

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

PRESTERAM 5 mg/5 mg tabletės  
[PRESTERAM 5 mg/10 mg tabletės]  
[PRESTERAM 10 mg/5 mg tabletės]  
[PRESTERAM 10 mg/10 mg tabletės]

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS





Vienoje tabletėje yra 3,395 mg perindoprilio, atitinkančio 5 mg perindoprilio arginino, ir 6,935 mg amlodipino besilato, atitinkančio 5 mg amlodipino.  
[Vienoje tabletėje yra 3,395 mg perindoprilio, atitinkančio 5 mg perindoprilio arginino, ir 13,870 mg amlodipino besilato, atitinkančio 10 mg amlodipino.]  
[Vienoje tabletėje yra 6,790 mg perindoprilio, atitinkančio 10 mg perindoprilio arginino, ir 6,935 mg amlodipino besilato, atitinkančio 5 mg amlodipino.]  
[Vienoje tabletėje yra 6,790 mg perindoprilio, atitinkančio 10 mg perindoprilio arginino, ir 13,870 mg amlodipino besilato, atitinkančio 10 mg amlodipino.]

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: laktozė monohidratas.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Balta pailga tabletė, kurios vienoje pusėje išraižyta 5/5, kitoje pusėje –  .  
[Balta kvadratinė tabletė, kurios vienoje pusėje išraižyta 5/10, kitoje pusėje –  .]  
[Balta trikampė tabletė, kurios vienoje pusėje išraižyta 10/5, kitoje pusėje –  .]  
[Balta apvali tabletė, kurios vienoje pusėje išraižyta 10/10, kitoje pusėje –  .]

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

PRESTERAM skirtas pirminės arterinės hipertenzijos ir (arba) stabilios išeminės (koronarinės) širdies ligos pakeičiamajam gydymui tiems pacientams, kurių liga jau yra kontroliuojama tokiomis pat kartu vartojamų perindoprilio ir amlodipino dozėmis.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Vaistinis preparatas vartojamas per burną.  
Vartojama po vieną tabletę vieną kartą per parą, patartina ryte, prieš valgį.

Fiksuotų dozių derinys nėra skirtas pradiniam gydymui.

Jeigu reikia keisti vaistinio preparato dozavimą, PRESTERAM dozę galima keisti arba apsvarstyti galimybę gydyti atskirų vaistinių komponentų deriniu.

#### *Ypatingos populiacijos*

##### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi ir senyviems pacientams (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)*

Iš senyvų pacientų ir pacientų, sergančių inkstų nepakankamumu, organizmo perindoprilato išskyrimas vyksta lėčiau. Taigi įprastai stebint pacientą, reikės dažnai tirti kreatinino ir kalio koncentracijas. PRESTERAM galima skirti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra didesnis nei 60 ml/min. Šis preparatas netinka pacientams, kurių kreatinino klirensas mažesnis nei 60 ml/min. Šiems pacientams rekomenduojama parinkti individualias atskirų komponentų dozes.

Senyvi pacientai arba jaunesni pacientai, vartojantys amlodipiną panašiomis dozėmis, jį toleruoja gerai. Senyviems pacientams rekomenduojamas normalus dozavimo režimas, tačiau dozę didinti reikia atsargiai. Amlodipino koncentracijos plazmoje pokyčiai nepriklauso nuo inkstų funkcijos sutrikimo sunkumo, todėl rekomenduojamas įprastas dozavimas. Amlodipinas dializės būdu nepasišalina.

##### *Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)*

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozavimo rekomendacijos nėra nustatytos, todėl dozę reikia pasirinkti atsargiai ir gydymą pradėti nuo mažiausios dozės (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Norint nustatyti optimalią pradinę ir palaikomąją dozes pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos nepakankamumas, dozę reikia nustatyti individualiai, laisvai derinant amlodipiną ir perindoprilį. Amlodipino farmakokinetika esant sunkiam kepenų funkcijos nepakankamumui tirta nebuvo. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas, gydymas amlodipinu yra pradamas nuo mažiausios dozės ir tuomet lėtai didinant nustatoma dozė.

##### *Vaikų populiacija*

PRESTERAM neturėtų būti skiriamas vaikams ir paaugliams, kadangi perindoprilio ir amlodipino, derinamų kartu, saugumas ir toleravimas vaikų ir paauglių populiacijoje nėra nustatyti.

### **4.3 Kontraindikacijos**

#### *Susijusios su perindoprilium*

- padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai ar bet kokiam kitam AKF inhibitoriui;
- kada nors buvusi angioedema, susijusi su gydymu AKF inhibitoriais;
- paveldėta arba idiopatinė angioedema;
- antrasis ir trečiasis nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius);
- pacientams, kurie serga cukriniu diabetu arba kurių inkstų funkcija sutrikusi (GFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), PRESTERAM negalima vartoti kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius);
- vartojimas kartu su sakubitrilu / valsartanu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius);
- ekstrakorporinis gydymas, dėl kurio kraujas sąveikauja su neigiamą krūvį turinčiais paviršiais (žr. 4.5 skyrių);
- reikšminga abiejų inkstų arterijų stenozė arba vienintelio funkcionuojančio inkstų arterijos stenozė (žr. 4.4 skyrių).

#### *Susijusios su amlodipinu*

- sunki hipotenzija;
- padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai ar dihidropiridino dariniams;
- šokas, įskaitant kardiogeninį šoką;

- kairiojo skilvelio išvaymo trakto obstrukcija (pvz., didelio laipsnio aortos stenozė);
- hemodinamiškai nestabilus širdies nepakankamumas po ūminio miokardo infarkto.

#### *Susijusios su PRESTERAM:*

Toliau išvardytos su kiekvienu vaistinio preparato komponentu susijusios kontraindikacijos taip pat tinka ir fiksuotų dozių PRESTERAM deriniui.

- padidėjęs jautrumas bet kokiai 6.1 skyriuje išvardytai pagalbinei vaistinio preparato medžiagai.

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Toliau išvardyti su kiekvienu vaistinio preparato komponentu susiję įspėjimai taip pat tinka ir fiksuotų dozių PRESTERAM deriniui.

##### *Dėl perindoprilio*

##### *Specialūs įspėjimai*

##### *Padidėjęs jautrumas ir angioedema*

Retais atvejais pacientams, gydytiems AKF inhibitoriais, įskaitant perindoprilį, pasireiškė veido, galūnių, lūpų, gleivinių, liežuvio, balso plyšio ir (arba) gerklų angioedema (žr. 4.8 skyrių). Angioedema gali atsirasti bet kuriuo gydymo momentu. Tokiais atvejais reikėtų nedelsiant nutraukti PRESTERAM vartojimą ir pradėti atitinkamą būklės stebėjimą, kuris turėtų būti tęsiamas, kol visiškai išnyks simptomai. Tik veido ir lūpų paburkimas paprastai praeina negydomas, tačiau norint palengvinti simptomus, galima pavartoti antihistamininių preparatų.

Angioedema, susijusi su gerklų paburkimu, gali baigtis mirtimi. Jeigu paburksta liežuvis, balso plyšys arba gerklos, dėl ko gali užsikimšti oro takai, reikėtų nedelsiant imtis neatidėliotinos pagalbos priemonių. Tuo tikslu galima suleisti adrenalino ir (arba) kvėpavimo takus palaikyti atvirus. Pacientą turėtų atidžiai stebėti gydytojai, kol simptomai visiškai išnyks ir būklė ilgesnį laiką išliks stabili.

Pacientams, kuriems kada nors yra buvusi angioedema, nesusijusi su gydymu AKF inhibitoriais, gali būti didesnė rizika pasireikšti angioedemai vartojant AKF inhibitorius (žr. 4.3 skyrių).

Retais atvejais pacientams, gydytiems AKF inhibitoriais, pasireiškė vidaus organų angioedema. Šie pacientai jautė pilvo skausmą (esant pykinimui ar vėmimui arba jų nesant); kai kuriais atvejais prieš tai nebuvo veido angioedemos, o C-1 esterazės koncentracija buvo normali. Angioedema diagnozuojama atliekant pilvo KT ar ultragarsinį tyrimą arba nustatoma operacijos metu, o jos simptomai praeina nustojus vartoti AKF inhibitorius. Jeigu AKF inhibitorius vartojantiems pacientams atsiranda pilvo skausmas, atliekant diferencinę diagnostiką, reikia nepamiršti ir vidaus organų angioedemos (žr. 4.8 skyrių).

Perindoprilio negalima vartoti kartu su sakubitrilo / valsartanu dėl padidėjusios angioneurozinės edemos rizikos (žr. 4.3 skyrių). Sakubitrilo / valsartano negalima pradėti vartoti tol, kol nepaėjo 36 valandos po paskutinės perindoprilio dozės suvartojimo. Nutraukus sakubitrilo / valsartano vartojimą, gydymo perindoprilium negalima pradėti tol, kol nepaėjo 36 valandos po paskutinės sakubitrilo / valsartano dozės suvartojimo (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). AKF inhibitorius vartojant kartu su NEP inhibitoriais (pvz., racekadotrilium), taip pat gali padidėti angioneurozinės edemos rizika (žr. 4.5 skyrių). Todėl prieš

pradedant gydyti NEP inhibitoriais (pvz., racekadotrilium) pacientus, kurie vartoja perindoprilį, reikia atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį.

mTOR inhibitorių (pvz.: sirolimuzo, everolimuzo, temsirolimuzo) vartojimas kartu  
Pacientams, kurie kartu yra gydomi mTOR inhibitoriais (pvz.: sirolimuzu, everolimuzu, temsirolimuzu), gali būti didesnė angioedemos (t. y. kvėpavimo takų ir liežuvio patinimo, pasireiškiančio kartu su kvėpavimo sutrikimu arba be kvėpavimo sutrikimo) rizika (žr. 4.5 skyrių).

#### *Anafilaktoidinės reakcijos, vykstančios atliekant mažo tankio lipoproteinų (MTL) aferezę*

Retais atvejais AKF inhibitorius vartojantiems pacientams mažo tankio lipoproteinų (MTL) aferezės metu, naudojant dekstrano sulfatą, pasireiškė gyvybei grėsmingų anafilaktoidinių reakcijų. Kad šių reakcijų nebūtų, prieš kiekvieną aferezę gydymas AKF inhibitoriais laikinai nutraukiamas.

#### *Anafilaktoidinės reakcijos atliekant desensibilizaciją*

Pacientams, vartojantiems AKF inhibitorius desensibilizacijos (pvz., nuo plėviasparnių nuodų) metu, pasireiškė anafilaktoidinių reakcijų. Tie patys pacientai šių reakcijų išvengė, laikinai nutraukę AKF inhibitorių vartojimą, tačiau reakcijos vėl pasireiškė, jei netyčia vėl buvo pavartota AKF inhibitorių.

#### *Neutropenija, agranulocitozė, trombocitopenija, anemija*

Yra duomenų, kad pacientams, vartojantiems AKF inhibitorius, pasitaikė neutropenijos, agranulocitozės, trombocitopenijos ir anemijos atvejų. Pacientams, kurių inkstų funkcija normali ir nėra kitų komplikuojančių veiksnių, neutropenija atsiranda retai. Ypač atsargiai perindoprilį turėtų vartoti pacientai, sergantys kolageninėmis kraujagyslių ligomis (kolagenozėmis), gaunantys imunosupresinį gydymą, vartojantys alopurinolį ar prokainamidą, arba esant šių komplikuojančių veiksnių deriniui, ypač jeigu jau sutrikusi inkstų funkcija. Kai kurie iš šių pacientų susirgo sunkiomis infekcijomis, kurios keletu atvejų buvo atsparios intensyviai gydymui antibiotikais. Jei tokie pacientai vartoja perindoprilį, patartina nuolat stebėti baltųjų kraujo kūnelių skaičių, o pacientams nurodyti, kad praneštų apie bet kokį infekcijos požymį (pvz., gerklės skausmas, karščiavimas).

#### *Inkstų kraujagyslių (renovaskulinė) hipertenzija*

AKF inhibitorius vartojantiems pacientams, kuriems yra abiejų inkstų arterijų stenozė arba vienintelio funkcionuojančio inksto arterijos stenozė, būna didesnė hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo rizika (žr. 4.3 skyrių). Gydymas diuretikais gali būti papildomas veiksnys. Gali silpnėti inkstų funkcija, pasireiškiant tik mažiems kreatinino koncentracijos serume pokyčiams net kai yra vieno paciento inksto arterijos stenozė.

#### *Dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas*

Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną, padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentraciją bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

#### *Pirminis aldosteronizmas*

Pacientai, kuriems pasireiškia pirminis hiperaldosteronizmas, paprastai nereaguoja į antihipertenzinius vaistinius preparatus, slopinančius renino ir angiotenzino sistemą. Todėl šio vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama

#### *Nėštumas*

Nėščių moterų pradėti gydyti AKF inhibitoriais negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AKF inhibitoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu iširtas. Nustačius nėštumą, AKF inhibitorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

#### *Atsargumo priemonės*

##### *Hipotenzija*

Dėl AKF inhibitorių gali staiga nukristi kraujospūdis. Simptominė hipotenzija retai pasireiškia pacientams, kuriems yra nekomplikuota hipertenzija, ir dažniau būna asmenims, kurių kraujo tūris yra sumažėjęs, pvz., dėl diuretikų vartojimo, mažiau vartojant druskos, atliekant dializę, dėl viduriavimo ar vėmimo, taip pat sergant sunkia nuo renino priklausoma hipertenzija (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius). Gydant PRESTERAM pacientus, kuriems yra didelė simptominės hipotenzijos rizika, reikėtų atidžiai stebėti kraujospūdį, inkstų funkciją ir kalio koncentraciją kraujo serume.

Panašiai dėmesį reikia atkreipti į išemine širdies liga ar smegenų kraujagyslių liga sergančius pacientus, kuriems kraujospūdžio sumažėjimas gali sąlygoti miokardo infarktą ar insultą.

Jei pasireiškia hipotenzija, pacientą reikėtų paguldyti aukštiekninką, jei reikia – paskirti intraveninę natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuziją. Laikina hipotenzija nėra kontraindikacija vėliau vartoti vaistinį preparatą: jį galima vartoti, kai tik padidėja kraujospūdis, padidinus kraujo tūrį.

##### *Aortos ir mitralinio vožtuvo stenozė ir hipertrofinė kardiomiopatija*

Perindoprilio, kaip ir kitų AKF inhibitorių, reikėtų atsargiai skirti pacientams, kuriems yra mitralinio vožtuvo stenozė ir sutrikęs nutekėjimas iš kairiojo skilvelio, pvz., aortos stenozė ar hipertrofinė kardiomiopatija.

##### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Esant inkstų funkcijos sutrikimui (kreatinino klirensas mažesnis nei 60 ml/min.), rekomenduojama parinkti individualias atskirų komponentų dozes (žr. 4.2 skyrių).

Jei paciento inkstų veikla sutrikusi, įprasta procedūra yra stebėti kalio ir kreatinino koncentraciją (žr. 4.8 skyrių).

Kai kuriems AKF inhibitorius vartojantiems pacientams, sergantiems abipuse inkstų arterijų stenozė ar vienintelio inksto arterijos stenozė, buvo nustatytas šlapalo koncentracijos kraujyje ir kreatinino koncentracijos kraujo serume padidėjimas, paprastai laikinas, išnykstantis nutraukus gydymą. Tai ypač tikėtina, sergant inkstų nepakankamumu. Jei kartu yra ir renovaskulinė hipertenzija, sunkios hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo rizika didesnė. Kai kuriems hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems anksčiau nebuvo pastebėta inkstų kraujagyslių ligų požymių, padidėja šlapalo koncentracija kraujyje ir kreatinino koncentracija kraujo serume. Paprastai šie pokyčiai būna nedideli ir laikini, ypač kai perindoprilis vartojamas kartu su diuretiku. Tai labiau būdinga pacientams, kuriems jau sutrikusi inkstų funkcija.

### *Kepenų nepakankamumas*

Retais atvejais AKF inhibitoriai buvo susiję su sindromu, kuris prasideda cholestazine gelta ir progresuoja iki žaibinės kepenų nekrozės ir (kartais) mirties. Šio sindromo mechanizmas nėra aiškus. Pacientai, kuriems vartojant AKF inhibitorius atsirado gelta ar labai padidėjo kepenų fermentų aktyvumas, turėtų nebevartoti AKF inhibitorių ir būti atitinkamai stebimi gydytojų (žr. 4.8 skyrių).

### *Rasė*

AKF inhibitoriai juodaodžiams pacientams angioedemą sukelia dažniau, palyginti su ne juodaodžiais. Kaip ir vartojant kitus AKF inhibitorius, perindoprilis juodaodžiams kraujospūdį gali mažinti ne taip veiksmingai kaip ne juodaodžiams, tikriausiai dėl tol, kad hipertenzija sergantiems juodaodžiams dažniau pasitaiko būklės, kai yra mažas renino kiekis.

### *Kosulys*

Yra duomenų, kad vartojant AKF inhibitorių atsiranda kosulys. Kosulys apibūdinamas kaip neproduktyvus, nuolatinis ir išnykstantis nutraukus gydymą AKF inhibitoriais. Į AKF inhibitorių sukeltą kosulį reikėtų atsižvelgti atliekant kosulio diferencinę diagnostiką.

### *Operacija ir nejautra*

Pacientams, kuriems atliekamos didelės operacijos ar nejautrai skiriami preparatai, sukeliantys hipotenziją, PRESTERAM gali užblokuoti angiotenzino II susidarymą dėl kompensacinio renino atsipalaidavimo. Likus parai iki operacijos, gydymą reikėtų nutraukti. Jei atsiranda hipotenzija ir manoma, kad ją sukėlė šis mechanizmas, ją koreguoti galima didinant kraujo tūrį.

### *Hiperkalemija*

Pastebėta, kad kai kuriems pacientams, gydomiems AKF inhibitoriais, įskaitant perindoprilį, padidėja kalio koncentracija kraujo serume. Rizikos faktoriai hiperkalemijai atsirasti yra inkstų nepakankamumas, inkstų funkcijos pablogėjimas, amžius (> 70 metų), cukrinis diabetas, gretutinės būklės, ypač dehidratacija, ūminė širdies dekomensacija, metabolinė acidozė ir kartu vartojami kalį tausojantys diuretikai (pvz., spironolaktonas, eplerenonas, triamterenas ar amiloridas), kalio papildai ar druskos pakaitalai, kuriuose yra kalio; arba kitų vaistų, didinančių kalio koncentraciją serume (pvz., heparino, kotrimoksazolo, kuris dar vadinamas trimetoprimu / sulfametoksazolu), vartojimas. Jeigu kalio papildai, kalį tausojantys diuretikai arba druskos pakaitalai, kuriuose yra kalio, vartojami esant sutrikusiai inkstų funkcijai, kalio koncentracija serume gali gerokai padidėti. Hiperkalemija gali sukelti pavojingas, kartais mirtinas aritmijas. Jeigu galvojama, kad pacientui tinka kartu vartoti perindoprilį ir kurį nors aukščiau minėtą preparatą, tuos preparatus reikia vartoti atsargiai ir dažnai tikrinti kalio koncentraciją serume (žr. 4.5 skyrių).

### *Cukriniu diabetu sergantys pacientai*

Cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kurie vartoja geriamuosius vaistus nuo diabeto arba insuliną, reikėtų atidžiai kontroliuoti glikemiją pirmąjį gydymosi AKF inhibitoriumi mėnesį (žr. 4.5 skyrių).

### *Dėl amlodipino*

#### *Atsargumo priemonės*

Amlodipino saugumas ir veiksmingumas esant hipertenzinei krizei nebuvo nustatyti.

### *Širdies nepakankamumas*

Pacientus, kuriems yra širdies nepakankamumas, reikia gydyti atsargiai.

Ilgalaikiuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose su pacientais, kuriems buvo sunkus širdies nepakankamumas (NYHA III ir IV klasės), pranešimų apie plaučių edemos atvejus skaičius buvo didesnis amlodipinu gydytų pacientų grupėje nei placebo grupėje (žr. 5.1 skyrių). Pacientai, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, kalcio kanalo blokatorius, įskaitant amlodipiną, turi vartoti atsargiai, nes šie preparatai gali padidinti širdies ir kraujagyslių sutrikimų riziką ir mirtingumą.

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, amlodipino pusinės eliminacijos laikas pailgėja, o koncentracijos ploto po kreive (AUC) rodmenys yra didesni; dozavimo rekomendacijos nėra nustatytos. Dėl šių priežasčių amlodipiną reikia pradėti vartoti nuo mažiausios visos paskirtos dozės. Reikia imtis atsargumo priemonių ir pradėdant gydymą, ir didinant dozę. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, dozę gali reikėti didinti iš lėto, o pacientus atidžiai stebėti.

#### *Senyvi pacientai*

Senyviems pacientams dozę didinti reikia atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

#### *Inkstų nepakankamumas*

Tokie pacientai gali vartoti normalią amlodipino dozę. Amlodipino koncentracijos kraujo plazmoje pokyčiai nėra susiję su inkstų pažeidimo laipsniu. Amlodipinas dializės būdu nepašalinama.

#### *Dėl PRESTERAM*

Visi kiekvienos sudedamosios dalies aukščiau paminėti įspėjimai turėtų būti taikomi ir fiksuotų dozių PRESTERAM deriniui.

#### *Atsargumo priemonės*

##### *Pagalbinės medžiagos*

Kadangi vaistiniame preparate yra laktozės, pacientai, turintys retų paveldimų galaktozės netoleravimo, gliukozės ir galaktozės malabsorbcijos arba Lapp laktazės stokos sutrikimų, šio vaistinio preparato turėtų nevertoti.

##### *Tarpusavio sąveika*

PRESTERAM nerekomenduojama vartoti kartu su ličio preparatais, kalį organizme sulaikančiais vaistiniais preparatais, kalio papildais ar dantrolenu (žr. 4.5 skyrių).

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

#### *Perindoprilis*

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

#### *Hiperkalemiją sukeltantys vaistiniai preparatai*

Kai kurie vaistiniai preparatai arba kai kurios vaistinių preparatų grupės gali didinti hiperkalemijos atsiradimo riziką: aliskirenas, kalio druskos, kalį organizme sulaikantys diuretikai, AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių blokatoriai, NVNU, heparinai, imunosupresantai (pvz.: ciklosporinas arba takrolimusas), trimetoprimas ir fiksuotų dozių deriniai su sulfametoksazolu (kotrimoksazolas). Šių vaistinių preparatų vartojimas kartu didina hiperkalemijos riziką.

Vartojimas kartu kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių)

*Aliskirenas*

Hiperkalemijos, inkstų funkcijos silpnėjimo bei kardiovaskulinio sergamumo ir mirtingumo rizikos padidėjimas cukriniu diabetu sergantiems pacientams ar pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi.

*Ekstrakorporinis gydymas*

Ekstrakorporinio gydymo, dėl kurio kraujas sąveikauja su neigiamą krūvį turinčiais paviršiais, pavyzdžiui, dializės arba hemofiltracijos metu naudojant tam tikras didelio pralaidumo membranas (pvz., poliakrilonitrilo membranas) ar atliekant mažo tankio lipoproteinų aferezę su dekstrano sulfatu, metu gali padidėti sunkių anafilaktoidinių reakcijų rizika (žr. 4.3 skyrių). Jeigu reikia tokio gydymo, reikia apgalvotai naudoti kitokio tipo dializės membraną arba skirti kitos grupės antihipertenzinį vaistinį preparatą.

*Sakubitrilas / valsartanas*

Perindoprilio negalima vartoti kartu su sakubitrilu / valsartanu, nes kartu slopinant nepriliziną (NEP) ir AKF, gali padidėti angioneurozinės edemos rizika. Sakubitrilo / valsartano negalima pradėti vartoti tol, kol nepraėjo 36 valandos po paskutinės perindoprilio dozės suvartojimo. Gydymo perindopriliumi negalima pradėti tol, kol nepraėjo 36 valandos po paskutinės sakubitrilo / valsartano dozės (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių)

*Aliskirenas*

Hiperkalemijos, inkstų funkcijos silpnėjimo bei kardiovaskulinio sergamumo ir mirtingumo rizikos padidėjimas cukriniu diabetu nesergantiems pacientams ar pacientams, kurių inkstų funkcija nėra sutrikusi.

*Vartojimas kartu su AKF inhibitoriais ir angiotenzino receptorių blokatoriais*

Literatūroje yra pranešimų, kad pacientų, kuriems diagnozuota aterosklerozinė liga, širdies nepakankamumas arba cukrinis diabetas su galutinės stadijos organų pažeida, gydymas kartu AKF inhibitoriumi ir angiotenzino receptorių blokatoriumi yra susijęs su hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos silpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) padažnėjimu, palyginti su vieno renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą veikiančio vaistinio preparato vartojimu. Dvigubas nuslopinimas (t. y. AKF inhibitoriaus vartojimas kartu su angiotenzino II receptorių blokatoriumi) turėtų būti skiriamas tik išskirtiniais, atskirai apibrėžtais atvejais, atidžiai stebint inkstų funkciją bei matuojant kalio koncentracijas ir kraujospūdį.

*Estramustinas*

Nepageidaujamo poveikio, pavyzdžiui, angioneurozinės edemos (angioedemos) rizikos padidėjimas.

*Kotrimoksazolas (trimetoprimas / sulfametoksazolas)*

Pacientams, kurie kartu vartoja kotrimoksazolą (trimetoprimą / sulfametoksazolą), gali padidėti hiperkalemijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

*Kalį organizme sulaikantys (tausojančios) diuretikai (pvz.: triamterenas, amiloridas), kalio druskos*



Hiperkalemija (kuri gali būti mirtina), ypač kai kartu yra inkstų funkcijos sutrikimas (adityvus hiperkaleminis poveikis).

Dėl to minėtų preparatų vartoti kartu su perindoprilium nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jeigu vis dėlto šiuos vaistinius preparatus vartoti kartu būtina, jų reikia vartoti atsargiai ir reikia dažnai matuoti kalio koncentracijas kraujo serume. Apie spironolaktono vartojimą širdies nepakankamumui gydyti žr. toliau.

#### *Litis*

Aprašyta, kad litį ir AKF inhibitorius vartojant tuo pačiu metu, laikinai padidėja ličio koncentracija kraujo serume ir jo toksiškumas (sunkus neurotoksiškumas). Perindoprilio vartoti kartu su ličiu nerekomenduojama. Jeigu tai būtina, reikėtų atidžiai stebėti ličio koncentraciją kraujo serume (žr. 4.4 skyrių).

#### *Kartu vartojant būtina ypatinga priežiūra*

##### *Vaistiniai preparatai diabetui gydyti (insulinas, geriamieji gliukozės koncentracijas kraujyje mažinantys vaistiniai preparatai)*

Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad AKF inhibitorius vartojant kartu su vaistiniais preparatais diabetui gydyti (insulinais, geriamaisiais gliukozės koncentracijas kraujyje mažinančiais vaistiniais preparatais), gliukozės koncentracijų kraujyje mažinamasis poveikis gali sustiprėti ir kilti hipoglikemijos atsiradimo rizika. Šio reiškinio atsiradimo rizika yra didesnė pirmosiomis gydymo kartu savaitėmis ir pacientams, kuriems pasireiškia inkstų funkcijos sutrikimas.

##### *Kalio organizme nesulaikantys diuretikai*

Pradėjus gydymą AKF inhibitoriumi, gali pernelyg sumažėti diuretikus vartojančių pacientų, ypač tų, kurių organizme trūksta skysčių ir (arba) elektrolitų, kraujospūdis. Hipotenzinio poveikio riziką galima sumažinti, nutraukus diuretikų vartojimą, padidinus skysčių arba druskų suvartojimą prieš pradėdant gydymą mažomis, progresuojančiai didėjančiomis perindoprilio dozėmis.

*Gydant arterine hipertenzija sergančius pacientus*, tais atvejais, kai dėl ankstesnio gydymo diuretikais galėjo būti sumažėjęs elektrolitų ar skysčių kiekis organizme, reikia arba nutraukti diuretikų vartojimą prieš pradėdant vartoti AKF inhibitorius (šiuo atveju vėliau galima atnaujinti kalio organizme nesulaikančių diuretikų vartojimą), arba gydymo pradžioje vartoti mažą AKF inhibitoriaus dozę, vėliau ją progresuojančiai padidinant.

*Gydant diuretikais gydomus staziniu širdies nepakankamumu sergančius pacientus*, gydymo pradžioje vartoti labai mažą AKF inhibitoriaus dozę, galimai po pirmesnio susijusio kalio organizme nesulaikančio diuretikos dozės sumažinimo.

Visais atvejais pirmąsias kelias gydymo AKF inhibitoriumi savaites reikia stebėti inkstų funkciją (matuoti kreatinino koncentracijas).

##### *Kalį organizme sulaikantys diuretikai (eplerenonas, spironolaktonas)*

Eplerenoną arba spironolaktoną (nuo 12,5 mg iki 50 mg dozės) vartojant su mažomis AKF inhibitorių dozėmis pacientams, kuriems yra diagnozuotas II-IV klasės širdies nepakankamumas (NYHA) ir išstūmimo frakcija mažesnė kaip 40 %, pirmiau gydytiems AKF inhibitoriais ir kilpiniais diuretikais, kyla hiperkalemijos, kuri gali būti mirtina, rizika, ypač tuo atveju, kai nesilaikoma šio derinio skyrimo rekomendacijų. Prieš pradėdant gydymą tokiu deriniu, reikia įsitikinti, kad nėra hiperkalemijos ir inkstų funkcijos sutrikimo. Iš pradžių (pirmąjį gydymo mėnesį) rekomenduojama atidžiai matuoti kalio ir kreatinino koncentracijas kraujyje vieną kartą per savaitę, o vėliau matuoti jas kas mėnesį.

##### *Racekadotrilis*

Žinoma, kad AKF inhibitoriai (pvz., perindoprilis) sukelia angioedemą. Ši rizika gali būti didesnė vartojant kartu racekadotrilį (vaistinis preparatas viduriavimui stabdyti).

*mTOR inhibitoriai (pvz.: sirolimuzas, everolimuzas, temsirolimuzas)*

Pacientams, kurie kartu yra gydomi mTOR inhibitoriais, gali būti didesnė angioedemos rizika (žr. 4.4 skyrių).

*Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVNU), įskaitant aspiriną  $\geq 3$  g per parą* AKF inhibitorius vartojant kartu su nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo (acetilsalicilo rūgšties dozėmis nuo uždegimo, COX-2 inhibitoriais ir neselektyviais NVNU), gali sumažėti jų kraujospūdį mažinantis poveikis. Kartu vartojant AKF inhibitorius ir NVNU gali padidėti inkstų funkcijos pablogėjimo rizika, įskaitant ūminio inkstų nepakankamumo galimybę, ir padidėti kalio kiekis serume, ypač tiems pacientams, kurių inkstų funkcija ir anksčiau buvo bloga. Skirti vartoti šį derinį reikia atsargiai, ypač senyviems pacientams. Pacientai turi gerti pakankamai skysčių, o inkstų funkciją reikia patikrinti gydymo pradžioje ir reguliariai stebėti gydymo metu.

*Vartojant kartu, reikia imtis tam tikrų atsargumo priemonių*

*Gliptinai (linagliptinas, saksagliptinas, sitagliptinas, vildagliptinas)*

Didesnė angioedemos pasireiškimo pacientams, kartu gydomiems AKF inhibitoriumi, rizika dėl dipeptidilpeptidazės IV (DPP-IV) aktyvumo sumažėjimo vartojant gliptinus.

*Simpatomimetikai*

Simpatomimetikai gali susilpninti antihipertenzinį AKF inhibitorių poveikį.

*Aukso preparatai*

Pacientams, kurie gydomi injekciniais aukso preparatais (natrio aurotiomalatu) ir kartu vartoja AKF inhibitorius, įskaitant perindoprilį, retais atvejais pasireiškia vazomotorinės reakcijos (simptomai: veido paraudimas, pykinimas, vėmimas ir hipotenzija).

*Amlodipinas*

*Kartu vartoti nerekomenduojama*

Dantrolenas (infuzija): gyvūnams buvo stebima mirtina skilvelinė fibriliacija ir širdies ir kraujagyslių kolapsas, susijęs su hiperkalemija po verapamilio ir intraveninio dantroleno skyrimo. Dėl hiperkalemijos rizikos rekomenduojama vengti kartu skirti kalcio kanalų blokatorius, tokius kaip amlodipinas, pacientams, kuriems yra įtariama piktybinė hipertermija, bei piktybinės hipertermijos gydymo metu.

*Kartu vartojant būtina ypatinga priežiūra*

CYP3A4 induktoriai: apie CYP3A4 induktorių įtaką amlodipino poveikiui duomenų nėra. Kartu su amlodipinu vartojant CYP3A4 induktorių (pvz., rifampicino, paprastosios jonažolės preparatų), gali mažėti amlodipino koncentracija kraujo plazmoje. Amlodipiną vartoti kartu su CYP3A4 induktoriais reikia atsargiai.

CYP3A4 inhibitoriai: amlodipino vartojimas kartu su stipriais arba vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (proteazės inhibitoriais, azolo priešgrybeliniais vaistais, makrolidais, tokiais kaip ertitromicinas ar klaritromicinas, verapamilis arba diltiazemas) gali reikšmingai padidinti amlodipino poveikį. Šių farmakokinetinių variacijų klinikinė išraiška labiau būdinga vyresniems pacientams. Pacientus reikia kliniškai stebėti bei atitinkamai pritaikyti dozę.

Padidėja hipotenzijos rizika pacientams, vartojantiems klaritromiciną kartu su amlodipinu. Rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus amlodipino vartojimo kartu su klaritromicinu metu.

#### Kartu vartojant būtina atsižvelgti

Amlodipino kraujo spaudimą mažinantis poveikis stiprina kitų vaistų, turinčių antihipertenzinių savybių, kraujo spaudimą mažinantį poveikį.

#### Takrolimuzas

Kyla kartu su amlodipinu vartojamo takrolimuzo koncentracijų kraujyje padidėjimo rizika. Norint išvengti takrolimuzo toksinio poveikio, takrolimuzu gydomiems pacientams, vartojantiems amlodipiną, reikia matuoti takrolimuzo koncentracijas kraujyje ir, jeigu reikia, keisti takrolimuzo dozę.

#### Ciklosporinas

Ciklosporino ir amlodipino sąveikos tyrimų su sveikais savanoriais ar kitomis populiacijomis neatlikta, išskyrus pacientus po inkstų persodinimo, kuriems buvo išmatuotos didesnės mažiausiosios ciklosporino koncentracijos (vidutiniškai 0 % - 40 %). Pacientams, kuriems buvo persodinti inkstai, vartojantiems amlodipiną, reikia apgalvotai matuoti ciklosporino koncentracijas ir, prireikus, mažinti ciklosporino dozę.

#### Simvastatinas

Vartojant kartotines 10 mg amlodipino dozes kartu su 80 mg simvastatino doze, 77 % padidėjo simvastatino ekspozicija, palyginti su vieno simvastatino vartojimu. Pacientams, vartojantiems amlodipiną, reikia vartoti ne didesnę kaip 20 mg simvastatino dozę.

#### Kiti deriniai

Klinikinės sąveikos tyrimuose amlodipinas neveikė atrovastatino, digoksino ar varfarino farmakokinetikos.

Amlodipiną vartoti kartu su greipfrutais ar greipfrutų sultimis nerekomenduojama, nes kai kuriems pacientams dėl to gali padidėti biologinis prieinamumas, dėl kurio gali padidėti kraujo spaudimą mažinantis poveikis.

#### Dėl PRESTERAM

##### Vartojant kartu, būtina imtis specialių atsargumo priemonių

Baklofenas

Antihipertenzinio poveikio sustiprėjimas. Matuoti kraujospūdį ir, jei reikia, parinkti tinkamą antihipertenzinio vaistinio preparato dozę.

#### Kartu vartojant būtina atsižvelgti

- Antihipertenziniai vaistai (pvz., beta adrenoblokatoriai) ir kraujagysles plečiantys vaistai: Šiuos vaistus vartojant kartu gali sustiprėti perindoprilio ir amlodipino kraujo spaudimą mažinantis poveikis. Vartojant kartu su nitroglicerinu ir kitais nitratais ar kitais kraujagysles plečiančiais vaistais, gali dar labiau sumažėti kraujo spaudimas, todėl juos reikia vartoti atsargiai.
- Kortikosteroidai, tetrakozaktidas: sumažėja antihipertenzinis poveikis (kortikosteroidai sulauko druskas ir vandenį).
- Alfa adrenoblokatoriai (prazosinas, alfuzozinas, doksazosinas, tamsulozinas, terazozinas): sustiprėja antihipertenzinis poveikis ir padidėja ortostatinės hipotenzijos pavojus.
- Amifostinas: gali sustiprinti amlodipino antihipertenzinį poveikį.

- Tricikliai antidepresantai, antipsichoziniai vaistai ir anestetikai: sustiprina antihipertenzinį poveikį ir padidina ortostatinės hipotenzijos pavojų.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Atsižvelgiant į šio sudėtinio vaistinio preparato sudedamųjų dalių poveikį nėštumo ir žindymo laikotarpiu, PRESTERAM nerekomenduojama vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą. PRESTERAM draudžiama vartoti antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą.

PRESTERAM nerekomenduojama vartoti žindymo laikotarpiu. Toliau reikia nuspręsti, nustoti žindyti ar nustoti vartoti PRESTERAM, atsižvelgiant į tai, kiek svarbus šis gydymas motinai.

##### Nėštumo laikotarpis

##### Perindoprilis

Pirmuoju nėštumo trimestru AKF inhibitorių vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antruoju ir trečiuoju nėštumo trimestrais jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
---

Epidemiologinių duomenų apie pirmąjį nėštumo trimestrą vartojamų AKF inhibitorių teratogeninio poveikio riziką nepakanka; tačiau negalima paneigti nedidelės rizikos. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AKF inhibitoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AKF inhibitorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antruoju arba trečiuoju nėštumo trimestrais vartojami AKF inhibitoriai sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkalemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu AKF inhibitoriaus buvo vartota nuo antrojo nėštumo trimestro, rekomenduojama atlikti ultragarsinį inkstų funkcijos ir kaukolės tyrimą.

Naujagimius, kurių motinos vartojo AKF inhibitorių, reikia atidžiai stebėti dėl hipotenzijos (žr. 4.3 ir 4.4 skyrių).

##### Amlodipinas

Ar saugu amlodipiną vartoti nėštumo metu, nenustatyta.

Skiriant dideles dozes, tyrimuose su gyvūnais buvo stebimas toksinis poveikis reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Vartoti nėštumo metu rekomenduojama tik tuomet, kai nėra saugesnių alternatyvų ir kai pati liga sukelia didesnę riziką motinai ir vaisiui.

##### Žindymas

##### Perindoprilis

Kadangi nėra informacijos apie perindoprilio vartojimą žindymo metu, perindoprilis yra nerekomenduojamas, ir alternatyvus gydymas vaistu, geriau ištirtu dėl saugumo žindymo metu yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

##### Amlodipinas

Nėra žinoma ar amlodipinas išsiskiria su motinos pienu. Tęsti ar nutraukti žindymą krūtimi arba tęsti ar nutraukti gydymą amlodipinu, reikia nuspręsti atsižvelgiant į galimą naudą žindančiai motinai, gydomai amlodipinu.

### Vaisingumas

#### *Susiję su peridopriliu*

Neveikia reprodukcinės elgsenos ar vaisingumo.

#### *Susiję su amlodipinu*

Gydant kalcio kanalų blokatoriais kai kuriems pacientams stebėti grįžtami spermatozoido galvutės biocheminiai pakitimai. Klinikinių duomenų, susijusių su potencialiu poveikiu vaisingumui, nepakanka. Vienuose tyrimuose su žiurkėmis buvo nustatytas šalutinis poveikis patinėliams (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

PRESTERAM poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas. Amlodipinas gali silpnai ar vidutiniškai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jei amlodipiną vartojantiems pacientams pasireiškia galvos svaigimas ar skausmas, nuovargis, išsekimas arba pykinimas, gebėjimas reaguoti gali sutrikti. Rekomenduojama imtis atsargumo priemonių, ypač gydymo pradžioje.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### a. Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias vartojant atskirai perindoprilį ar amlodipiną buvo pranešta dažniausiai, buvo: edema, somnolencija, galvos svaigimas, galvos skausmas (ypač gydymo pradžioje), skonio pojūčio pokytis, parestezija, regos sutrikimas (įskaitant dvejinimąsi akyse), spengimas ausyse, galvos sukimasis, palpitacijos, kraujo samplūdis į veidą ir kaklą, hipotenzija (su hipotenzija susijęs poveikis), dusulys, kosulys, pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, dispepsija, tuštinimosi pokyčiai, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, niežulys, bėrimas, egzantema, sąnarių patinimas (kulkšnių patinimas), raumenų spazmai, nuovargis, astenija.

### b. Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Gydant atskirai vartojamu perindoprilium ar amlodipinu, klinikinių tyrimų metu ir (arba) po vaistinių preparatų registracijos buvo pastebėti toliau išvardyti nepageidaujamo poveikio reiškiniai. Jie suskirstyti, naudojantis MedDRA klasifikacija pagal organų sistemas ir dažnį: labai dažni (> 1/10); dažni (> 1/100, < 1/10); nedažni (> 1/1 000, < 1/100); reti (> 1/10 000, < 1/1 000); labai reti (< 1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

MedDRA Organų sistemų klasės	Nepageidaujamas poveikis	Dažnis	
		Amlodipinas	Perindoprilis
Infekcijos ir infestacijos	Rinitas	Nedažni	Labai reti
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Eozinofilija	-	Nedažni
	Leukopenija ir neutropenija (žr. 4.4 skyrių)	Labai reti	Labai reti
	Agranulocitozė ar pancitopenija (žr. 4.4 skyrių)	-	Labai reti

MedDRA Organų sistemų klasės	Nepageidaujamas poveikis	Dažnis	
		Amlodipinas	Perindoprilis
	Trombocitopenija (žr. 4.4 skyrių)	Labai reti	Labai reti
	Hemolizinė anemija (susijusi su specifiniu fermentu) pacientams su įgimta G-6PDH stoka (žr. 4.4 skyrių)	-	Labai reti
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	Padidėjęs jautrumas	Labai reti	Nedažni
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	Hipoglikemija (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)	-	Nedažni *
	Hiperkalemija, išnykstanti nutraukus vartojimą (žr. 4.4 skyrių)	-	Nedažni *
	Hiponatremija	-	Nedažni *
	Hiperglikemija	Labai reti	-
<b>Psichikos sutrikimai</b>	Nemiga	Nedažni	-
	Nuotaikos pokyčiai (įskaitant nerimą)	Nedažni	Nedažni
	Depresija	Nedažni	
	Miego sutrikimas	-	Nedažni
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Somnolencija (ypatingai gydymo pradžioje)	Dažni	Nedažni *
	Galvos sukimasis (ypatingai gydymo pradžioje)	Dažni	Dažni
	Galvos skausmas (ypatingai gydymo pradžioje)	Dažni	Dažni
	Skonio pojūčio sutrikimas (disgeuzija)	Nedažni	Dažni
	Drebulys	Nedažni	-
	Hipestezija	Nedažni	-
	Parestezija	Nedažni	Dažni
	Sinkopė	Nedažni	Nedažni *
	Sumišimo būklė	Reti	Labai reti
	Hipertonija	Labai reti	-
	Periferinė neuropatija	Labai reti	-
	Galvos smegenų kraujotakos sutrikimo priepuolis, kuris gali būti antrinis dėl pernelyg didelės hipotenzijos didelės rizikos grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių)	-	Labai reti
	Ekstrapiramidinis sutrikimas (ekstrapiramidinis sindromas)	Dažnis nežinomas	-
<b>Akių sutrikimai</b>	Regėjimo sutrikimas	Dažni	Dažni
	Dvejinimasis akyse	Dažni	-
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>	Spengimas ausyse	Nedažni	Dažni
	Galvos sukimasis	-	Dažni
<b>Širdies sutrikimai</b>	Širdies plakimo pojūtis (palpitacijos)	Dažni	Nedažni *
	Tachikardija	-	Nedažni *
	Krūtinės angina (žr. 4.4 skyrių)	-	Labai reti
	Miokardo infarktas dėl per didelės hipotenzijos didelės rizikos pacientų grupėje (žr. 4.4 skyrių)	Labai reti	Labai reti
	Aritmija (įskaitant bradikardiją, skilvelinę tachikardiją ir prieširdžių virpėjimą)	Nedažni	Labai reti

MedDRA Organų sistemų klasės	Nepageidaujamas poveikis	Dažnis	
		Amlodipinas	Perindoprilis
Kraujagyslių sutrikimai	Paraudimas	Dažni	-
	Hipotenzija (ir poveikis, susijęs su hipotenzija)	Nedažni	Dažni
	Vaskulitas	Labai reti	Nedažni *
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys	Dažni	Dažni
	Kosulys	Nedažni	Dažni
	Bronchų spazmas	-	Nedažni
	Eozinofilinė pneumonija	-	Labai reti
Virškinimo trakto sutrikimai	Dantenu hiperplazija	Labai reti	-
	Pilvo skausmas	Dažni	Dažni
	Pykinimas	Dažni	Dažni
	Vėmimas	Nedažni	Dažni
	Virškinimo sutrikimas (dispepsija)	Dažni	Dažni
	Tuštinosi pokytis	Dažni	-
	Burnos džiūvimas	Nedažni	Nedažni
	Viduriavimas	Dažni	Dažni
	Vidurių užkietėjimas	Dažni	Dažni
	Pankreatitas	Labai reti	Labai reti
	Gastritas	Labai reti	-
Kepenų, tulžies pūslės ir lataku sutrikimai	Hepatitas, gelta	Labai reti	-
	Citolizinis arba cholestazinis hepatitas (žr. 4.4 skyrių)	-	Labai reti
	Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (dažniausiai susijęs su cholestaze)	Labai reti	-
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Kvinkės edema	Labai reti	-
	Veido, galūnių lūpų, gleivinių, liežuvio, balso plyšio ir (arba) gerklų angioedema (žr. 4.4 skyrių)	Labai reti	Nedažni
	Daugiaformė raudonė	Labai reti	Labai reti
	Nuplikimas	Nedažni	-
	Purpura	Nedažni	-
	Odos spalvos pokyčiai	Nedažni	-
	Hiperhidrozė	Nedažni	Nedažni
	Niežulys	Nedažni	Dažni
	Bėrimas, egzantema	Nedažni	Dažni
	Dilgėlinė (žr. 4.4 skyrių)	Nedažni	Nedažni
	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos	Labai reti	Nedažni *
	Pemfigoidas	-	Nedažni *
	Žvynelinės pasunkėjimas	-	Reti
	Stivenso ir Džonsono sindromas	Labai reti	-
Eksfoliacinis dermatitas	Labai reti	-	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Šnarių patinimas (kulkšnių patinimas)	Dažni	-
	Šnarių skausmai	Nedažni	Nedažni *
	Raumenų skausmai	Nedažni	Nedažni *
	Raumenų spazmai	Dažni	Dažni
	Nugaros skausmas	Nedažni	-

MedDRA Organų sistemų klasės	Nepageidaujamas poveikis	Dažnis	
		Amlodipinas	Perindoprilis
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Šlapinimosi sutrikimas, naktinis šlapinimasis, dažnas šlapinimasis	Nedažni	-
	Inkstų funkcijos nepakankamumas	-	Nedažni
	Ūminis inkstų nepakankamumas	-	Labai reti
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Erekcijos sutrikimas	Nedažni	Nedažni
	Ginekomastija	Nedažni	-
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Edema	Labai dažni	-
	Periferinė edema	-	Nedažni *
	Nuovargis	Dažni	-
	Krūtinės skausmas	Nedažni	Nedažni *
	Astenija	Dažni	Dažni
	Skausmas	Nedažni	-
	Bendras negalavimas	Nedažni	Nedažni *
	Karščiavimas	-	Nedažni *
Tyrimai	Kūno masės padidėjimas, kūno masės sumažėjimas	Nedažni	-
	Šlapalo koncentracijos kraujyje padidėjimas	-	Nedažni *
	Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas	-	Nedažni *
	Bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas	-	Reti
	Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas	-	Reti
	Hemoglobino koncentracijos kraujyje sumažėjimas ir hematokrito sumažėjimas	-	Labai reti
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų kompliakcijos	Pargriuvimas	-	Nedažni *

\*Dažnis apskaičiuotas, remiantis klinikinių tyrimų duomenimis apie nepageidaujamus reiškinius, apie kuriuos buvo gauti savanoriški pranešimai.

Vartojant kitokius AKF inhibitorius, buvo pranešta apie sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromą (SAHSS). SAHSS gali būti laikomas labai reta galima komplikacija, susijusia su gydymu AKF inhibitoriais, įskaitant perindoprilį.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>).

#### **4.9 Perdozavimas**

Nėra duomenų apie PRESTERAM perdozavimą žmonėms.



Yra nedaug duomenų apie tyčinį amlodipino perdozavimą.

Prieinami duomenys rodo, kad stiprus perdozavimas gali sukelti pernelyg didelį periferinių kraujagyslių išsiplėtimą ir galimai tachikardijos refleksą. Buvo gauta pranešimų apie žymią ir galimai pailgėjusią sisteminę hipotenziją net iki šoko bei įskaitant šoką, pasibaigusį mirtimi.

Kliniškai reikšminga hipotenzija, susijusi su amlodipino perdozavimu, rodo aktyvaus širdies ir kraujagyslių veiklos palaikymo poreikį, įskaitant dažną širdies ir kvėpavimo funkcijos stebėjimą, galūnių pakėlimą į viršų bei reikalingumą atkreipti dėmesį į cirkuliuojančių skysčių turį bei šlapimo išsiskyrimą.

Kraujagysles sutraukiantis preparatas, jeigu nėra kontraindikacijų tokį preparatą naudoti, gali padėti atstatyti kraujagyslių tonusą ir kraujo spaudimą. Į veną švirkščiamas kalcio gliukonatas gali padėti panaikinti kalcio kanalų blokados reiškinius.

Kai kuriais atvejais gali būti naudinga išplauti skrandį. Sveikiems savanoriams aktyvintosios anglies pavartojimas praėjus 2 valandoms po 10 mg amlodipino pavartojimo rodė amlodipino absorbcijos greičio sumažėjimą. Nepanašu, kad dializė būtų kiek nors naudinga, nes amlodipinas stipriai jungiasi prie kraujo plazmos baltymų.

Turima nedaug duomenų apie perindoprilio perdozavimą žmonėms. AKF inhibitorių perdozavimo simptomai gali būti hipotenzija, kraujotakos šokas, elektrolitų disbalansas, inkstų funkcijos sutrikimas, hiperventiliacija, tachikardija, širdies plakimo jausmas, bradikardija, galvos svaigimas, nerimas ir kosulys.

Perdozavimo atveju rekomenduojama gydyti intravenine fiziologinio tirpalo infuzija. Jeigu atsiranda hipotenzija, pacientą reikia paguldyti į šoko padėtį (paguldyti ant nugaros ir pakelti kojas). Jei turima, galima gydyti angiotenzino II infuzija ir (arba) švirkšti į veną katecholaminų. Perindoprilį iš sisteminės kraujotakos galima pašalinti hemodializės būdu (žr. 4.4 skyrių).

Jei bradikardija atspari skiriamam gydymui, reikia pradėti elektrinę širdies stimuliaciją. Reikia nuolat stebėti gyvybinius požymius, serumo elektrolitų ir kreatinino koncentraciją.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – AKF inhibitoriai ir kalcio kanalų blokatoriai, ATC kodas – C09BB04.

#### Perindoprilis

#### Veikimo mechanizmas

Perindoprilis yra fermento, angiotenziną I verčiančio angiotenzinu II (angiotenziną konvertuojančio fermento AKF), inhibitorius. Konvertuojantis fermentas, arba kinazė, yra egzopeptidazė, dėl kurios angiotenzinas I virsta vazokonstriktiniu angiotenzinu II, taip pat vazodilatatoriumi bradikininu suvra į neaktyvų heptapeptidą. Dėl AKF slopinimo kraujo plazmoje sumažėja angiotenzino II, dėl to padidėja plazmos renino aktyvumas (slopinant neigiamą renino atsipalaidavimo grįžtamąjį ryšį) ir sumažėja aldosterono išsiskyrimas. Kadangi AKF inaktyvina bradikininą, dėl AKF slopinimo taip pat padidėja cirkuliuojančių bei vietinių kalikreino ir kininų sistemų aktyvumas (taip pat dėl to aktyvinama

prostaglandinų sistema). Gali būti, kad šis mechanizmas prisideda prie kraujospūdį mažinančio AKF inhibitorių poveikio ir yra iš dalies atsakingas už kai kuriuos AKF inhibitorių nepageidaujamo poveikio reiškinius (pvz., kosulį).

Perindoprilis veikia per savo veiklųjį metabolitą perindoprilatą. Kiti metabolitai *in vitro* AKF aktyvumo neslopina.

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

#### Hipertenzija

Perindoprilis yra aktyvus esant visiems hipertenzijos laipsniams: lengvam, vidutiniam, sunkiam; jis sumažina sistolinį ir diastolinį kraujospūdį tiek gulint aukštiekninkam, tiek stovint.

Perindoprilis sumažina periferinių kraujagyslių pasipriešinimą, dėl to sumažėja kraujospūdis. Dėl šio poveikio padidėja periferinė kraujotaka, o širdies susitraukimų dažniui įtakos nėra.

Paprastai padidėja kraujotaka per inkstus, o glomerulų filtracijos greitis (GFG) išlieka nepakitęs.

Maksimalus antihipertenzinis poveikis pasiekiamas po 4–6 valandų nuo vienos dozės suvartojimo ir išlieka mažiausiai 24 valandas: mažiausias poveikis sudaro maždaug 87–100 % didžiausio poveikio.

Kraujospūdis nukrenta greitai. Reaguojantiems į vaistą pacientams kraujospūdis, vaistą vartojant, sunormalėja po mėnesio ir šis poveikis išlieka, tachifilaksija neatsiranda.

Gydymo nutraukimas nesukelia atoveiksmio fenomeno.

Perindoprilis mažina kairiojo skilvelio hipertrofiją.

Patvirtinta, kad žmogaus organizme perindoprilis turi vazodilatacinių savybių. Jis didina didžiųjų arterijų elastingumą ir sumažina mažųjų arterijų vidurinio dangalo ir spindžio proporciją.

#### Stabili vainikinių arterijų (išeminė širdies) liga

Buvo atliktas daugiacentris, tarptautinis, atsitiktinės atrankos, dvigubo kodavimo, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas EUROPA, kuris tęsėsi 4 metus.

12 218 pacientų, vyresnių kaip 18 metų amžiaus, buvo atsitiktinai suskirstyti į dvi grupes: pirmoji pacientų grupė vartojo perindoprilio tert-butilaminą (kuris atitinka 10 mg perindoprilio arginino) (n = 6110), antroji pacientų grupė gavo placebo (n = 6108).

Tyrime dalyvavę pacientai sirgo vainikinių arterijų liga be klinikinių širdies nepakankamumo požymių. Iš viso 90 % pacientų anksčiau buvo patyrę miokardo infarktą ir (arba) jiems buvo atlikta vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacija. Didžioji dalis pacientų vartojo ne tik tiriamąjį preparatą, bet gavo ir įprastinį gydymą, įskaitant trombocitų agregacijos inhibitorius, lipidus mažinančius preparatus ir beta adrenoblokatorius.

Pagrindinį veiksmingumo kriterijų sudarė mirštamumas nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų, nemirtinas miokardo infarktas ir (arba) širdies sustojimas su sėkmingu atgaivinimu. Gydant 8 mg perindoprilio tert-butilamino (atitinkančio 10 mg perindoprilio arginino) vieną kartą per parą, pagrindinis

vertinimo kriterijus reikšmingai absoliučiai sumažėjo 1,9 % (santykinis rizikos sumažėjimas (RRR) 20 %, 95 %PI [9,4; 28,6] –  $p < 0,001$ ).

Pacientams, kurie buvo sirgę miokardo infarktu ir (arba) kuriems buvo atlikta revaskuliarizacija, palyginti su placebo vartojančiais pacientais, buvo nustatytas absoliutus pagrindinio vertinimo kriterijaus sumažėjimas 2,2 %, kuris atitinka 22,4 % RRR (95 %PI [12,0; 31,6] –  $p < 0,001$ ).

#### Dvigubo renino-angiotenzino-aldosterono sistemos (RAAS) nuslopavimo klinikinių tyrimų duomenys

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial“) ir VA NEPHRON-D (angl. „The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažeida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams.

Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujamų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

#### Amlodipinas

##### Veikimo mechanizmas

Amlodipinas yra dihidropiridino grupės kalcio jonų įtekėjimo inhibitorius (lėtųjų kanalų blokatorius arba kalcio jonų antagonistas) ir slopina transmembraninį kalcio jonų įtekėjimą širdies ir kraujagyslių lygiuosiuose raumenyse.

Antihipertenzinio amlodipino veikimo mechanizmas vyksta dėl jo tiesioginio atpalaiduojamojo poveikio kraujagyslių lygiesiems raumenims. Tikslus mechanizmas, kuriuo amlodipinas sušvelnina anginos simptomus, nėra tiksliai apibrėžtas, tačiau amlodipinas sumažina bendrą išemiją šiais dviem veikimo būdais:

amlodipinas išplečia periferines arterioles, tuo būdu sumažina bendrą periferinį pasipriešinimą (pokrūvį), prieš kurį dirba širdis. Kadangi širdies susitraukimų dažnis išlieka stabilus, dėl tokio širdies nukrovimo sumažėja miokardo energijos suvartojimas ir deguonies poreikiai; tikriausiai dar amlodipinas išplečia pagrindines vainikines arterijas ir vainikines arterioles, tiek normaliose, tiek išeminėse srityse. Dėl šio išplėtimo padidėja deguonies pristatymas į miokardą pacientams, kuriems yra vainikinių arterijų spazmas (Prinzmetal arba variantinė angina).

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pacientams, sergantiems hipertenzija, vaistinio preparato vartojimas vieną kartą per parą 24 valandų laikotarpiui užtikrina kliniškai reikšmingą kraujospūdžio sumažėjimą gulint aukštiekninkam ir stovint. Dėl lėtos veikimo pradžios ūminė hipotenzija nėra būdinga vartojant amlodipiną.

Pacientams, sergantiems krūtinės angina, amlodipino vartojimas vieną kartą per parą padidina bendrąjį fizinio krūvio laiką, laikotarpį iki anginos priepuolio pradžios ir laiką iki ST segmento nusileidimo 1 mm, sumažina anginos priepuolių dažnį ir glicerolio trinitrato tablečių suvartojimą.

Amlodipinas nėra susijęs su kokiais nors nepageidaujamais metaboliniais reiškiniais ar plazmos lipidų pokyčiais ir tinka vartoti pacientams, sergantiems astma, diabetu ir podagra.

#### Vainikinių arterijų (išeminė širdies) liga

Klinikinių reiškinų prevencijai amlodipino veiksmingumas pacientams, sergantiems vainikinių arterijų liga, buvo vertinamas nepriklausomo, daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai aklu būdu atlikto, placebo kontroliuojamo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 1997 pacientai; amlodipino ir enalaprilio palyginimas mažinant trombozės pasireiškimą atvejus (angl. Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT)). Dvejus metus 663 iš tyrimo dalyvavusių pacientų buvo gydomi 5-10 mg amlodipinu, 673 pacientai buvo gydomi 10-20 mg enalapriiliu, o 655 pacientai gavo placebo. Buvo skirtas papildomas standartinis gydymas statiniais, betablokatoriais, diuretikais ir acetilsalicilo rūgštimi. Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai pateikiami lentelėje Nr. 1. Rezultatai rodo, kad gydymas amlodipinu buvo susijęs su mažesniu pacientų, sergančių vainikinių arterijų liga, gydymu ligoninėje dėl krūtinės anginos ir revaskuliarizacijos procedūrų.

<b>Lentelė Nr. 1 CAMELOT tyrimo reikšmingi klinikinių reiškinų rezultatai</b>					
<u>Širdies ir kraujagyslių reiškinų rodikliai, skaičius (%)</u>				<u>Amlodipinas, palyginti su placebo</u>	
Pasekmės	Amlodipinas	Placebas	Enalaprilis	Rizikos koeficientas (95 % PI)	P vertė
<u>Pagrindinė vertinamoji baigtis</u> Nepageidaujami širdies ir kraujagyslių reiškiniai	<u>110 (16,6)</u>	<u>151 (23,1)</u>	<u>136 (20,2)</u>	<u>0,69 (0,54–0,88)</u>	<u>0,003</u>
<u>Individualūs komponentai</u>					
Koronarinė revaskuliarizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54–0,98)	0,03
Hospitalizacija dėl krūtinės anginos	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41–0,82)	0,002
Nemirtinas MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37–1,46)	0,37

Insultas arba praeinantysis išeminis šokas	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19–1,32)	0,15
Mirtis dėl širdies ir kraujagyslių sutrikimo	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48–12,7)	0,27
Hospitalizacija dėl stazinio širdies nepakankamumo (SŠN)	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14–2,47)	0,46
Atgaivinimas po širdies priepuolio	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Naujas periferinių kraujagyslių ligos	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50–13,4)	0,24

Santrumpos: SŠN – stazinis širdies nepakankamumas, PI – pasikliautinis intervalas; MI – miokardo infarktas; PIŠ – praeinantis išeminis šokas.

### Širdies nepakankamumas

Klinikiniai kontroliuojamieji poveikio hemodinamikai ir fizinio krūvio toleravimui tyrimai, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems yra II-IV klasės širdies nepakankamumas pagal NYHA, rodo, kad amlodipinas nepablogino pacientų klinikinės būklės (įvertinta pagal fizinio krūvio toleravimą, kairiojo širdies skilvelio išstūmimo frakciją bei klinikinius simptomus).

Placebu kontroliuojamojo tyrimo (PRAISE), kurio tikslas buvo įvertinti pacientų, kuriems yra III-IV klasės širdies nepakankamumas pagal NYHA, gydymą digoksinu, diuretikais ir AKF inhibitoriais, duomenimis, Norvasc nedidino mirtingumo arba bendrai mirtingumo ir sergamumo rizikos, susijusios su širdies nepakankamumus.

Placebu kontroliuojamojo Norvasc tyrimo (PRAISE II) su pacientais, kuriems yra III-IV klasės širdies nepakankamumas pagal NYHA be klinikinių simptomų arba objektyvių požymių, kurie leidžia įtarti arba rodo išeminę ligą, vartojančiais pastovias AKF inhibitorių, širdį veikiančių glikozidų ar diuretikų dozes, ilgalaikio stebėjimo duomenimis, amlodipinas neturėjo įtakos bendram kardiovaskuliniam mirtingumui. Amlodipinas buvo susijęs su dažnesniais pranešimais apie plaučių edemą toje pačioje populiacijoje.

### Prevenicinio širdies priepuolio gydymo tyrimas (ALLHAT)

Siekiant palyginti su gydymu naujesniais vaistais, buvo atliktas atsitiktinės atrankos dvigubai koduotas sergamumo ir mirštamumo tyrimas, pavadintas „Antihipertenzinis ir lipidų kiekį mažinantis gydymas, kuriuo siekiama išvengti širdies priepuolio“ (ALLHAT). Tiriamiesiems buvo skirtas gydymas amlodipinu po 2,5–10 mg/d. (kalcio kanalų blokatoriumi) arba lizinopriliumi po 10–40 mg/d. (AKF inhibitoriumi), kaip pirmo pasirinkimo vaistais, kartu vartojant tiazidinius diuretikus ir chlortalidoną po 12,5–25 mg/d. (esant lengvai ar vidutinio sunkumo hipertenzijai).

Iš viso buvo atrinkti 33 357 pacientai, sergantys hipertenzija ir esantys 55 metų amžiaus ar vyresni. Jie buvo stebėti vidutiniškai 4,9 metų. Pacientai turėjo mažiausiai po vieną papildomą rizikos veiksnį KŠL, įskaitant anksčiau buvusį miokardo infarktą ar insultą, įvykusį prieš > 6 mėnesius iki patenkant į tyrimą, arba dokumentuotą kitą smegenų kraujotakos ligą (iš viso 51,5 %), II tipo cukrinį diabetą (36,1 %), DTL-C < 35 mg/dl (11,6 %), kairiojo skilvelio hipertrofiją, diagnozuotą elektrokardiograma ar echokardiografija (20,9 %), cigarečių rūkymą (21,9 %).

Pagrindinis vertinimo kriterijus buvo mirtina KŠL ar nemirtinas miokardo infarktas. Vertinant pagrindinį kriterijų, nebuvo reikšmingo skirtumo tarp amlodipiną vartojusių pacientų ir vartojusiųjų chlortalidoną:

RR 0,98 95 %PI (0,90–1,07)  $p = 0,65$ . Vertinant antrinius kriterijus, širdies nepakankamumo dažnis (kombinuotų širdies ir kraujagyslių sistemos vertinimo kriterijų derinio komponentas) tarp amlodipinu gydytų pacientų buvo reikšmingai didesnis nei tarp chlortalidonu gydytų pacientų (10,2 % ir 7,7 %, RR 1,38, 95 %PI [1,25–1,52]  $p < 0,001$ ). Tačiau nebuvo reikšmingo skirtumo vertinant amlodipinu gydytų pacientų ir chlortalidonu gydytų pacientų mirštamumą dėl visų priežasčių: RR 0,96 95 %PI [0,89–1,02]  $p = 0,20$ .

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

PRESTERAM sudėtyje esančių perindoprilio ir amlodipino rezorbcijos greitis ir apimtis reikšmingai nesiskiria nuo perindoprilio ir amlodipino, esančių atskiriomis tabletėmis, rezorbcijos greičio ir apimties.

### Perindoprilis

#### Absorbcija

Išgerto perindoprilio rezorbcija yra greita, ir didžiausia koncentracija pasiekama per 1 valandą. Perindoprilio pusinės eliminacijos iš plazmos laikas yra 1 valanda.

Perindoprilis yra vaisto pirmtakas. 27 % suvartotos perindoprilio dozės pasiekia kraujotaką kaip veiklusis metabolitas perindoprilatas. Be veikliojo perindoprilato, dar susidaro penki metabolitai, visi jie neaktyvūs. Didžiausia perindoprilato koncentracija kraujo plazmoje pasiekama per 3–4 valandas.

Kadangi maistas sumažina perindoprilio virtimą perindoprilatu, tai yra biologinį prieinamumą, perindoprilio argininą reikėtų vartoti išgeriant vieną kartą per parą, rytais, prieš valgi.

Tarp perindoprilio dozės ir jo kiekio kraujo plazmoje yra tiesinė priklausomybė.

#### Pasiskirstymas

Nesujungto perindoprilato pasiskirstymo tūris yra maždaug 0,2 l/kg. Su plazmos baltymais susijungia 20 % perindoprilato, daugiausia su angiotenziną konvertuojančiu fermentu, bet sujungimas priklauso nuo koncentracijos.

#### Eliminacija

Perindoprilatas šalinamas su šlapimu. Jo nesujungtos frakcijos galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 17 valandų, stabili koncentracija išlieka 4 paras.

#### Senyvi pacientai, širdies nepakankamumas, inkstų funkcijos nepakankamumas

Perindoprilato eliminacija iš senyvų asmenų, o taip pat pacientų, sergančių širdies ar inkstų funkcijos nepakankamumu, sumažėja. Taigi įprastai stebint pacientą, reikės dažnai tirti kreatinino ir kalio koncentracijas.

Sutrikusi kepenų funkcija

Perindoprilato dializės klirensas yra 70 ml/min.

Pacientams, sergantiems ciroze, perindoprilio kinetika yra kitokia: pirminės molekulės kepenų klirensas yra sumažėjęs perpus. Tačiau susidariusio perindoprilato kiekis nesumažėja, todėl dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

### Amlodipinas

Absorbcija, pasiskirstymas, prisijungimas prie plazmos baltymų

Išgėrus terapines amlodipino dozes, preparatas gerai rezorbuojasi, didžiausia koncentracija kraujyje susidaro po 6–12 valandų nuo vaisto išgėrimo. Nustatyta, kad absoliutus biologinis vaisto prieinamumas yra tarp 64 ir 80 %. Pasiskirstymo tūris yra maždaug 21 l/kg. *In vitro* tyrimai parodė, kad maždaug 97,5 % cirkuliuojančio amlodipino yra susijungę su plazmos baltymais.

Maisto vartojimas neturi įtakos amlodipino biologiniam prieinamumui.

Biotransformacija ir eliminacija

Galutinis eliminacijos iš kraujo plazmos pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 35–50 valandų ir atitinka vartojimą vieną kartą per parą. Amlodipinas yra gausiai metabolizuojamas kepenyse į neaktyvius metabolitus, kurie sudaro 10 % pradinio junginio. 60 % metabolitų pašalinama su šlapimu.

Senyvi pacientai

Laikas, kurio reikia, kad plazmoje susidarytų didžiausia amlodipino koncentracija, senyvų ir jaunių pacientų organizme yra panašus. Amlodipino klirensas iš senyvų pacientų organizmo turi tendenciją sumažėti, tuo pačiu didėjant AUC ir pusinės eliminacijos laikui. AUC padidėjimas ir pusinės eliminacijos periodo pailgėjimas staziniu širdies nepakankamumu sergančių senyvų žmonių organizme buvo toks, kokio ir tikėtasi tokio amžiaus pacientų grupėje.

Sutrikusi kepenų funkcija

Yra labai riboti klinikiniai duomenys apie amlodipino vartojimą pacientams, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi. Pacientams su kepenų nepakankamumu amlodipino klirensas yra sumažėjęs ir tai pailgina pusinės eliminacijos periodą bei padidina plotą po kreive (AUC) apytiksliai 40–60 %.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

### Perindoprilis

Atlikus lėtinio toksiškumo tyrimus (su žiurkėmis ir beždžionėmis), kai preparatas buvo geriamas, nustatyta, kad organas taikinas yra inkstai, o jų pažeidimas yra laikinas.

Atlikus *in vitro* ir *in vivo* tyrimus, mutageniškumas nenustatytas.

Reprodukcijos toksiškumo tyrimai (atlikti su žiurkėmis, pelėmis, triušiais ir beždžionėmis) neparodė embriotoksiškumo ar teratogeniškumo požymių. Tačiau nustatyta, kad angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, kaip vaistų klasė, vėlyvajai graužikų ir triušių vaisiaus raidai sukelia nepageidaujamą poveikį, dėl kurio gali žūti vaisius ir atsirasti įgimtų anomalijų – inkstų pažeidimų, taip

pat pastebėtas perinatalinio ir postnatalinio mirštamumo padažnėjimas. Nei žiurkių patinų, nei žiurkių patelių vislumas nesutriko.

Ilgalaikiai tyrimai, atlikti su žiurkėmis ir pelėmis, kancerogeniškumo požymių neparodė.

### Amlodipinas

Toksinis poveikis reprodukcijai

Reprodukcijos tyrimai su žiurkėmis ir pelėmis rodė pavėluotą palikuonių atsivedimą, pailgėjusią apsivaikavimo trukmę ir sumažėjusį vados išgyvenamumą, kai buvo skiriamos dozės, apytiksliai 50 kartų didesnės nei didžiausios žmonėms rekomenduojamos dozės (matuojant mg/kg).

Poveikis vaisingumui

Poveikio žiurkių vislumui (patinėliams 64 dienų laikotarpiu ir patelėms 14 dienų iki poravimosi), skiriant amlodipino dozes iki 10 mg/kg/per parą (8 kartus\* didesnės nei rekomenduotinos 10 mg dozės žmonėms, mg/m<sup>2</sup>), pastebėta nebuvo. Kituose tyrimuose su žiurkėmis, kurių metu patinėliams 30 dienų buvo duodama amlodipino besilato dozė, prilygintina žmonėms skirtai dozei, matuojant mg/kg, plazmoje buvo nustatytas folikulų stimuliuojančių hormonų ir testosterono koncentracijos sumažėjimas, taip pat spermos tankio bei subrendusių spermatozoidų ir Sertoli ląstelių skaičiaus sumažėjimas.

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Žiurkėms ir pelėms, kurioms dvejus metus su maistu buvo skiriama amlodipino koncentracijomis, paskaičiuotomis taip, kad paros dozės būtų 0,5, 1,25 ir 2,5 mg/kg/per parą, kancerogeniško poveikio nustatyta nebuvo. Didžiausia dozė (pelėms panaši į žiurkėms du kartus didesnė\* nei rekomenduojama didžiausia klinikinė 10 mg dozė, matuojant mg/m<sup>2</sup>) buvo artima didžiausia pelių, bet ne žiurkių toleruojama dozė.

Mutageniškumo tyrimai neparodė jokio su vaistu susijusio poveikio genų ar chromosomų lygmenyje.

\* Apskaičiuota pacientui, kurio svoris 50 kg

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Laktozė monohidratas  
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)  
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas (E551)  
Magnio stearatas (E470B)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**



3 metai.

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Talpyklę laikyti sandariai, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Laikyti gamintojo pakuotėje.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 ar 50 tablečių polipropileno talpyklėje, kurioje yra mažo tankio polietileno srauto reduktorius ir mažo tankio polietileno kamštis su sausinamuoju geliu.

Dėžutė, kurioje yra 1 talpyklė su 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 ar 50 tablečių.

Dėžutė, kurioje yra 2 talpyklės su 28, 30 ar 50 tablečių.

Dėžutė, kurioje yra 3 talpyklės su 20 tabletėmis.

Dėžutė, kurioje yra 3 talpyklės su 30 tablečių.

Dėžutė, kurioje yra 4 talpyklės su 30 tablečių.

Dėžutė, kurioje yra 10 talpyklių su 50 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Prancūzija

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

PRESTERAM 5 mg/5 mg

N5 - LT/1/08/1187/001

N7 - LT/1/08/1187/002

N10 - LT/1/08/1187/003

N14 - LT/1/08/1187/004

N20 - LT/1/08/1187/005

N28 - LT/1/08/1187/006

N30 - LT/1/08/1187/007

N50 - LT/1/08/1187/008

N56 - LT/1/08/1187/009

N60 - LT/1/08/1187/010

N84 - LT/1/08/1187/057

N90 - LT/1/08/1187/011

N100 - LT/1/08/1187/012

N120 - LT/1/08/1187/013  
N500 - LT/1/08/1187/014

PRESTERAM 5 mg/10 mg

N5 - LT/1/08/1187/015  
N7 - LT/1/08/1187/016  
N10 - LT/1/08/1187/017  
N14 - LT/1/08/1187/018  
N20 - LT/1/08/1187/019  
N28 - LT/1/08/1187/020  
N30 - LT/1/08/1187/021  
N50 - LT/1/08/1187/022  
N56 - LT/1/08/1187/023  
N60 - LT/1/08/1187/024  
N84 - LT/1/08/1187/058  
N90 - LT/1/08/1187/025  
N100 - LT/1/08/1187/026  
N120 - LT/1/08/1187/027  
N500 - LT/1/08/1187/028

PRESTERAM 10 mg/5 mg

N5 - LT/1/08/1187/029  
N7 - LT/1/08/1187/030  
N10 - LT/1/08/1187/031  
N14 - LT/1/08/1187/032  
N20 - LT/1/08/1187/033  
N28 - LT/1/08/1187/034  
N30 - LT/1/08/1187/035  
N50 - LT/1/08/1187/036  
N56 - LT/1/08/1187/037  
N60 - LT/1/08/1187/038  
N84 - LT/1/08/1187/059  
N90 - LT/1/08/1187/039  
N100 - LT/1/08/1187/040  
N120 - LT/1/08/1187/041  
N500 - LT/1/08/1187/042

PRESTERAM 10 mg/10 mg

N5 - LT/1/08/1187/043  
N7 - LT/1/08/1187/044  
N10 - LT/1/08/1187/045  
N14 - LT/1/08/1187/046  
N20 - LT/1/08/1187/047  
N28 - LT/1/08/1187/048  
N30 - LT/1/08/1187/049  
N50 - LT/1/08/1187/050  
N56 - LT/1/08/1187/051  
N60 - LT/1/08/1187/052  
N84 - LT/1/08/1187/060

N90 - LT/1/08/1187/053  
N100 - LT/1/08/1187/054  
N120 - LT/1/08/1187/055  
N500 - LT/1/08/1187/056

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2008 m. liepos 7 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

2018 m. rugpjūčio 6 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>