτικό Ένζυμο Αγγειοτασίνης MEA). Το μετατρεπτικό ένζυμο ή κινάση είναι εξωπεπτιδάση που επιτρέπει τη μετατροπή της αγγειοτασίνης I στην αγγειοσυσπαστική αγγειοτασίνη II, ενώ ταυτόχρονα προκαλεί την αποικοδόμηση της αγγειοδιασταλτικής βραδυκινίνης προς ένα αδρανές επταπεπτίδιο. Η αναστολή του MEA προκαλεί τη μείωση της αγγειοτασίνης II στο πλάσμα, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα της ρενίνης στο πλάσμα (μέσω αναστολής της αρνητικής ανατροφοδότησης της απελευθέρωσης της ρενίνης) και σε μειωμένη έκκριση αλδοστερόνης. Αφού το MEA απενεργοποιεί τη βραδυκινίνη, η αναστολή του MEA προκαλεί, επίσης, αυξημένη δραστηριότητα των κυκλοφορούντων και τοπικών συστημάτων καλρικρεΐνης-κινίνης (και κατά συνέπεια ενεργοποίηση του συστήματος της προσταγλανδίνης). Είναι πιθανόν αυτός ο μηχανισμός να συνεισφέρει στην επίδραση που έχουν οι αναστολείς του MEA στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και να ευθύνεται μερικώς για ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους (π.χ. βήχας).

Η περινδοπρίλη ενεργεί μέσω του δραστικού της μεταβολίτη, της περινδοπριλάτης. Οι υπόλοιποι μεταβολίτες δεν έδειξαν να αναστέλλουν τη δραστηριότητα του MEA *in vitro*.

Αμλοδιπίνη:

Η αμλοδιπίνη είναι αναστολέας της εισροής ιόντων ασβεστίου της ομάδας της διυδροπυριδίνης (βραδύς αποκλειστής διαύλου ή ανταγωνιστής ιόντων ασβεστίου) και αναστέλλει τη διαμεμβρανική είσοδο των ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και στον αγγειακό λείο μυ).

Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται σε άμεση δράση χάλασης των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου η

αμλοδιπίνη ανακουφίζει από τη στηθάγχη δεν έχει πλήρως καθοριστεί, αλλά η αμλοδιπίνη μειώνει το συνολικό ισχαιμικό φορτίο μέσω των δύο ακόλουθων δράσεων:

- Η αμλοδιπίνη διαστέλλει τα περιφερικά αρτηριόλια κι έτσι μειώνει τη συνολική περιφερική αντίσταση (μεταφορτίο) κατά της οποίας λειτουργεί η καρδιά. Αφού η καρδιακή συχνότητα παραμένει σταθερή, αυτή η αποφόρτιση της καρδιάς μειώνει την κατανάλωση ενέργειας και τις απαιτήσεις σε οξυγόνο από το μυοκάρδιο.
- Ο μηχανισμός δράσης της αμλοδιπίνης πιθανά να περιλαμβάνει, επίσης, διάταση των κύριων στεφανιαίων αρτηριών και των στεφανιαίων αρτηριολίων, τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε ισχαιμικές περιοχές. Αυτή η διάταση αυξάνει την παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο, σε ασθενείς με σπασμό των στεφανιαίων αρτηριών (στηθάγχη τύπου Prinzmetal).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Περινδοπρίλη/ αμλοδιπίνη

Σε μια 8 εβδομάδων πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παραγοντική μελέτη παράλληλων ομάδων με 1581 ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση, η περινδοπρίλη 3,5 mg / αμλοδιπίνη 2,5 mg μείωσε κλινικά και στατιστικά σημαντικά τη μέση συστολική / διαστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ / ΔΑΠ) κατά 22,0 / 13,6 mmHg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (14,2 / 9,3 mmHg), περινδοπρίλη 3,5 mg (16,3 / 9,7 mmHg) και αμλοδιπίνη 2,5 mg (16,0 / 10,3 mmHg) ($p < 0,001$ για όλες τις συγκρίσεις).

Σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 6 μηνών, με 1.774 ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση οι οποίοι έλαβαν είτε περινδοπρίλη 3,5 mg / αμλοδιπίνη 2,5 mg, έγινε τιτλοποίηση στα 7 mg / 5 mg και 14 mg / 10 mg, και στη συνέχεια σε 14 mg / 10 mg σε συνδυασμό με ινδαπαμίδη 1,5 mg, ή μια θεραπευτική στρατηγική με βαλσαρτάνη-αμλοδιπίνη (βαλσαρτάνη 80 mg στο οποίο έγινε τιτλοποίηση έως τα 160 mg και σε βαλσαρτάνη / αμλοδιπίνη 160 mg / 5 mg, στη συνέχεια βαλσαρτάνη / amlodipine 160 mg / 10 mg).

Στους 3 μήνες, η θεραπευτική στρατηγική με Prestalia έδειξε μείωση της μέσης ΣΑΠ / ΔΑΠ (25,9 / 16,9 mmHg) κλινικά και στατιστικά σημαντική σε σχέση με τη στρατηγική με βαλσαρτάνη, αμλοδιπίνη (23,6 / 15,5 mmHg) ($p < 0,001$ για όλες τις συγκρίσεις).

Ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης επιτεύχθηκε στο 56,4% σε ασθενείς που έλαβαν τη θεραπευτική στρατηγική με Prestalia έναντι του 49,0% της θεραπευτικής στρατηγικής με βαλσαρτάνη-αμλοδιπίνη ($p = 0,002$), και το ποσοστό που ανταποκρίθηκαν ήταν 87,4% έναντι 81,6%, αντίστοιχα ($p < 0,001$).

Η ανωτερότητα της θεραπευτικής στρατηγικής με περινδοπρίλη-αμλοδιπίνη έναντι της θεραπευτικής στρατηγικής με βαλσαρτάνη- αμλοδιπίνη στην μείωση της αρτηριακής πίεσης και στο ποσοστό ανταπόκρισης των ασθενών παρατηρήθηκε από τον 1ο μήνα και διατηρήθηκε σε κάθε επίσκεψη μέχρι 6 μήνες.

Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν και κατά την 24-ωρη αυτοματοποιημένη παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης (ABPM) και πραγματοποιήθηκε σε ένα υποσύνολο 1029 ασθενών. Στους 3 μήνες και στους 6 μήνες, η μείωση της μέσης ΣΑΠ και ΔΑΠ επί 24 ώρες ήταν μεγαλύτερη με περινδοπρίλη-αμλοδιπίνη (15,5 / 9,4 mmHg και 17 / 10,4 mmHg, αντίστοιχα) σε σύγκριση με τη θεραπευτική στρατηγική με βαλσαρτάνη-αμλοδιπίνη (12,7 / 8,0 mmHg και 14,7 / 9,2 mmHg, αντίστοιχα) ($p \leq 0.001$).

Στην περίοδο των 8-μηνών, ανοιχτής παρακολούθησης σε 1.554 ασθενείς, το προφίλ ασφαλείας του συνδυασμού περινδοπρίλη-αμλοδιπίνη ήταν σύμφωνο με τα προφίλ ασφαλείας της περινδοπρίλης και της αμλοδιπίνης.

Σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 9 μηνών, 3.270 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή υπέρταση έλαβαν είτε περινδοπρίλη / αμλοδιπίνη 3,5 mg / 2,5 mg, με τιτλοποίηση στα 7 mg / 5 mg, 14 mg / 5 mg

και στη συνέχεια 14 mg / 10 mg, ή θεραπευτική στρατηγική με ιβεσαρτάνη-υδροχλωροθειαζίδη (ιβεσαρτάνη 150 mg, μετά ιβεσαρτάνη/ υδροχλωροθειαζίδη 150 mg / 12,5 mg, 300 mg / 12,5 mg και 300 mg / 25 mg).

Το ποσοστό των ασθενών με ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά με κάθε δόση αγωγής περινδοπρίλης / αμλοδιπίνης σε κάθε περίοδο αξιολόγησης ($p < 0.001$ μέχρι 3 μήνες, και $p \leq 0.003$ μέχρι 6 μήνες).

Μετά από 6 μήνες αγωγής, η μέση μείωση της αρτηριακής πίεσης ήταν παρόμοια στην ομάδα περινδοπρίλης/ αμλοδιπίνης (22,0 / 10,1 mmHg) και στην ομάδα ιβεσαρτάνης - υδροχλωροθειαζίδης (22,5 / 9,6 mmHg) και για την ΣΑΠ ($p = 0,116$), και για την ΔΑΠ ($p = 0,050$).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές δοκιμές ήταν ζάλη, βήχας και οίδημα (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες ήταν σε συμφωνία με αυτές που αναμένονταν από τα προφίλ ασφάλειας της περινδοπρίλης και αμλοδιπίνης.

Δεδομένα κλινικής μελέτης για τον διπλό αποκλεισμό του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες [η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)] έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα ΜΕΑ με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μια μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ο ρυθμός και η έκταση απορρόφησης της περινδοπρίλης και της αμλοδιπίνης ως Prestalia δε διαφέρουν σημαντικά από τον αντίστοιχο ρυθμό και έκταση απορρόφησης της περινδοπρίλης και της αμλοδιπίνης ως ξεχωριστών δισκίων.

Περινδοπρίλη:

Απορρόφηση:

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η περινδοπρίλη απορροφάται γρήγορα και η μέγιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται σε 1 ώρα. Η ημιπερίοδος ζωής της περινδοπρίλης στο πλάσμα ισούται με 1 ώρα.

Η περινδοπρίλη είναι ένα προφάρμακο. Το 27% της χορηγούμενης δόσης της περινδοπρίλης φτάνει στην κυκλοφορία του αίματος με τη μορφή του δραστικού μεταβολίτη της, την περινδοπριλάτη. Εκτός από τη δραστική περινδοπριλάτη, η περινδοπρίλη έχει άλλους πέντε μεταβολίτες, που είναι όλοι ανενεργοί. Η μέγιστη συγκέντρωση της περινδοπριλάτης στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 3 έως 4 ώρες.

Δεδομένου ότι η πρόσληψη τροφής μειώνει τη μετατροπή σε περινδοπριλάτη και συνεπώς τη βιοδιαθεσιμότητα, η περινδοπρίλη αργινίνη πρέπει να χορηγείται από το στόμα σε μία μεμονωμένη ημερήσια δόση το πρωί πριν το φαγητό.

Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της δόσης της περινδοπρίλης και της έκθεσής της στο πλάσμα.

Κατανομή:

Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 0,2 l/kg για την αδέσμευτη περινδοπριλάτη. Η σύνδεση της περινδοπριλάτης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 20% και αφορά κυρίως το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης, αλλά εξαρτάται από τη συγκέντρωση.

Αποβολή

Η περινδοπριλάτη απεκκρίνεται από τα ούρα και η τελική ημιπερίοδος ζωής του αδέσμευτου κλάσματός της είναι περίπου 17 ώρες, με αποτέλεσμα σταθερά πλασματικά επίπεδα να επιτυγχάνονται μέσα σε 4 ημέρες.

Αμλοδιπίνη:

Απορρόφηση, κατανομή, σύνδεση με πρωτεΐνες:

Μετά την από του στόματος χορήγηση θεραπευτικών δόσεων, η αμλοδιπίνη απορροφάται δεόντως με τα μέγιστα επίπεδα στο αίμα να επιτυγχάνονται 6-12 ώρες μετά τη δόση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα εκτιμάται μεταξύ 64 και 80%. Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 21 l/kg. Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι το 97,5% περίπου της κυκλοφορούσας αμλοδιπίνης συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η βιοδιαθεσιμότητά της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής.

Βιομετασχηματισμός, αποβολή

Η τελική ημιπερίοδος ζωής για την απομάκρυνση από το πλάσμα είναι περίπου 35-50 ώρες και είναι συναφής προς τη μία ημερήσια δόση. Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτεταμένα από το ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες και αποβάλλεται στα ούρα σε ποσοστό 10% υπό αναλλοίωτη μορφή και 60% υπό μορφή μεταβολιτών.

Ειδικοί πληθυσμοί:

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικία κάτω από 18 ετών):

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Ηλικιωμένοι

Ο χρόνος έως την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα της αμλοδιπίνης είναι ίδιος σε ηλικιωμένους και σε νεότερα άτομα. Η κάθαρση της αμλοδιπίνης τείνει να μειώνεται με επακόλουθες αυξήσεις της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) και της ημιπεριόδου απομάκρυνσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Η έναρξη και η αύξηση της δόσης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία.

Η αποβολή της περινδοπριλάτης είναι μειωμένη στους ηλικιωμένους. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται πριν την αύξηση της δόσης. Ως εκ τούτου, η συνήθης ιατρική παρακολούθηση θα περιλαμβάνει την παρακολούθηση της κρεατινίνης και του καλίου (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία:

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 ml / min έως 60 ml / min), η αρχική συνιστώμενη δόση του Prestalia είναι 3,5 mg / 2,5 mg κάθε δεύτερη ημέρα (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από τη νεφρική δυσλειτουργία. Η αμλοδιπίνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

Η απομάκρυνση της περινδοπριλάτης είναι μειωμένη σε ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια.

Ως εκ τούτου, η συνήθης ιατρική παρακολούθηση θα περιλαμβάνει την παρακολούθηση της κρεατινίνης και του καλίου (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία:

Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με ηπατική νόσο (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Πολύ περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με τη χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια παρουσιάζουν μειωμένη κάθαρση της αμλοδιπίνης, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής και σε αύξηση της AUC κατά περίπου 40-60%.

Η νεφρική κάθαρση της περινδοπριλάτης είναι ίση με 70 ml/min. Η κινητική της περινδοπριλίνης μεταβάλλεται σε ασθενείς με κίρρωση: η ηπατική κάθαρση του μητρικού μορίου υποδιπλασιάζεται. Ωστόσο, δε μειώνεται η ποσότητα της περινδοπριλάτης που σχηματίζεται και άρα δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Περινδοπρίλη/ Αμλοδιπίνη:

Μια προκλινική μελέτη ασφάλειας απέδειξε ότι ο συνδυασμός της περινδοπριλίνης και της αμλοδιπίνης ήταν καλά ανεκτός σε αρουραίους. Τα ευρήματα από τη μελέτη διάρκειας 13 εβδομάδων σε από του στόματος τοξικότητα σε αρουραίους συμφωνούσαν με αυτά της περινδοπριλίνης και της αμλοδιπίνης όταν και οι δύο δραστικές ουσίες χορηγούνται μεμονωμένες. Δεν υπάρχουν νέες τοξικότητες ή αυξημένης σοβαρότητας τοξικότητες που σχετίζονται με κάθε συστατικό.

Περινδοπρίλη:

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας από του στόματος (αρουραίοι και πίθηκοι), το όργανο-στόχος είναι ο νεφρός, με αναστρέψιμη βλάβη.

Δεν έχει παρατηρηθεί μεταλλαξιογόνος δράση σε μελέτες *in vitro* ή *in vivo*.

Οι μελέτες αναπαραγωγικής τοξικολογίας (αρουραίοι, ποντικοί, κόνικλοι και πίθηκοι) δεν έδειξαν σημεία εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης. Ωστόσο, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, ως κατηγορία, έχουν δείξει ότι προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες στην όψιμη ανάπτυξη του εμβρύου, οι οποίες οδηγούν σε εμβρυικό θάνατο και συγγενείς επιδράσεις στα τρωκτικά και τους κόνικλους: έχουν παρατηρηθεί νεφρικές βλάβες και αύξηση της περιγεννητικής και μεταγεννητικής θνησιμότητας.

Δεν έχει παρατηρηθεί καρκινογόνος δράση σε μακροχρόνιες μελέτες σε αρουραίους και ποντικούς. Η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε είτε σε αρσενικούς ή σε θηλυκούς αρουραίους.

Αμλοδιπίνη:

Αναπαραγωγική τοξικότητα:

Σε μελέτες αναπαραγωγής με επίμυες και μύες, μετά από χορήγηση δόσεων περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία για τους ανθρώπους, βασιζόμενοι σε mg/kg, παρατηρήθηκαν καθυστέρηση τοκετού, αυξημένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη επιβίωση του εμβρύου και του νεογνού.

Διαταραχή της γονιμότητας:

Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έλαβαν αμλοδιπίνη (τα αρσενικά για 64 ημέρες και τα θηλυκά για 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα) σε δόσεις μέχρι και 10 mg/kg/ημέρα (8 φορές* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο των 10 mg, βάσει mg/m²). Σε μία άλλη μελέτη σε αρουραίους κατά την οποία στα αρσενικά χορηγήθηκε αμλοδιπίνη βεσυλική για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με την ανθρώπινη δόση βάσει mg/kg, παρατηρήθηκε μείωση της θυλακο-διεγερτικής ορμόνης και της τεστοστερόνης στο πλάσμα καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό της ώριμης σπερματίδας και των κυττάρων Sertoli.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση:

Δεν υπήρχαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια όπου δόθηκε στη διαίτα τους αμλοδιπίνη για δύο χρόνια σε συγκεντρώσεις που υπολογίζεται ότι αντιστοιχούν σε ημερήσια δόση 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg. Η υψηλότερη δόση (για τους ποντικούς, όμοια και για τους αρουραίους δύο φορές* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης κλινικής δόσης των 10 mg βάσει mg/m²) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους ποντικούς, αλλά όχι για τους αρουραίους.

Μελέτες μεταλλαξιογένεσης δεν έδειξαν επιδράσεις του φαρμάκου στα γονίδια ή στο επίπεδο των χρωμοσωμάτων.

* Με βάση το βάρος ασθενούς ίσο με 50 Kg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη μονοϋδρική
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460)
Πυρίτιο, κολλοειδές, άνυδρο (E551)
Μαγνήσιο στεατικό (E470B)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Περιέκτης των 10 δισκίων: Αφού ανοιχτεί, το Prestalia θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 10 ημερών.

Περιέκτης των 28 ή 30 δισκίων: Αφού ανοιχτεί, το Prestalia θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 30 ημερών.

Περιέκτης των 100 δισκίων: Αφού ανοιχτεί, το Prestalia θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 90 ημερών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

10, 28, 30 ή 100 δισκία σε περιέκτη δισκίου από πολυπροπυλένιο εφοδιασμένο με πάμα από χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο που περιέχει μία αποξηραντική γέλη (διοξείδιο του πυριτίου) και επιβραδυντή ροής από πολυαιθυλένιο.

Κουτί με 1 περιέκτη των 10 δισκίων.

Κουτί με 1 περιέκτη των 28 δισκίων.

Κουτί με 1 περιέκτη των 30 δισκίων.

Κουτί με 2 περιέκτες των 30 δισκίων.

Κουτί με 3 περιέκτες των 28 δισκίων.

Κουτί με 3 περιέκτες των 30 δισκίων.

Κουτί με 1 περιέκτη των 100 δισκίων.

Κουτί με 5 περιέκτες των 100 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Ε.Π.Ε.

Φραγκοκλησιάς 7,

151 25 Μαρούσι

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

PRESTALIA 3,5/2,5 mg/tab: 31132/7-4-2016

PRESTALIA 7/5 mg/tab: 31133/7-4-2016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 7 Απριλίου 2016

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ