

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Amlessa 4 mg/5 mg tableta
Amlessa 4 mg/10 mg tableta
Amlessa 8 mg/5 mg tableta
Amlessa 8 mg/10 mg tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 4 mg perindopril-*tert*-butilamina i 5 mg amlodipina u obliku amlodipin besilata.
Svaka tableta sadrži 4 mg perindopril-*tert*-butilamina i 10 mg amlodipina u obliku amlodipin besilata.
Svaka tableta sadrži 8 mg perindopril-*tert*-butilamina i 5 mg amlodipina u obliku amlodipin besilata.
Svaka tableta sadrži 8 mg perindopril-*tert*-butilamina i 10 mg amlodipina u obliku amlodipin besilata.

Za potpun popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

4 mg/5 mg: bijele do gotovo bijele, okrugle, blago bikonveksne tablete s ukošenim rubovima.
4 mg/10 mg: bijele do gotovo bijele, oblika kapsule, bikonveksne tablete s razdjelnim urezom s jedne strane. Razdjelni urez nije namijenjena lomljenju tablete.
8 mg/5 mg: bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete s ukošenim rubovima.
8 mg/10 mg: bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete s ukošenim rubovima te razdjelnim urezom s jedne strane. Tableta se može razdijeliti na dva jednaka dijela.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Amlessa je indiciran kao zamjenska terapija za liječenje hipertenzije i/ili stabilne koronarne bolesti u bolesnika u kojih je već postignuta kontrola bolesti istovremenom primjenom odvojenih preparata perindopрила i amlodipina, u odgovarajućim dozama.

4.2. Doziranje i način primjene

Za oralnu primjenu.

Jednokratna primjena jedne tablete dnevno, preporučljivo ujutro prije jela.

Kombinirana terapija u fiksnoj dozi nije prikladna za inicijalnu terapiju.

Ukoliko je potrebna promjena doziranja, doza Amlesse se može modificirati ili se može razmotriti individualno titriranje pojedinačnih lijekova iz kombinacije.

Bolesnici s poremećajem rada bubrega i starije osobe (pogledajte poglavlje 4.4 i 5.2)

U starijih osoba i bolesnika sa zatajenjem bubrega smanjeno je izlučivanje perindoprilata. Stoga uobičajeno praćenje bolesnika treba uključivati učestalo mjerenje kreatinina i kalija.

Amlessa nije primjerena za bolesnike s klirensom kreatinina < 60 ml/min. U ovih bolesnika preporučena je titracija pojedinačnih doza monokomponentama.

Promjene koncentracije amlodipina u plazmi ne koreliraju sa stepenom zatajenja bubrega.

Bolesnici s oštećenom jetrenom funkcijom (pogledajte poglavlje 4.4. i 5.2.)

Za bolesnike s oštećenjem jetrene funkcije nije utvrđen način doziranja. Stoga Amlessu treba primjenjivati s oprezom.

Djeca i adolescenti

Amlessu ne smiju koristiti djeca i adolescenati, jer za te dobne grupe nije potvrđena djelotvornost i podnošljivost perindopрила i amlodipina, pojedinačno ili u kombinaciji.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju pomoćnu supstancu.

Vezano za perindopril

- Preosjetljivost na perindopril ili bilo koji drugi ACE inhibitor.
- Pojava angioedema povezanog s prethodnom terapijom ACE inhibitorima.
- Nasljedni ili idiopatski angioedem.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (pogledajte poglavlje 4.4. i 4.6).
- Istovremena primjena Amlesse s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Istovremeno liječenje sakubitril/valsartanom. Perindopril se ne smije uvoditi prije nego što prođe 36 sati od zadnje doze sakubitril/valsartana (također pogledajte poglavlja 4.4 i 4.5).
- Izvantjelesno liječenje dovodi do kontakta krvi s negativno nabijenim površinama (pogledajte poglavlje 4.5).
- Signifikantna stenoza bilateralnih bubrežnih arterija ili stenoza arterije jednog funkcionirajućeg bubrega (pogledajte poglavlje 4.4).

Vezano za amlodipin

- Teška hipotenzija.
- Preosjetljivost na amlodipin ili bilo koji drugi dihidropiridin.
- Šok, uključujući kardiogeni šok.
- Opstrukcija izlasku krvi iz lijeve klijetke (npr. visoki stepen stenozе aortalnog zaliska).
- Hemodinamski nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda.

Vezano za Amlessu

Sve kontraindikacije vezane za svaku komponentu koje su navedene gore odnose se i na fiksnu kombinaciju sadržanu u Amlessi.

- Preosjetljivost na bilo koji sastojak.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sva upozorenja vezana za bilo koju komponentu koja su dolje navedena odnose se i na fiksnu kombinaciju sadržanu u Amlessi.

Vezano za perindopril

Posebna upozorenja

Preosjetljivost/angioedem

Angioedem lica, udova, usana, sluznica, jezika, glotisa i/ili grkljana rijetko je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući perindopril (pogledajte odjeljak 4.8.). Može se pojaviti u bilo koje vrijeme tokom liječenja. U takvim slučajevima terapiju Amlessom treba smjestiti prekinuti te je potrebno uvesti i provoditi odgovarajuće praćenje bolesnika sve do potpunog prestanka simptoma. U slučajevima kada je edem ograničen na lice i usne, stanje se uglavnom popravlja bez terapije, iako su se antihistaminici pokazali korisnima u ublažavanju simptoma.

Angioedem grkljana može imati smrtni ishod. Ako su zahvaćeni jezik, glotis ili grkljan, što može dovesti do opstrukcije dišnog puta, treba smjestiti primijeniti hitnu terapiju. Ona može uključivati primjenu adrenalina i/ili održavanje dišnog puta. Bolesnik treba biti pod strogim medicinskim nadzorom sve do potpunog i trajnog prestanka simptoma.

Bolesnici s osobnom anamnezom angioedema nevezanog uz terapiju ACE inhibitorima mogu imati povećan rizik za pojavu angioedema uz terapiju ACE inhibitorom (pogledajte poglavlje 4.3).

Kod bolesnika liječenih ACE inhibitorima rijetko je prijavljiv angioedem crijeva. Ovi bolesnici imali su bol u trbuhu (s ili bez mučnine ili povraćanja); u nekim slučajevima nije prethodio angioedem lica i razina C-1 esteraza bila je normalna. Angioedem je dijagnosticiran pomoću CT-a abdomena, pomoću ultrazvuka ili na operaciji, a simptomi su se povukli nakon prestanka terapije ACE inhibitorom.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Istovremena primjena ACE inhibitora i sakubitril/valsartana je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitril/valsartanom ne smije se uvoditi prije nego što prođe 36 sati od zadnje doze perindopрила. Liječenje perindoprilom ne smije započeti dok ne prođe najmanje 36 sati od zadnje doze sakubitril/valsartana (pogledajte poglavlja 4.2 i 4.5).

Istovremena primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptina može dovesti do povećanog rizika od angioedema (npr. oticanja dišnih putova ili jezika, koje može ali ne mora biti popraćeno narušenom respiratornom funkcijom) (pogledajte poglavlje 4.5). Potreban je oprez kad se uvodi racekadotril, mTOR inhibitori (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptin kod bolesnika koji već uzimaju ACE inhibitor.

Na angioedem crijeva treba posumnjati u diferencijalnoj dijagnozi bolova u trbuhu u bolesnika koji primaju ACE inhibitore (pogledajte poglavlje 4.8.).

Anafilaktoidne reakcije tokom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL):

Kod bolesnika koji su primali ACE inhibitore u rijetkim slučajevima su tokom afereze lipoproteina niske gustoće s deksanom nastale životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije. Ove reakcije mogu se izbjeći privremenom obustavom terapije ACE inhibitorom prije svake afereze.

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzitizacije:

Bolesnici koji su primali ACE inhibitore tokom desenzitizacijskog tretmana (npr. na otrov insekata - osa, pčela) razvili su anafilaktoidne reakcije. U istih bolesnika ove su reakcije bile izbjegnute ukoliko je terapija ACE inhibitorima bila privremeno obustavljena, ali su se ponovo javile nakon nehotičnog ponovnog uvođenja.

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija:

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija prijavljivane su kod bolesnika koji su primali ACE inhibitore. Kod bolesnika s urednom funkcijom bubrega i bez drugih komplicirajućih faktora, neutropenija se rijetko javlja. Perindopril treba koristiti uz izniman oprez kod bolesnika s vaskularnim kolagenim bolestima, na imunosupresivnoj terapiji, na terapiji alopurinolom ili prokainamidom, ili u kombinaciji ovih faktora komplikacije, posebno ako uz to boluju od ranije dijagnosticiranog poremećaja rada bubrega. Neki od ovih bolesnika razviju ozbiljne infekcije, koje u nekoliko primjera nisu odgovorile na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se perindopril koristi kod ovih bolesnika, savjetuje se povremeno praćenje broja leukocita, a bolesnike treba podučiti da prijave bilo koji znak infekcije.

Renovaskularna hipertenzija:

Postoji povećan rizik od hipotenzije i insuficijencije bubrega kad se bolesnici s bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije jednog funkcionirajućeg bubrega liječe ACE inhibitorima (pogledajte poglavlje 4.3). Liječenje diureticima može biti faktor koji tome doprinosi. Gubitak bubrežne funkcije može se očitovati samo neznatnim promjenama serumskog kreatinina, čak i kod bolesnika sa stenozom unilateralne arterije bubrega.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istovremeno kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Primarni aldosteronizam:

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom općenito ne reagiraju na djelovanje antihipertenzivnih lijekova koji djeluju inhibicijom renin-angiotenzinskog sistema. Zbog toga se primjena ovog lijeka ne preporučuje.

Trudnoća:

ACE inhibitore ne treba koristiti tokom trudnoće. Ukoliko se nastavak terapije ACE inhibitorom ne smatra

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

presudnim, kod bolesnika koje planiraju trudnoću treba uvesti alternativnu antihipertenzivnu terapiju za koju je dokazana sigurna primjena u trudnoći. Ukoliko je utvrđena trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba smjestiti obustaviti i uvesti alternativnu terapiju (pogledajte poglavlje 4.3 i 4.6).

Mjere opreza

Hipotenzija:

ACE inhibitori mogu dovesti do pada krvnog pritiska. Simptomatska hipotenzija rijetko se viđa kod nekomplikiranih hipertenzivnih bolesnika i veća je vjerojatnoća da će se dogoditi kod dehidriranih bolesnika npr. zbog terapije diureticima, smanjenog unosa soli, dijalize, proljeva ili povraćanja, ili kod onih koji imaju tešku hipertenziju ovisnu o reninu (pogledajte poglavlje 4.5 i 4.8.). Kod bolesnika s visokim rizikom pojave simptomatske hipotenzije treba pažljivo pratiti krvni pritisak, bubrežnu funkciju i serumsku koncentraciju kalija tokom terapije s Amlessom.

Slično praćenje potrebno je i kod bolesnika s ishemijskom bolesti srca ili mozga kod kojih bi značajniji pad krvnog pritiska mogao dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Ukoliko dođe do hipotenzije, bolesnika treba staviti u ležeći položaj te ako je potrebno, intravenski primijeniti fiziološku otopinu. Prolazna epizoda hipotenzije ne predstavlja kontraindikaciju za daljnju primjenu lijeka, koji se uglavnom može bez poteškoća davati nakon povećanja pritiska uslijed povećanja intravaskularnog volumena.

Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska / hipertrofična kardiomiopatija

Kao i s drugim ACE inhibitorima, perindopril treba primjenjivati s pojačanim oprezom kod osoba sa stenozom mitralnog zaliska te kod osoba s opstrukcijom izlaznog trakta lijeve klijetke, poput stenoze aortalnog zaliska i hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Oštećenje bubrežne funkcije

U slučaju oštećenja bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 60 ml/min) preporuča se individualna titracija pojedinih komponenata lijeka (pogledajte poglavlje 4.2.).

Rutinsko praćenje koncentracije kalija i kreatinina dio je uobičajene medicinske skrbi za bolesnike s oštećenom bubrežnom funkcijom (pogledajte poglavlje 4.8.).

Kod dijela bolesnika s bilateralnom stenozom renalnih arterija ili stenozom renalne arterije solitarnog bubrega, može pri liječenju ACE inhibitorima doći do porasta ureje i kreatinina u serumu, što se najčešće normalizira nakon prekidanja terapije. Ovo je posebno često kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Ukoliko je također prisutna renovaskularna hipertenzija, povećan je rizik pojave zatajenja bubrega. Kod dijela bolesnika s arterijskom hipertenzijom koji nemaju od ranije poznatu bolest krvnih žila bubrega dolazi do obično malog i reverzibilnog porasta ureje i kreatinina u serumu, posebno ako se perindopril kombinira s diuretikom. Navedeno se češće događa kod bolesnika s već postojećim oštećenjem bubrežne funkcije.

Zatajenje jetre:

ACE inhibitori su rijetko bili povezani sa sindromom koji nastupa kao holestatska žutica i progredira do fulminantne nekroze jetre i (ponekad) smrti. Mehanizam ovoga sindroma nije razjašnjen. Bolesnici koji primaju ACE inhibitore i razviju žuticu ili značajno povećanje jetrenih enzima trebaju prekinuti terapiju ACE inhibitorom i biti primjereno medicinski praćeni (pogledajte poglavlje 4.8.).

Rasa:

ACE inhibitori češće dovode do angioedema u osoba crne rase. Perindopril kao i drugi ACE inhibitori može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog pritiska kod osoba crne rase, što se može objasniti višom prevalencijom stanja s niskom razinom renina u populaciji osoba crne rase s hipertenzijom.

Kašalj:

Tokom upotrebe ACE inhibitora zabilježen je kašalj. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, dugotrajan, ali se smiruje nakon prekida terapije. U diferencijalnoj dijagnozi kašlja treba razmotriti i kašalj uzrokovan ACE inhibitorom.

Hirurški zahvati/anestezija:

Kod bolesnika koji su podvrgnuti većim hirurškim zahvatima ili koji su tokom anestezije izloženi

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

supstancama koje uzrokuju hipotenziju, perindopril erbumin/amlodipin može blokirati stvaranje angiotenzina II uslijed sekundarnog kompenzatornog otpuštanja renina. Terapiju treba prekinuti jedan dan prije hirurškog zahvata. Ako nastupi hipotenzija te se smatra da je nastala ovim mehanizmom, ona se može korigirati nadoknadom intravaskularnog volumena.

Hiperkalemija:

ACE inhibitori mogu prouzrokovati hiperkalemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Učinak obično nije signifikantan kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Ipak, kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom i/ili kod bolesnika koji uzimaju dodatke kalija (uključujući zamjene za sol), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol i posebno antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora, hiperkalijemija se može pojaviti. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora nužno je kod bolesnika koji primaju ACE inhibitore primjenjivati s oprezom. Također je neophodno pratiti kalij u serumu te funkciju bubrega (pogledajte poglavlje 4.5).

Bolesnici s dijabetesom:

Kod bolesnika s dijabetesom koji su liječeni oralnim antidijabeticima ili inzulinom, razinu glukoze u krvi treba pažljivo pratiti tokom prvog mjeseca liječenja ACE inhibitorom (pogledajte poglavlje 4.5.).

Vezano za amlodipin:

Mjere opreza

Bolesnici sa zatajenjem srca:

Bolesnike sa srčanim zatajenjem treba liječiti oprezno. U hroničnom, placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika s teškim srčanim zatajenjem (NYHA stadij III i IV) prijavljena incidencija plućnog edema bila je veća u skupini liječenoj amlodipinom nego u skupini koja je primala placebo. Blokatore kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, treba s oprezom primjenjivati u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem, jer isti mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre:

Poluvrijeme amlodipina je produženo, a AUC vrijednosti su više u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre; preporučene doze nisu bile utvrđene. Stoga je amlodipin potrebno uvoditi u najnižoj dozi raspona doziranja te s oprezom, kako kod početnog liječenja tako i kod povećanja doze. U bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije potrebna je spora titracija doze i pažljivo praćenje.

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika dozu treba povećati s oprezom (pogledajte poglavlja 4.2 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije:

U takvih bolesnika amlodipin se može primjenjivati u normalnoj dozi. Promjene plazmatskih koncentracija amlodipina nisu u korelaciji sa stupnjem oštećenja bubrežne funkcije. Amlodipin nije dijalizabilan.

Vezano za Amlessu

Sva upozorenja vezana uz svaku monokomponentu, kao što je navedeno gore, nužno je primijeniti i na fiksnu kombinaciju Amlesse.

Interakcije

Istovremena upotreba Amlesse s litijem, diureticima koji štede kalij ili pripravcima kalija, ili dantrolenom nije preporučljiva (pogledajte poglavlje 4.5.).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vezano za perindopril

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) kombinovanom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u poređenju s primjenom samo jednog lijeka koji

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Lijekovi koji izazivaju hiperkalemiju

Neki lijekovi ili terapijske skupine mogu izazvati češće pojavljivanje hiperkalemije: aliskiren, soli kalija, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, NSAID, heparini, imunosupresivni lijekovi kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim i kombinacije fiksnih doza sa sulfametoksazolom (kotrimoksazol). Kombinacija tih lijekova povećava rizik od hiperkalijemije.

Istovremena primjena je kontraindicirana (pogledajte poglavlje 4.3)

Aliskiren

Kod dijabetičara ili bolesnika s narušenom funkcijom bubrega povećava se rizik od hiperkalemije, pogoršanje bubrežne funkcije i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Izvantjelesno liječenje

Izvantjelesno liječenje dovodi do kontakta krvi s negativno nabijenim površinama kao što je to dijaliza ili hemofiltracija visoko protočnim membranama (npr. poliakrilonitrilnim membranama) i afereza lipoproteina niske gustoće dekstran sulfatom zbog povećanog rizika teških anafilaktoidnih reakcija (pogledajte poglavlje 4.3). Ako se zahtijeva takvo liječenje, potrebno je razmotriti primjenu različitih vrsta dijaliznih membrana ili antihipertenzivnog lijeka iz druge skupine.

Sakubitril/valsartan

Istovremena primjena perindoprila i sakubitrla/valsartana je kontraindicirana budući da istovremena inhibicija neprilizina (NEP) i ACE može povećati rizik od angioedema. Liječenje sakubitril/valsartanom ne smije započeti dok ne prođe 36 sati od zadnje doze perindoprila. Liječenje perindoprilom ne smije započeti dok ne prođe 36 sati od uzimanja zadnje doze sakubitril/valsartana (pogledajte poglavlja 4.3 i 4.4).

Istovremena primjena se ne preporučuje (pogledajte poglavlje 4.4)

Aliskiren

Kod bolesnika s dijabetesom ili narušenom bubrežnom funkcijom povećava se rizik od hiperkalemije, pogoršanja funkcije bubrega i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Istovremena terapija ACE inhibitorom i blokatorom angiotenzinskih receptora:

U literaturi postoje izvještaji da je kod bolesnika s utvrđenom aterosklerotskom bolešću, srčanim zatajenjem ili dijabetesom uz terminalno oštećenje organa, istovremena terapija ACE inhibitorom i blokatorom angiotenzinskih receptora povezana s većom učestalosti hipotenzije, sinkope, hiperkalemije i pogoršanja bubrežne funkcije (uključujući akutno bubrežno zatajivanje) u usporedbi s primjenom pojedinačnog lijeka za sustav renin-angiotenzin-aldosteron. Dvostruka blokada (npr. kombiniranjem ACE inhibitora i nekog antagonista angiotenzin II receptora) mora biti ograničena na pojedinačno određene slučajeve uz strogi nadzor funkcije bubrega, razine kalija i krvnog pritiska.

Estramustin:

Povećan je rizik od neželjenih učinaka poput angioneurotskog edema (angioedema).

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

Bolesnici koji istovremeno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu imati povećan rizik od hiperkalijemije (pogledajte poglavlje 4.4).

Diuretici koji štede kalij (npr. triamteren, amilorid...), soli kalija:

Hiperkalemija (potencijalno letalna), osobito u konjunkciji s oštećenom funkcijom bubrega (dodatni hiperkalemijski učinak).

Kombinacija perindoprila s gore spomenutim lijekovima se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ukoliko je istovremena primjena ipak indicirana, mora se primijeniti s oprezom i čestim praćenjem kalija u serumu. O primjeni spironolaktone u srčanom zatajivanju, pogledajte niže.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Ciklosporin

Hiperkalemija se može pojaviti tokom istovremene primjene spironolaktona kod srčanog zatajivanja. Pogledajte niže o ACE inhibitorima s ciklosporinom. Preporučuje se praćenje kalija u serumu.

Heparin

Hiperkalemija se može pojaviti tokom istovremene primjene ACE inhibitora s heparinom. Preporučuje se praćenje kalija u serumu.

Litij:

Reverzibilan porast serumske koncentracije litija te toksičnost (ozbiljna neurotoksičnost) opisani su tokom istovremenog korištenja s ACE inhibitorima. Kombinacija perindopрила i litija se ne preporučuje. Ukoliko se ova kombinacija pokaže neophodnom, preporuča se pažljivo praćenje koncentracije litija u serumu (pogledajte poglavlje 4.4.).

Primjena sa sljedećim lijekovima zahtijeva poseban oprez:

Antidiijabetici (inzulin, hipoglikemici sa strukturom sulfonamida):

Upotreba ACE inhibitora može pojačati hipoglikemijski učinak inzulina ili hipoglikemika sa strukturom sulfonamida kod bolesnika s dijabetesom. U vrlo rijetkim slučajevima mogu nastupiti epizode hipoglikemije (vjerojatno dolazi do poboljšanja tolerancije glukoze s posljedičnom smanjenom potrebom za inzulinom).

Ova pojava je vjerojatnija tokom prvih sedmica kombiniranog liječenja i kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

Diuretici koji ne štede kalij:

Kod bolesnika koji primaju diuretike, a osobito onih koji su dehidrirani i/ili im nedostaje soli, nakon uvođenja terapije ACE inhibitorom može doći do izraženog smanjenja krvnog pritiska. Opasnost od hipotenzivnog učinka može se smanjiti prekidom terapije diuretikom, povećanjem volumena ili unosa soli prije postupnog uvođenja perindopрила koje se započinje sa niskim dozama.

Kod arterijske hipertenzije, kad je prethodno liječenje moglo prouzrokovati depleciju soli/volumena, davanje diuretika se mora prekinuti prije uvođenja ACE inhibitora. U tom se slučaju diuretik koji ne šteti kalij može kasnije ponovo uvesti ili se ACE inhibitor mora uvesti u maloj dozi koja se postupno povećava.

Kod kongestivnog srčanog zatajivanja liječenog diureticima, ACE inhibitor se mora uvoditi u veoma niskoj dozi, po mogućnosti nakon smanjivanja doze pridruženog diuretika koji ne šteti kalij.

U svim slučajevima se bubrežna funkcija (razina kreatinina) mora pratiti tokom nekoliko prvih sedmica liječenja ACE inhibitorom.

Diuretici koji štede kalij (eplerenon, spironolakton):

S eplerenonom ili spironolaktonom kod doza između 12,5 mg i 50 mg na dan te s niskim dozama ACE inhibitorima:

U liječenju srčane insuficijencije razreda II-IV (NYHA) s ejekcionom frakcijom < 40% i prethodno liječenoj ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, postoji rizik od potencijalno letalne hiperkalemije, naročito u slučaju nepridržavanja preporuka za propisivanje ove kombinacije.

Prije uvođenja kombinacije provjerite izostanak hiperkalemije i oštećene funkcije bubrega.

Preporučuje se strogo praćenje kalemije i kreatinemije u prvom mjesecu liječenja jedanput sedmično u početku, a nakon toga mjesečno.

Racekadotril:

Za ACE inhibitore (npr. perindopril) je poznato da uzrokuju angioedem. Ovaj rizik može biti povišen kad se uzima istovremeno s racekadotrilom (lijek koji se koristi kod akutnog proljeva).

mTOR inhibitori (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Bolesnici koji se istovremeno liječe mTOR inhibitorima mogu imati povećan rizik od pojave angioedema (pogledajte poglavlje 4.4).

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) uključujući acetilsalicilnu kiselinu ≥ 3 g/dan.

Istovremenom primjenom ACE-inhibitora i nesteroidnih protuupalnih lijekova (npr. acetilsalicilatne kiseline u protuupalnim dozama, COX-2 inhibitora te neselektivnih nesteroidnih protuupalnih lijekova) može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka. Istovremena primjena ACE inhibitora i NSAIL može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući i moguće akutno zatajenje bubrega te do porasta razine kalija, osobito kod bolesnika s postojećom slabom preegzistentnom funkcijom bubrega. Kombinaciju je potrebno primjenjivati s oprezom, osobito kod starijih bolesnika. Bolesnike treba odgovarajuće hidrirati. Također je potrebno razmotriti praćenje bubrežne funkcije nakon uvođenja istodobne terapije i periodično tijekom liječenja.

Istovremena primjena koja zahtijeva posebnu pažnju:

Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin):

Povećan rizik od angioedema, prouzrokovan dipeptil peptidazom IV (DPP-IV) smanjuje aktivnost gliptina kod bolesnika istovremeno liječenih ACE inhibitorom.

Simptomimetici:

Simptomimetici mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora.

Zlato:

Kod bolesnika koji su liječeni injekcijama zlata (natrijeva aurotiomalata) uz istovremenu primjenu ACE inhibitora uključujući perindopril, u rijetkim je slučajevima došlo do nitritoidnih reakcija (simptomi uključuju crvenilo lica, mučninu, povraćanje i pad krvnoga pritiska).

Vezano za amlodipin

Ne preporuča se istovremena primjena sljedećih lijekova:

Dantrolen (u obliku infuzije): kod životinja su primijećene smrtonosne epizode ventrikularne fibrilacije nakon primjene verapamila i danrolena intravenski. Radi rizika od hiperkalemije, preporučuje se izbjegavanje istovremene primjene blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin kod bolesnika osjetljivih na malignu hipertermiju i u liječenju maligne hipertermije.

Istovremena upotreba sa sljedećim lijekovima zahtijeva poseban oprez:

CYP3A4 induktori:

Na istovremenu primjenu poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može varirati. Stoga je potrebno nadzirati krvni pritisak i razmotriti regulaciju doze tokom i nakon istovremenog liječenja, osobito jakim CYP3A4 induktorima (npr. rifampicin, hypericum perforatum).

CYP3A4 inhibitori:

Istovremena primjena amlodipina i jakih ili umjerenih CYP3A4 inhibitora (inhibitori proteaze, azolni antifungalni lijekovi, makrolidi kao što su eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može značajno povećati izloženost amlodipinu što rezultira povećanim rizikom od hipotenzije. Kliničke translacije ovih PK varijacija mogu biti izraženije u starijih bolesnika. Stoga može biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze.

Istovremena primjena koju treba razmotriti:

Učinci amlodipina na snižavanje krvnog pritiska dodaju se učincima na snižavanje krvnog pritiska drugih lijekova s antihipertenzivnim svojstvima.

Takrolimus:

Postoji rizik povećanih razina takrolimusa u krvi kad se daje istovremeno s amlodipinom, međutim, farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije potpuno razjašnjen. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, primjena amlodipina u bolesnika liječenih takrolimusom zahtijeva praćenje razina takrolimusa u krvi te po potrebi prilagođavanje doze takrolimusa.

Klaritromicin:

Klaritromicin je inhibitor CYP3A4. U bolesnika koji primaju klaritromicin s amlodipinom postoji povećan rizik od hipotenzije. Preporučuje se strogi nadzor bolesnika ukoliko se amlodipin istovremeno

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

primjenjuje s klaritromicinom.

Inhibitori ciljne molekule rapamicina u sisavaca (mTOR):

mTOR inhibitori kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus su supstrati za CYP3A. Amlodipin je slab CYP3A inhibitor. Uz istovremenu primjenu mTOR inhibitora, amlodipin može povećati izloženost na mTOR inhibitore.

Ciklosporin:

Nisu provedena ispitivanja interakcija lijeka sa ciklosporinom i amlodipinom u zdravih dobrovoljaca i drugim populacijama, uz izuzetak bolesnika s presađenim bubrezima u kojih su primijećena povećanja koncentracije (prosječno 0% - 40%) ciklosporina. Potrebno je razmotriti praćenje razina ciklosporina u bolesnika s presađenim bubrezima koji primaju amlodipin te smanjiti dozu ciklosporina ako je potrebno.

Simvastatin:

Istovremena primjena višekratnih doza od 10 mg amlodipina i 80 mg simvastatina dovodi do 77%-tnog povećanja u izloženosti na simvastatin u usporedbi na sam simvastatin.

Ograničiti dozu simvastatina u bolesnika koji primaju amlodipin na 20 mg dnevno.

Ostale kombinacije:

U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije uticao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

Primjena amlodipina s grejpom ili sokom grejpa se ne preporučuje jer povećana bioraspoloživost u nekih bolesnika rezultira povećanim učincima na snižavanje krvnog pritiska.

Vezano na Amlessu

Istovremena upotreba sa sljedećim lijekovima zahtijeva poseban oprez:

Baklofen: potencijacija antihipertenzivnog učinka. Nužno je praćenje krvnog pritiska i bubrežne funkcije te prilagodba doze ukoliko se pokaže potrebom.

Potrebno je razmotriti istovremenu primjenu sa sljedećim lijekovima:

- Antihipertenzivne supstance (poput beta-blokatora) i vazodilatatori: istovremena primjena ovih supstanci može pojačati antihipertenzivni učinak perindoprila i amlodipina.
- Istovremena primjena s nitroglicerinom i drugim nitratima ili drugim vazodilatatorima može dodatno smanjiti krvni pritisak te je zbog toga treba razmotriti s oprezom.
- Kortikosteroidi, tetrakosaktidi: smanjenje antihipertenzivnog učinka (zbog retencije soli i vode uzrokovane kortikosteroidima).
- Alfa-blokatori (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulozin, terazosin): povećan antihipertenzivni učinak i povećan rizik od ortostatske hipotenzije.
- Amifostin: može potencirati antihipertenzivni učinak amlodipina.
- Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestestici: povećan antihipertenzivni učinak i povećan rizik od ortostatske hipotenzije.

4.6. Trudnoća i dojenje

Iznose se učinci pojedinih komponenti u ovom kombiniranom lijeku na trudnoću i laktaciju:

Amlessa se ne preporučuje tokom prvog tromjesečja trudnoće. Amlessa je kontraindicirana tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće.

Amlessa se ne preporučuje tokom laktacije. Stoga je nužno donijeti odluku o prekidu dojenja ili prekidu primjene Amlesse, uzimajući u obzir važnost ovog lijeka za majku.

Trudnoća:

Vezano za perindopril

Upotreba ACE inhibitora ne preporučuje se tokom prvog tromjesečja trudnoće (pogledajte poglavlje 4.4.). Upotreba ACE inhibitora kontraindicirana je tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (pogledajte poglavlje 4.3 i 4.4.).

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Epidemiološki podaci vezani uz teratogenost ACE inhibitora u prvom tromjesečju trudnoće nisu jednoznačni; međutim, mali se rizik ne može isključiti. Ukoliko nije presudan nastavak terapije ACE inhibitorom, kod bolesnica koje planiraju trudnoću uputno je uvesti alternativnu antihipertenzivnu terapiju čija se primjena u trudnoći pokazala sigurnom. Kad se potvrdi trudnoća potrebno je odmah prekinuti terapiju ACE inhibitorom, s mogućnošću uvođenja alternativne antihipertenzivne terapije. Poznato je da izloženost ACE inhibitoru u drugom i trećem tromjesečju trudnoće dovodi do fetotoksičnosti (oštećenje bubrežne funkcije, oligohidramnion, usporena osifikacija lubanje) i neonatalne toksičnosti (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (pogledajte poglavlje 5.3.). Ukoliko dođe do izloženosti ACE inhibitoru u drugom ili trećem tromjesečju trudnoće preporučuje se ultrazvučni pregled bubrega i lubanje. Kod novorođenčadi majki koje su uzimale ACE inhibitore treba pomno pratiti dolazi li do pada arterijskog pritiska (pogledajte poglavlje 4.3 i 4.4.).

Vezano za amlodipin

Nije utvrđena sigurnost primjene amlodipina u humanoj trudnoći. U reproduktivnim studijama na štakorima nije bilo vidljivih toksičnih učinaka osim kašnjenja termina poroda i dužeg trajanja porođaja pri dozama 50 puta većih od maksimalnih preporučenih doza kod ljudi. Upotreba u trudnoći preporuča se samo ako ne postoji sigurniji alternativni lijek i ako sama bolest predstavlja veći rizik za majku i fetus.

Dojenje:

Vezano za perindopril

S obzirom na to da nema podataka o sigurnosti upotrebe perindoprila tokom dojenja, primjena Amlesse se ne preporučuje, te je uputno primijeniti alternativnu terapiju čija se primjena u dojenju smatra sigurnom, pogotovo u dojenju novorođenčeta ili nedonoščeta.

Vezano za amlodipin

Amlodipin se izlučuje u majčino mlijeko. Udio majčine doze koju prima dojenče određena je s interkvartilnim rasponom od 3 - 7%, s maksimumom od 15%.

Učinak amlodipina na dojenče je nepoznat.

Odluku o prekidu/nastavku dojenja ili o prekidu/nastavku terapije amlodipinom treba donijeti uzimajući u obzir dobrobit dojenja za dijete i korist terapije amlodipinom za majku.

Plodnost:

Vezano uz perindopril

Nije bilo učinka na sposobnost reprodukcije ili plodnost.

Vezano uz amlodipin

Kod nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala prijavljene su reverzibilne biohemijske promjene u glavama spermatozoida. Klinički podaci koji se odnose na mogući učinak amlodipina na fertilitet nisu dovoljni. U jednom ispitivanju na štakorima uočene su nuspojave na plodnost mužjaka (pogledajte poglavlje 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nema studija vezanih uz uticaj Amlesse na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama. Kod upravljanja vozilima ili mašinama treba uzeti u obzir mogućnost povremene pojave vrtoglavice ili umora.

Ako bolesnik trpi od vrtoglavice, glavobolje, umora, iscrpljenosti ili mučnine, sposobnost reakcije može biti umanjena. Preporučuje se oprez, osobito na početku liječenja.

4.8. Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave s perindoprilom i amlodipinom koje su dane odvojeno jesu: edem, somnolencija, omaglica, glavobolja (osobito na početku liječenja), disgeuzija, parestezija, oštećenje funkcije vida (uključujući diplopiju), tinitus, vrtoglavica, palpitacije, navala crvenila uz osjećaj vrućine, hipotenzija (i učinci povezani s hipotenzijom), dispneja, kašalj, abdominalna bol, mučnina, povraćanje,

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

dispepsija, promjene navika crijeva, proljev, konstipacija, svrbež, osip, egzantem, oticanje zglobova (oticanje gležnjeva), mišićni spazmi, umor, astenija.

a. Tablično prikazana lista nuspojava

Za vrijeme zasebne primjene perindoprila i amlodipina zabilježene su sljedeće nuspojave.

Učestalost štetnih događaja navedenih u nastavku definirana je prema sljedećim pravilima:

- Vrlo često ($\geq 1/10$),
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$),
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$),
- Rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$),
- Vrlo rijetko ($< 1/10000$),
- Nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA Klasifikacija organskih sistema	Nuspojave	Učestalost	
		Amlodipin	Perindopril
Infekcije i infestacije	Rinitis	Manje često	Vrlo rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Eozinofilija	-	Manje često*
	Leukopenija/neutropenija (pogledajte poglavlje 4.4)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Agranulocitoza ili pancitopenija (pogledajte poglavlje 4.4)	-	Vrlo rijetko
	Trombocitopenija (pogledajte poglavlje 4.4)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Hemolitička anemija kod bolesnika s kongenitalnim deficitom G-6PDH (pogledajte poglavlje 4.4)	-	Vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sistema	Preosjetljivost	Vrlo rijetko	Manje često
Endokrini poremećaji	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	-	Rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipoglikemija (pogledati poglavlja 4.4 i 4.5)	-	Manje često*
	Hiperkalemija, reverzibilna kod prekida (pogledati poglavlje 4.4)	-	Manje često*
	Hiponatremija	-	Manje često*
	Hiperglikemija	Vrlo rijetko	-
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Manje često	-
	Promjene raspoloženja (uključujući anksioznost)	Manje često	Manje često
	Depresija	Manje često	Uncommon
	Poremećaji spavanja	-	Manje često
Poremećaji nervnog sistema	Somnolencija (osobito na početku liječenja)	Često	-
	Omaglica (osobito na početku liječenja)	Često	Često
	Glavobolja (osobito na početku liječenja)	Često	Često
	Disgeuzija	Manje često	Često
	Tremor	Manje često	-
	Hipoestezija	Manje često	-
	Parestezija	Manje često	Često
	Sinkopa	Manje često	Manje često
	Stanje konfuzije	Rijetko	Vrlo rijetko
	Hipertonija	Vrlo rijetko	-
	Periferna neuropatija	Vrlo rijetko	-
	Cerebrovaskularni slučaj kao sekundarna mogućnost zbog pretjerane hipotenzije kod visokorizičnih bolesnika (pogledati poglavlje 4.4)	-	Vrlo rijetko

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

	Ekstrapiramidalni poremećaji	Nepoznato	-
Poremećaji oka	Oštećenje vida	Često	Često
	Diplopija	Često	-
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Manje često	Često
	Vrtoglavica	-	Često
Srčani poremećaji	Palpitacije	Često	Manje često*
	Tahikardija	-	Manje često*
	Angina pectoris (pogledati poglavlje 4.4)	-	Vrlo rijetko
	Infarkt miokarda kao sekundarna mogućnost zbog pretjerane hipotenzije visokorizičnih bolesnika (pogledati poglavlje 4.4)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijsku fibrilaciju)	Manje često	Vrlo rijetko
Vaskularni poremećaji	Pocrveniti	Često	Rare
	Hipotenzija (i učinci povezani s hipotenzijom)	Manje često	Često
	Vaskulitis	Vrlo rijetko	Manje često*
	Raynaudov fenomen	-	Nepoznato
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dispneja	Često	Često
	Kašalj	Manje često	Često
	Bronhospazam	-	Manje često
	Eozinofilna pneumonija	-	Vrlo rijetko
Gastrointestinalni poremećaji	Hiperplazija gingive	Vrlo rijetko	-
	Abdominalna bol	Često	Često
	Mučnina	Često	Često
	Povraćanje	Manje često	Često
	Dispepsija	Često	Često
	Promjene navika crijeva	Često	-
	Suha usta	Manje često	Manje često
	Proljevi	Često	Često
	Zatvor	Često	Često
	Pankreatitis	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Gastritis	Vrlo rijetko	-
Hepatobilijarni poremećaji	Hepatitis, žutica	Vrlo rijetko	-
	Hepatitis bilo citolitički ili kolestatski (pogledati poglavlje 4.4)	-	Vrlo rijetko
	Povećana razina jetrenih enzima (većinom konzistentno s kolestazom)	Vrlo rijetko	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Quinkeov edem	Vrlo rijetko	-
	Angioedem lica, ekstremiteta, usana, sluznica, jezika, glotisa i/ili larinksa (pogledati poglavlje 4.4)	Vrlo rijetko	Manje često
	Multiformni eritem	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Alopecija	Manje često	-
	Purpura	Manje često	-
	Diskoloracija kože	Manje često	-
	Hiperhidroza	Manje često	Manje često
	Pruritus	Manje često	Često
	Osip, egzantem	Manje često	Često
	Urtikarija (pogledati poglavlje 4.4)	Manje često	Manje često
	Fotosenzitivne reakcije	Vrlo rijetko	Manje često*
	Pemfigoid	-	Manje često*
	Pogoršanje psorijaze	-	Rijetko
	Stevens-Johnsonov sindrom	Vrlo rijetko	-
	Eksfolijativni dermatitis	Vrlo rijetko	-
	Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznato	-
Poremećaji mišićnokoštanog i	Oticanje zglobova (oticanje gležnjeva)	Često	-
	Artralgija	Manje često	*

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

vezivnog tkiva			Manje često*
	Mialgija	Manje često	Manje često*
	Mišićni grčevi	Često	Često
	Bol u leđima	Manje često	-
Poremećaji bubrega i mokrenja	Poremećaj mikcije, nokturija, polakiurija	Manje često	-
	Oštećena bubrežna funkcija	-	Manje često
	Akutno zatajenje bubrega	-	Rijetko
	Anurija/Oligurija	-	Rijetko
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Eretilna disfunkcija	Manje često	Manje često
	Ginekomastija	Manje često	-
Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene	Edem	Vrlo često	-
	Periferni edem	-	Manje često*
	Umor	Često	-
	Bol u prsištu	Manje često	Manje često*
	Astenija	Često	Često
	Bol	Manje često	-
	Slabost	Manje često	Manje često*
	Pireksija	-	Manje često*
Pretrage	Povećanje tjelesne težine, smanjenje tjelesne težine	Manje često	-
	Povećanje razine mokraćevine u krvi	-	Manje često*
	Povećanje razine kreatinina u krvi	-	Manje često*
	Povećanje razine bilirubina u krvi	-	Rijetko
	Povećanje razine jetrenih enzima u krvi	-	Rijetko
	Smanjena vrijednost hemoglobina i smanjena vrijednost hematokrita	-	Vrlo rijetko
Ozljede, otrovanja i komplikacije u postupku	Pad	-	Manje često*

*Učestalost određena iz kliničkih ispitivanja za nuspojave uočene iz spontanih prijava

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Ne postoje informacije o predoziranju s Amlessom kod ljudi.

Vezano uz amlodipin

Simptomi

Prema raspoloživim podacima, veće predoziranje moglo bi dovesti do prekomjerne periferne vazodilatacije i potencijalno do refleksne tahikardije. Prijavljeni su pojedini slučajevi izražene i vjerovatno

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

prolongirane sistemske hipotenzije sve do šoka, uključujući i šok sa smrtnim ishodom. Prijavljeni su rijetki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posljedice predoziranja amlodipinom, koji se može manifestirati s odgođenim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtijevati respiratornu potporu. Rano uvedene mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tekućinom) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti precipitirajući faktori.

Terapija

Kod klinički značajne hipotenzije uzrokovane predoziranjem amlodipinom potrebno je pristupiti aktivnoj kardiovaskularnoj potpori uključujući učestalo praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje udova i pažljivo praćenje i procjenu cirkulirajućeg volumena i diureze.

Vazokonstriktor može biti od koristi u vraćanju vaskularnog tonusa i krvnog pritiska ukoliko nema kontraindikacija za njegovu primjenu. Intravenski primijenjen kalcijev glukonat može biti koristan kod poništavanja učinka blokade kalcijevih kanala.

U nekim slučajevima može se isplatiti ispiranje želuca. U zdravih dobrovoljaca pokazalo se da upotreba aktivnog uglja do 2h nakon primjene amlodipina od 10 mg smanjuje apsorpciju amlodipina.

S obzirom na to da je amlodipin uglavnom vezan za proteine, nije vjerojatno da će dijaliza biti od koristi.

Što se perindoprila tiče, malo se zna o predoziranju kod ljudi. Simptomi vezani za predoziranje ACE inhibitorima mogu uključivati hipotenziju, cirkulatorni šok, poremećaje elektrolita, zatajenje bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, omaglicu, anksioznost, i kašalj.

Preporučena terapija predoziranja je intravenska infuzija fiziološke otopine. Ukoliko dođe do hipotenzije, bolesnika treba položiti u položaj kao u šoku. Ako je dostupna, može se razmotriti i terapija infuzijom angiotenzina II i/ili intravenskim kateholaminima. Perindopril se može dijalizom odstraniti iz sistemske cirkulacije (pogledajte poglavlje 4.4.). Uvođenje stimulatora srca (pacemakera) indicirano je u bradikardiji rezistentnoj na terapiju. Nužno je kontinuirano pratiti vitalne znakove, koncentracije elektrolita i kreatinina u serumu.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: ACE inhibitori i blokatori kalcijevih kanala

ATC kod: C09BB04

Perindopril

Perindopril je inhibitor enzima koji pretvara angiotenzin I u angiotenzin II (angiotenzin konvertirajući enzim, ACE). Ovaj konvertirajući enzim, ili kinaza, je egzo-peptidaza koja omogućuje pretvaranje angiotenzina I u vazokonstriktivni angiotenzin II, kao i razgradnju vazodilatatora bradikininu u inaktivni heptapeptid. Inhibicija ACE rezultira smanjenjem plazmatske koncentracije angiotenzina II, što dovodi do povećane aktivnosti renina u plazmi (inhibicijom negativne povratne sprege oslobađanja renina) te smanjenja otpuštanja aldosterona. S obzirom da ACE inaktivira bradikinin, inhibicija ACE također će rezultirati pojačanom aktivnošću cirkulirajućeg i lokalnog kalikrein-kininskog sistema (i aktivacijom sistema prostaglandina). Moguće je da ovaj mehanizam doprinosi učinku ACE inhibitora da snižavaju krvni pritisak i djelomično je odgovoran za pojedine njihove nuspojave (npr. kašalj).

Perindopril djeluje putem svog aktivnog metabolita, perindoprilata. Ostali metaboliti nisu inhibirali ACE *in vitro*.

Hipertenzija:

Perindopril djeluje na sve stepene hipertenzije: blagu, umjerenu i tešku; primijećeno je smanjenje sistoličkog i dijastoličkog pritiska, kako u ležećem tako i u stojećem položaju.

Perindopril smanjuje periferni vaskularni otpor što dovodi do sniženja krvnoga pritiska. Kao posljedica toga, dolazi do porasta perifernog protoka krvi, bez promjena srčane frekvencije.

U pravilu dolazi do porasta protoka krvi kroz bubrege, dok razina glomerularne filtracije uglavnom ostaje nepromijenjena.

Antihipertenzivni učinak je maksimalan između 4 i 6 sati nakon jednokratne doze te traje najmanje 24 sata: najslabiji učinak ima oko 87-100% snage maksimalnog.

Do smanjenja krvnoga pritiska dolazi naglo. U bolesnika koji odgovaraju na terapiju, normalizacija krvnoga pritiska postiže se unutar mjesec dana te traje bez nastanka tahifilaksije.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Prekid terapije ne dovodi do povratnog (*rebound*) učinka.

Perindopril smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke.

Potvrđeno je da perindopril kod ljudi ima vazodilatatorni učinak. Poboljšava elasticitet velikih krvnih žila i smanjuje omjer medija/lumen malih arterija.

Bolesnici sa stabilnom koronarnom bolešću:

Studija EUROPA bila je multicentrično, internacionalno, randomizirano, dvostruko slijepo i placebom kontrolirano kliničko ispitivanje koje je trajalo 4 godine.

Dvanaest hiljada dvjesto osamnaest (12218) bolesnika starijih od 18 godina bilo je randomizirano da primaju perindopril tert-butilamin 8 mg (što je ekvivalentno perindopril argininu od 10 mg) (n 6110) ili placebo (n 6108).

Osobe uključene u ispitivanje imale su dokazanu koronarnu bolest bez kliničkih znakova zatajenja srca. Ukupno 90% bolesnika preboljelo je infarkt miokarda i/ili su bili podvrgnuti koronarnoj revaskularizaciji. Većina bolesnika primala je studijom proučavanu terapiju povrh konvencionalne terapije koja je uključivala antiagregacijsku terapiju, hipolipemike i beta-blokatore.

Glavni kriterij efikasnosti bio je kombinacija kardiovaskularnog mortaliteta, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i/ili srčani arrest s uspješnom resuscitacijom. Terapija perindoprilom tert-butilaminom u dozi od 8 mg (što je ekvivalentno perindopril argininu od 10 mg) jednom dnevno rezultirala je značajnim apsolutnim smanjenjem primarnog ishoda od 1,9% (smanjenje relativnog rizika od 20%, 95%CI [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

U bolesnika s prethodnim infarktom miokarda i/ili revaskularizacijom, primijećeno je smanjenje primarnog ishoda od 2,2% što odgovara smanjenju relativnog rizika od 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] - $p < 0,001$) u usporedbi s placebom.

Dva velika randomizirana, kontrolisana ispitivanja (ONTARGET (eng. Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) ispitivala su primjenu kombinacije ACE-inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora).

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno kod bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa II uz dokaze oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati su relevantni i za druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istovremeno primjenjivati kod bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Amlodipin

Amlodipin je blokator kalcijevih kanala i sprječava utok iona kalcija u srčani i žilni glatki mišić. Antihipertenzivni učinak postiže izravnim relaksirajućim učinkom na glatke mišiće krvnih žila. Precizni mehanizam kojim amlodipin smiruje anginu još nije u potpunosti razjašnjen, ali je određen pomoću sljedeća dva učinka:

1. Amlodipin dovodi do dilatacije perifernih arteriola i stoga smanjuje ukupni periferni otpor («naknadno» opterećenje, *afterload*) protiv kojega srce mora raditi. Ovo rasterećenje srca smanjuje potrošnju energije u miokardu te potrebu miokarda za kisikom.

2. Mehanizam djelovanja amlodipina vjerojatno također uključuje dilataciju glavnih koronarnih arterija te koronarnih arteriola. Ova dilatacija povećava opskrbu miokarda kisikom kod bolesnika s napadom Prinzmetalove angine. Kod bolesnika s hipertenzijom, jedna doza dnevno pruža klinički značajno

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

smanjenje krvnog pritiska (i u ležećem i u stojećem položaju) tokom 24 sata.

Kod bolesnika s anginom primjena amlodipina jednom dnevno povećava ukupno vrijeme koje se može provesti u tjelovježbi, vrijeme do početka angine i vrijeme do depresije ST segmenta od 1 mm. Amlodipin smanjuje učestalost epizoda angine i uzimanje tableta gliceril trinitrata.

Amlodipin nije povezan s nikakvim metaboličkim učincima ili promjenama lipida u plazmi te je prikladan za primjenu kod pacijenata s astmom, dijabetesom i gihtom. Bolesnici s bolešću koronarnih arterija (CAD)

Djelotvornost amlodipina u prevenciji kliničkih događaja kod bolesnika s koronarnom arterijskom bolešću (CAD) evaluirana je u nezavisnom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju na 1997 bolesnika pod nazivom; Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). Od ovih bolesnika, 663 je liječeno amlodipinom u dozi od 5 - 10 mg, 673 bolesnika je liječeno enalaprilom u dozi od 10 - 20 mg, a 665 bolesnika je liječeno placebom, uz dodatak standardne terapije statinima, beta-blokatorima, diureticima i acetilsalicilnom kiselinom tijekom 2 godine. Ključni rezultati o djelotvornosti prikazani su u tablici 1. Rezultati pokazuju da je liječenje amlodipinom povezano s manje hospitalizacija kod angine i revaskularizacijskih postupaka kod bolesnika s CAD-om.

Tablica 1: Incidencija signifikantnih kliničkih ishoda za CAMELOT

Ishodi	Učestalost kardiovaskularnih događaja Broj (%)			Amlodipin naspram placeba	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Omjer rizika (95% CI)	P vrijednost
<u>Primarni ishod</u>					
Nepoželjni kardiovaskularni događaji	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	,003
<u>Individualne komponente</u>					
Koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	,03
Hospitalizacija zbog angine	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	,002
Nefatalni infarkt miokarda	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	,37
oždani udar ili TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	,15
Kardiovaskularna smrt	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	,27
Hospitalizacija zbog CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	,46
Oživljavani srčani arest	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	,04
Novonastala periferna vaskularna bolest	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	,24

Kratice: CHF - kongestivno zatajenje srca; CI - interval pouzdanosti; MI - infarkt miokarda, TIA - prolazni ishemijski napadaj.

Primjena kod bolesnika sa zatajenjem srca

Studije hemodinamike i kontrolirani klinički eksperimenti tolerancije tjelesnog opterećenja kod bolesnika sa zatajenjem srca u NYHA funkcijskom razredu II-IV pokazali su da amlodipin ne dovodi ni do kakvog kliničkog pogoršanja, mjereno tolerancijom tjelesnog opterećenja, ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke i kliničkim znakovima i simptomima.

U placebo kontroliranoj studiji (PRAISE) koja je osmišljena za evaluaciju bolesnika u NYHA funkcijskim razredima III-IV liječenima digoksinom, diureticima i ACE inhibitorima, pokazano je da amlodipin ne dovodi do povećanja mortaliteta ili kombiniranog mortaliteta i morbiditeta u bolesnika sa zatajenjem srca.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

U prospektivnoj, dugoročnoj, placebo kontroliranoj studiji (PRAISE 2) amlodipina kod bolesnika u NYHA III i IV funkcijskim razredima bez kliničkih simptoma ili objektivnih pokazatelja koji bi ukazivali na ishemijsku bolest srca, na stabilnim dozama ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, terapija amlodipinom nije uticala na ukupnu ili kardiovaskularnu smrtnost. U navedenoj populaciji terapija amlodipinom bila je udružena s većim brojem slučajeva edema pluća unatoč tome što nije bilo značajne razlike u incidenciji pogoršanja zatajenja srca u usporedbi s placebom.

Ispitivanje liječenja u prevenciji srčanog udara (ALLHAT)

Randomizirano, dvostruko-slijepo ispitivanje morbiditeta i mortaliteta pod nazivom Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) provedeno je kako bi se usporedila terapija novijim lijekovima: amlodipinom u dozi od 2,5 - 10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinoprilom u dozi od 10 - 40 mg/dan (ACE-inhibitor) kao terapija prve linije s tiazidskim diuretikom, klortalidonom u dozi od 12,5 - 25 mg/dan kod blage do umjerene hipertenzije.

Ukupno je randomizirano podijeljeno 33.357 hipertenzivnih bolesnika starijih od 55 godina koji su praćeni prosječno 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika koronarne bolesti srca, uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar >6 mjeseci prije uključivanja ili dokumentiranu drugu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ukupno 51,5 %), dijabetes tipa II (36,1 %), HDL kolesterol < 35 mg/dL (11,6 %), hipertrofiju lijevog ventrikula dijagnosticiranu elektrokardiogramom ili ehokardiogramom (20,9%), aktivno pušenje (21,9 %).

Primarni ishod ispitivanja bio je spoj smrtonosne koronarne bolesti srca (CHD) ili nesmrtonosnog infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između terapije temeljene na amlodipinu i one koja se bazirala na klortalidonu: RR (relativni rizik) 0,98 (95% CI (granice pouzdanosti) (0,90-1,07) p=0,65). Među sekundarnim ishodima ispitivanja, incidencija srčanog zatajivanja (komponenta udruženog kombiniranog kardiovaskularnog ishoda), bila je značajno viša u skupini liječenoj amlodipinom u komparaciji sa skupinom koja je primala klortalidon (10,2 prema 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Ipak, nije bilo značajne razlike u mortalitetu zbog svih uzroka između skupine koja je primala amlodipin i skupine čija se terapija bazirala na klortalidonu. RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

U formalnoj bioekvivalencijskoj studiji na 39 zdravih dobroboljaca pokazano je da su brzina i opseg apsorpcije perindoprila i amlodipina u Amlessi ekvivalentne brzini i opsegu apsorpcije perindoprila i amlodipina u obliku individualnih farmaceutskih pripravaka.

Perindopril

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, apsorpcija perindoprila je brza, a vršna koncentracija se postiže unutar 1 sata. Poluživot eliminacije perindoprila iznosi 1 sat.

Perindopril je preteča lijeka. Dvadeset sedam posto primijenjenog perindoprila dopijeva u cirkulaciju kao aktivni metabolit perindoprilat. Osim aktivnog perindoprilata, perindopril ima još pet metabolita koji su svi inaktivni. Vršna koncentracija perindoprilata u plazmi postiže se unutar 3 do 4 sata.

Budući da konzumacija hrane smanjuje pretvaranje u perindoprilat, a time i bioraspoloživost, perindopril treba primjenjivati oralno jednom dnevno, ujutro prije jela.

Ustanovljeno je kako postoji linearan odnos između doze perindoprila i količine perindoprila u plazmi.

Distribucija

Volumen distribucije slobodnog perindoprilata iznosi približno 0,2 l/kg. Vezanje perindoprilata za proteine plazme iznosi 20% i odnosi se primarno na vezanje za angiotenzin konvertirajući enzim, ali je ovisno o koncentraciji.

Eliminacija

Perindoprilat se izlučuje mokraćom, a poluživot eliminacije slobodne frakcije iznosi približno 17 sati, što dovodi do postizanja ravnotežnog stanja u roku od 4 dana.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Starije osobe, zatajenje srca, zatajenje bubrega

Eliminacija perindoprilata usporena je kod osoba starije životne dobi, a također i kod bolesnika sa zatajenjem srca ili bubrega (pogledajte poglavlje 4.2.). Stoga uobičajeno medicinsko praćenje uključuje učestalo određivanje kreatinina i kalija.

Oštećena funkcija jetre

Klirens perindoprilata dijalizom iznosi 70 ml/min.

Kinetika perindopрила promijenjena je kod bolesnika s cirozom: hepatalni klirens molekule je upola smanjen. Međutim, količina stvorenog perindoprilata nije smanjena i stoga nije potrebno prilagođavanje doze (pogledajte poglavlje 4.2 i 4.4.).

Amlodipin

Apsorpcija, distribucija, vezanje na bjelančevine plazme

Nakon oralne primjene terapijskih doza amlodipin se dobro apsorbira i postiže vršne koncentracije 6-12 sati nakon doziranja. Procijenjena apsolutna bioraspoloživost je između 64 i 80%. Volumen distribucije iznosi približno 21 l/kg. Hrana ne utiče na bioraspoloživost. *In vitro* studije pokazale su da je približno 97,5% cirkulirajućeg amlodipina vezano za proteine plazme.

Biotransformacija/Eliminacija

Poluživot eliminacije iznosi približno 35-50 sati i konzistentan je pri doziranju jednom dnevno.

Amlodipin se ekstenzivno metabolizira u jetri u inaktivne metabolite. Oko 60% primjenjene doze se izlučuje mokraćom, 10% kao nepromijenjeni amlodipin.

Stariji bolesnici

Vrijeme potrebno da se postigne vršna koncentracija amlodipina u plazmi slična je kod starijih i kod mlađih osoba. Kod starijih bolesnika klirens amlodipina smanjuje se s povećanjem površine ispod krivulje (AUC) i poluživota eliminacije.

Povećanje AUC i poluvremena eliminacije kod bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca bilo je kako je i očekivano za ovu starosnu skupinu ispitanika.

Oštećena funkcija jetre

Vrlo je malo kliničkih podataka koji se odnose na primjenu amlodipina kod bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina, što rezultira duljim poluvremenom života i povećanjem površine ispod krivulje (AUC) za približno 40 - 60%.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Perindopril

U studijama hronične toksičnosti s oralnom primjenom lijeka (štakori i majmuni) ciljni organ je bubreg, s reverzibilnim oštećenjem.

Mutageni učinci nisu zapaženi ni u *in vitro* ni u *in vivo* studijama.

Studije reproduktivne toksičnosti (štakori, miševi, zečevi i majmuni) nisu pokazale nikakvih znakova embriotoksičnosti ni teratogenosti. Međutim, za inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima, kao za grupu, pokazalo se da dovode do neželjenih učinaka na kasni razvoj fetusa, rezultirajući smrću fetusa i kongenitalnim manama u glodavaca i zečeva: zapaženi su oštećenje bubrega i povećanje stope peri- i postnatalnog mortaliteta.

Karcinogeni učinci nisu zapaženi u dugotrajnim studijama na štakorima i miševima.

Amlodipin

Reproduktivna toksikologija

Ispitivanja reprodukcije na štakorima i miševima pokazala su odgođeni i produljeni porođaj te smanjenu stopu preživljavanja mladunaca kod primjene doza približno 50 puta većih od maksimalno preporučene doze za ljude bazirane u odnosu na mg/kg.

Oštećenje plodnosti

Kod štakora tretiranih amlodipinom (mužjaci kroz 64 dana i ženke kroz 14 dana prije parenja) nije bilo učinka na plodnost uz doze do 10 mg/kg/dan (8 puta* veće doze od maksimalno preporučene doze za

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

ljude od 10 mg na bazi mg/m²). U drugom ispitivanju na štakorima u kojem su mušjaci štakora primali amlodipinbesilat kroz 30 dana uz dozu koja je usporediva s dozom za ljude baziranu na mg/kg, zabilježeno je smanjenje folikul stimulirajućeg hormona u plazmi i testosterona te smanjenje gustoće sperme te broja zrelih spermata i Sertoli stanica

Karcinogenost, mutagenost

Nakon dvogodišnjeg davanja amlodipina u hrani štakorima i miševima u koncentracijama izračunatim tako da se osiguraju dnevne razine od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nije dokazana karcinogenost. Maksimalna doza (za miševe slična, a za štakore doza koja je odgovarala dvostrukoj maksimalnoj preporučenoj kliničkoj dozi od 10 mg na bazi mg/m²) bila je blizu maksimalne tolerantne doze za miševe ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu otkrila s lijekom povezane učinke na razini gena niti na razini hromosoma.

* Bazirano je na težini bolesnika od 50 kg

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenkarbonat
celuloza, mikrokristalična (E460)
škrob, prethodno geliran
natrijev škroboglikolat, vrste A
kalcijum hlorid heksahidrat,
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat (E572)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 30 °C u originalnom pakovanju, zaštićeno od vlage i svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (rezervoara)

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 30 i 90 tableta, u kutiji.

6.6. Uputstva za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

PI_Text053600_1	29.05.2023 - Updated: 29.05.2023	Page 19 of 20
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Krka Farma d.o.o. Sarajevo
Džemala Bijedića 125A, BiH

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amlessa, tableta, 90 x (4 mg + 10 mg): 04-07.3-2-9334/22 od 26.02.2024.
Amlessa, tableta, 30 x (4 mg + 10 mg): 04-07.3-2-9333/22 od 26.02.2024.
Amlessa, tableta, 90 x (4 mg + 5 mg): 04-07.3-2-9332/22 od 26.02.2024.
Amlessa, tableta, 30 x (4 mg + 5 mg): 04-07.3-2-9331/22 od 26.02.2024.
Amlessa, tableta, 90 x (8 mg + 10 mg): 04-07.3-2-9330/22 od 26.02.2024.
Amlessa, tableta, 30 x (8 mg + 10 mg): 04-07.3-2-9329/22 od 26.02.2024.
Amlessa, tableta, 90 x (8 mg + 5 mg): 04-07.3-2-9328/22 od 26.02.2024.
Amlessa, tableta, 30 x (8 mg + 5 mg): 04-07.3-2-9327/22 od 26.02.2024.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

26.02.2024.