

## ZĀĻU APRAKSTS

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Prestalia 3,5 mg/2,5 mg tabletes  
Prestalia 7 mg/5 mg tabletes

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Prestalia 3,5 mg/2,5 mg tabletes  
Viena tablete satur 2,378 mg perindoprila, kas atbilst 3,5 mg perindoprila arginīna (*Perindoprili argininum*) un 3,4675 mg amlodipīna besilāta, kas atbilst 2,5 mg amlodipīna (*Amlodipinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: 31,62 mg laktozes monohidrāta.

Prestalia 7 mg/5 mg tabletes  
Viena tablete satur 4,756 mg perindoprila, kas atbilst 7 mg perindoprila arginīna (*Perindoprili argininum*), un 6,935 mg amlodipīna besilāta, kas atbilst 5 mg amlodipīna (*Amlodipinum*).


Palīgviela ar zināmu iedarbību: 63,23 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Prestalia 3,5 mg/2,5 mg tabletes  
Balta, apaļa tablete, diametrs 5 mm.

Prestalia 7 mg/5 mg tabletes  
Balta, apaļa tablete, diametrs 6 mm, vienā pusē iespiests simbols .

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1. Terapeutiskās indikācijas

Prestalia indicēts esenciālas hipertensijas ārstēšanai pieaugušajiem.

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

##### Devas

Iekšķīgai lietošanai.

Prestalia 3,5 mg/2,5 mg paredzēts pirmās kārtas terapijai pacientiem ar arteriālu hipertensiju.

Ieteicamā Prestalia sākumdeva ir 3,5 mg/2,5 mg vienu reizi dienā.

Pacienti, kuriem asinsspiediens netiek pienācīgi kontrolēts ar Prestalia 3,5 mg/2,5 mg, pēc vismaz četrām ārstēšanas nedēļām devu var palielināt līdz 7 mg/5 mg vienu reizi dienā.

### ***Īpašas pacientu grupas***

#### *Pacienti ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu)*

Prestalia ir kontraindicēts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss robežās no 30 ml/min līdz 60 ml/min) ieteicamā Prestalia sākumdeva ir 3,5 mg/2,5 mg katru otro dienu. Pacienti, kuriem asinsspiediens netiek pienācīgi kontrolēts, var lietot Prestalia devu 3,5 mg/2,5 mg vienu reizi dienā. Ja nepieciešams, pacientiem, kuru stāvoklis netiek pietiekami kontrolēts, devu var palielināt. Parasti medicīniskā novērošana ietver regulāru kreatinīna un kālija koncentrācijas noteikšanu (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Pacienti ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu)*

Ordinējot Prestalia pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība.

#### *Gados vecāki cilvēki (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu)*

Ir apstiprināta Prestalia efektivitāte un drošums gados vecākiem cilvēkiem. Ārstēšanas sākumā jāievēro piesardzība atkarībā no nieru darbības rādītājiem.

Kad sāka ārstēšana, pirms devas palielināšanas jānovēro nieru darbība, it īpaši pacientiem no 75 gadu vecuma. Medicīniskajā novērošanā parasti jāietver regulāra kreatinīna un kālija koncentrācijas noteikšana.

#### *Pediātriskā populācija*

Prestalia drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### *Lietošanas veids*

Prestalia tablete jālieto vienā lietošanas reizē, vēlams, no rīta un pirms ēšanas.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām, AKE inhibitoriem, dihidropiridīna atvasinājumiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām,
- Smagi nieru darbības traucējumi (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu),
- Angioedēma anamnēzē saistībā ar iepriekš lietotu AKE inhibitoru terapiju,
- Iedzimta vai idiopātiska angioedēma,
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu),
- Smaga hipotensija,
- Šoks, arī kardiogēns šoks,
- Kreisā kambara izplūdes trakta obstrukcija (piem., augstas pakāpes aortas stenoze),
- Hemodinamiski nestabila sirds mazspēja pēc miokarda infarkta,
- Prestalia lietošana vienlaicīgi ar aliskirēnu pacientiem, kam ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi (GFĀ < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu),

- Ekstrakorporāla terapija, kā rezultātā asinis nonāk saskarē ar negatīvi lādētām virsmām (skatīt 4.5. apakšpunktu),
- Būtiska abpusēja nieru artēriju stenoze vai vienīgās funkcionējošās nieres artēriju stenoze (skatīt 4.4. apakšpunktu),
- Vienlaicīga lietošana ar sakubitrila/valsartāna terapiju, perindoprilu nedrīkst sākt lietot, kamēr nav pagājušas 36 stundas kopš pēdējās sakubitrila/valsartāna devas lietošanas (skatīt 4.4 un 4.5. apakšpunktu).

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Īpaši brīdinājumi

##### *Paaugstināta jutība/ angioedēma:*

Retos gadījumos ziņots par sejas, ekstremitāšu, lūpu, gļotādu mēles, balss spraugas un/vai balsenes angioedēmu pacientiem, kas ārstēti ar AKE inhibitoriem, ieskaitot perindoprilu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tūska var rasties jebkurā brīdī ārstēšanas laikā. Tādā gadījumā nekavējoties jāpārtrauc Prestalia lietošana un jāsāk atbilstoša novērošana, kas jāturpina līdz pilnīgai simptomu izzušanai. Gadījumos, kad pietūkums aptvēra tikai seju un lūpas, traucējumi parasti izzuda bez ārstēšanas, lai gan šādu simptomu novēršanā noderīgi bijuši prethistamīna līdzekļi.

Angioedēmai, kas saistīta ar balsenes tūsku, var būt letāls iznākums. Ja tūska skar mēli, balss spraugu vai balseni un ir aizdomas, ka tā varētu izraisīt elpceļu obstrukciju, steidzami jāsniedz neatliekamā palīdzība. Tā var ietvert adrenalīna ievadīšanu un/vai pasākumus elpceļu caurlaidības nodrošināšanai. Pacientam jābūt stingrā mediķu uzraudzībā, līdz panākta pilnīga un noturīga simptomu izzušana.

Pacientiem, kam anamnēzē ir angioedēma, kas nav saistīta ar Prestalia lietošanu, var būt palielināts angioedēmas risks AKE inhibitoru lietošanas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Retos gadījumos ar AKE inhibitoriem ārstētiem pacientiem ir novērota zarnu angioedēma. Šiem pacientiem bija vēdersāpes (kopā ar sliktu dūšu vai vemšanu vai bez tās); dažos gadījumos pacientiem iepriekš nebija bijusi sejas angioedēma un C-1 esterāzes līmenis bija normas robežās. Šāda angioedēma diagnosticēta ar vēdera dobuma datortomogrāfijas vai ultraskaņas procedūru palīdzību vai arī ķirurģiski, un pēc AKE inhibitoru lietošanas beigām simptomi izzuda. Pacientiem, kuri lieto AKE inhibitorus un kuriem ir sāpes vēderā, diferenciāldiagnozē jāietver arī zarnu angioedēma (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Perindoprila kombinācija ar sakubitrilu/valsartānu ir kontrindicēta palielināta angioedēmas riska dēļ (skat. 4.3. apakšpunktu). Sakubitrilu/valsartānu nedrīkst sākt lietot, kamēr nav pagājušas 36 stundas pēc perindoprila terapijas pēdējās devas lietošanas. Ja sakubitrila/valsartāna terapija ir pārtraukta, perindoprila terapiju nedrīkst sākt, kamēr nav pagājušas 36 stundas kopš pēdējās sakubitrila/valsartāna devas lietošanas (skat. 4.3. un 4.5. apakšpunktu). Vienlaicīga AKE inhibitoru lietošana kopā ar NEP inhibitoriem (piemēram, racecadotrilu), mTOR inhibitoriem (piemēram, sirolimu, everolimu, temsirolimu) un gliptīniem (piemēram, linagliptīns, saksagliptīns, sitagliptīns, vildagliptīns) var palielināt angioedēmas risku (piemēram, elpceļu vai mēles pietūkums, ar vai bez elpošanas traucējumiem) (skat. 4.5. apakšpunktu). Pacientiem, kuri jau lieto AKE inhibitorus, jāievēro piesardzība uzsākot lietot racecadotrilu, mTOR inhibitorus (piemēram, sirolimu, everolimu, temsirolimu) un gliptīnus (piemēram, linagliptīnu, saksagliptīnu, sitagliptīnu, vildagliptīnu).

Tādēļ pirms ārstēšanas ar NEP inhibitoriem (piem., racekadotriils) uzsākšanas ir jāvērtē ieguvumu/riska attiecība pacientiem, kuri saņem perindoprila terapiju.

*Anafilaktoīdas reakcijas zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēzes laikā:*

Retos gadījumos dzīvībai bīstamas anafilaktoīdas reakcijas radušās pacientiem, kuri lietojuši AKE inhibitorus laikā, kad veikta zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēze ar dekstrāna sulfātu. No šīm reakcijām izvairījās, pirms katras aferēzes procedūras uz laiku pārtraucot AKE inhibitoru terapiju.

*Anafilaktoīdas reakcijas desensibilizācijas laikā:*

Pacientiem, kas saņēmuši AKE inhibitorus desensibilizācijas terapijas laikā (piem., ar plēvspārņu indi), ir bijušas anafilaktoīdas reakcijas. Šādiem pacientiem minētās reakcijas bija iespējams novērst, uz laiku pārtraucot AKE inhibitoru lietošanu, taču nejausa atkārtota izaicinājuma gadījumā tās radās no jauna.

*Pacienti, kam veic hemodialīzi*

Ziņots par anafilaktoīdu reakciju rašanos pacientiem, kam veic dialīzi ar augstas caurlaidības membrānām un kas vienlaicīgi tiek ārstēti ar AKE inhibitoru. Jāapsver iespēja šādiem pacientiem izmantot atšķirīga tipa dialīzes membrānu vai lietot citas klases antihipertensīvo līdzekli.

*Neitropēnija/ agranulocitoze/ trombocitopēnija/ anēmija:*

Ir ziņots par neitropēniju, agranulocitozi, trombocitopēniju un anēmiju pacientiem, kas saņēmuši AKE inhibitorus. Pacientiem ar normālu nieru darbību, kuriem nav citu komplikējošu faktoru, neitropēnija rodas reti. Prestalia īpaši piesardzīgi jāordinē pacientiem ar kolagēna asinsvadu slimībām, pacientiem, kuri lieto imūnsupresantu terapiju, pacientiem, kuriem tiek veikta ārstēšana ar allopurinolu vai prokaīnamīdu, vai arī šo komplikējošo faktoru kombinācijas gadījumā, īpaši, ja jau iepriekš ir nieru darbības traucējumi. Dažiem no šiem pacientiem radās nozīmīga infekcija, kas dažos gadījumos nereaģēja uz intensīvu antibiotiku terapiju. Ja Prestalia lieto šādiem pacientiem, ieteicams periodiski pārbaudīt leikocītu skaitu, un pacientiem jālūdz ziņot par jebkurām infekcijas pazīmēm (piem., iekaisušu kaklu, drudzi).

*Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde:*

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un nieru darbības traucējumu (arī akūtas nieru mazspējas) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, kombinējot AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubultu blokādi izraisošu ārstēšanu uzskata par absolūti nepieciešamu, to drīkst veikt tikai speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi kontrolējot nieru darbības rādītājus, elektrolītu līmeni un asinsspiedienu.

AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

*Primārs aldosteronisms:*

Pacientiem ar primāru hiperaldosteronismu parasti nenovēro atbildes reakciju uz antihipertensīviem līdzekļiem, kuri darbojas, inhibējot renīna-angiotensīna sistēmu. Tādēļ šo zāļu lietošana nav ieteicama.

*Grūtniecība:*

*Prestalia nedrīkst sākt lietot grūtniecības laikā.* Ja vien turpmākā terapija ar Prestalia nav uzskatāma par būtiski nepieciešamu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, jāizvēlas alternatīva antihipertensīvā terapija ar vispārātzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā. Ja tiek konstatēta grūtniecība, ārstēšana ar Prestalia nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

*Lietošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem:*

Prestalia ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss robežās no 30 ml/min līdz 60 ml/min) ieteicamā Prestalia sākumdeva ir 3,5 mg/2,5 mg katru otro dienu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Parasti medicīniskā novērošana šādiem pacientiem ietver regulāru kālija un kreatinīna koncentrācijas noteikšanu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Dažiem pacientiem ar abpusēju nieru artēriju stenozi vai vienīgās nieres artēriju stenozi, kuri ārstēti ar AKE inhibitoriem, novērots paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs un kreatinīna līmenis serumā, kas parasti ir atgriezenisks, pārtraucot terapiju. Īpaši liela šādu traucējumu rašanās varbūtība ir pacientiem ar nieru mazspēju. Ja ir arī renovaskulāra hipertensija, ir palielināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks. Urīnvielas koncentrācija asinīs un kreatinīna koncentrācija serumā, parasti maznozīmīgi un pārejoši, paaugstinājusies arī dažiem hipertensijas pacientiem, kam iepriekš nebija nieru asinsvadu slimības, īpaši, ja perindoprilu lietoja kopā ar diurētisku līdzekli. Lielāka šādu traucējumu rašanās iespējamība ir pacientiem, kam ir iepriekš bijuši nieru darbības traucējumi. Amlodipīnu pacientiem ar nieru mazspēju var lietot parastajās devās. Izmaiņas amlodipīna koncentrācijā plazmā nekorelē ar nieru darbības traucējumu smagumu. Amlodipīnu nav iespējams izvadīt dialīzes ceļā.

*Nieres transplantācija:*

Tā kā nav pieredzes, lietojot Prestalia pacientiem, kam nesen veikta nieres transplantācija, ārstēšana ar Prestalia tādā gadījumā nav ieteicama.

*Renovaskulāra hipertensija:*

Ja ar AKE inhibitoriem ārstē pacientu, kam ir abpusēja nieru artēriju stenoze vai vienīgās funkcionējošās nieres artēriju stenoze, ir palielināts hipotensijas un nieru mazspējas risks (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ārstēšana ar diurētisku līdzekli var būt veicinošs faktors. Nieru funkciju zudums var rasties jau nelielu kreatinīna koncentrācijas serumā izmaiņu gadījumā un pat pacientiem ar vienas pusēju nieru artēriju stenozi.

*Lietošana pacientiem ar aknu darbības traucējumiem:*

Retos gadījumos AKE inhibitori ir bijuši saistīti ar sindromu, kas sākas ar holestātisku dzelti un progresē līdz straujai aknu nekrozei un (dažkārt) pacienta nāvei. Šī sindroma mehānisms nav noskaidrots. Pacientiem, kuri lieto Prestalia un kuriem rodas dzelte vai izteikti paaugstinās aknu enzīmu līmenis, jāpārtrauc Prestalia lietošana un jānodrošina atbilstoša medicīniskā novērošana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir pagarināts amlodipīna pusperiods un augstākas zemlīknes laukuma (AUC) vērtības.

*Lietošana gados vecākiem cilvēkiem:*

Sākot zāļu lietošanu un palielinot devu gados vecākiem cilvēkiem, jāievēro piesardzība atkarībā no nieru darbības rādītājiem.

Pirms devas palielināšanas jāpārbauda nieru darbības rādītāji. Tāpēc medicīniskajā novērošanā jābūt ietvertai regulārai kreatinīna un kālija koncentrācijas noteikšanai (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

*Piesardzība lietošanā**Hipertensīvā krīze:*

Nav pierādīts amlodipīna drošums un efektivitāte hipertensīvās krīzes gadījumā.

*Lietošana pacientiem ar sirds mazspēju:*

Pacienti ar sirds mazspēju jāārstē piesardzīgi.

Prestalia piesardzīgi jālieto pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, jo amlodipīns var palielināt kardiovaskulāru notikumu un mirstības risku nākotnē.

*Hipotensija:*

AKE inhibitori var izraisīt asinsspiediena pazemināšanos. Pacientiem ar nekomplcētu hipertensiju simptomātisku hipotensiju novēro reti; lielāka tās rašanās iespējamība ir pacientiem, kam bijis šķidruma zudums, piemēram, ja tiek lietoti diurētiski līdzekļi, ievērota diēta ar ierobežotu sāls uzņemšanu, veikta dialīze vai ir caureja vai vemšana, vai pacientiem, kam ir izteikta renīnatarīga hipertensija (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar augstu simptomātiskas hipotensijas risku Prestalia lietošanas laikā rūpīgi jākontrolē asinsspiediens, nieru darbības rādītāji un kālija koncentrācija serumā.

Līdzīgi apsvērumi attiecināmi uz pacientiem ar sirds išēmisko slimību vai cerebrālo išēmiju, kad pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

Ja rodas hipotensija, pacients jānogulda uz muguras un, ja nepieciešams, viņam intravenozas infūzijas veidā jāievada 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdums. Pārejoša hipotensīva reakcija nav kontrindikācija turpmākai zāļu lietošanai: parasti tās var lietot bez problēmām, tiklīdz pēc šķidruma daudzuma palielināšanas ir paaugstinājies asinsspiediens.

*Aortas un mitrālā vārstuļa stenoze/ hipertrofiska kardiomiopātija:*

AKE inhibitori piesardzīgi jālieto pacientiem ar mitrālā vārstuļa stenozi un kreisā kambara izplūdes trakta obstrukciju, piemēram, pacientiem ar aortas stenozi vai hipertrofisku kardiomiopātiju.

*Rase:*

Pacientiem ar melnu ādas krāsu AKE inhibitori biežāk nekā pacientiem ar citu ādas krāsu izraisa angioedēmu.

Pacientiem ar melnu ādas krāsu AKE inhibitori asinsspiedienu var pazemināt mazāk efektīvi nekā pacientiem ar citu ādas krāsu; iespējama iemesla tam ir lielāka zemas renīna koncentrācijas stāvokļu izplatība starp hipertensijas pacientiem ar melnu ādas krāsu.

*Klepus:*

Saistībā ar Prestalia lietošanu ir ziņots par klepu. Raksturīgi, ka klepus ir pastāvīgs, neproduktīvs un izzūd pēc terapijas pārtraukšanas. Klepus diferenciāldiagnozes ietvaros jāapsver AKE inhibitoru izraisīts klepus.

*Ķirurģiskas procedūras/ anestēzija:*

Pacientiem, kam tiek veiktas liela mēroga ķirurģiskas operācijas vai tiek izmantota anestēzija ar hipotensiju izraisošiem anestēzijas līdzekļiem, perindopriils var bloķēt angiotensīna II veidošanos sekundāri kompensējošai renīna atbrīvošanai. Prestalia jāpārtrauc lietot iepriekšējā dienā pirms operācijas. Ja rodas hipotensija un uzskata, ka tas ir šī mehānisma dēļ, to var koriģēt, palielinot šķidruma daudzumu.

*Hiperkaliēmija:*

Dažiem pacientiem, kas ārstēti ar AKE inhibitoriem, tostarp perindopriilu, novērota paaugstināta kālija koncentrācija serumā. Pie hiperkaliēmijas attīstības riska faktoriem pieder nieru mazspēja, nieru funkcijas pasliktināšanās, vecums (>70 gadi), cukura diabēts, interkurenti notikumi, īpaši dehidratācija, akūta kardiāla dekompensācija, metabolā acidoze un kāliju aizturošu diurētisko līdzekļu (piem., spironolaktons, eplerenons, triamterēns, amilorīds), kāliju saturošu uztura bagātinātāju vai kāliju saturošu sāls aizvietotāju vienlaicīga lietošana; šāds risks ir arī pacientiem, kas lieto citas zāles, kuras saistītas ar paaugstinātu kālija līmeni asinīs (piem., heparīns, citi AKE inhibitori, angiotensīna II receptoru antagonisti, acetilsalicilskābe  $\geq 3$  g/dienā, COX-2 inhibitori un neselektīvie NPL, imūnsupresanti, piemēram, ciklosporīns vai takrolīms, trimetoprims un ko-trimoksazols, ko pazīst arī kā trimetoprimu/sulfametoksazolu). Kāliju saturošu uztura bagātinātāju, kāliju aizturošu diurētisko līdzekļu vai kāliju saturošu sāls aizvietotāju lietošana, īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, var būtiski paaugstināt kālija koncentrāciju serumā. Hiperkaliēmija var izraisīt nopietnu aritmiju, kam dažkārt var būt letāls iznākums. Ja Prestalia un jebkura no iepriekš minētajiem līdzekļiem vienlaicīgu lietošanu uzskata par nepieciešamu, tie jālieto piesardzīgi un bieži kontrolējot kālija koncentrāciju serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

*Pacienti ar diabētu:*

Pacientiem ar cukura diabētu, kuri tiek ārstēti ar perorālajiem pretdiabēta līdzekļiem vai insulīnu, pirmajos ārstēšanas mēnešos ar Prestalia rūpīgi jākontrolē glikēmiskā kontrole (skatīt 4.5. apakšpunktu).

*Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizvietotāji:*

Parasti neiesaka kombinēt Prestalia un kāliju aizturošus diurētiskos līdzekļus, kāliju saturošus uztura bagātinātājus un kāliju saturošus sāls aizvietotājus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

*Palīgvielas:*

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

**Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde**

Klīnisko pētījumu dati liecina, ka dubulta renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, kombinēti lietojot AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai

aliskirēnu, ir saistīta ar lielāku nevēlamo blakusparādību, piemēram, hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru darbības (arī akūtas nieru mazspējas) biežumu salīdzinājumā ar viena RAAS ietekmējoša līdzekļa lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

**Zāles, kas palielina angioedēmas risku**

Vienlaicīga AKE inhibitoru lietošana ar sacubitrilu/valsartānu ir kontrindicēta, jo tas palielina angioedēmas risku (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga AKE inhibitoru lietošana kopā ar racecadotrilu, mTOR inhibitoriem (piemēram, sirolimu, everolimu, temsirolimu) un gliptīniem (piemēram, linagliptīns, saksagliptīns, sitagliptīns, vildagliptīns) var palielināt angioedēmas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

**Zāles, kas izraisa hiperkaliēmiju**

Dažas zāles vai zāļu grupas var veicināt hiperkaliēmiju: aliskirēns, kālija sāļi, kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi, AKE inhibitori, angiotensīna II receptoru antagonisti, NPL, heparīni, imūnsupresanti, piemēram, ciklosporīns vai takrolīms, trimetoprimis un ko-trimoksazols (trimetoprimis/sulfametoksazols). Prestalia kombinēšana ar minētajām zālēm palielina hiperkaliēmijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tāpēc Prestalia kombinācijā ar iepriekš minētajām zālēm nav ieteicama. Ja ir norādīta vienlaicīga lietošana, tad jālieto piesardzīgi un regulāri jākontrolē kālija līmenis serumā.

**Vienlaicīga lietošana kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)**

Aliskirēns:

Pacientiem ar diabētu vai nieru darbības traucējumiem — hiperkaliēmijas risks, nieru darbības rādītāju pasliktināšanās un kardiovaskulārās saslimstības un mirstības pieaugums.

Ekstrakorporāla terapija:

Ekstrakorporāla ārstēšana, kuras rezultātā asinis nonāk saskarē ar negatīvi lādētām virsmām, piemēram, dialīze vai hemofiltrācija ar noteiktām augstas caurlaidības membrānām (piemēram, poliakrilonitrila membrānām) un zema blīvuma lipoproteīnu aferēze ar dekstrāna sulfātu, jo pastāv palielināts smagu anafilaktoīdu reakciju risks (skatīt 4.3 apakšpunktu). Ja šāda ārstēšana ir nepieciešama, jāapsver iespēja izmantot atšķirīga tipa dialīzes membrānu vai lietot citas klases antihipertensīvo līdzekļi.

Sakubitrils/valsartāns:

Perindoprila vienlaicīga lietošana ar sakubitrilu/valsartānu ir kontrindicēta, jo vienlaicīga neprilizīna (NEP) un AKE inhibīcija var palielināt angioedēmas risku. Sakubitrilu/valsartānu nedrīkst sākt lietot, kamēr nav pagājušas 36 stundas pēc perindoprila terapijas pēdējās devas lietošanas. Perindoprila terapiju nedrīkst sākt, kamēr nav pagājušas 36 stundas kopš pēdējās sakubitrila/valsartāna devas lietošanas (skat. 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Vienlaicīga citu neprilizīna (NEP) inhibitoru (piem., racekadotrilis) un perindoprila lietošana arī var palielināt angioedēmas risku (skat. 4.4. apakšpunktā).

**Vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu):**

Estramustīns:

Palielināts nevēlamo blakusparādību, piemēram, angioedēmas risks.



Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi (piem., triamterēns, amilorīds), kālijs (sāļi):

Hiperkaliēmija (potenciāli ar letālu iznākumu), īpaši saistībā ar nieru darbības traucējumiem (hiperkaliēmiju izraisošās darbības summēšanās). AKE inhibitorus nedrīkst savienot ar vielām, kas izraisa hiperkaliēmiju, izņemot hipokaliēmijas gadījumus.

Prestalia neiesaka lietot kombinācijā ar iepriekš minētajiem līdzekļiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja tomēr ir indikācijas šādai vienlaicīgai lietošanai, zāles jālieto piesardzīgi un bieži jāpārbauda kālija koncentrācija serumā. Informāciju par spironolaktona lietošanu sirds mazspējas gadījumā skatīt tālāk.

Litijs:

Ir ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas serumā paaugstināšanos un toksicitāti, vienlaicīgi lietojot litiju un AKE inhibitorus. Vienlaicīga Prestalia un litija lietošana nav ieteicama, bet, ja šādu kombināciju uzskata par nepieciešamu, rūpīgi jākontrolē litija koncentrācija serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dantrolēns (infūzija):

Dzīvniekiem saistībā ar hiperkaliēmiju pēc verapamila un intravenoza dantrolēna lietošanas novērota letāla kambaru fibrilācija un kardiovaskulārs kolapss. Hiperkaliēmijas riska dēļ ieteicams izvairīties no vienlaicīgas Prestalia, kura sastāvā ietilpst kalcija kanālu blokators amlodipīns, lietošanas pacientiem, kuriem varētu būt ļaundabīga hipertermija, kā arī gadījumā, ja tiek ārstēta ļaundabīga hipertermija.

**Vienlaicīga lietošana, kad nepieciešama īpaša piesardzība:**Pretdiabēta līdzekļi (insulīns, perorālie hipoglikemizējošie līdzekļi):

Epidemioloģiskie pētījumi ļauj domāt, ka AKE inhibitoru un pretdiabēta līdzekļu (insulīna, perorālo hipoglikemizējošo līdzekļu) vienlaicīga lietošana var izraisīt pastiprinātu glikozes līmeņa pazemināšanos ar hipoglikēmijas risku. Šī parādība vairāk raksturīga pirmajās kombinētas ārstēšanas nedēļās un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Baklofēns:

Pastiprināta antihipertensīvā darbība. Kontrolējiet asinsspiedienu un pēc vajadzības pielāgojiet antihipertensīvo līdzekļu devu.

Kāliju neaizturoši diurētiskie līdzekļi:

Pacientiem, kas lieto diurētiskos līdzekļus, īpaši pacientiem, kam ir šķidruma un/vai sāļu zudums, pēc AKE inhibitoru terapijas uzsākšanas iespējama pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās. Hipotensīvā efekta iespējamību var mazināt, pirms Prestalia lietošanas sākuma pārtraucot lietot diurētisko līdzekli un palielinot šķidruma vai sāls uzņemšanu.

Arteriālas hipertensijas gadījumā, kad iepriekš lietota diurētisko līdzekļu terapija ir izraisījusi sāļu vai šķidruma zudumu, pirms Prestalia lietošanas sākuma jāpārtrauc diurētiskā līdzekļa lietošana (tādā gadījumā vēlāk var atsākt lietot kāliju neaizturošu diurētisko līdzekli).

Pirmajās Prestalia terapijas nedēļās jānovēro nieru darbības rādītāji (kreatinīna koncentrācija).

Kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi (eplerenons, spironolaktons):

Ar eplerenonu vai spironolaktonu devās no 12,5 mg līdz 50 mg dienā un ar nelielām AKE inhibitoru devām:

ārstējot II–IV pakāpes sirds mazspēju (NYHA), kad izsviedes frakcija ir <40% un iepriekš ir veikta ārstēšana ar AKE inhibitoriem un cilpas diurētiskajiem līdzekļiem, pastāv hiperkaliēmijas risks ar iespējami letālu iznākumu, it īpaši tad, ja nav ievēroti ieteikumi par šādas kombinācijas ordinēšanu. Pirms tiek sākta šādas kombinācijas lietošana, pārliecinieties, vai nav hiperkaliēmijas un nieru darbības traucējumu.

Ieteicams rūpīgi kontrolēt kālija un kreatinīna koncentrāciju — pirmajā ārstēšanas mēnesī reizi nedēļā, bet pēc tam — reizi mēnesī.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), arī aspirīns devā  $\geq 3$  g dienā:

Ja AKE inhibitorus lieto vienlaicīgi ar nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (t.i., ar acetilsalicilskābi pretiekaisuma devās, COX-2 inhibitoriem un neselektīvajiem NSPL), var pavājināties to antihipertensīvā darbība. Prestalīa un NPL vienlaicīga lietošana var palielināt nieru darbības traucējumu, arī iespējamās akūtas nieru mazspējas, risku, kā arī paaugstināt kālija līmeni serumā, īpaši pacientiem ar jau esošiem nieru darbības traucējumiem. Šāda kombinācija jālieto piesardzīgi, īpaši gados vecākiem cilvēkiem. Pacientiem jānodrošina pietiekama hidratācija un jāapsver nieru darbības uzraudzība pēc vienlaicīgas terapijas uzsākšanas, kā arī periodiski vēlāk terapijas laikā.

Ciklosporīns

Vienlaicīgas AKE inhibitoru un ciklosporīna lietošanas gadījumā var rasties hiperkaliēmija. Ieteicams kontrolēt kālija līmeni serumā.

Heparīns

Vienlaicīgas AKE inhibitoru un heparīna lietošanas gadījumā var rasties hiperkaliēmija. Ieteicams kontrolēt kālija līmeni serumā.

Racekadotriļs

Zināms, ka AKE inhibitori (piem., perindopriļs) var izraisīt angioedēmu. Ja tos lieto vienlaikus ar racekadotriļu (zāļes, ko lieto akūtas caurejas ārstēšanai), šis risks var būt palielināts (skat. 4.4. apakšpunktā).

mTOR inhibitori (piemēram, sirolims, everolims, temsirolims):

Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto mTOR inhibitorus, terapijas laikā var būt palielināts angioedēmas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gliptīni (linagliptīns, saksagliptīns, sitagliptīns, vildagliptīns):

Palielināts angioedēmas risks pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar AKE inhibitoru; tam pamatā ir samazinātā dipeptidilpeptidāzes IV (DPP-IV) aktivitāte gliptīnu ietekmē.

CYP3A4 induktori:

Lietojoļt vienlaicīgi ar zināmiem CYP3A4 induktoriem, amlodipīna koncentrācija plazmā var būt atšķirīga. Tādēļ ir jākontrolē asinsspiediens un jāapsver devas pielāgošana gan vienlaicīgas zāļu lietošanas laikā, gan pēc tās, it īpaši spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas gadījumā (piemēram, rifampicīns, asinszāļe (*hypericum perforatum*)).

CYP3A4 inhibitori:

Lietojot amlodipīnu vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (proteāzes inhibitori, azolu pretsenīšu līdzekļi, makrolīdi, piemēram, eritromicīns vai klaritromicīns, verapamils vai diltiazems), var būtiski pastiprināties amlodipīna iedarbība. Klīniski šīs farmakokinētiskās pārmaiņas spēcīgāk var izpausties gados vecākiem cilvēkiem. Tādēļ var būt nepieciešama klīniska uzraudzība un Prestalia devu pielāgošana.

Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto klaritromicīnu un amlodipīnu, ir palielināts hipotensijas risks. Lietojot amlodipīnu vienlaicīgi ar klaritromicīnu, pacientus ieteicams rūpīgi novērot.

### **Vienlaicīga lietošana, kad nepieciešama zināma piesardzība:**

#### **Antihipertensīvie līdzekļi (piemēram, bēta blokatori) un vazodilatatori:**

Vienlaicīga šo līdzekļu lietošana var pastiprināt Prestalia hipotensīvo iedarbību. Vienlaicīga nitroglicerīna vai citu nitrātu, vai citu vazodilatatoru lietošana var vēl vairāk pazemināt asinsspiedienu, tāpēc tā jāvērtē piesardzīgi.

#### **Tricikliskie antidepresanti/ antipsihotiskie līdzekļi/ anestēzijas līdzekļi:**

Noteiktu anestēzijas līdzekļu, triciklisko antidepresantu un antipsihotisko līdzekļu lietošana vienlaicīgi ar Prestalia var vēl vairāk pazemināt asinsspiedienu.

#### **Simpatomimētiski līdzekļi:**

Simpatomimētiskie līdzekļi var samazināt Prestalia inhibitoru antihipertensīvo iedarbību.

#### **Kortikosteroīdi, tetrakozaktīds:**

Antihipertensīvās darbības samazinājums (sāls un šķidrums aizture kortikosteroīdu dēļ).

#### **Alfa blokatori (prazosīns, alfuzosīns, doksazosīns, tamsulosīns, terazosīns):**

Pastiprināta antihipertensīvā darbība un palielināts ortostatiskas hipotensijas risks.

#### **Amifostīns:**

Var pastiprināt amlodipīna antihipertensīvo iedarbību.

#### **Zelts:**

Retos gadījumos pacienti, kas saņēmuši injicējama zelta (nātrija aurotiomaleāta) terapiju un vienlaicīgu ACE inhibitoru, tostarp perindopriļa, terapiju, ir ziņojuši par nitritoīdām reakcijām (simptomi ietver sejas pietūkumu, sliktu dūšu, vemšanu un hipotensiju).

#### **Greipfrūti:**

Tā kā dažiem pacientiem var būt palielināta amlodipīna biopieejamība, kā rezultātā var pastiprināties asinsspiedienu pazeminošā iedarbība, nav ieteicama Prestalia lietošana kopā ar greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu.

#### **Takrolims:**

Ja takrolimu lieto vienlaicīgi ar amlodipīnu, ir palielinātas takrolima koncentrācijas risks asinīs. Lai izvairītos no takrolima toksicitātes, pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto amlodipīnu un takrolimu, nepieciešams regulāri kontrolēt takrolima koncentrāciju asinīs un, ja nepieciešams, pielāgot takrolima devu.

#### **Rapamicīna mērķa receptora (mTOR) inhibitori**

mTOR inhibitori, tādi kā sirolims, temsirolims un everolims, ir CYP3A substrāti. Amlodipīns ir vājš CYP3A inhibitors. Lietojot vienlaicīgi ar TOR inhibitoriem, amlodipīns var pastiprināt mTOR iedarbību.

#### Ciklosporīns:

Nav veikti ciklosporīna un amlodipīna mijiedarbības pētījumi ar veseliem brīvprātīgajiem vai citām populācijām, izņemot pacientus, kuriem veikta nieres transplantācija; viņiem novērota dažāda (vidēji par 0–40 %) ciklosporīna minimālās koncentrācijas palielināšanās. Jāapsver iespēja regulāri kontrolēt ciklosporīna koncentrāciju pacientiem, kuriem veikta nieres transplantācija un kuri lieto amlodipīnu, un atkarībā no nepieciešamības jāsamazina ciklosporīna deva.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Ņemot vērā šo zāļu atsevišķo sastāvdaļu ietekmi uz grūtniecību un barošanu ar krūti: Prestalia nav ieteicams lietot grūtniecības pirmajā trimestrī. Prestalia ir kontrindicēts otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā.

Prestalia nav ieteicams lietot laikā, kamēr bērnu baro ar krūti. Tādēļ jāpieņem lēmums pārtraukt vai nu barošanu ar krūti, vai Prestalia lietošanu, atkarībā no terapijas nozīmīguma mātei.

#### **Grūtniecība:**

##### *Saistībā ar perindoprilu:*

Pirmajā grūtniecības trimestrī AKE inhibitoru lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī AKE inhibitoru lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Epidemioloģiskie dati neliecina par teratogenitātes risku pēc AKE inhibitoru lietošanas pirmajā grūtniecības trimestrī, taču nelielu riska pieaugumu izslēgt nevar. Ja vien neuzskata par būtiski nepieciešamu turpināt AKE inhibitoru terapiju, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, jāpāriet uz alternatīvu antihipertensīvu ārstēšanu, kam ir lietošanai grūtniecības laikā apstiprināts drošuma profils. Ja konstatē grūtniecību, ārstēšana ar AKE inhibitoriem nekavējoties jāpārtrauc un, ja vajadzīgs, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka AKE inhibitoru terapija otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisīja fetotoksicitāti (pavājināta nieru funkcija, oligohidramnijs, kavēta galvaskausa pārkaulošanās) un neonatālu toksicitāti (nieru mazspēja, hipotensija, hiperkaliēmija) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja otrajā grūtniecības trimestrī vai vēlāk ir ticis lietots AKE inhibitors, ieteicams veikt ultrasonogrāfisku nieru funkcijas un galvaskausa pārbaudi.

Zīdaiņi, kuru mātes lietojušas AKE inhibitorus, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas hipotensija (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

##### *Saistībā ar amlodipīnu:*

Amlodipīna drošums grūtniecības laikā cilvēkiem nav apstiprināts.

Pētījumos ar dzīvniekiem, lietojot lielas devas, novērota reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Lietošana grūtniecības laikā ieteicama vien tādā gadījumā, ja nav drošākas alternatīvas un ja slimība mātei un auglim rada lielāku risku.

#### **Barošana ar krūti:**

Saistībā ar perindoprilu:

Tā kā nav informācijas par perindoprila lietošanu laikā, kamēr bērnu baro ar krūti, tā lietošana nav ieteicama un vēlams izvēlēties alternatīvu terapiju ar labāk pierādītu drošumu barošanas ar krūti laikā, it īpaši, ja ar krūti baro jaundzimušo vai priekšlaikus dzimušu bērnu.

Saistībā ar amlodipīnu:

Amlodipīns izdalās mātes pienā. Aprēķināts, ka deva, ko zīdains saņem no mātes, ir starpkvartiļu diapazonā 3–7% un nepārsniedz 15%. Amlodipīna ietekme uz zīdaiņiem nav zināma. Lēmums par bērna barošanas ar krūti turpināšanu vai pārtraukšanu vai par amlodipīna terapijas turpināšanu vai pārtraukšanu jāpieņem, ņemot vērā barošanas ar krūti pozitīvo ietekmi uz bērnu un amlodipīna terapijas radīto ieguvumu mātei.

**Fertilitāte:**Saistībā ar perindoprilu:

Nav novērota ietekme uz reproduktīvajām spējām vai fertilitāti.

Saistībā ar amlodipīnu:

Ir ziņots par atgriezeniskām bioķīmiskām pārmaiņām spermatozoīdu galviņā dažiem pacientiem, kuri ārstēti ar kalcija kanālu blokatoriem. Klīniskie dati par amlodipīna iespējamo ietekmi uz fertilitāti nav pietiekami. Vienā pētījumā ar žurkām ir konstatēta nevēlama ietekme uz tēviņu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu Prestalia ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Perindoprils un amlodipīns maz ietekmē vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pacientiem ir reibonis, galvassāpes, nespēks, nogurums vai slikta dūša, var būt traucēta reakcijas spēja.

Lietojot Prestalia, ieteicams ievērot piesardzību, īpaši ārstēšanas sākumā.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**Drošuma profila kopsavilkums:

Prestalia drošuma profils vērtēts 6 mēnešus ilgā kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 1771 pacients (Prestalia lietoja 887 pacienti), 6 nedēļas ilgā kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 837 pacienti (Prestalia lietoja 279 pacienti) un 8 nedēļas ilgā ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 1581 pacients (Prestalia lietoja 249 pacienti).

Salīdzinot ar atsevišķo sastāvdaļu zināmo ietekmi, šajos klīniskajos pētījumos netika novērotas nekādas būtiskas jaunas blakusparādības.

Klīnisko pētījumu laikā visbiežāk tika ziņots par šādām blakusparādībām: reibonis, klepus un tūska.

Tālāk esošajā tabulā uzskaitītas blakusparādības, par kurām iepriekš ziņots abu Prestalia sastāvdaļu (perindopriļa un amlodipīna) klīnisko pētījumu laikā un/vai pēc to reģistrācijas, jo tādas blakusparādības var rasties arī fiksētu devu kombinācijas lietošanas gadījumā.

Blakusparādību uzskaitījums tabulā:

Tālāk minētās nevēlamās blakusparādības novērotas, lietojot Prestalia vai atsevišķi perindopriļu vai amlodipīnu, un tās sakārtotas atbilstoši MedDRA klasifikācijai, ņemot vērā orgānu sistēmu klasifikāciju un biežuma iedalījumu:

ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10000$ ); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

MedDRA Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums		
		Prestalia (perindopriļ s/ amlodipīns)	Amlodipīn s	Perindopriļs
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	Rinīts	-	Retāk	Ļoti reti
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	Eozinofīlija	-	-	Retāk*
	Leikopēnija/neitropēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu)	-	Ļoti reti	Ļoti reti
	Agranulocitoze vai pancitopēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu)	-	-	Ļoti reti
	Trombocitopēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu)	-	Ļoti reti	Ļoti reti
	Enzīmspecifiska hemolītiskā anēmija pacientiem ar iedzimtu G-6PDH deficītu (skatīt 4.4. apakšpunktu)	-	-	Ļoti reti
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>	Paaugstināta jutība	-	Ļoti reti	Retāk
<b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>	Antidiurētiskā hormona neatbilstoša sekrēcija (SIADH)	-	-	Reti
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	Hiperkaliēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Retāk	-	Retāk*
	Hiperglikēmija	Retāk	Ļoti reti	-
	Hiponatriēmija	-	-	Retāk*
	Hipoglikēmija (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)	-	-	Retāk*

MedDRA Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums		
		Prestalia (perindopril s/ amlodipīns)	Amlodipīn s	Perindopril s
<b>Psihiskie traucējumi</b>	Garastāvokļa pārmaiņas (arī trauksmes sajūta)	-	Retāk	Retāk
	Bezmiegs	-	Retāk	-
	Depresija	-	Retāk	Retāk*
	Miega traucējumi	-	-	Retāk
	Apmulsuma stāvoklis		Reti	Ļoti reti
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	Reibonis (īpaši ārstēšanas sākumā)	Bieži	Bieži	Bieži
	Galvassāpes (īpaši ārstēšanas sākumā)	-	Bieži	Bieži
	Miegainība (īpaši ārstēšanas sākumā)	-	Bieži	Retāk*
	Disģēzija (garšas sajūtas traucējumi)	-	Retāk	Bieži
	Parestēzija		Retāk	Bieži
	Gībonis	-	Retāk	Retāk*
	Hipoestēzija	-	Retāk	-
	Trīce	-	Retāk	-
	Hipertoniya	-	Ļoti reti	-
	Perifēra neiropātija	-	Ļoti reti	-
	Insults, sekundāri pārmērīgai hipotensijai augsta riska grupas pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)	-	-	Ļoti reti
	Ekstrapiramidāli traucējumi (ekstrapiramidālais sindroms)	-	Nav zināmi	-
<b>Acu bojājumi</b>	Redzes traucējumi	-	Bieži	Bieži
	Diplopija	-	Bieži	-
<b>Ausu un labirinta bojājumi</b>	Troksnis ausīs	-	Retāk	Bieži
	<i>Vertigo</i>	-	-	Bieži
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	Sirdsklauves	-	Bieži	Retāk*
	Tahikardija	-	-	Retāk*
	Stenokardija	-	-	Ļoti reti

MedDRA Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums		
		Prestalia (perindopril s/ amlodipīns)	Amlodipīn s	Perindopril s
	Miokarda infarkts, iespējams, sekundāri pārmērīgai hipotensijai augsta riska grupas pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu)	-	Ļoti reti	Ļoti reti
	Aritmija (arī bradikardija, ventrikulāra tahikardija un priekškambaru fibrilācija)	-	Retāk	Ļoti reti
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Pietvīkums	-	Bieži	Reti*
	Hipotensija (un ar hipotensiju saistīta ietekme)	-	Retāk	Bieži
	Vaskulīts	-	Ļoti reti	Retāk*
	Reino sindroms	-	-	Nav zināmi
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Klepus	Bieži	Retāk	Bieži
	Dispnoja	-	Bieži	Bieži
	Bronhospazma	-	-	Retāk
	Eozinofila pneimonija	-	-	Ļoti reti
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā	-	Bieži	Bieži
	Slikta dūša	-	Bieži	Bieži
	Vemšana	-	Retāk	Bieži
	Dispepsija	-	Bieži	Bieži
	Caureja	-	Bieži	Bieži
	Aizcietējums	-	Bieži	Bieži
	Vēdera izejas izmaiņas	-	Bieži	-
	Sausuma sajūta mutē	-	Retāk	Retāk
	Smaganu hiperplāzija	-	Ļoti reti	-
	Pankreatīts	-	Ļoti reti	Ļoti reti
	Gastrīts	-	Ļoti reti	-
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Hepatīts, dzelte	-	Ļoti reti	-
	Hepatīts — citolītisks vai holestātisks (skatīt 4.4. apakšpunktu).	-	-	Ļoti reti
	Izsitumi, ekzantēma	-	Retāk	Bieži



MedDRA Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums		
		Prestalia (perindopril s/ amlodipīns)	Amlodipīn s	Perindopri ls
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze	-	Retāk	Bieži
	Hiperhidroze	-	Retāk	Retāk
	Alopēcija	-	Retāk	-
	Purpura	-	Retāk	-
	Ādas krāsas pārmaiņas	-	Retāk	-
	Pemfigoīds	-	-	Retāk*
	Sejas, ekstremitāšu, lūpu, glotādas, mēles, balss spraugas un/vai balsenes angioedēma (skatīt 4.4. apakšpunktu)	-	Ļoti reti	Retāk
	Nātrene	-	Retāk	Retāk
	Fotosensibilizācijas reakcija	-	Ļoti reti	Retāk*
	<i>Erythema multiforme</i>	Retāk	Ļoti reti	Ļoti reti
	Kvinkes tūska	-	Ļoti reti	-
	Stīvensa-Džonsona sindroms	-	Ļoti reti	-
	Eksfoliatīvais dermatīts	-	Ļoti reti	-
	Toksiska epidermāla nekrolīze	-	Nav zināmi	-
	Psoziāzes pasliktināšanās	-	-	Reti
Skeleta- muskulu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muguras sāpes	-	Retāk	-
	Locītavu pietūkums (potīšu pietūkums)	-	Bieži	-
	Muskuļu spazmas	-	Bieži	Bieži
	Artralģija, mialģija	-	Retāk	Retāk*
Nieru un urīnizvadsistē mas darbības traucējumi	Urīnēšanas traucējumi, noktūrija, pollakiūrija	-	Retāk	-
	Nieru mazspēja	-	-	Retāk
	Akūta nieru mazspēja	-	-	Reti
	Anūrija/ oligūrija	-	-	Reti*
Reproduktīvā s sistēmas traucējumi un krūts slimības	Erektīlā disfunkcija	-	Retāk	Retāk
	Ginekomastija	-	Retāk	-

MedDRA Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības	Biežums		
		Prestalia (perindopril s/ amlodipīns)	Amlodipīn s	Perindopri ls
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Perifēra tūska	Bieži	-	Retāk*
	Tūska	-	Ļoti bieži	-
	Nespēks	Retāk	Bieži	-
	Astēnija	-	Bieži	Bieži
	Sāpes krūškurvī	-	Retāk	Retāk*
	Savārgums	-	Retāk	Retāk*
	Sāpes	-	Retāk	-
	Drudzis	-	-	Retāk*
Izmeklējumi	Ķermeņa masas palielināšanās, ķermeņa masas samazināšanās	-	Retāk	-
	Paaugstināta urīnvielas koncentrācija asinīs	-	-	Retāk*
	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	-	-	Retāk*
	Paaugstināta bilirubīna koncentrācija asinīs	-	-	Reti
	Paaugstināta aknu enzīmu koncentrācija	-	Ļoti reti	Reti
	Pazemināta hemoglobīna koncentrācija un samazināta hematokrīta vērtība	-	-	Ļoti reti
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijā m saistītas komplīkācijas	Kritieni	-	-	Retāk*

\* Spontāni ziņoto nevēlamo blakusparādību biežums aprēķināts pēc klīnisko pētījumu datiem

Papildu informācija par perindopriļa un amlodipīna kombināciju:

Astoņas nedēļas ilgā nejaušinātā, dubulmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā pierādīts, ka pacientiem, kuri saņēma perindopriļa 3,5 mg/amlodipīna 2,5 mg kombināciju, perifēras tūskas, kas ir vispārzināma amlodipīna blakusparādība, sastopamība ir mazāka nekā pacientiem, kuri saņēma tikai amlodipīnu 5 mg devā (attiecīgi 1,6 % un 4,9 %).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām:

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)

#### 4.9. Pārdozēšana

Nav pieredzes ar Prestalia pārdozēšanu.

Pieredze saistībā ar tīšu amlodipīna pārdozēšanu cilvēkiem ir ierobežota.

Simptomi: pieejamie dati ļauj domāt, ka masīva pārdozēšana varētu izraisīt pārmērīgu perifēru vazodilatāciju un, iespējams, reflektoru tahikardiju. Ir ziņots par izteiktu un, iespējams, paildzinātu sistēmisku hipotensiju līdz šokam un ietverot to, kad rezultātā bijis letāls iznākums.

Retos gadījumos ir ziņots par nekardiogēnu plaušu tūsku, kas ir amlodipīna pārdozēšanas sekas, kas var sākties vēlīni (24-48 stundas pēc zāļu lietošanas) un kuras dēļ var būt nepieciešama makslīgā plaušu ventilācija. Veicinoši faktori var būt agrīni reanimācijas pasākumi (tai skaitā šķidrums pārslodze) asinsrites un sirds izviedes uzturēšanai.

Ārstēšana: klīniski nozīmīga hipotensija amlodipīna pārdozēšanas dēļ prasa aktīvu kardiovaskulārās sistēmas atbalstu, ietverot biežu sirdsdarbības un elpošanas funkcijas monitoringu, ekstremitāšu pacelšanu un uzmanības pievēršanu cirkulējošajam šķidrums daudzumam un izvadītā urīna daudzumam.

Lai atjaunotu asinsvadu tonusu un asinsspiedienu, noderīgs var būt asinsvadus sašaurinošs līdzeklis, ja vien tā lietošanai nav kontrindikāciju. Lai novērstu kalcija kanālu blokādi, lietderīga var būt kalcija glikonāta intravenoza ievadīšana.

Dažos gadījumos noderīga var būt kuņģa skalošana. Pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem ir pierādīts, ka ogles lietošana 2 stundu laikā pēc 10 mg amlodipīna lietošanas samazina amlodipīna uzsūkšanās apjomu.

Tā kā amlodipīns izteikti saistās ar proteīniem, dialīzei nav paredzama labvēlīga ietekme.

Pieejami ierobežoti dati par perindopriļa pārdozēšanu cilvēkiem. Simptomi, kas saistīti ar AKE inhibitoru pārdozēšanu, var ietvert hipotensiju, cirkulatoru šoku, elektrolītu līdzsvara traucējumus, nieru mazspēju, hiperventilāciju, tahikardiju, sirdsklauves, bradikardiju, reiboni, trauksmi un klepu. Ieteicamā terapija pārdozēšanas gadījumā ir intravenoza fizioloģiskā šķidrums infūzija. Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto šoka pozīcijā. Var apsvērt arī ārstēšanu ar angiotensīna II infūziju un/vai kateholamīnu intravenozu ievadīšanu, ja šāda terapija pieejama. Perindopriļu var izvadīt no sistēmiskās cirkulācijas ar hemodialīzes palīdzību (skatīt 4.4. apakšpunktu). Bradikardijas gadījumā, kad tā nepadodas terapijai, indicēta kardiosimulatora lietošana. Pastāvīgi jākontrolē organisma stāvokļa galvenie rādītāji, elektrolītu līmenis serumā un kreatinīna koncentrācija.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Renīna-angiotensīna sistēmu ietekmējoši līdzekļi, AKE inhibitori un kalcija kanālu blokatori, ATĶ kods: C09BB04.

#### Darbības mehānisms:

Prestalia apvienoti divi antihipertensīvi savienojumi ar savstarpēji papildinošu darbības mehānismu, lai kontrolētu asinsspiedienu pacientiem ar esenciālu hipertensiju: amlodipīns pieder kalcija antagonistu grupai, bet perindopriļš pieder angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru grupai.

Šādai vielu kombinācijai piemīt sinerģiska antihipertensīvā darbība.

#### Farmakodinamiskā darbība:

##### Perindopriļs:

Perindopriļs inhibē enzīmu, kas angiotensīnu I pārvērš angiotensīnā II (angiotensīnu konvertējošais enzīms, AKE). Konvertējošais enzīms jeb kināze ir eksopeptidāze, kas angiotensīnu I ļauj pārvērst vazokonstriktorā angiotensīnā II, kā arī izraisa vazodilatatora bradikinīna sašķelšanu līdz neaktīvam heptapeptīdam. AKE inhibīcijas rezultātā pazeminās angiotensīna II koncentrācija plazmā, kā rezultātā palielinās renīna aktivitāte plazmā (inhibējot negatīvo ietekmi uz renīna izdalīšanos) un samazinās aldosterona sekrēcija. Tā kā AKE inaktīvā bradikinīnu, AKE inhibīcijas rezultātā arī palielinās cirkulējošā un lokālā kalikreīnkinīna sistēmas aktivitāte (un tādējādi arī tiek aktivēta arī prostaglandīnu sistēma). Iespējams, ka šis mehānisms sekmē AKE inhibitoru asinsspiedienu pazeminošo darbību un daļēji nosaka noteiktas to blakusparādības (piem., klepu). Perindopriļs darbojas ar tā aktīvā metabolīta, proti, perindopriļāta, starpniecību. Citiem metabolītiem in vitro nav konstatēta spēja inhibēt AKE.

##### Amlodipīns:

Amlodipīns ir dihidropiridīnu grupas kalcija jonu ieplūdes inhibitors (lēno kanālu blokators jeb kalcija jonu antagonists), kas inhibē kalcija jonu transmembrāno ieplūdi sirds un asinsvadu gludās muskulatūras šūnās.

Amlodipīna antihipertensīvās darbības mehānisma pamatā ir tieša asinsvadu gludo muskulatūru atslābinoša ietekme. Precīzs mehānisms, kā amlodipīns mazina stenokardiju, nav pilnībā noskaidrots, taču amlodipīns mazina kopējo išēmisko slodzi ar divu mehānismu starpniecību.

- Amlodipīns izraisa perifēro arteriolu dilatāciju un tādējādi mazina kopējo perifēro pretestību (pēcslodzi), kas jāpārvar sirdij. Tā kā pulss saglabājas stabils, sirds atslogošana mazina enerģijas patēriņu miokardā un nepieciešamo skābekļa daudzumu.

- Amlodipīna darbības mehānisms, iespējams, ietver arī galveno vainagartēriju un koronāro arteriolu dilatāciju gan normālos, gan išēmiskos apgabalos. Šāda dilatācija palielina miokarda apgādi ar skābekli pacientiem, kam ir koronāro artēriju spazmas (Princmetāla vai variantā stenokardija).

#### Klīniskā efektivitāte un drošums:

##### Perindopriļs/ amlodipīns:

Astoņas nedēļas ilgā daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā paralēlu grupu faktoriālajā pētījumā, kurā piedalījās 1581 pacients ar vieglu līdz vidēji smagu hipertensiju, perindopriļs devā 3,5 mg/amlodipīns devā 2,5 mg klīniski un statistiski nozīmīgi pazemināja vidējo sistolisko/diastolisko asinsspiedienu (SAS/DAS) par 22,0/13,6 mmHg, salīdzinot ar placebo (14,2/9,3 mmHg), perindopriļu devā 3,5 mg (16,3/9,7 mmHg) un amlodipīnu devā 2,5 mg (16,0/10,3 mmHg) (visiem salīdzinājumiem  $p < 0,001$ ).

Sešus mēnešus ilgā daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā pētījumā 1774 pacienti ar vieglu līdz vidēji smagu hipertensiju lietoja vai nu perindopriļu 3,5 mg devā/amlodipīnu 2,5 mg devā, ko titrēja uz augšu līdz 7 mg/5 mg, 14 mg/10 mg un pēc tam līdz 14 mg/10 mg, kombinācijā ar indapamīdu devā 1,5 mg, vai valsartāna-amlodipīna shēmu (valsartāns 80 mg devā, ko titrēja uz augšu līdz 160 mg, valsartānam/amlodipīnam devā 160 mg/5 mg un pēc tam līdz valsartānam/amlodipīnam devā 160 mg/10 mg).

Pēc trīs mēnešiem perindopriļa/ amlodipīna shēmas lietotājiem bija konstatējams klīniski un statistiski nozīmīgs SAS/DAS vidējais pazeminājums (25,9/16,9 mmHg), salīdzinot ar valsartāna-amlodipīna shēmu (23,6/15,5 mmHg; visiem salīdzinājumiem  $p < 0,001$ ).

Asinsspiediena kontrole tika panākta 56,4 % pēc perindopriļa/ amlodipīna shēmas ārstēto pacientu un 49,0 % pēc valsartāna-amlodipīna shēmas ārstēto pacientu ( $p = 0,002$ ), un tādu pacientu, kam bija vērojama atbildes reakcija, īpatsvars bija attiecīgi 87,4 % un 81,6 % ( $p < 0,001$ ).

Perindopriļa/ amlodipīna shēmas pārākums salīdzinājumā ar valsartāna-amlodipīna shēmu, vērtējot asinsspiediena pazemināšanos un tādu pacientu īpatsvaru, kam bija atbildes reakcija, bija vērojams no pirmā mēneša un saglabājās visās vizītes līdz sešu mēnešu termiņam.

Šie rezultāti tika apstiprināti 24 stundas ilgā automatizētā asinsspiediena monitorēšanā (AASM), ko veica 1029 pacientiem. Pēc 3 mēnešiem un 6 mēnešiem vidējā SAS un DAS pazeminājums 24 stundu periodā bija izteiktāks, lietojot perindopriļu/ amlodipīnu (attiecīgi 15,5/0,4 mmHg un 17/10,4 mmHg), salīdzinot ar valsartāna-amlodipīna stratēģiju (attiecīgi 12,7/8,0 mmHg un 14,7/9,2 mmHg,  $p \leq 0,001$ ).

Astoņus mēnešus ilgā novērošanā, kurā piedalījās 1554 pacienti, perindopriļa/ amlodipīna drošuma profils izrādījās atbilstošs perindopriļa un amlodipīna drošuma profilam.

Deviņus mēnešus ilgā daudzcentru, nejaušinātā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā pētījumā 3270 pacienti ar vieglu līdz smagu hipertensiju lietoja vai nu perindopriļu/ amlodipīnu devā 3,5 mg/2,5 mg, ko titrēja uz augšu līdz 7 mg/5 mg, 14 mg/5 mg un pēc tam 14 mg/10 mg, vai irbesartāna-hidrohlortiazīda shēmu (irbesartāns 150 mg devā, tas irbesartāns/hidrohlortiazīds 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg un 300 mg/25 mg devā).

Tādu pacientu īpatsvars, kam asinsspiediens tika statistiski nozīmīgi kontrolēts, palielinājās ar katru perindopriļa/amlodipīna terapijas devu un katrā novērtēšanas posmā ( $p < 0,001$  līdz 3 mēnešiem un  $p \leq 0,003$  līdz 6 mēnešiem).

Pēc 6 ārstēšanas mēnešiem vidējais asinsspiediena pazeminājums perindopriļa/ amlodipīna grupā (22,0/10,1 mmHg) un irbesartāna-hidrohlortiazīda grupā (22,5/9,6 mmHg) bija līdzīgs, vērtējot gan SAS ( $p = 0,116$ ), gan DAS ( $p = 0,050$ ).

Biežākās nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos bija reibonis, klepus un tūska (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos novērotās blakusparādības atbilda paredzamajām blakusparādībām, ņemot vērā sastāvdaļu perindopriļa un amlodipīna drošuma profilu.

#### *Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde — klīnisko pētījumu dati:*

Divos lielos nejaušinātos, kontrolētos pētījumos (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) un VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ir pētīta AKE inhibitora un angiotensīna II receptoru blokatora vienlaicīga lietošana.

Pētījumā ONTARGET piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē bija kardiovaskulāra vai cerebrovaskulāra slimība vai 2. tipa diabēts un kuriem bija pierādīti mērķa orgānu bojājumi. Pētījumā VA NEPHRON-D piedalījās pacienti ar 2. tipa diabētu un diabētisko nefropātiju.

Šajos pētījumos nav konstatēta būtiska labvēlīga ietekme uz nieru un/vai kardiovaskulārajiem iznākumiem un mirstību, bet tajos salīdzinājumā ar monoterapiju novērots palielināts hiperkalciēmijas, akūta nieru bojājuma un/vai hipotensijas risks.

Ņemot vērā līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šādi rezultāti ir būtiski arī attiecībā uz citiem AKE inhibitoriem un angiotensīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ ACE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisko nefropātiju.

Pētījuma ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) dizains bija tāds, lai pārbaudītu ietekmi, kādu rada aliskirēna pievienošana standarta terapijai ar ACE inhibitoru vai angiotensīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa diabētu un hronisku nieru slimību, kardiovaskulāru slimību vai abām šīm slimībām. Pētījums tika pārtraukts priekšlaicīgi, jo bija palielināts nevēlama iznākuma risks. Aliskirēna grupā skaitliski biežāk nekā placebo grupā novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā biežāk nekā placebo grupā novēroja nevēlamās blakusparādības un noteiktas smagas nevēlamās blakusparādības (hiperkaliēmija, hipotensija un nieru disfunkcija).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ar Prestalia uzņemta perindoprila un amlodipīna uzsūkšanās ātrums un apmērs būtiski neatšķiras no to uzsūkšanās ātruma un apmēra atsevišķu tablešu zāļu formu lietošanas gadījumā.

### Perindopriļs:

#### Uzsūkšanās:

Pēc perorālas lietošanas perindopriļs strauji uzsūcas, un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1 stundas laikā. Perindoprila eliminācijas pusperiods plazmā ir 1 stunda.

Perindopriļs ir priekšzāles. Aktīvā metabolīta perindopriļāta veidā asinsritē nonāk divdesmit septiņi procenti no lietotās perindoprila devas. Bez aktīvā metabolīta perindopriļāta perindopriļam ir vēl pieci metabolīti, kas visi ir neaktīvi. Perindopriļāta maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3–4 stundu laikā.

Tā kā ēdiena uzņemšana samazina perindopriļāta veidošanos un līdz ar to arī bioloģisko pieejamību, perindoprila arginīns jālieto tikai vienu reizi dienā — no rīta pirms ēšanas.

Ir pierādīts, ka pastāv lineāra sakarība starp perindoprila devu un tā koncentrāciju plazmā.

#### Izkliede:

Nesaistīta perindopriļāta izklijes tilpums ir aptuveni 0,2 l/kg. Perindopriļāts ar plazmas olbaltumvielām saistās 20 % apmērā, galvenokārt ar angiotensīnu konvertējošo enzīmu, taču šis rādītājs ir atkarīgs no koncentrācijas.

#### Eliminācija:

Perindopriļāts tiek izvadīts no organisma ar urīnu, un tā nesaistītās frakcijas terminālais pusperiods ir aptuveni 17 stundas; līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta 4 dienās.

### Amlodipīns:

#### Uzsūkšanās, izklijes, saistīšanās ar plazmas proteīniem:

Pēc terapeitisku devu perorālas lietošanas amlodipīns labi uzsūcas, un maksimālā koncentrācija asinīs tiek sasniegta 6–12 stundas pēc lietošanas. Ir aplēsts, ka tā absolūtā biopieejamība ir 64–80 % robežās. Izklijes tilpums ir aptuveni 21 l/kg. *In vitro* pētījumos pierādīts, ka aptuveni 97,5 % no asinsritē cirkulējošā amlodipīna ir saistīts ar plazmas proteīniem.

Amlodipīna biopieejamību neietekmē barības uzņemšana.

#### Biotransformācija, eliminācija:

Terminālais eliminācijas pusperiods plazmā ir aptuveni 35–50 stundas, un tas atbilst lietošanai vienreiz dienā. Amlodipīns tiek masīvi metabolizēts aknās līdz neaktīvajiem metabolītiem, un 10 % no sākotnējā savienojuma un 60 % metabolītu tiek izvadīti ar urīnu.

#### Īpašas pacientu grupas:

##### *Pediātriskā populācija (<18 gadi):*

Dati par farmakokinētiku bērniem nav pieejami.

##### *Gados vecāki cilvēki:*

Gados vecākiem un jauniem pacientiem laiks, kādā tiek sasniegta amlodipīna maksimālā koncentrācija plazmā, ir vienāds. Gados vecākiem pacientiem amlodipīna klīrensam ir tendence samazināties ar pieaugošu AUC un eliminācijas pusperiodu.

Sākot zāļu lietošanu un palielinot devu gados vecākiem cilvēkiem, jāievēro piesardzība atkarībā no nieru darbības rādītājiem.

Gados vecākiem cilvēkiem ir samazināta perindoprilāta eliminācija. Pirms devas palielināšanas jāpārbauda nieru darbības rādītāji. Tāpēc parasti medicīniskā novērošana ietver regulāru kreatinīna un kālija koncentrācijas noteikšanu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss robežās no 30 ml/min līdz 60 ml/min) ieteicamā Prestalia sākumdeva ir 3,5 mg/2,5 mg katru otro dienu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi amlodipīna farmakokinētiku būtiski neietekmē. Amlodipīnu nav iespējams izvadīt dialīzes ceļā.

Pacientiem ar sirds vai nieru mazspēju ir samazināta perindoprilāta eliminācija.

Tāpēc parasti medicīniskā novērošana ietver regulāru kreatinīna un kālija koncentrācijas noteikšanu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

##### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar aknu slimību jāievēro piesardzība (skatīt 4.2 un 4.4 apakšpunktu).

Ir pieejami ļoti ierobežoti klīniskie dati par amlodipīna lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar aknu nepietiekamību ir samazināts amlodipīna klīrenss, kā rezultātā ir ilgāks eliminācijas pusperiods un aptuveni par 40–60 % lielāks zemlīknes laukums (AUC).

Perindoprilāta klīrenss dialīzes gadījumā ir 70 ml/min. Perindoprilāta kinētika ir izmainīta pacientiem ar cirozi: sākotnējā savienojuma hepātiskais klīrenss ir samazināts uz pusi. Tomēr perindoprilāta daudzums nemazinās, un devas pielāgošana nav vajadzīga (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

#### *Perindopriļs/ amlodipīns:*

Preklīniskā drošuma pētījumā pierādīts, ka perindoprilāta un amlodipīna kombināciju labi panes žurkas. Šī 13 nedēļas ilgā ar žurkām veiktā toksicitātes pētījuma rezultāti, lietojot zāles iekšķīgi, bija atbilstoši ar perindoprilu un amlodipīnu iegūtajiem rezultātiem, kad šīs aktīvās vielas lietoja vienas pašas. Netika konstatēta jauna toksicitāte vai pastiprināta kāda komponenta toksicitāte.

#### *Perindopriļs:*

Hroniskas perorālas toksicitātes pētījumos (ar žurkām un pērtiķiem) mērķa orgāns bija nieres, kam tika nodarīti atgriezeniski bojājumi.

Mutagenitāte *in vitro* un *in vivo* pētījumos nav novērota.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos (ar žurkām, pelēm, trušiem un pērtiķiem) netika konstatētas embriotoksicitātes vai teratogenitātes pazīmes. Tomēr ir pierādīts, ka grauzējiem un trušiem angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru grupai piederoši līdzekļi atstāja nevēlamu ietekmi uz augļa attīstību, kā rezultātā auglis gāja bojā vai radās iedzimtas patoloģijas, proti, nieru bojājumi, kā arī pieauga mirstības biežums dzemdību laikā un pēcdzemdību periodā.

Kancerogenitāte ilgtermiņa pētījumos ar žurkām un pelēm nav novērota. Ne žurku tēviņiem, ne mātītēm fertilitāte netika ietekmēta.

#### Amlodipīns:

Reproduktīvā toksicitāte:

Reproduktivitātes pētījumos ar žurkām un pelēm konstatēts, ka, lietojot devas, kas aptuveni 50 reizu pārsniedza maksimālo ieteicamo devu cilvēkiem, izsakot mg/kg, bija novēlots dzemdību laiks, paildzināts dzemdību norises laiks un samazināta mazuļu dzīvildze.

Fertilitātes traucējumi:

Nebija ietekmes uz fertilitāti žurkām, kuras saņēma amlodipīnu (tēviņi 64 dienas un mātītes 14 dienas pirms pārošanās) devās līdz 10 mg/kg dienā (8 reizes\* pārsniedz maksimālo ieteicamo devu cilvēkiem, proti, 10 mg, rēķinot pēc mg/m<sup>2</sup>). Citā pētījumā ar žurkām, kurā žurku tēviņiem 30 dienas lietoja amlodipīna besilātu devā, kas bija līdzīga cilvēkiem lietotajai devai, izsakot mg/kg, tika konstatēta pazemināta folikulstimulējošā hormona un testosterona koncentrācija plazmā, kā arī samazināts spermatozoīdu blīvums un nobriedušu spermatozoīdu un Sertoli šūnu skaits.

Kancerogenitāte, mutagenitāte:

Žurkām un pelēm, kuras divu gadu garumā kopā ar barību saņēma amlodipīnu tādā koncentrācijā, kas bija aprēķināta, lai nodrošinātu 0,5, 1,25 un 2,5 mg/kg uzņemšanu dienā, kancerogenitātes pazīmes netika konstatētas. Lielākā deva (kas pelēm bija vienāda ar, bet žurkām — divas reizes lielāka\* par maksimālo ieteicamo klīnisko devu, proti, 10 mg, izsakot mg/m<sup>2</sup>), bija tuva maksimālajai panesamajai devai pelēm, bet ne žurkām.

Mutagenitātes pētījumos netika atklāta ar zālēm saistīta ietekme ne gēnu, ne hromosomu līmenī.

\*Par pamatu ņemot pacienta ķermeņa masu 50 kg.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Laktozes monohidrāts,  
Mikrokristāliskā celuloze (E460),  
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551),  
Magnija stearāts (E470B).

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.



### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

Trauciņš ar 10 tabletēm: pēc atvēršanas Prestalia jāizlieto 10 dienu laikā.

Trauciņš ar 28 vai 30 tabletēm: pēc atvēršanas Prestalia jāizlieto 30 dienu laikā.

Trauciņš ar 100 tabletēm: pēc atvēršanas Prestalia jāizlieto 90 dienu laikā.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

10, 28, 30 vai 100 tablešu polipropilēna trauciņā ar zema blīvuma polietilēna aizbāzni, kas satur desikantu (silikagelu), un ar zema blīvuma polietilēna plūsmas ierobežotāju.

Kastīte, kurā ir 1 trauciņš ar 10 tabletēm.

Kastīte, kurā ir 1 trauciņš ar 28 tabletēm.

Kastīte ar 3 trauciņiem pa 28 tabletēm.

Kastīte, kurā ir 1 trauciņš ar 30 tabletēm.

Kastīte ar 2 trauciņiem pa 30 tabletēm.

Kastīte ar 3 trauciņiem pa 30 tabletēm.

Kastīte, kurā ir 1 trauciņš ar 100 tabletēm.

Kastīte ar 5 trauciņiem pa 100 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex – Francija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

Reģ.nr. Prestalia 3,5 mg/2,5 mg tabletes - 15-0092

Reģ.nr. Prestalia 7 mg/5 mg tabletes - 15-0093

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2015. gada 7. maijā

Pārreģistrācijas datums: 2020. gada 19. maijā

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

08/2022