

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

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Amlewel 2 mg/0,625 mg/5 mg tableta
 Amlewel 4 mg /1,25 mg/5 mg tableta
 Amlewel 4 mg/1,25 mg/10 mg tableta
 Amlewel 8 mg/2,5 mg/5 mg tableta
 Amlewel 8 mg/2,5 mg/10 mg tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 2 mg perindopril terc-butilamina (odgovara 1,669 mg perindoprila), 0,625 mg indapamida i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

Svaka tableta sadrži 4 mg perindopril terc-butilamina (odgovara 3,338 mg perindoprila), 1,25 mg indapamida i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

Svaka tableta sadrži 4 mg perindopril terc-butilamina (odgovara 3,338 mg perindoprila), 1,25 mg indapamida i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

Svaka tableta sadrži 8 mg perindopril terc-butilamina (odgovara 6,68 mg perindoprila), 2,5 mg indapamida i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

Svaka tableta sadrži 8 mg perindopril terc-butilamina (odgovara 6,68 mg perindoprila), 2,5 mg indapamida i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

Pomoćne supstance navedene su u tački 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Amlewel 2 mg/0,625 mg/5 mg tablete: bijele do skoro bijele, ovalne, bikonveksne tablete sa razdjelnom crtom sa jedne strane, dužine 9 mm.

Amlewel 4 mg /1,25 mg/5 mg tablete: bijele do skoro bijele, okrugle, blago bikonveksne tablete sa zakošenim ivicama, prečnika 7 mm.

Amlewel 4 mg/1,25 mg/10 mg tablete: bijele do skoro bijele, ovalne, bikonveksne tablete sa razdjelnom crtom sa jedne strane, dužine 12 mm.

Amlewel 8 mg/2,5 mg/5 mg tablete: bijele do skoro bijele, okrugle, bikonveksne tablete sa zakošenim ivicama, prečnika 9 mm.

Amlewel 8 mg/2,5 mg/10 mg tablete: bijele do skoro bijele, okrugle, bikonveksne tablete, sa razdjelnom crtom sa jedne strane i zakošenim ivicama, prečnika 9 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Amlewel je indikovano kao supstituciona terapija za liječenje esencijalne hipertenzije kod pacijenata kod kojih je postignuta odgovarajuća kontrola istovremenom primjenom perindoprila/indapamida i amlodipina, davanih u istim dozama, kao kombinacija.

4.2. Doziranje i način primjene

Način primjene

Kombinacija sa fiksnim dozama nije pogodna za početnu terapiju.

Ako je potrebna promjena doze, ona se mora sprovesti individualnom titracijom pojedinačnih sastojaka ove kombinacije.

Maksimalna preporučena doza lijeka Amlewel je 8 mg/2,5 mg/10 mg dnevno.

Pacijenti sa oštećenjem bubrega i starije osobe (vidjeti odeljak 4.4 i 5.2)

Eliminacija perindoprilata je smanjena kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom. Zbog toga, uobičajene ljekarske kontrole treba da uključuju često praćenje kreatinina i kalijuma.

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

Kod pacijenata sa ozbiljno umanjenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina (Clcr) ispod 30 ml/min), liječenje lijekom Amlewel je kontraindicirano.

Amlewel 8 mg/5 mg/2,5 mg tablete

Amlewel 8 mg/10 mg/2,5 mg tablete

Jačine 8 mg/2.5 mg/5 mg i 8 mg/2.5 mg/10 mg su kontraindicirane kod teškog i umjerenog zatajenja bubrega (klirens kreatinina ispod 60 ml/min).

Amlewel se može primjenjivati kod pacijenata sa Clcr \geq 60 ml/min. Kod ovih pacijenata se preporučuje titracija doze sa pojedinačnim komponentama.

Promene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu bile povezane sa stepenom oštećenja bubrega.

Pacijenti sa oštećenjem jetre (vidjeti odjeljak 4.4 i 5.2)

Terapija je kontraindicirana kod teškog oštećenja jetre.

Režim doziranja kod pacijenata sa umerenim oštećenjem jetre još uvek nije utvrđen. Zbog toga lijek Amlewel treba oprezno primjenjivati.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost lijeka Amlewel kod djece i adolescenata još uvek nisu potvrđene.

Nema raspoloživih podataka.

Način primjene

Za oralnu primjenu.

Jedna tableta dnevno u obliku pojedinačne doze, koju je najbolje uzimati ujutru, prije obroka.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na perindopril ili na neki drugi ACE inhibitor, na indapamid ili na neke druge sulfonamide, na amlodipin ili na derivate dihidropiridina, ili na bilo koju pomoćnu supstancu nabrojani u tački 6.1.
- Angioedem povezan sa prethodnom terapijom ACE inhibitorima u anamnezi (vidjeti odjeljak 4.4).
- Nasljedni ili idiopatski angioedem.
- Teška hipotenzija.
- Šok (uključujući kardiogeni šok).
- Opstrukcija protoka iz lijeve komore (npr. stenoza aorte visokog stepena).
- Hemodinamski nestabilna insuficijencija srca nakon akutnog infarkta miokarda.
- Teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina ispod 30 ml/min);

Amlewel 8 mg/5 mg/2,5 mg tablete

Amlewel 8 mg/10 mg/2,5 mg tablete

- 8 mg/5 mg/2.5 mg i 8 mg/10 mg/2.5 mg su kontraindicirane kod teškog i umjerenog zatajenja bubrega (klirens kreatinina ispod 60 ml/min).
- Hepatička encefalopatija.
- Teško oštećenje jetre.
- Hipokalemija.
- Laktacija (vidjeti odjeljak 4.6).
- Istovremena primjena Amlewela s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je kod bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Istovremena primjena terapije sakubitriplom/valsartanom. Amlewell se ne smije uvoditi barem 36 sati nakon zadnje doze sakubitripla/valsartana (također pogledajte odjeljke 4.4 i 4.5)
- Izvantjelesno liječenje koje dovodi do kontakta krvi s negativno nabijenim površinama (vidjeti odjeljak 4.5)
- Signifikantna bilateralna stenoza bubrežnih arterija ili stenoza arterije jednog funkcionalnog bubrega (vidjeti odjeljak 4.4).

Zbog nedostatka dovoljnog terapijskog iskustva, Amlewel tablete se ne trebaju koristiti kod:

- Pacijenta na dijalizi
- Pacijenata sa netretiranim dekompenziranim srčanim zatajenjem.

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Kod pacijenata koji dobijaju ACE inhibitore zabilježene su i neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija. Kod pacijenata sa normalnim radom bubrega, kod kojih nema drugih komplikacija, neutropenija se rijetko javlja. Perindopril treba veoma obazrivo koristiti kod pacijenata sa kolagenim oboljenjem krvnih sudova, kod pacijenata koji su na imunosupresivnoj terapiji, zatim na terapiji alopurinolom ili prokainamidom kao i kod onih kod kojih je prisutna kombinacija ovih komplikujućih faktora, naročito ako od ranije postoji oslabljena funkcija bubrega. Kod nekih od ovih pacijenata razvila se i ozbiljna infekcija, koja u nekoliko slučajeva nije mogla da se suzbije intenzivnom terapijom antibioticima. Ako se ovim pacijentima daje perindopril, preporučljivo je da se kod njih obavlja periodična kontrola broja belih krvnih zrnaca i da se posavjetuju da prijave svaki znak infekcije (npr. grlobolja, vrućica) (vidjeti odjeljke 4.5 i 4.8).

Preosjetljivost/angioedem

Angioedem lica, ekstremiteta, jezika, glotisa i/ili larinksa rijetko je zabeležen kod pacijenata liječenih ACE inhibitorima, uključujući i perindopril (vidjeti odjeljak 4.8). On može da se pojavi bilo kada u toku terapije. U takvim slučajevima treba odmah ukinuti perindopril i uvesti odgovarajući nadzor, kako bi se prije otpuštanja pacijenta obezbijedilo kompletno povlačenje simptoma. U onim slučajevima kada je oticanje ograničeno na lice i usne, ovo stanje se obično povlači bez terapije, iako se pokazalo da su antihistaminici bili korisni u ublažavanju simptoma.

Angioedem u kombinaciji sa edemom larinksa može biti fatalan. Kada su zahvaćeni jezik, glotis ili larinks, koji mogu da izazovu opstrukciju disajnih puteva, treba odmah uvesti odgovarajuću terapiju, koja uključuje potkožnu primjenu epinefrina u rastvoru 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i/ili mjere koje obezbjeđuju prohodnost disajnih puteva.

Kod pacijenata crne rase koji su dobijali ACE inhibitore zabilježena je veća incidenca angioedema u poređenju sa pacijentima drugih rasa.

Kod pacijenata sa angioedemom u anamnezi, koji nije bio povezan sa terapijom ACE inhibitorima, u toku terapije ACE inhibitorima postoji veći rizik od pojave angioedema (vidjeti odjeljak 4.3).

Intestinalni angioedem je rijetko bio zabilježen kod pacijenata liječenih ACE inhibitorima. Kod ovih pacijenata se javlja bol u abdomenu (sa mučninom i povraćanjem ili bez njih), a u nekim slučajevima nije bilo ranijeg facijalnog angioedema i nivo C-1 esteraze je bio normalan. Angioedem je bio dijagnostikovao procedurama koje su uključivale kompjuterizovanu tomografiju (CT skener) abdomena ili ultrazvuk ili pri operaciji, a simptomi su nestajali poslije ukidanja ACE inhibitora. Intestinalni angioedem treba isključiti u diferencijalnoj dijagnozi kod pacijenata na ACE inhibitorima kod kojih se javio bol u abdomenu.

Istovremena primjena ACE inhibitora i sakubitri/valsartana je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se uvoditi barem 36 sati od zadnje doze cilazaprila. Liječenje cilazaprilom se ne smije uvoditi barem 36 sati od zadnje doze sakubitri/valsartana (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.5).

Istovremena primjena ACE inhibitora i NEP inhibitora (npr. racekadotri/la), mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptini (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin vildagliptina) može dovesti do povećanog rizika od angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez oštećenja dišne funkcije) (vidjeti odjeljak 4.5). Potreban je oprez kad započinje uzimanje racekadotri/la, inhibitora mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptini (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin vildagliptina) u bolesnika koji već uzimaju ACE inhibitor.

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije

Zabilježeni su izolovani slučajevi pacijenata kod kojih je došlo do pojave iznenadnih, po život opasnih anafilaktičkih/anafilaktoidnih reakcija dok su primali ACE inhibitore tokom desenzitizacije na otrov himenoptera (pčele, osa). ACE inhibitore treba pažljivo koristiti kod alergičnih pacijenata koji se nalaze na desenzitizaciji i izbjegavati kod onih koji su trenutno na imunoterapiji otrovom. Međutim, moguće je spiječiti pojavu ovih reakcija privremenim prekidanjem terapije ACE inhibitorima najmanje 24 sata ranije kod pacijenata koji zahtevaju istovremenu terapiju ACE inhibitorima i desenzitizaciju.

Anafilaktoidne reakcije tokom LDL afereze

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

Kod pacijenata koji dobijaju ACE inhibitore za vreme afereze lipoproteina niske gustine dekstran-sulfatom rijetko su se javljale anafilaktoidne reakcije opasne po život. Ove reakcije izbjegnute su privremenim obustavljanjem terapije ACE inhibitorima pre svake afereze.

Pacijenti na hemodijalizi

Kod pacijenata na dijalizi membranama sa velikim fluksom (npr. AN 69®), koji su istovremeno liječeni ACE inhibitorom, zabilježene su anafilaktoidne reakcije. Kod takvih pacijenata treba razmotriti mogućnost primjene drugog tipa membrane za dijalizu ili druge klase antihipertenzivnog lijeka.

Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove zbog inhibicije renin-angiotenzinskog sistema. Zato se primjena ovih lijekova ne preporučuje.

Lijekovi koji štede kalij, suplementi kalija ili zamjene soli koje sadrže kalij Kombinacija perindopрила sa lijekovi koji štede kalij, suplementi kalija ili zamjene soli koje sadrže kalijobično se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Jetrena encefalopatija

Indapamid: ako je funkcija jetre je oslabljena, tiazidni diuretici i diuretici srodni tiazidnim mogu uzrokovati, osobito u slučaju neravnoteže elektrolita, jetrenu encefalopatiju, što može napredovati u jetrenu komu. U slučaju ove pojave, primjenu diuretika treba odmah zaustaviti.

Fotosenzitivnost

Zabilježeni su slučajevi fotosenzitivnih reakcija sa tiazidima i njima srodnim tiazidnim diureticima (vidjeti odjeljak 4.8). Ako se javi fotosenzitivne reakcije tokom terapije, preporučuje se njeno prekidanje. Ako se smatra da je ponovna primjena diuretika neophodna, preporučuje se zaštita izloženih površina od sunca ili od vještačkih UVA zraka.

Trudnoća i dojenje

ACE inhibitore ne treba uvoditi tokom trudnoće. Osim ako se ne smatra da je nastavak terapije ACE inhibitorima neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alterantivne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbjednosni profil za upotrebu tokom trudnoće. Kada se dijagnostikuje trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ukoliko je moguće, treba otpočeti alternativnu terapiju (vidjeti odjeljak 4.3 i 4.6).

Oštećenje bubrega

U slučaju teške insuficijencije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min), liječenje je kontraindicirano.

Amlewel 8 mg/5 mg/2,5 mg tablete

Amlewel 8 mg/10 mg/2,5 mg tablete

8 mg/5 mg/2.5 mg i 8 mg/10 mg/2.5 mg su kontraindicirane kod teškog i umjerenog zatajenja bubrega (klirens kreatinina ispod 60 ml/min).

Kod izvjesnog broja pacijenata koji boluju od hipertenzije, kod kojih nije ranije postojalo oštećenje bubrega, a kod kojih analize krvi pokazuju funkcionalnu bubrežnu insuficijenciju, treba prekinuti sa terapijom i početi je ponovo ili sa nižim dozama ili samo sa jednom aktivnom supstancom.

Oštećenje bubrega zabilježeno je kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem srca ili osnovnim oboljenjem bubrega, uključujući i stenozu bubrežne arterije.

Ovaj lijek se obično ne preporučuje u slučaju bilateralne stenozе bubrežnih arterija ili stenozе arterije jedinog bubrega koji je u funkciji.

Tiazidni diuretici i diuretici slični tiazidnim u potpunosti su efikasni jedino ukoliko je funkcija bubrega normalna ili samo blago oštećena (koncentracija kreatinina snižena za približno 25 mg/l, tj. 220 μmol/l za odrasle). Kod starijih pacijenata, koncentraciju kreatinina treba preračunati uzevši u obzir starost, težinu i pol pacijenta, koristeći Kokroftovu formulu:

$clcr = (140 - \text{starost}) \times \text{tjelesna masa} / 0,814 \times \text{nivo kreatinina u plazmi}$

sa: starosti izraženom u godinama,

tjelesnom masom u kg,

nivoom kreatinina u plazmi u mikromol/l.

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

Ova formula može da se primjenjuje za starije muškarce, a za žene bi je trebalo prilagoditi množenjem rezultata sa 0,85.

Hipovolemija, nastala uslijed gubitka vode i natrijuma izazvanog diureticima na početku terapije, prouzrokuje smanjenje glomerularne filtracije. To dovodi do povećanja koncentracije uree i kreatinina. Ova prolazna funkcionalna bubrežna insuficijencija nema neželjene efekte kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom, ali može da pogorša prethodno postojeće oštećenje bubrega. Kod ovih pacijenata uobičajeno medicinsko praćenje podrazumijeva učestalo određivanje koncentracije kalijuma i kreatinina dvije nedelje nakon početka terapije, a zatim svaka dva mjeseca tokom uspostavljanja stabilnog terapijskog odgovora.

Hipotenzija i gubitak vode i elektrolita

Postoji rizik od iznenadne hipotenzije kada je od ranije prisutan gubitak natrijuma (naročito kod pojedinaca čiji je krvni pritisak početno bio nizak, u slučaju stenozе bubrežne arterije, kongestivne insuficijencije srca ili ciroze sa edemom i ascitom). Blokiranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron može stoga da dovede, posebno prilikom prvog davanja i tokom prve dvije nedelje terapije, do iznenadnog pada vrijednosti krvnog pritiska i/ili povećanja koncentracije kreatinina u serumu, što ukazuje da je došlo do funkcionalne bubrežne insuficijencije. Povremeno, mada rijetko, do ove pojave dolazi naglo i u različitim vremenskim intervalima.

Stoga je potrebno sprovesti sistematsko testiranje u potrazi za kliničkim znacima gubitka vode i elektrolita, koji se mogu javiti sa povremenim napadima dijareje i povraćanja. Kod pacijenata kod kojih postoji ovaj problem treba redovno pratiti koncentracije elektrolita u plazmi.

Ukoliko je prisutna izražena hipotenzija, primjenjuje se intravenska infuzija izotoničnog rastvora.

Prolazna hipotenzija ne predstavlja kontraindikaciju za nastavak terapije. Nakon uspostavljanja zadovoljavajuće zapremine krvi i krvnog pritiska, ponovo se može početi terapija uz smanjenu dozu lijeka ili sa samo jednim sastojkom.

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

Renovaskularna hipertenzija

Terapija za renovaskularnu hipertenziju je revaskularizacija. Međutim, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima mogu biti od koristi kod pacijenata koji imaju simptome renovaskularne hipertenzije, čekaju na operaciju ili kod pacijenata kod kojih operacija nije moguća.

Postoji povećan rizik za hipotenziju i bubrežnu insuficijenciju kad se bolesnici s bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije jednog funkcionalnog bubrega liječe ACE inhibitorima (vidjeti odjeljak 4.3). Liječenje diureticima može biti faktor koji tome doprinosi. Gubitak bubrežne funkcije može se pojaviti uz neznatne promjene serumskog kreatinina čak i u bolesnika s unilateralnom stenozom bubrežne arterije.

Ako se Amlewel propisuje pacijentima kod kojih je potvrđena stenoza bubrežnih arterija ili se na nju sumnja, terapiju treba započeti u bolničkim uslovima sa niskim dozama lijeka i istovremeno treba pratiti funkciju bubrega i koncentraciju kalijuma, pošto kod nekih pacijenata može da se razvije funkcionalna bubrežna insuficijencija, koja se povlači nakon prekida terapije.

Amlewel 8 mg/5 mg/2,5 mg tablete

Amlewel 8 mg/10 mg/2,5 mg tablete

Terapija sa 8 mg/2.5 mg/5 mg i 8 mg/2.5 mg/10 mg jačinama nije prikladna kod pacijenata sa stenozom renalne arterije ili sumnjom na istu, zbog toga što je u tom slučaju terapiju potrebno započeti u bolničkim uslovima i sa nižom dozom od 8 mg/5 mg/2.5 mg i 8 mg/10 mg/2.5 mg.

Pacijenti koji boluju od ateroskleroze

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

Rizik od pojave hipotenzije postoji kod svih pacijenata, ali posebno treba voditi računa o pacijentima sa ishemičnom bolešću srca ili insuficijencijom cerebralne cirkulacije, kod kojih terapiju treba započeti sa nižom dozom lijeka.

Srčana insuficijencija

Pacijenti koji boluju od insuficijencije srca moraju se oprezno liječiti.

Ne treba prekidati terapiju beta blokatorima kod pacijenata koji boluju od hipertenzije sa srčanom insuficijencijom - ACE inhibitore treba dodati beta blokatorima.

U dugotrajnim ispitivanjima, placebo-kontrolisanim sa pacijentima sa teškom insuficijencijom srca (III i IV stepen prema NYHA klasifikaciji) zabilježena incidenca pulmonalnog edema bila je veća u grupi liječenoj amlodipinom nego u grupi koja je dobijala placebo (vidjeti odjeljak 5.1). Blokatore kalcijumskih kanala, uključujući amlodipin, treba oprezno koristiti kod pacijenata sa kongestivnom insuficijencijom srca, zato što oni mogu da povećaju rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

Stenoza aorte i mitralnog zaliska / hipertrofična kardiomiopatija

ACE inhibitore treba oprezno koristiti kod pacijenata sa opstrukcijom protoka iz lijeve komore.

Pacijenti sa dijabetesom

Kod pacijenata sa insulin-zavisnim dijabetes melitusom (spontana tendencija ka povećanu koncentracije kalijuma), terapiju treba započeti pod medicinskim nadzorom sa smanjenom početnom dozom.

Nivo šećera treba pažljivo da se prati kod pacijenata koji su ranije liječeni oralnim antidijabetičkim lijekovima ili insulinom, naime, tokom prvih nekoliko mjeseci terapije ACE inhibitorom (vidjeti odjeljak 4.5).

Kašalj

Tokom primjene inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima zabilježeni su slučajevi pojave suhog kašlja. On je karakterističan po svojoj upornosti i po tome što nestaje kada se povuče terapija. Treba uzeti u obzir jatrogenu etiologiju u slučaju javljanja ovog simptoma. Ako se propisivanje inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima i dalje smatra prioritetnim, treba razmotriti nastavak terapije.

Hirurgija/anestezija

Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima mogu da dovedu do hipotenzije kada se primenjuje anestezija, posebno kada se kao anestetik koristi lijek sa hipotenzivnim potencijalom.

Stoga se preporučuje prekid terapije inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima sa dugotrajnim dejstvom, kao što je perindopril, jedan dan prije hirurške intervencije, ako je to moguće.

Oštećenje jetre

ACE inhibitori veoma se rijetko dovode u vezu sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom i koji se razvija do fulminantne hepatičke nekroze, a (ponekad) i do smrti. Mehanizam ovog sindroma nije razjašnjen. Pacijenti koji su dobijali ACE inhibitore i kod kojih se javila žutica ili izraženi porast enzima jetre treba da prekinu uzimanje ACE inhibitora i da se na odgovarajući način medicinski prate (vidjeti odjeljak 4.8).

Kada je smanjena funkcija jetre, tiazidni diuretici i diuretici srodni tiazidnim mogu da izazovu hepatičku encefalopatiju. Ukoliko do ovoga dođe, odmah treba prekinuti sa davanjem diuretika.

Poluživot amlodipina je produžen, a PIK vrednosti povećane kod pacijenata sa umanjenom funkcijom jetre - nisu utvrđene preporuke za doziranje. Amlodipin treba zbog toga uvesti sa najmanjom dozom iz preporučenog opsega i treba biti oprezan i kod uvođenja terapije i prilikom povećavanja doze. Sporo titriranje doze i pažljivo praćenje može biti neophodno kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre.

Ravnoteža vode i elektrolita

Koncentracija natrijuma

Ovu koncentraciju treba provjeriti pre početka terapije, a zatim u redovnim intervalima. Svako liječenje diureticima može uzrokovati hiponatremiju, ponekad s vrlo ozbiljnim posljedicama. U početku smanjenje koncentracije natrijuma može da prođe asimptomatski i stoga je redovna provjera posebno važna. Ovo mjerenje treba češće raditi kod starijih pacijenata i kod pacijenata koji boluju od ciroze (videti odjeljak 4.8 i 4.9).

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

Hiponatremija s hipovolemijom može biti odgovorna za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istovremeni gubitak iona klora može voditi do sekundarne kompenzacijske metaboličke alkaloze: incidencija i stupanj ovog učinka su blagi.

Hiperkalemija

U nekih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući perindopril, primijećeno je povećanje serumskog kalija, ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, učinak obično nije signifikantan.

Faktori rizika za razvoj hiperkalemije uključuju insuficijenciju bubrega, pogoršanje funkcije bubrega, starost (> 70 godina), dijabetes melitus, pojavu pratećih događaja, naročito dehidriranje, akutnu srčanu dekompenzaciju, metaboličku acidozu i istovremenu primjenu diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), suplemenata kalijuma ili zamjena za kuhinjsku so koje sadrže kalijum; ili kod onih pacijenata koji uzimaju druge lijekove koji su bili povezani sa porastom kalijuma u serumu (npr. Heparin, trimetoprim ili co-trimoksazol također poznati kao trimetoprim/sulfametoksazol i osobito antagonisti aldosterona ili blokatori angiotenzinskih receptora, acetilsalicilna kiselina ≥ 3 g/dan, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAID, imunosupresivni lijekovi kao što su ciklosporin ili takrolimus).

Primjena suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum ili zamjena za kuhinjsku so koja sadrži kalijum, posebno kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega, može da dovede do značajnog porasta koncentracije kalijuma u serumu. Hiperkalemija može da izazove teške, ponekad fatalne aritmije. Ako se istovremena primjena bilo kog od spomenutih lijekova smatra neophodnom, treba je oprezno primjenjivati i često pratiti kalijum u serumu. Diuretici koji štede kalij i blokatori angiotenzinskih receptora trebaju se primjenjivati s oprezom u bolesnika koji primaju ACE inhibitore, a isto tako je nužno pratiti razinu kalija u serumu i funkciju bubrega.

(vidjeti odjeljak 4.5).

Hipokalemija

Gubitak kalijuma sa hipokalemijom predstavlja veliki rizik prilikom upotrebe tiazidnih diuretika i diuretika sličnih tiazidnim. Hipokalemija može uzrokovati poremećaje mišića. Zabilježeni su slučajevi rabdomiolize, uglavnom u kontekstu teške hipokalemije. Rizik od pojave nižih vrijednosti kalijuma (< 3,4 mmol/l) treba spriječiti u visoko rizičnim grupama kao što su stariji i/ili pothranjeni pacijenti, bez obzira na to da li primaju ili ne primaju više lijekova istovremeno, kod pacijenata koji imaju edem i ascit, a boluju od ciroze, kao i kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. U takvim slučajevima hipokalemija povećava toksičnost kardiotoničnih glikozida i rizik od poremećaja ritma.

Pacijenti kod kojih je prisutan produžen QT interval takođe podliježu riziku, bez obzira na to da li je uzrok urođen ili jatrogen. Hipokalemija, kao i sa bradikardijom, deluje kao faktor koji pospešuje nastanak ozbiljnih poremećaja ritma, posebno pojavu *torsades de pointes*, što može da ima fatalan ishod.

U svim slučajevima neophodna je učestala provjera koncentracije kalijuma. Prvo mjerenje koncentracije kalijuma u plazmi treba obaviti tokom prve sedmice nakon otpočinjanja terapije.

Ukoliko su zabilježene niske vrijednosti kalijuma, potrebno ih je korigovati. Hipokalemija koja je povezana s niskom koncentracijom magnezija u serumu može biti otporna na liječenje osim ako se serumski magnezij ne korigira.

Magnezij u plazmi

Pokazalo se da tiazidi i srodni diuretici uključujući indapamid povećavaju izlučivanje magnezija mokraćom, što može dovesti do hipomagnezijemije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Koncentracija kalcijuma

Tiazidni diuretici i diuretici slični tiazidnim mogu da dovedu do smanjenja izlučivanja kalcijuma urinom i time do blagog i prolaznog povećanja koncentracije kalcijuma u plazmi. Značajno povećanje koncentracije kalcijuma može da bude u vezi sa nedijagnostikovanim hiperparatireoidizmom. Terapiju tada treba prekinuti prije ispitivanja paratireoidne funkcije.

Mokraćna kiselina

Sklonost ka napadima gihta je povećana kod hiperurikemičnih pacijenata.

Litijum

Obično se ne preporučuje istovremena primena litijuma (vidjeti odjeljak 4.5).

Sportisti

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

Sportisti bi trebalo da znaju da ovaj lijek sadrži aktivnu supstancu (indapamid) koja može da uzrokuje pozitivnu reakciju na doping testu

Horoidalna efuzija, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Sulfonamidi ili lijekovi derivati sulfonamida mogu prouzročiti idiosinkratičnu reakciju koja rezultira horoidalnim izljevom sa oštećenjem vidnog polja, prolaznom miopijom i akutnim glaukomom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutni početak smanjene vidne oštine ili očne boli i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do sedmica od početka uzimanja lijeka. Neliječeni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje jest što je moguće brži prekid uzimanja lijeka. Ako očni pritisak ostane izvan kontrole potrebno je razmotriti hitno medikamentozno ili hirurško liječenje. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati alergiju na sulfonamide ili penicilin u anamnezi.

Etničke razlike

Kao i drugi inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, djeluje da je perindopril manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod pacijenata crne populacije nego kod drugih populacija, vjerovatno zato što kod crne hipertenzivne populacije preovladava stanje niskog nivoa renina.

Stariji

Prije započinjanja terapije treba procijeniti funkciju bubrega i odrediti koncentraciju kalijuma. Početnu dozu lijeka treba zatim prilagođavati prema tome na koji način se mijenjaju vrijednosti krvnog pritiska, posebno u slučajevima kada dolazi do gubitka vode i elektrolita, kako bi se spriječila iznenadna hipotenzija, a dozu bi trebalo pažljivo povećavati (vidjeti odjeljak 5.2)

Pedijatrijska populacija

Efikasnost lijeka Amlewel i tolerancija kod djece i adolescenata još uvek nisu utvrđene.

Natrij:

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmola natrija (23 mg) po tableti, tako da je ustvari 'bez natrija'.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Podaci kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalosti štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti odjeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze perindoprila. Liječenje perindoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.). Istovremena primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i gliptina (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4)

Lijekovi koji uzrokuju hiperkalemiju

Iako serumski kalij obično ostaje unutar normalnih granica, hiperkalijemija se može pojaviti kod nekih bolesnika liječenih Amlewelom. Neki lijekovi ili terapijske skupine mogu povećati učestalost pojavljivanja hiperkalemije: aliskiren, soli kalija, diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, NSAID, heparini, imunosupresivi kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), jer je poznato da trimetoprim djeluje kao diuretik koji štedi kalij poput amilorida. Kombinacija ovih lijekova povećava rizik hiperkalemije.

Stoga se ne preporučuje kombinacija Amlewela s gore navedenim lijekovima. Ako je istovremena primjena indicirana, treba ih primjenjivati s oprezom i uz često praćenje serumskog kalija.

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

Kontraindicirana istovremena primjena (vidjeti dio 4.3)

Aliskiren

U bolesnika s dijabetesom ili oštećenom funkcijom bubrega povećava se rizik od hiperkalemije, pogoršanja funkcije bubrega i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Izvantjelesna liječenja

Izvantjelesna liječenja dovode do kontakta krvi s negativno nabijenim površinama kao što su dijaliza ili hemofiltracija s nekim visokoprotocnim membranama (npr. poliakrilonitrilnim membranama) i afereza lipoproteina niske gustoće dekstran sulfatom zbog povećanog rizika ozbiljnih anafilaktoidnih reakcija (vidjeti odjeljak 4.3). Ako je takvo liječenje neophodno, potrebno je razmotriti primjenu druge vrste dijalizne membrane ili antihipertenzivni lijek druge skupine.

Istovremena primjena se ne preporučuje

Aliskiren

U bolesnika koji nisu dijabetičari ili bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega, povećava se rizik od hiperkalemije, pogoršanja funkcije bubrega te kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (vidjeti odjeljak 4.4).

Istovremeno liječenje ACE inhibitorom i blokatorom angiotenzinskog receptora

U literaturi je objavljeno da je u bolesnika s utvrđenom aterosklerotskom bolešću, zatajenjem srca ili dijabetesom s oštećenjem krajnjeg organa, istovremena terapija ACE inhibitorom i blokatorom angiotenzinskog receptora povezana s većom učestalošću hipotenzije, sinkope, hiperkalemije i pogoršanja bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samostalnog lijeka koji djeluje na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem. Dvostruka blokada (npr. kombiniranjem ACE inhibitora i antagonista angiotenzin II receptora) treba biti ograničena na pojedinačno određene slučajeve uz pomno praćenje bubrežne funkcije, razina kalija i krvnog pritiska (vidjeti odjeljak 4.4).

Estramustin

Postoji rizik od pojačavanja neželjenih dejstva kao što je angioneurotski edem (angioedem).

Litijum

Reverzibilni porast koncentracije litijuma u serumu i porast njegove toksičnosti zabilježeni su tokom istovremene terapije litijumom i ACE inhibitorima. Ne preporučuje se upotreba perindoprila u kombinaciji sa indapamidom sa litijumom, ali ako se ovakva kombinacija pokaže kao neophodna, koncentracije litijuma u serumu pacijenta treba pažljivo pratiti (vidjeti odjeljak 4.4).

Diuretici koji štede kalijum (npr. triamteren, amilorid ...), soli kalijuma

Hiperkalijemija (potencijalno smrtonosna), osobito u kombinaciji s oštećenjem bubrega (aditivni hiperkalemijski učinci). Kombinacija perindoprila s gore navedenim lijekovima se ne preporučuje (vidjeti odjeljak 4.4). Ako je iapik indikovana istovremena upotreba, ove lijekove treba koristiti s oprezom i uz često praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Za primjenu spironolaktona kod zatajenja srca, vidjeti dio "Istovremena primjena koja zahtijeva posebnu njegu".

Istovremene primjene koje zahtijevaju poseban oprez

Baklofen

Pojačavanje antihipertenzivnog dejstva. Po potrebi treba pratiti krvni pritisak i bubrežnu funkciju i, ukoliko je neophodno, prilagoditi dozu antihipertenziva.

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL) (uključujući acetilsalicilnu kiselinu $\geq 3g/dan$)

Kada se ACE inhibitori primjenjuju istovremeno sa nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (tj. acetilsalicilna kiselina u antiinflamatornom režimu doziranja, COX-2 inhibitori i neselektivni lijekovi NSAIL grupe), može se javiti slabljenje antihipertenzivnog dejstva. Istovremena upotreba ACE inhibitora i lijekova NSAIL grupe može da dovede do povećanog rizika od pogoršanja renalne funkcije, uključujući i moguću akutnu bubrežnu insuficijenciju, kao i povećanja kalijuma u serumu, naročito kod pacijenta

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

kod kojih je od ranije renalna funkcija bila slabija. Ovu kombinaciju treba pažljivo primjenjivati, naročito kod starijih osoba. Pacijente treba na odgovarajući način hidrirati, a treba razmotriti i praćenje bubrežne funkcije nakon uvođenja istovremene terapije i povremeno nakon toga.

Antidijabetički lijekovi (insulin, oralni hipoglikemijski agenti)

Epidemiološka ispitivanja pokazuju da istovremena primjena ACE inhibitora i antidijabetičkih lijekova (inzulini, oralni hipoglikemici) mogu uzrokovati povećan učinak na snižavanje glukoze u krvi uz rizik hipoglikemije. Čini se da je ova pojava vjerojatnija tokom prvih sedmica kombiniranog liječenja i u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Diuretici koji ne štete kalij

U 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 perindoprila koje se započinje niskim dozama. U arterijskoj hipertenziji, kada postoji mogućnost da je prethodno liječenje diuretikom uzrokovalo nedostatak volumena i/ili nedostatak soli, liječenje diuretikom mora se obustaviti prije započinjanja liječenja ACE inhibitorom, nakon čega se u terapiju može ponovno uvesti diuretik koji ne šteti kalij, ili se liječenje ACE inhibitorom započinje nižom dozom lijeka koja se postupno povisuje. U liječenju zatajenja srca pomoću diuretika, liječenje ACE inhibitorom treba započeti u vrlo niskoj dozi, po mogućnosti nakon smanjenja doze diuretika koji ne šteti kalij. U svih bolesnika, tokom prvih nekoliko sedmica liječenja ACE inhibitorom mora se pratiti funkcija bubrega (razina kreatinina).

Diuretici koji štete kalij (eplerenon, spironolakton)

S eplerenonom ili spironolaktonom pri dozama između 12,5 mg i 50 mg dnevno i s niskim dozama ACE inhibitora: U liječenju srčanog zatajenja II. do IV. stupnja (NYHA) s ejekcijskom frakcijom <40% u bolesnika ranije liječenih ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, povišen je rizik nastanka hiperkalijemije, potencijalno smrtonosne, osobito pri nepridržavanju preporuka vezanih uz propisivanje ove kombinacije lijekova. Prije početka liječenja kombinacijom treba provjeriti postoje li hiperkalijemija i oštećenje funkcije bubrega. Preporučuje se pomno praćenje kalemije i kreatininemije i to u prvom mjesecu liječenja jednom sedmično, a nakon toga jednom mjesečno.

Lijekovi koji izazivaju torsades de pointes

Zbog rizika od hipokalemije, indapamid treba oprezno primjenjivati sa lijekovima koji su izazivali *torsades de pointes* kao što su ali ne ograničavajući se na: antiaritmici klase Ia (e.g. nprkinidin, hidrokinidin, disopiramidi), antiaritmici klase III (e.g. amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretilijum, sotalol), neki antipsihotici: fenotiazini (npr. hlorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamidi (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (n. droperidol, haloperidol), drugi neuroleptici (pimozid), drugi lijekovi kao što su bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin IV, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, vinkamin IV, metadon, astemizol, terfenadin. Prevencija niskih vrijednosti kalijuma i korekcija ukoliko je neophodno: praćenje QT intervala.

Lijekovi za snižavanje kalijuma (amfotericin B (IV put), sistemski glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sistemski put), tetrakosaktidi, stimulatívni laksativi)

Povećan rizik od niske koncentracije kalijuma (aditivno dejstvo). Praćenje koncentracije kalijuma i, po potrebi, njeno korigovanje; poseban oprez je neophodan u slučaju terapije kardiotoničnim glikozidima. Treba koristiti nestimulativne laksative.

Pripravici digitalisa

Hipokalijemija i/ili hipomagnezijemija predisponiraju toksičnim učincima digitalisa. Preporuča se praćenje kalija, magnezija u plazmi i, ako je potrebno, prilagođavanje liječenja.

Alopurinol

Istovremeno liječenje indapamidom može povećati učestalost reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Istovremena primjena koja zahtijeva posebnu njegu:

Diuretici koji štete kalij (amilorid, spironolakton, triamteren)

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

Iako su racionalne kombinacije korisne u nekih bolesnika, hipokalemija ili hiperkalemija (osobito u bolesnika sa zatajenjem bubrega ili dijabetesom) se ipak može pojaviti. Kalij u plazmi i EKG treba pratiti i, ako je potrebno, revidirati liječenje.

Metformin

Laktična acidoza izazvana primjenom metformina, uslijed funkcionalne bubrežne insuficijencije u vezi sa diureticima i posebno sa diureticima Henleove petlje. Nemojte primjenjivati metformin ako koncentracija kreatinina prelazi vrijednost od 15 mg/l (135 µmol/l) kod muškaraca i 12 mg/l (110 µmol/l) kod žena.

Kontrastna sredstva na bazi joda

U slučajevima dehidracije zbog primjene diuretika, postoji povećan rizik od akutne bubrežne insuficijencije, posebno kada se koriste visoke doze kontrastnih sredstava na bazi joda. Potrebna je rehidracija prije primjene jodnih kontrasta.

Kalcijum (soli)

Postoji rizik od povećane koncentracije kalcijuma zbog smanjene eliminacije kalcijuma urinom.

Ciklosporin

Postoji rizik od povećanja koncentracije kreatinina bez promjene u koncentraciji ciklosporina u cirkulaciji, čak i kada nema gubitka soli i vode.

Nisu provedena ispitivanja interakcije lijekova s ciklosporinom i amlodipinom kod zdravih dobrovoljaca ili druge populacije, s izuzetkom bolesnika s bubrežnom transplantacijom, gdje su primijećena promjenjiva najmanja koncentracija (prosječno 0% - 40%) ciklosporina. Treba razmotriti praćenje razine ciklosporina u bolesnika s bubrežnom transplantacijom na amlodipinu i po potrebi treba smanjiti dozu ciklosporina.

CYP3A4 inhibitori

Istovremena upotreba amlodipina sa snažnim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, makrolidi kao što su eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može da dovede do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih varijacija može da bude izraženiji kod starijih osoba. Zato može biti potrebno kliničko praćenje i prilagođavanje doze.

Klaritromicin

Klaritromicin je inhibitor CYP3A4. U bolesnika koji primaju klaritromicin s amlodipinom postoji povećan rizik hipotenzije. Preporučuje se brižno praćenje bolesnika kad se amlodipin istovremeno primjenjuje s klaritromicinom.

Inhibitori ciljne molekule rapamicina(mTOR) (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Bolesnici koji istovremeno uzimaju terapiju inhibitorima mTOR-a mogu imati povećan rizik za angioedem (vidjeti odjeljak 4.4).

Inhibitori mTOR-a su supstrati CYP3A. Amlodipin je slab CYP3A inhibitor. Uz istovremenu primjenu inhibitora mTOR-a, amlodipin može povećati izloženost mTOR inhibitorima.

CYP3A4 induktori

Nema dostupnih podataka vezanih za dejstvo induktora CYP3A4 na amlodipin. Istovremena primjena induktora CYP3A4 (npr. rifampicina, kantariona - *hypericum perforatum*) mogu da dovedu do manjih koncentracija amlodipina u plazmi. Amlodipin treba pažljivo koristiti zajedno sa induktorima CYP3A4.

Sok od grejpfruta

Primjena amlodipina sa grejpfrotom ili sokom od grejpfruta se ne preporučuje, zato što se može povećati bioraspoloživost kod nekih pacijenata, što dovodi do povećanja dejstva na snižavanje krvnog pritiska.

Dantrolen (infuzija)

Kod životinja je zabilježena letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps vezani za hiperkalemiju nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalemije,

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

savjetuje se izbjegavanje istovremene primjene blokatora kalcijumskih kanala kao što je amlodipin kod pacijenata koji su podložni malignoj hipertenziji i u liječenju maligne hipertenzije.

Tacrolimus

Postoji rizik povišenih razina takrolimusa u krvi kad se istovremeno primjenjuje s amlodipinom, ali farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije potpuno razumljiv. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, primjena amlodipina u bolesnika liječenih takrolimusom zahtijeva praćenje razina takrolimusa u krvi i prilagodbu doze takrolimusa kada je potrebno.

Simvastatin

Istovremena primjena višestrukih doza amlodipina od 10 mg sa 80 mg simvastatina dovela je do povećanja od 77% izloženosti simvastatinu u poređenju sa davanjem simvastatina samostalno. Ograničite dozu simvastatina kod pacijenta koji dobijaju amlodipin na 20 mg dnevno. U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije uticao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

Antihipertenzivni lijekovi i vazodilatatori

Istovremena primjena tih lijekova može pojačati hipotenzivne učinke perindoprila. Istovremena primjena s nitroglicerinom i drugim nitratima ili drugim vazodilatatorima može dodatno sniziti krvni pritisak.

Antidepresivi slični imipraminu (triciklični), neuroleptici

Povećano antihipertenzivno dejstvo i rizik od ortostatske hipotenzije (aditivno dejstvo).

Kortikosteroidi, tetrakosaktidi (sistemska primjena)

Smanjuju antihipertenzivno dejstvo (retencija soli i vode zbog kortikosteroida).

Drugi antihipertenzivni lijekovi

Primjena drugih antihipertenziva sa lijekom Amlewel može da dovede do dodatnog djelovanja na snižavanje krvnog pritiska.

Alopurinol, citosatici ili imunosupresivni lijekovi, sistemski kortikosteroidi ili prokainamid

Istovremena primjena sa ACE inhibitorima može povećati rizik za leukopeniju (vidjeti dio 4.4).

Anestetici

ACE inhibitori mogu povećati hipotenzivno dejstvo nekih anestetika.

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu da umanje antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

Zlato

Rijetko su zabilježene nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo na licu, mučninu, povraćanje i hipotenziju) kod pacijenata na terapiji injekcijama zlata (natrijum-aurotiomalat) i istovremenoj terapiji ACE inhibitorima, uključujući i perindopril.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Amlewel se ne preporučuje u prvom trimestru trudnoće. Amlewel je kontraindicirana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće.

U vezi sa perindoprilom

Ne preporučuje se upotreba ACE inhibitora tokom prvog trimestra trudnoće (vidjeti odjeljak 4.4). Upotreba ACE inhibitora je kontraindicirana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (vidjeti odjeljak 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi vezani za rizik od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće nisu bili odlučujući, međutim ne može se isključiti malo povećanje rizika. Osim ako

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

se ne smatra da je nastavak terapije ACE inhibitorima neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alterantivne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbjednosni profil za upotrebu tokom trudnoće.

Kada se dijagnostikuje trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ukoliko je moguće, treba otpočeti alternativnu terapiju.

Poznato je da su toksična dejstva na fetus (oslabljena renalna funkcija, oligohidramnios, usporena osifikacija lobanje) i na novorođenčad (renalna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) rezultat izloženosti terapiji ACE inhibitorima u drugom i trećem trimestru (vidjeti odjeljak 5.3).

Ako je do izloženosti došlo nakon drugog trimestra trudnoće, renalnu funkciju i okoštavanje lobanje treba provjeriti ultrazvukom. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja hipotenzije (vidjeti odjeljak 4.3 i 4.4).

U vezi sa indapamidom

Podaci o primjeni indapamida u trudnica ili ne postoje ili su ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoće). Dugotrajna izloženost tiazidu tokom trećeg trimestra trudnoće može da smanji volumen plazme kod majke kao i uteroplacentalni protok krvi, što može da izazove fetoplacentalnu ishemiju i zaostajanje u rastu.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na neposredne ili posredne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti odjeljak 5.3). Dodatno, prijavljeni su rijetki slučajevi hipoglikemije i trombocitopenije kod novorođenčadi koja su bila izložena lijeku neposredno pred porođaj.

Kao mjera predostrožnosti, poželjno je izbjegavati primjenu indapamida tijekom trudnoće.

U vezi sa amlodipinom

Bezbjednost amlodipina tokom trudnoće kod ljudi nije utvrđena.

U ispitivanjima na životinjama primjećena je reproduktivna toksičnost pri visokim dozama (vidjeti odjeljak 5.3).

Laktacija

Amlewel se ne preporučuje tokom perioda laktacije. Zbog toga se mora donijeti odluka da li da se prekine dojenje ili da se prekine terapija lijekom Amlewel, imajući u vidu značaj ove terapije za majku.

U vezi sa perindoprilom

Zbog toga što nema dostupnih podataka o upotrebi perindoprila tokom perioda dojenja, perindopril se ne preporučuje, a poželjni su alternativni tretmani s bolje utvrđenim sigurnosnim profilima tokom dojenja, osobito tokom dojenja novorođenčeta ili nedonoščadi.

U vezi sa indapamidom

Indapamid se izlučuje u majčino mlijeko. Moguća je pojava preosetljivosti na derivate sulfonamida, hipokalemija i kernikterus. Ne može se isključiti rizik po novorođenčad/odojčad.

Indapamid je srodan tiazidnim diureticima, koji su povezani sa smanjenjem ili čak prestankom laktacije kada se primenjuju tokom dojenja. Indapamid se ne preporučuje tokom dojenja.

U vezi sa amlodipinom

Amlodipin se izlučuje u majčino mlijeko. Udio majčine doze koju je primilo dojenče određeno je interkvartilnim rasponom od 3 - 7%, uz maksimum od 15%. Nepoznat je učinak amlodipina na dojenčad. Odluku o nastavljanju/prekidu dojenja ili nastavljanju/prekidu liječenja amlodipinom nužno je donijeti uzimajući u obzir dobrobit dojenja za dijete i dobrobit liječenja amlodipinom za majku.

Plodnost

Povezano s perindoprilom i indapamidom

Ispitivanja toksičnosti na reprodukciju nisu pokazala učinak na fertilitet ženki i mužjaka štakora (vidjeti odjeljak 5.3). Ne očekuju se učinci na fertilitet u ljudi.

Povezano s amlodipinom

U nekih bolesnika koji su liječeni blokatorima kalcijevih kanala prijavljene su reverzibilne biohemijske promjene u glavi spermija. Klinički podaci koji se odnose na mogući učinak amlodipina na fertilitet su

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

nedostatni. U jednom ispitivanju na štakorima uočene su nuspojave na plodnost mužjaka (vidjeti odjeljak 5.3).

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nisu rađene studije o uticaju lijeka Amlewel na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama. Prilikom upravljanja vozilima ili rukovanjem mašinama treba uzeti u obzir da se povremeno može javiti vrtoglavica ili malaksalost.

4.8. Neželjena dejstva

a. Sažetak sigurnosnog profila

Primjena perindoprila inhibira sistem renin-angiotenzin-aldosteron i ima tendenciju da smanji gubitak kalija uzrokovan indapamidom.

Najčešće prijavljene uočene nuspojave su:

- s perindoprilom: omaglica, glavobolja, parestezija, disgeuzija, oštećenje vida, vrtoglavica, tinitus, hipotenzija, kašalj, dispneja, bol u abdomenu, zatvor, dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje, pruritus, osip, grč u mišićima i astenija.
- s indapamidom: hipokalemija, reakcije preosjetljivosti, većinom dermatološke, u osoba s predispozicijom za alergijske i astmatske reakcije i makulopapularni osip.
- s amlodipinom: somnolencija, omaglica, glavobolja, palpitacije, crvenilo uz osjećaj topline, bol u abdomenu, mučnina, oticanje gležnja, edem i umor.

Tablični prikaz nuspojava

Neželjena dejstva koja mogu da se jave tokom terapije su razvrstana po učestalosti u slijedeće grupe:

- veoma često ($\geq 1/10$),
- često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- povremeno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- veoma rijetko ($< 1/10.000$),
- nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu raspoloživih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Učestalost neželjenih dejstava na pojedine sisteme organa:

MedDRA Klasifikacija organskih sistema	Nuspojave	Učestalost		
		Perindopril	Indapamid	Amlodipin
<i>Infekcije i infestacije</i>	Rinitis	Vrlo rijetko	-	Manje često
<i>Poremećaji krvi limfnog sistema</i>	Eozinofilija	Manje često *	-	-
	Agranulocitoza (vidjeti odjeljak 4.4)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	-
	Aplastična anemija	-	Vrlo rijetko	-
	Pancitopenija	Vrlo rijetko	-	-
	Leukopenija	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko

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

	Neutropenija (vidjeti odjeljak 4.4)	Vrlo rijetko	-	-
	Hemolitička anemija	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	-
	Trombocitopenija (vidjeti odjeljak 4.4)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Anemija (vidjeti odjeljak 4.4) je primećena tokom primjene inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima u specifičnim uslovima (pacijenti sa transplantiranim bubregom, pacijenti na hemodijalizi)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	
<i>Poremećaji imunološkog sistema</i>	Preosjetljivost (reakcije, većinom dermatološke, u osoba s predispozicijom na alergijske i astmatske reakcije)	-	Često	Vrlo rijetko
<i>Endokrini poremećaji</i>	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	Rijetko	-	-
<i>Poremećaji metabolizma prehrane</i>	Hipoglikemija (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.5)	Manje često*	-	-
	Hiperkalemija, reverzibilna nakon prekida (vidjeti odjeljak 4.4)	Manje često*	-	-
	Hiponatremija (vidjeti odjeljak 4.4)	Manje često*	Manje često	-
	Hiperkalcemija	Rijetko	Rijetko	-
	Hipokalijemija (vidjeti odjeljak 4.4)	Nepoznato	Često	-
	Hipohloremija	-	Rijetko	-
	Hipomagnezijemija	-	Rijetko	-
<i>Psijatrijski poremećaji</i>	Nesanica	-	-	Manje često
	Promijenjeno raspoloženje	Manje često	-	Manje često
	Depresija	Manje često	-	Manje često
	Poremećaj spavanja	Manje često	-	-
	Konfuzija	Vrlo rijetko	-	Rijetko
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Vrtoglavica	Često	-	Često
	Glavobolja	Često	Rijetko	Često

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

	Tremor	-	-	Manje često
	Hipoestezija	-	-	Manje često
	Parestezija	Često	Rijetko	Manje često
	Hipertonija	-	-	Vrlo rijetko
	Periferna neuropatija	-	-	Vrlo rijetko
	Ekstrapiramidni poremećaj	-	-	Nepoznato
	Disgeuzija	Često	-	Manje često
	Somnolencija	Manje često*	-	Često
	Sinkopa	Manje često*	Nepoznato	Manje često
	Moždani udar, potencijalno kao posljedica pretjerane hipotenzije i visokorizičnih bolesnika (vidjeti odjeljak 4.4)	Vrlo rijetko	-	-
	Mogućnost pojave hepatičke encefalopatije u slučaju insuficijencije jetre (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.4)	-	Nepoznato	-
<i>Poremećaji oka</i>	Oštećenje vida	Često	Nepoznato	Često
	Miopija (vidjeti odjeljak 4.4)	-	Nepoznato	-
	Zamućen vid	-	Nepoznato	-
	Akutni glaukom zatvorenog kuta	-	Nepoznato	-
	Horoidalna efuzija	-	Nepoznato	-
<i>Poremećaj uha i labirinta</i>	Vertigo Vrtoglavica	Često	Rijetko	-
	Tinitus	Često	-	Manje često
<i>Srčani poremećaji</i>	Palpitacije	Manje često*	-	Često
	Tahikardija	Manje često*	-	Manje često
	Angina pectoris (vidjeti odjeljak 4.4)	Vrlo rijetko	-	-
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	Manje često

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

	tahikardija, atrijsku fibrilaciju)			
	Infarkt miokarda, moguće kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti odjeljak 4.4)	Vrlo rijetko	-	Vrlo rijetko
	Torsade de pointes (potencijalno smrtonosan) (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.5)	-	Nepoznato	-
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Crvenilo uz osjećaj vrućine	Rijetko	-	Često
	Hipotenzija (i učinci vezani uz hipotenziju) (vidjeti odjeljak 4.4)	Često	Vrlo rijetko	Manje često
	Vaskulitis	Manje često*	-	Vrlo rijetko
	Raynaudov fenomen	Nepoznato	-	-
<i>Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja</i>	Kašalj (vidjeti odjeljak 4.4)	Često	-	Manje često
	Dispneja	Često	-	Često
	Bronhospazam	Manje često	-	-
	Eozinofilna pneumonija	Vrlo često	-	-
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>	Bol u abdomenu	Često	-	Često
	Zatvor	Često	Rijetko	Često
	Proljevanje	Često	-	Često
	Dispepsija	Često	-	Često
	Poremećaj pražnjenja crijeva	-	-	Često
	Mučnina	Često	Rijetko	Često
	Povraćanje	Često	Manje često	Manje često
	Suha usta	Često	Često	Manje često
	Pankreatitis	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Gastritis	-	-	Vrlo rijetko
	<i>Anoreksija</i>	Često	Često	-
	Hiperplazija gingive	-	-	Vrlo rijetko

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

<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Hepatitis (vidjeti odjeljak 4.4)	Vrlo rijetko	Nepoznato	Vrlo rijetko
	Žutica	-	-	Vrlo rijetko
	Poremećena jetrena funkcija	-	Vrlo rijetko	-
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Quinckeov edem	-	-	Vrlo rijetko
	Angioedem (vidjeti odjeljak 4.4)	Manje često	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Pruritus	Često	-	Manje često
	Osip	Često	-	Manje često
	Osip, makulopapulozni	-	Često	-
	Urtikarija (vidjeti odjeljak 4.4)	Manje često	Vrlo rijetko	Manje često
	Egzantem	-	-	Manje često
	Alopecija	-	-	Manje često
	Purpura	-	Manje često	Manje često
	Promjena boje kože	-	-	Manje često
	Hiperhidroza	Manje često	-	Manje često
	Reakcija preosjetljivosti	Manje često*	Nepoznato	Vrlo rijetko
	Pemfigoid	Manje često*	-	-
	Pogoršanje psorijaze	Rijetko*	-	-
	Multiformni eritem	Vrlo rijetko	-	Vrlo rijetko
	Toksična epidermalna nekroliza	-	Vrlo rijetko	Nepoznato
	Eksfolijativni dermatitis	-	-	Vrlo rijetko
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Grčevi u mišićima	Manje često	Nepoznato	Manje često
	Oticanje gležnjeva	-	-	Manje često
	Moguće pogoršanje postojećeg akutnog diseminiranog eritematoznog lupusa	Manje često	Manje često	-
	Artralgija	Manje često*	-	Manje često
	Mijalgija	Manje često*	-	Manje često
	Mišićna slabost	-	Nepoznato	-
	Rabdomioliza	-	Nepoznato	-

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

	Bol u leđima	-	-	Manje često
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</i>	Insuficijencija bubrega	Manje često	-	-
	Akutno zatajenje bubrega	Rijetko	Vrlo rijetko	-
	Poremećaj mokrenja, noćno mokrenje, povećana učestalost mokrenja	-	-	Manje često
	Anurija/oligurija	Rijetko	-	-
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	Eretilna disfunkcija	Manje često	Manje često	Manje često
	Ginekomastija	-	-	Manje često
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Edem	-	-	Vrlo često
	Astenija	Često	-	Često
	Bolovi u prsištu	Manje često*	-	Manje često
	Bol	-	-	Manje često
	Slabost	Manje često*	-	Manje često
	Periferni edem	Manje često*	-	Vrlo često
	Pireksija	Manje često*	-	-
	Umor	-	Rijetko	Često
<i>Pretrage</i>	Porast vrijednosti ureje u krvi	Manje često*	-	-
	Porast vrijednosti kreatinina u krvi	Manje često*	-	-
	Porast vrijednosti bilirubina u krvi	Rijetko	-	-
	Povišene vrijednosti jetrenih enzima	Rijetko	Nepoznato	Vrlo rijetko**
	Smanjena koncentracija natrijuma sa hipovolemijom, koja dovodi do dehidracije i ortostatska hipotenzija	Nepoznato	Nepoznato	
	Smanjenje vrijednosti hemoglobina i hematokrita (vidjeti odjeljak 4.4)	Vrlo rijetko	-	-
	Povišene razine glukoze u krvi	-	Nepoznato	Vrlo rijetko
	Povišene razine mokraćne kiseline u krvi	-	Nepoznato	-

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

	Produljen QT-interval u elektrokardiogramu (vidjeti odjeljke 4.4 i 4.5)	-	Nepoznato	-
	Povišenje tjelesne težine, smanjenje tjelesne težine	-	-	Manje često
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	Pad	manje često*	-	-

* Učestalost dobijena iz kliničkih ispitivanja za neželjene događaje, zabilježena iz spontanijh prijava.

**Uglavnom udruženo sa holestazom

Amlodipin: prijavljeni su izdvojeni slučajevi ekstrapiramidnog sindroma.

Opis odabranih nuspojava

Tokom ispitivanja faze II i III u kojima su uspoređeni indapamid u dozi od 1,5 mg i 2,5 mg, analiza razine kalija u plazmi pokazala je učinak indapamida ovisan o dozi:

- Indapamid u dozi od 1,5 mg: Kalij u plazmi < 3,4 mmol/l zabilježen je u 10% bolesnika, a < 3,2 mmol/l u 4% bolesnika nakon 4 do 6 tjedana liječenja. Nakon 12 tjedana liječenja srednja vrijednost pada razine kalija u plazmi iznosila je 0,23 mmol/l.

- Indapamid u dozi od 2,5 mg: Kalij u plazmi < 3,4 mmol/l zabilježen je u 25% bolesnika, a < 3,2 mmol/l u 10% bolesnika nakon 4 do 6 tjedana liječenja. Nakon 12 tjedana liječenja srednja vrijednost pada razine kalija u plazmi iznosila je 0,41 mmol/l

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 lijeka direktno 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

Perindopril/indapamid kombinacija

Simptomi

Najvjerovatnija neželjena reakcija u slučajevima predoziranja jeste hipotenzija, sa mogućom refleksnom tahikardijom, ponekad praćena mučninom, povraćanjem, grčevima, vrtoglavicom, pospanošću, mentalnom konfuzijom, oligurijom koja može da se pogorša do anurije (usljed hipovolemije). Može doći do poremećaja soli i vode (niske koncentracije natrijuma, niske koncentracije kalijuma).

Terapija

Prva mjera koju treba preduzeti jeste brzo uklanjanje, gastričkom lavažom i/ili davanjem aktivnog uglja, lijekova koji su uneseni u organizam, a zatim ponovno uspostavljanje ravnoteže tečnosti i elektrolita u specijalizovanom centru dok se ne vrate na normalu.

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

Ukoliko dođe do značajne hipotenzije, pacijenta možemo postaviti u ležeći položaj sa spušenom glavom. Ukoliko je neophodno, može se dati intravenska infuzija izotoničnog rastvora ili se može primjeniti neki drugi metod koji dovodi do ekspanzije volumena.

Perindoprolat, aktivni oblik perindopрила, može se dijalizovati. Pošto se amlodipin u velikoj meri vezuje za proteine, malo je vjerovatno da će dijaliza biti od koristi.

Amlodipin

Što se amlodipina tiče, malo se zna o predoziranju kod ljudi.

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 prolongirane sistemske hipotenzije sve do šoka, uključujući i šok sa smrtnim ishodom.

Nekardiogeni plućni edem rijetko je prijavljen kao posljedica predoziranja amlodipinom koji se može manifestirati odgođenim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtijevati respiratornu potporu. Rane mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tekućinom) za održavanje perfuzije i minutnog volumena mogu biti precipitirajući čimbenici.

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 vjerovatno da će dijaliza biti od koristi.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: ACE inhibitori, druge kombinacije

ATC kod:

C09BX01

Amlewel predstavlja kombinaciju soli perindopril terc-butilamina, inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima, indapamida, hlorosulfamoilnog diuretika i amlodipina, antagonista kalcijuma. Njena farmakološka svojstva proističu od onih koja su vezana za pojedinačne sastojke kada se uzimaju odvojeno, a osim toga i od aditivnog sinergijskog djelovanja ova tri proizvoda kada se koriste u kombinaciji.

Mehanizam dejstva i farmakodinamički efekti

Perindopril

Perindopril je inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitor) koji konvertuje angiotenzin I u angiotenzin II, vazokonstriktorsku supstancu. Osim toga ovaj enzim stimuliše lučenje aldosterona u adrenalnom korteksu i stimuliše razgradnju bradikinina, vazodilatorske supstance, u neaktivne heptapeptide.

Ovo dovodi do:

- smanjenja sekrecije aldosterona,
- povećanja aktivnosti renina u plazmi, pošto aldosteron više ne ispoljava negativnu povratnu spregu,
- smanjenja vrijednosti ukupnog perifernog otpora sa posebno izraženim dejstvom na vaskularno korito u mišićima i bubregu, bez prateće retencije soli i vode ili refleksne tahikardije prilikom hronične terapije.

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

Antihipertenzivna aktivnost perindoprila se takođe javlja kod pacijenata sa niskom ili normalnom koncentracijom renina.

Perindopril djeluje kroz svoj aktivni metabolit, perindoprilat. Drugi metaboliti su neaktivni.

Perindopril smanjuje srčani rad:

- preko vazodilatornog efekta na vene, vjerovatno djelujući na metabolizam prostaglandina: smanjenje prethodnog punjenja,
- smanjujući ukupni periferni otpor: smanjenje naknadnog punjenja.

Studije rađene na pacijentima koji su bolovali od srčane insuficijencije pokazale su:

- smanjenje pritiska punjenja lijeve i desne komore,
- smanjenje ukupnog perifernog vaskularnog otpora,
- povećan srčani udarni volumen i poboljšani srčani indeks,
- povećan lokalni protok krvi u mišiću.

Rezultati testa fizičkog opterećenja takođe pokazuju poboljšanje.

Indapamid

Indapamid je sulfonamidni derivat sa indolovim prstenom, farmakološki srodan tiazidnoj grupi diuretika. Indapamid inhibira reapsorpciju natrijuma u kortikalnom dilucionom segmentu. On povećava urinarnu ekskreciju natrijuma i hlorida i, u manjoj mjeri, kalijuma i magnezijuma, stoga povećava ukupnu ekskreciju urina i ima antihipertenzivno dejstvo.

Amlodipin

Amlodipin je antagonist kalcijuma i inhibira prolaz jona kalcijuma u srčane i vaskularne glatke mišiće. Mehanizam antihipertenzivnog dejstva nastaje usljed direktnog opuštanja vaskularnih glatkih mišića. Precizan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije u potpunosti razjašnjen, ali je utvrđeno da u njemu igraju ulogu sljedeća dva dejstva:

1. Amlodipin širi periferne arteriole i na taj način smanjuje ukupan periferni otpor (afterload) protiv koga radi srce. Ovo praznjenje srca smanjuje potrošnju energije miokarda kao i zahtjeve za kiseonikom.
2. Mehanizam djelovanja amlodipina vjerovatno uključuje i širenje glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola. Ovo širenje povećava snabdijevanje kiseonikom srčanog mišića kod pacijenata sa Prinzmetalovom anginom.

Kod pacijenata sa hipertenzijom, doziranje jednom dnevno obezbeđuje klinički značajno smanjenje krvnog pritiska (i u stojećem i u ležećem položaju) tokom čitavog intervala od 24 sata.

Kod pacijenata sa anginom, primjena amlodipina jednom dnevno povećala je ukupno vrijeme vježbanja, vrijeme do napada angine, vrijeme do pada ST segmenta od 1mm. Amlodipin smanjuje i učestalost napada angine kao i upotrebu tableta gliceril-trinitrata.

Amlodipin nije bio povezan sa bilo kakvim metaboličkim neželjenim dejstvima ni promjenama lipida u plazmi i može se koristiti kod pacijenata sa astmom, dijabetesom i gihtom.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Perindopril

Perindopril je aktivan u svim stepenima hipertenzije: blage do umjerene ili teške. Smanjenje sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska se može zabilježiti i u ležećem i u sjedećem položaju.

Antihipertenzivno dejstvo nakon jedne doze je maksimalno između 4 do 6 sati nakon davanja i održava se u naredna 24 sata.

Postoji visok stepen rezidualnog blokiranja enzima angiotenzinske konvertaze u toku 24 sata, približno 80%.

Kod pacijenata kod kojih se javio odgovor, normalne vrijednosti krvnog pritiska postižu se nakon mjesec dana i održavaju se bez tahifilakse.

Prilikom prekidanja terapije nema ponovnog vraćanja simptoma.

Perindopril poseduje vazodilatorske karakteristike i vraća elastičnost glavnih arterijskih stabala, popravljajući histomorfometrijske promjene u arterijama koje pružaju otpor i ublažava hipertrofiju lijeve komore.

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

Ukoliko je neophodno, dodavanje tiazidnog diuretika djeluje aditivno sinergijski. Kombinacija inhibitora enzima angiotenzinske konvertaze sa tiazidnim diuretikom smanjuje rizik od hipokalemije koji je prisutan kada se diuretici koriste samostalno.

Podaci kliničkog ispitivanja dvostruke blokade renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

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.

Indapamid:

Indapamid, kao monoterapija, ima antihipertenzivno dejstvo koje traje 24 sata. Ovo dejstvo se javlja pri dozama u kojima su diuretska svojstva minimalna.

Njegovo antihipertenzivno dejstvo proporcionalno je poboljšanju arterijske komplijanse i smanjenju ukupnog i arteriolarnog perifernog vaskularnog otpora.

Indapamid smanjuje hipertrofiju lijeve komore.

Kada se prekorači doza tiazidnih diuretika i diuretika sličnih tiazidnim, antihipertenzivno dejstvo dostiže svoj plato, dok neželjena dejstava nastavljaju da se uvećavaju. Ukoliko terapija nema efekta, dozu ne treba povećavati.

Osim toga, pokazalo se da prilikom kratkotrajnog, srednjeg i dugotrajnog davanja pacijentima koji boluju od hipertenzije, indapamid:

- nije imao uticaja na metabolizam lipida: trigliceridi, LDL-holesterol i HDL-holesterol,
- nema uticaja na metabolizam ugljenih hidrata, čak ni kod hipertenzivnih pacijenata koji boluju od dijabetesa.

Amlodipin

Ispitivanje antihipertenzivne i terapije za snižavanje lipida u prevenciji srčanog udara (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) sprovedeno je da bi se uporedile terapije novijim lijekovima (amlodipin ili ACE inhibitor kao osnovni lek) sa tiazidnim diureticima, kod blage do umjerene hipertenzije. Nije bilo značajnih razlika u kardiovaskularnim ishodima između terapije zasnovane na amlodipinu i one zasnovane na tiazidnim diureticima.

Perindopril/indapamid

Kod pacijenata koji boluju od hipertenzije, bez obzira na godine, kombinacija perindopril/indapamid pokazuje antihipertenzivno dozno-zavisno dejstvo na dijastolni i sistolni arterijski pritisak u ležećem i stojećem položaju. Njegovo antihipertenzivno dejstvo traje 24 sata. Smanjenje krvnog pritiska se održava kraće od mjesec dana bez tahifilakse, prekid terapije ne izaziva povratni efekat. Tokom kliničkih studija istovremeno davanje perindopрила i indapamida dovodilo je do antihipertenzivnih dejstava sinergijske prirode u odnosu na davanje svakog proizvoda pojedinačno.

U studiji PICXEL, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontrolisanom ispitivanju na osnovu ehokardiografije procenjivano je dejstvo kombinacije perindopрила/indapamida na hipertrofiju lijeve komore u odnosu na monoterapiju enalaprilom.

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

U studiji PICXEL, hipertenzivni pacijenti sa HLK (definirano kao indeks mase lijeve komore (IMLK) > 120 g/m² kod muškaraca i > 100 g/m² kod žena) bili su slučajnim uzorkom raspoređeni da primaju ili perindopril terc-butilamin od 2 mg/indapamid od 0,625 mg ili enalapril od 10 mg jednom dnevno, tokom terapije od godinu dana. Doza je prilagođavana u skladu sa odgovorom krvnog pritiska, do 8 mg perindopril terc-butilamina i 2,5 mg indapamida ili 40 mg enalapрила jednom dnevno. Samo 34% ispitanika ostalo je na terapiji sa 2 mg perindopril terc-butilamina/0,625 mg indapamida (naspram 20% sa 10 mg enalapрила).

Na kraju terapije, IMLK je bio značajno više smanjen u grupi sa perindoprilom/indapamidom (-10,1 g/m²) nego u grupi sa enalaprilom (-1,1 g/m²) u svim randomiziranim populacijama pacijenata. Razlika između grupa u promjeni IMLK bila je -8,3 (95% CI (-11,5-5,0), p < 0,0001).

Bolji efekat na IMLK postignut je sa većim dozama perindopрила/indapamida.

Kada je u pitanju krvni pritisak, procijenjena srednja razlika između grupa u randomiziranoj populaciji bila je -5,8 mmHg (95% CI (-7,9, -3,7), p < 0,0001) za sistolni krvni pritisak i 2,3 mmHg (95% CI (-3,6,-0,9), p = 0,0004) za dijastolni krvni pritisak, tim redoslijedom, u korist grupe sa perindoprilom/indapamidom.

Pedijatrijska populacija

Perindopril/indapamid

Nema podataka o primjeni perindopрила/ indapamida kod djece.

Amlodipin

U ispitivanju koje je uključivalo 268 djece uzrasta 6-17 sa predominantnom sekundarnom hipertenzijom, poređenje doze od 2,5 mg i doze od 5,0 mg amlodipina sa placebom, pokazalo je da su obje doze smanjile sistolni krvni pritisak značajno više nego placebo. Razlika između dvije doze nije bila statistički značajna.

Dugoročna dejstva amlodipina na rast, pubertetski i opšti razvoj nisu ispitana. Dugoročna efikasnost terapije amlodipinom u djetinjstvu, kada je u pitanju smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u odrasloj dobi, takođe nije utvrđena.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Perindopril

Resorpcija

Poslije oralne primjene, perindopril se brzo resorbuje i dostiže maksimalnu koncentraciju u roku od 1 sat. Poluvrijeme eliminacije perindopрила u plazmi je 1 sat.

Unos hrane smanjuje konverziju u perindoprilat, time i bioraspoloživost, stoga perindopril treba primjenjivati oralno u obliku pojedinačne dnevne doze, ujutru prije obroka.

Distribucija

Volumen distribucije iznosi približno 0,2 l/kg za nevezani perindoprilat. Vezivanje perindoprilata za proteine plazme je 20%, uglavnom za angiotenzin konvertujući enzim, ali je to dozno-zavisno.

Biotransformacija

Perindopril je prolijek. 27% primenjene doze perindopрила dospije u krvotok u obliku aktivnog metabolita perindoprilata. Osim aktivnog perindoprilata, perindopril daje pet metabolita, koji su svi neaktivni. Maksimalna koncentracija perindoprilata u plazmi se dostiže u roku od 3 do 4 sata.

Izlučivanje

Perindoprilat se eliminiše urinom i krajnje poluvrijeme eliminacije nevezane frakcije iznosi približno 17 sati, dovodeći do stabilnog stanja u roku od 4 dana.

Linearnost/nelinearnost

Pokazalo se da je odnos doze perindopрила i izloženosti u plazmi linearan.

Stariji

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

Eliminacija perindoprilata je smanjena kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa srčanom ili renalnom insuficijencijom.

Bubrežno oštećenje

Poželjno je prilagođavanje doza kod renalne insuficijencije, u zavisnosti od stepena ozbiljnosti oštećenja (klirens kreatinina).

U slučaju dijalize

Klirens perindoprilata dijalizom je 70 ml/min.

Ciroza

Kinetika perindopрила modifikovana je u bolesnika sa cirozom: jetreni klirens matične molekule smanjuje se za polovinu. Međutim, količina formiranog perindoprilata nije smanjena i zbog toga nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Indapamid

Resorpcija, distribucija

Indapamid se brzo i u potpunosti resorbuje iz digestivnog trakta. Maksimalna koncentracija u plazmi se kod ljudi dostiže poslije približno sat vremena nakon oralne primjene ovog proizvoda. Vezivanje za proteine plazme je 79 %.

Distribucija

Vezivanje za proteine plazme je 79 %.

Biotransformacija / izlučivanje

Poluvrijeme eliminacije je između 14 sati i 24 sata (prosječno 18 sati). Ponovljeno davanje ne dovodi do akumulacije lijeka. Eliminira se uglavnom preko urina (70 % od doze) i fecesa (22 %) u formi neaktivnog metabolita.

Amlodipin

Resorpcija, distribucija

Nakon oralne primjene terapijskih doza amlodipin se dobro resorbuje sa maksimalnom koncentracijom u krvi između 6-12 sati nakon doziranja. Apsolutna bioraspodivnost procijenjena je između 64 i 80%. Volumen distribucije je približno 21 l/kg. Hrana ne utiče na njegovu bioraspodivnost. *In vitro* ispitivanja su pokazala da se približno 97,5% amlodipina u cirkulaciji vezuje za proteine plazme.

Biotransformacija / izlučivanje

Terminalno poluvrijeme eliminacije u plazmi je oko 35-50 sati i usklađeno je sa doziranjem od jednom dnevno.

Amlodipin se ekstenzivno metaboliše u jetri u neaktivne metabolite. Oko 60% primjenjene doze se ekskretuje u urin, od čega 10% u obliku neizmijenjenog amlodipina.

Starije osobe

Vrijeme dostizanja maksimalne koncentracije amlodipina u plazmi bilo je slično kod starijih i mlađih ispitanika. Klirens amlodipina može da bude smanjen i dovodi do povećanja vrijednosti PIK i poluvrijeme eliminacije kod starijih pacijenata. Preporučeni režim doziranja kod starijih osoba je isti, mada povećavanje doze treba oprezno sprovesti.

Oštećenje bubrega

Farmakokinetika indapamida nije izmijenjena kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom.

Oštećenje jetre

Kinetika perindopрила je izmijenjena kod pacijenata sa cirozom jetre; kod njih je hepatski klirens osnovnog molekula smanjen za polovinu. Međutim, količina formiranog perindoprilata nije smanjena i zbog toga nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti odjeljak 4.2 i 4.4).

Kao i kod svih antagonista kalcijuma, poluzivot amlodipina je produžen kod pacijenata sa umanjenom funkcijom jetre.

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

Pedijatrijska populacija

Izvršeno je populaciono farmakokinetičko ispitivanje sa 74 hipertenzivna djeteta uzrasta od 12 meseci do 17 godina (sa 34 pacijenta uzrasta 6 do 12 godina i 28 pacijenata uzrasta 13 do 17 godina) koji su dobijali amlodipin između 1,25 mg i 20 mg, ili jednom ili dva puta dnevno. Kod djece od 6 do 12 godina i adolescenata od 13 do 17 godina obično je oralni klirens (CL/F) bio 22,5 i 27,4 l/h, tim redoslijedom, kod muških pacijenata i 16,4 i 21,3 l/h, tim redoslijedom, kod ženskih pacijenata. Primjećene su velike razlike u izloženosti između pojedinaca. Podaci zabilježeni kod djece mlađe od 6 godina su ograničeni.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Perindopril

U ispitivanju hronične oralne toksičnosti (pacovi i majmuni) ciljni organ su bili bubrezi, sa reverzibilnim oštećenjem.

U *in vitro* ili *in vivo* ispitivanjima nije primjećena mutagenost.

Ispitivanja o reproduktivnoj toksičnosti (sa pacovima, zečevima, miševima i majmunima) nisu pokazala znake embriotoksičnosti ili teratogenosti. Međutim, pokazalo se da inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, kao grupa, izazivaju neželjena dejstva na kasnije faze razvoja fetusa, što dovodi do smrti fetusa i urođenih problema kod glodara i zečeva: primjećene su renalne lezije i povećanje perinatalnog i postnatalnog mortaliteta.

Kancerogenost nije primjećena u dugoročnim ispitivanjima sprovedenim na pacovima i miševima.

Indapamid

Najviša doza primjenjena oralno kod različitih vrsta životinja (40 do 8000 puta veća od terapijske doze) pokazala je pogoršanje diuretičkih svojstava indapamida. Osnovni simptomi trovanja tokom ispitivanja akutne toksičnosti sa indapamidom primjenjenim intravenski ili intraperitonealno bili su povezani sa farmakološkim dejstvom indapamida, tj. bradipneja i periferna vazodilatacija.

Indapamid je bio negativan na testovima vezanim za mutagena i kancerogena svojstva.

Perindopril/indapamide

Kombinacija perindopril/indapamid ima neznatno povećanu toksičnost u odnosu na pojedinačne komponente. Čini se da bubrežne manifestacije nisu potencirane u štakora. Međutim, kombinacija proizvodi gastro-intestinalnu toksičnost u psa i majčinu toksičnost u štakora bez ikakvog teratogenog učinka. Ipak, ti se štetni učinci pokazuju pri razinama doza koje odgovaraju vrlo značajnoj sigurnosnoj granici u usporedbi s korištenim terapijskim dozama. Reproductive toksikološke studije nisu pokazale embriotoksičnost ili teratogenost, a plodnost nije bila narušena.

Amlodipin

Ispitivanja reprodukcije pokaza su da antagonisti kalcijuma izazivaju embriotoksična i/ili teratogena dejstva kod nekoliko vrsta, uglavnom kao distalne skeletne malformacije.

Nije bilo dejstva na fertilitet kod pacova koji su dobijali amlodipin (mužjaci 64 dana, a ženke 14 dana prije parenja) u dozama i do 10 mg/kg/da (8 puta veće* od maksimalne preporučene doze kod ljudi od 10 mg na osnovu mg/m²). U drugoj studiji sa pacovima u kojoj je mužjacima davan amlodipin besilat 30 dana u dozama koje su bile slične dozama kod ljudi na osnovu mg/kg, zabilježena je smanjena koncentracija folikulostimulirajućeg hormona i testosterona, kao i smanjenje gustine sperme i broja zrelih spermata i Sertolijevih ćelija.

Kod pacova i miševa koji su kroz hranu dobijali amlodipin tokom dvije godine, u koncentracijama preračunatim tako da obezbeđuju dnevni nivo doza od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan, nisu se javili dokazi o kancerogenosti. Najveće doze (kod miševa - približno isto, a kod pacova dva puta* veće od preporučene kliničke doze od 10 mg na osnovu mg/m²) bile su približne maksimalnim tolerisanim dozama kod miševa, ali ne i kod pacova.

Ispitivanja mutagenosti nisu otkrila bilo kakva dejstva vezana za lijek ni na nivou gena ni na nivou hromozoma.

*Na osnovu pacijenta sa tjelesnom težinom od 50 kg

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

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

celuloza, mikrokristalna (E460)
preželatinizovan skrob
natrijum-skrob glikolat
kalcijum-hlorid, heksahidrat
natrijum-hidrogen karbonat
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijum-stearat (E572)

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate

6.3. Rok trajanja

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 30 tableta (3 blistera sa po 10 tableta), u kutiji.

6.6. Uputstva za upotrebu 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

Krka Polska Sp.z o.o.
ul. Rownolegla 5, 02-235 Varšava, Poljska

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Str.5, 27472 Cuxhaven, Njemačka

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amlewel 30 x (2 mg + 0,625 mg + 5 mg) tableta: 04-07.3-2-6727/19 od 06.03.2020.
Amlewel 30 x (4 mg + 1,25 mg + 5 mg) tableta: 04-07.3-2-6726/19 od 06.03.2020.
Amlewel 30 x (4 mg + 1,25 mg + 10 mg) tableta: 04-07.3-2-6725/19 od 06.03.2020.
Amlewel 30 x (8 mg + 2,5 mg + 5 mg) tableta: 04-07.3-2-6724/19 od 06.03.2020.
Amlewel 30 x (8 mg + 2,5 mg + 10 mg) tableta: 04-07.3-2-6723/19 od 06.03.2020.