

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Amlessa[®], 4 mg/5 mg, tablete
Amlessa[®], 4 mg/10 mg, tablete
Amlessa[®], 8 mg/5 mg, tablete
Amlessa[®], 8 mg/10 mg, tablete

INN: perindopril/amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Amlessa, 4 mg/5 mg, tablete: Jedna tableta sadrži 4 mg perindopril terc-butilamina (što odgovara 3,34 mg perindopрила) i 5 mg amlodipina u obliku amlodipin-besilata.

Amlessa, 4 mg/10 mg, tablete: Jedna tableta sadrži 4 mg perindopril terc-butilamina (što odgovara 3,34 mg perindopрила) i 10 mg amlodipina u obliku amlodipin-besilata.

Amlessa, 8 mg/5 mg, tablete: Jedna tableta sadrži 8 mg perindopril terc-butilamina (što odgovara 6,68 mg perindopрила) i 5 mg amlodipina u obliku amlodipin-besilata.

Amlessa, 8 mg/10 mg, tablete: Jedna tableta sadrži 8 mg perindopril terc-butilamina (što odgovara 6,68 mg perindopрила) i 10 mg amlodipina u obliku amlodipin-besilata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Amlessa, 4 mg/5 mg, tablete:

Bele do skoro bele, okrugle, blago bikonveksne tablete, fasetiranih ivica sa utisnutom oznakom „U 1“ na jednoj strani tablete.

Amlessa, 4 mg/10 mg, tablete:

Bele do skoro bele, bikonveksne tablete oblika kapsule, sa podeonom linijom na jednoj strani. Tablete imaju utisnutu oznaku „U“ na jednoj strani i oznaku „2“ na drugoj strani podeone linije.

Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

Amlessa, 8 mg/5 mg, tablete:

Bele do skoro bele, okrugle, bikonveksne tablete, fasetiranih ivica sa utisnutom oznakom „U 3“ na jednoj strani tablete.

Amlessa, 8 mg/10 mg, tablete:

Bele do skoro bele, okrugle, bikonveksne tablete, fasetiranih ivica, sa podeonom linijom na jednoj strani. Tablete imaju utisnutu oznaku „U“ sa jedne strane i oznaku „4“ sa druge strane podeone linije. Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Amlessa je indikovano kao supstituciona terapija za lečenje esencijalne hipertenzije i/ili stabilne koronarne arterijske bolesti, kod pacijenata kod kojih je postignuta kontrola oboljenja istovremenom primenom perindopрила i amlodipina, u odgovarajućim dozama (dostupnim u fiksnoj kombinaciji).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta dnevno.

Kombinacija sa fiksnim dozama nije pogodna za početnu terapiju.

Ako se zahteva promena doze, doza leka Amlessa se može izmeniti ili se može razmotriti titracija sa pojedinačnim komponentama ove kombinacije.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega i stariji pacijenti (videti odeljke 4.4 i 5.2)

Eliminacija perindopрила je smanjena kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega. Zbog toga, uobičajeni medicinski monitoring uključuje često određivanje vrednosti kreatinina i kalijuma.

Lek Amlessa se može primeniti kod pacijenata sa vrednošću klirensa kreatinina (Cl_{cr}) ≥ 60 mL/min, a nije pogodan za primenu kod pacijenata sa vrednošću $Cl_{cr} < 60$ mL/min. Kod ovih pacijenata se preporučuje titracija doze sa pojedinačnim komponentama.

Amlodipin primenjen u sličnim dozama kod starijih i mlađih pacijenata ima jednako zadovoljavajuću podnošljivost. Kod starijih pacijenata se preporučuje uobičajeni režim doziranja, ali uz pažljivo povećanje doze.

Promene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu bile u korelaciji sa stepenom oštećenja funkcije bubrega. Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2)

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre nisu ustanovljene preporuke za doziranje, tako da se određivanje doze mora sprovesti sa oprezom, i početi od nižih vrednosti doznog raspona (videti odeljke 4.4 i 5.2). Da bi se odredila optimalna početna doza i doza održavanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, potrebno je titrirati doze sa pojedinačnim komponentama. Farmakokinetika amlodipina nije ispitivana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, primenu amlodipina treba započeti u najmanjoj dozi i polako titrirati.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i podnošljivost perindopрила i amlodipina u kombinaciji nisu utvrđene kod dece i adolescenata i zato lek Amlessa ne treba primenjivati u ovoj populaciji.

Način primene

Lek je namenjen za oralnu primenu.

Uzima se jedna tableta dnevno, kao pojedinačna doza, poželjno ujutru pre doručka.

4.3. Kontraindikacije

Vezane za perindopril:

- preosetljivost na perindopril ili na bilo koji drugi ACE inhibitor,
- angioedem u anamnezi, povezan sa prethodnom terapijom ACE inhibitorima,
- nasledni ili idiopatski angioedem,

- drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6),
- istovremena primena leka Amlesa sa lekovima koji sadrže aliskiren, kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (videti odeljke 4.5 i 5.1),
- istovremena primena sa kombinacijom sakubitril/valsartan. Terapija lekom Amlessa se ne sme započeti pre isteka perioda od 36 sati posle primene poslednje doze kombinacije sakubitril/valsartan (videti takođe odeljke 4.4. i 4.5),
- ekstrakorporalna terapija koja dovodi do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama (videti odeljak 4.5),
- značajna bilateralna stenoza bubrežnih arterija ili stenoza arterije jedinog funkcionalnog bubrega (videti odeljak 4.4).

Vezane za amlodipin:

- teška hipotenzija,
- preosetljivost na amlodipin ili na bilo koji drugi derivat dihidropiridina,
- šok, uključujući kardiogeni šok,
- opstrukcija izlaznog trakta leve komore (npr. aortna stenoza visokog stepena),
- hemodinamski nestabilna srčana insuficijencija nakon akutnog infarkta miokarda.

Vezane za lek Amlessa:

Sve prethodno navedene kontraindikacije koje se odnose na pojedinačne komponente, takođe se odnose i na fiksnu kombinaciju leka Amlessa.

- Preosetljivost na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sva upozorenja povezana sa pojedinačnim komponentama, koja su navedena u tekstu koji sledi, takođe se odnose i na fiksnu kombinaciju leka Amlessa.

Povezano sa perindoprilom

Posebna upozorenja

Preosetljivost/angioedem:

Angioedem lica, ekstremiteta, usana, sluzokože, jezika, glotisa i/ili larinksa retko je zabeležen kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima, uključujući i perindopril (videti odeljak 4.8). Ovi simptomi se mogu javiti bilo kada tokom terapije. U ovim slučajevima, primenu leka Amlessa treba odmah obustaviti i treba sprovesti odgovarajuće praćenje koje treba nastaviti dok ne dođe do potpunog povlačenja simptoma. U slučajevima kada je otok bio ograničen na lice i usne, simptomi se obično povuku bez terapije, iako su se antihistaminici pokazali korisnim za ublažavanje simptoma.

Angioedem povezan sa edemom larinksa može biti sa smrtnim ishodom. Kada su edemom zahvaćeni jezik, glotis ili larinks, što verovatno može izazvati opstrukciju disajnih puteva, odmah treba primeniti hitnu terapiju. To može da uključi primenu adrenalina i/ili održavanje prohodnosti disajnih puteva pacijenta. Pacijent treba da ostane pod pažljivim lekarskim nadzorom sve do potpunog i trajnog povlačenja simptoma.

Kod pacijenata sa angioedemom u anamnezi, a koji nije bio povezan sa terapijom ACE inhibitorima, postoji povećan rizik od pojave angioedema tokom terapije ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3).

Kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima retko je prijavljiv an intestinalni angioedem. Kod ovih pacijenata se javlja bol u abdomenu (sa ili bez mučnine i povraćanja); a u nekim slučajevima nije bilo prethodnog angioedema lica i vrednosti C-1 esterase su bile normalne. Angioedem je bio dijagnostikovao procedurama koje su uključivale kompjuterizovanu tomografiju (CT) abdomena ili ultrazvuk ili prilikom operacije, a simptomi su se povukli posle ukidanja terapije ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu kod pacijenata koji prijavljuju bol u abdomenu, a pritom su na terapiji ACE inhibitorima (videti odeljak 4.8).

Kombinacija perindopрила sa kombinacijom sakubitril/valsartan je kontraindikovana usled povećanog rizika od pojave angioedema (videti odeljak 4.3). Kombinacija sakubitril/valsartan ne sme se započeti pre nego što protekne 36 sati od uzimanja poslednje doze perindopрила. Ako je prekinuta terapija kombinacijom sakubitril/valsartan, terapija perindoprilom ne sme se započeti pre nego što protekne 36 sati od poslednje doze sakubitrila/valsartana (videti odeljke 4.3. i 4.5). Istovremena primena ACE inhibitora sa NEP inhibitorima (npr. racekadotril), mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može povećati rizik od nastanka angioedema (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (videti odeljak 4.5). Treba biti oprezan pri započinjanju terapije sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kod pacijenata koji već koriste ACE inhibitore.

Anafilaktoidne reakcije tokom afereze lipoproteina male gustine (engl. low-density lipoproteins, LDL):

Kod pacijenata koji dobijaju ACE inhibitore tokom afereze lipoproteina male gustine (LDL) pomoću dekstran-sulfata, u retkim slučajevima su nastale po život opasne anafilaktoidne reakcije. Ove reakcije izbegnute su privremenim obustavljanjem terapije ACE inhibitorima pre svake afereze.

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije:

Kod pacijenata koji su primali ACE inhibitore tokom terapijskog postupka desenzibilizacije (npr. otrovom opnokrilaca), javljale su se anafilaktoidne reakcije. Kod ovih pacijenata, ovakve reakcije mogu biti izbegnute kada su privremeno obustavljeni ACE inhibitori, ali su se opet javile nakon ponovnog nehotičnog izlaganja .

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija:

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija prijavljene su kod pacijenata koji su bili na terapiji ACE inhibitorima. Kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega i bez drugih faktora koji mogu dovesti do komplikacija, neutropenija se retko javlja. Perindopril treba primenjivati sa velikim oprezom kod pacijenata sa oboljenjima vezivnog tkiva i krvnih sudova, kod pacijenata na imunosupresivnoj terapiji, terapiji sa alopurinolom ili prokainamidom, ili kod pacijenata sa kombinacijom ovih otežavajućih faktora, posebno ukoliko već postoji oštećenje funkcije bubrega.

Kod nekih od ovih pacijenata razvile su se ozbiljne infekcije, gde u nekoliko slučajeva nije došlo do odgovora na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se perindopril primenjuje kod takvih pacijenata, preporučuje se periodično praćenje broja leukocita i pacijentima se savetuje da prijave svaki znak infekcije (zapaljenje grla, povišenu telesnu temperaturu).

Renovaskularna hipertenzija:

Postoji povećani rizik od razvoja hipotenzije i insuficijencije bubrega kada se pacijent sa bilateralnom stenozom renalne arterije ili stenozom arterije jedinog bubrega koji je u funkciji leči ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3). Terapija diureticima može biti dodatni faktor rizika. Gubitak funkcije bubrega može se manifestovati samo manjim promenama u koncentraciji kreatinina u serumu, čak i kod pacijenata sa unilateralnom stenozom renalne arterije.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS):

Dokazano je da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena, povećava rizik za pojavu hipotenzije, hiperkalemije i smanjenja funkcije bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a pomoću kombinovane primene ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena, zato, ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ukoliko se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, treba je sprovesti samo pod nadzorom lekara specijaliste i uz redovno pažljivo praćenje funkcije bubrega, koncentracije elektrolita i vrednosti krvnog pritiska.

ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II ne treba istovremeno primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Primarni aldosteronizam:

Pacijenti sa primarnim hiperaldosteronizmom obično ne odgovaraju na terapiju antihipertenzivnim lekovima

koji deluju putem inhibicije sistema renin-angiotenzin. Zbog toga se ne preporučuje primena ovog leka.

Trudnoća:

Primenu ACE inhibitora ne treba započinjati tokom trudnoće. Osim ako se smatra da je kontinuirana terapija ACE inhibitorima neophodna, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na druge antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbednosni profil za primenu tokom trudnoće. Kada se utvrdi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ukoliko je moguće, treba započeti sa drugom terapijom (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Mere opreza pri primeni leka

Hipotenzija:

ACE inhibitori mogu izazvati pad krvnog pritiska. Simptomatska hipotenzija je retko primećena kod pacijenata sa hipertenzijom bez komplikacija i postoji veća verovatnoća da se javi kod pacijenata sa deplecijom volumena krvi npr. usled terapije diureticima, režima ishrane sa ograničenim unosom soli, dijalize, dijareje ili povraćanja, ili kod onih koji imaju tešku hipertenziju zavisnu od renina (videti odeljke 4.5 i 4.8). Kod pacijenata sa velikim rizikom od nastanka simptomatske hipotenzije, treba pažljivo pratiti vrednost krvnog pritiska, funkciju bubrega i koncentraciju kalijuma u serumu tokom terapije lekom Amlessa.

Slično se odnosi i na pacijente sa ishemijom srca ili cerebrovaskularnim oboljenjem, jer kod ovih pacijenata preveliki pad krvnog pritiska može da izazove infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj.

Ukoliko dođe do hipotenzije, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj i, ako je neophodno, primeniti intravensku infuziju fiziološkog rastvora. Prolazna hipotenzivna reakcija nije kontraindikacija za naredne doze i one se mogu dati uobičajeno, bez problema, kada se krvni pritisak poveća usled povećanja volumena krvi.

Stenoza aorte i mitralnog zaliska /hipertrofična kardiomiopatija:

Kao i druge ACE inhibitore, perindopril treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa stenozom mitralnog zaliska i opstrukcijom izlaznog trakta leve komore, kao što su stenoza aorte ili hipertrofična kardiomiopatija.

Oštećenje funkcije bubrega:

U slučajevima oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 mL/min), preporučuje se individualna titracija doza sa pojedinačnim komponentama leka (videti odeljak 4.2).

Rutinsko praćenje koncentracije kalijuma i kreatinina je deo standardne medicinske prakse kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.8).

Kod nekih pacijenata sa bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije jedinog bubrega, koji su bili na terapiji ACE inhibitorima, primećeno je povećanje koncentracija uree u krvi i kreatinina u serumu, koje je obično reverzibilno nakon prekida terapije. Ovo se naročito može očekivati kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega. Ako je takođe prisutna i renovaskularna hipertenzija, onda postoji povećan rizik da dođe do teške hipotenzije i insuficijencijom bubrega. Kod nekih pacijenata sa hipertenzijom bez očigledno prethodno postojećeg renalnog vaskularnog oboljenja, javlja se obično malo i prolazno povećanje koncentracije uree u krvi i kreatinina u serumu, posebno kada se perindopril primenjivao istovremeno sa diuretikom. Ovo se češće javlja kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem funkcije bubrega.

Insuficijencija jetre:

Primenu ACE inhibitora je retko bila povezana sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom i napreduje do fulminantne hepatičke nekroze i (ponekad) do smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma je nepoznat. Kod pacijenata kod kojih dođe do nastanka žutice ili do izraženog povećanja vrednosti hepatičkih enzima u toku terapije ACE inhibitorima, treba obustaviti primenu ACE inhibitora, i ti pacijenti treba da ostanu pod odgovarajućim lekarskim nadzorom (videti odeljak 4.8).

Etničke razlike:

ACE inhibitori češće izazivaju angioedeme kod pacijenata crne rase nego kod pacijenata drugih rasa.

Perindopril, kao i drugi ACE inhibitori, može biti manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod pripadnika crne rase nego kod drugih rasa, moguće zbog učestalije pojave smanjene koncentracije renina kod crne populacije sa povišenim krvnim pritiskom..

Kašalj:

Tokom primene ACE inhibitora zabeleženi su slučajevi pojave kašlja. Karakteristično je da ovaj kašalj nije produktivan, uporan je i prestaje posle ukidanja terapije. U diferencijalnoj dijagnozi kašlja treba razmotriti i kašalj izazvan ACE inhibitorima.

Hirurške intervencije/anestezija:

Kod pacijenata koji se podvrgavaju većoj hirurškoj intervenciji ili za vreme anestezije lekovima koji izazivaju hipotenziju, lek Amlessa može, usled kompenzatornog oslobađanja renina, da blokira stvaranje angiotenzina II. Terapiju treba prekinuti jedan dan pre hirurške intervencije. Ako se pojavi hipotenzija za koju se smatra da je posledica ovog mehanizma, ona može da se koriguje povećanjem volumena tečnosti.

Hiperkalemija:

Kod nekih pacijenata koji su bili na terapiji ACE inhibitorima, uključujući perindopril, primećeno je povećanje koncentracije kalijuma u serumu, ACE inhibitori mogu izazvati hiperkalemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona.

Ovaj efekat obično nije značajan kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega. Faktori rizika za razvoj hiperkalemije uključuju insuficijenciju bubrega, pogoršanje funkcije bubrega, životno doba (> 70 godina), dijabetes melitus, pojavu pratećih događaja, naročito dehidracije, akutnu srčanu dekompenzaciju, metaboličku acidozu i istovremenu primenu direktika koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), suplemenata kalijuma ili zamena za kuhinjsku so koje sadrže kalijum, ili kod onih pacijenata koji uzimaju druge lekove koji su povezani sa povećanjem koncentracije kalijuma u serumu (npr. heparin, kotrimoksazol takođe poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) i pogotovu antagonisti aldosterona ili blokatori angiotenzinskih receptora.

Korišćenje suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum ili zamena za kuhinjsku so koje sadrže kalijum, posebno kod pacijenata sa kompromitovanom renalnom funkcijom, vodi značajnom povećanju koncentracije kalijuma u serumu. Hiperkalemija može prouzrokovati ozbiljne, čak aritmije sa smrtnim ishodom. Diuretici koji štede kalijum i blokatori angiotenzinskih receptora treba upotrebljavati sa posebnom pažnjom kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima, pratiti koncentraciju kalijuma u serumu i funkciju bubrega. Ukoliko je istovremena primena perindoprila neophodna, treba ih koristiti uz oprez i uz često praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

Pacijenti sa dijabetes melitusom:

Kod pacijenata sa dijabetesom melitusom, koji se uzimaju oralni antidijabetik ili insulin, u prvom mesecu terapije ACE inhibitorom treba pažljivo pratiti koncentraciju glukoze u krvi (videti odeljak 4.5).

Povezano sa amlodipinom

Mere opreza pri primeni leka

Bezbednost i efikasnost primene amlodipina u hipertenzivnoj krizi nije utvrđena.

Srčana insuficijencija

Pacijente sa srčanom insuficijencijom treba lečiti uz oprez.

U dugotrajnoj, placebo kontrolisanoj studiji kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom (NYHA klase III i IV) prijavljena je veća incidenca edema pluća kod pacijenata koji su dobijali amlodipin nego kod onih koji su dobijali placebo (videti odeljak 5.1). Blokatore kalcijumskih kanala, uključujući amlodipin, treba primenjivati oprezno kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, pošto mogu povećati rizik od pojave budućih kardiovaskularnih događaja, kao i mortalitet.

Oštećenje funkcije jetre Poluvreme eliminacije amlodipina je produženo i vrednosti PIK su veće kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, a preporuke za doziranje nisu ustanovljene. Terapiju amlodipinom

zbog toga treba započeti manjim dozama uz oprez, kako kod uvođenja u terapiju, takođe i kod povećanja doze. Sporo titriranje doze i pažljivi nadzor mogu biti potrebni kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata treba pažljivo povećavati dozu (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Može se primenjivati uobičajena doza amlodipina kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Promene u koncentracijama amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stepenom oštećenja funkcije bubrega. Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom.

Povezano sa lekom Amlessa

Sva upozorenja koja se odnose na pojedinačne komponente, a koja su već navedena, odnose se i na fiksnu kombinaciju leka Amlessa.

Interakcije

Ne preporučuje se istovremena primena leka Amlessa sa litijumom, diureticima koji štede kalijum ili suplementima kalijuma (videti odeljak 4.5).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Povezano sa perindoprilom

Podaci dobijeni iz kliničkih studija su pokazali da dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS), nastala usled kombinovane primene ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena, rezultuje većom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i slabljenje funkcije bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega) u poređenju sa primenom samo jednog leka koji utiče na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Lekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Istovremena upotreba ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindikovana jer povećava rizik od angioedema (videti odeljke 4.3 i 4.4). Terapija sakubitril/valsartanom ne sme se započeti pre nego što protekne 36 sati od uzimanja poslednje doze perindoprila. Terapija perindoprilom ne sme se započeti pre nego što protekne 36 sati od uzimanja poslednje doze sakubitril/valsartana.

Istovremena primena ACE inhibitora i racekadotriila, mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptina (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može dovesti do povećanja rizika za nastanak angioedema (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji indukuju hiperkalemiju:

Iako koncentracija kalijuma u serumu uglavnom ostaje u okviru referentnih vrednosti, kod nekih pacijenata koji su na terapiji lekom Amlessa, može doći do pojave hiperkalemije. Neki lekovi ili grupe lekova mogu povećati pojavu hiperkalemije: aliskiren, soli kalijuma, diuretici koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin-II receptora, NSAID, heparini, imunosupresivni lekovi, kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), trimetoprim deluje kao diuretik koji štedi kalijum, poput amilorida. Kombinacija ovih lekova povećava rizik od hiperkalemije. Zbog toga se ne preporučuje upotreba leka Amlessa sa prethodno navedenim lekovima. Ukoliko je njihova istovremena primena indikovana, treba ih koristiti uz oprez i uz često praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Istovremena primena koja je kontraindikovana (videti odeljak 4.3):

Aliskiren:

Kod pacijenata sa dijabetesom melitusom ili pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega povećan je rizik od pojave hiperkalemije, daljeg oštećenja funkcija bubrega i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Ekstrakorporalna terapija

Ekstrakorporalna terapija koja dovodi do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama, kao što su dijaliza ili hemofiltracija pomoću membrana visoke propustljivosti (npr. poliakrilnitrilne membrane) i afereza proteina male gustine sa dekstran-sulfatom, usled povećanog rizika od ozbiljnih anafilaktičkih reakcije (videti odeljak 4.3). Ako je takva terapija potrebna, treba uzeti u razmatranje upotrebu drugog tipa membrane za dijalizu ili druge vrste antihipertenzivnih lekova.

Istovremena upotrebe koje se ne preporučuje (videti odeljak 4.4):

Aliskiren:

Povećava rizik od pojave hiperkalemije, pogoršanja funkcije bubrega i povećava kardiovaskularni morbiditet i mortalitet i kod ostalih pacijenata, pored onih koji imaju dijabetes i oštećenu funkciju bubrega.

Istovremena upotreba sa ACE inhibitorima i blokatorima receptora za angiotenzin:

U literaturi je prijavljeno da je kod pacijenata kod kojih je ustanovljena aterosklerotska bolest, srčana insuficijencija, ili kod onih koji imaju dijabetes ili oštećenje organa, istovremena upotreba ACE inhibitora i blokatora receptora za angiotenzin, povezana sa povećanom frekvencijom pojave hipotenzije, sinkope, hiperkalemije i pogoršanja funkcije bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega), u poređenju kada se koristi samo lek koji blokira sistem renin-angiotenzin-aldosteron. Dvojna blokada (npr. kombinacija ACE inhibitora sa blokatorom angiotenzin-II receptora) treba da bude ograničena na pojedinačne slučajeve uz pažljivo praćenje funkcije bubrega, koncentracije kalijuma i vrednosti krvnog pritiska.

Estramustin:

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

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

Hiperkalemija (potencijalno sa smrtnim ishodom) posebno u vezi sa oštećenjem funkcije bubrega (aditivno hiperkalemijsko dejstvo). Ne preporučuje se kombinacija perindopрила sa prethodno pomenutim lekovima (videti odeljak 4.4). Ako je istovremena primena ipak neophodna, treba ih koristiti sa oprezom i uz često praćenje koncentracije kalijuma u serumu. Za upotrebu spironolaktona kod insuficijencije srca, videti u nastavku.

Litijum:

Tokom istovremene primene litijuma i ACE inhibitora prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracije litijuma u serumu i toksičnost (teška neurotoksičnost). Primena perindopрила sa litijumom se ne preporučuje. Ukoliko se utvrdi da je kombinacija neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije litijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena koja zahteva poseban oprez:

Antidijabetici (insulin, oralni hipoglikemijski lekovi):

Epidemiološke studije pokazuju da istovremena primena ACE inhibitora i antidijabetika (insulini, oralni hipoglikemijski lekovi), može dovesti do pojačanog dejstva na koncentracije glukoze u krvi sa rizikom od pojave hipoglikemije. Ova pojava je izgleda češća tokom prvih nedelja kombinovane terapije i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Diuretici koji ne štede kalijum:

Kod pacijenata na terapiji diureticima, a posebno onih kod kojih je došlo do deplecije volumena i/ili elektrolita, može doći do prekomernog smanjenja krvnog pritiska nakon započinjanja terapije ACE inhibitorom. Mogućnost pojave hipotenzivnih dejstava može se smanjiti obustavom primene diuretika, povećanjem volumena ili unosa soli pre započinjanja terapije i to u malim dozama koje se postepeno povećavaju.

Kod arterijske hipertenzije, kada postoji mogućnost da je prethodna terapija diureticima dovela do deplecije soli/volumena, pre nego što se započne terapija ACE inhibitorom, trebalo bi prestati sa uzimanjem diuretika.

U tom slučaju, diuretik koji ne šteti kalijum se može naknadno uključiti u terapiju a upotrebu ACE inhibitora treba započeti sa malom dozom koja će se postepeno povećavati.

Kod kongestivne srčane insuficijencije lečene diureticima, upotrebu ACE inhibitora treba započeti veoma niskom dozom, nakon redukovanja doze diuretika koji ne šteti kalijum, ukoliko je to moguće.

U svakom slučaju, funkcija bubrega (vrednost kreatinina) se mora pratiti tokom prvih nedelja terapije ACE inhibitorom.

Diuretici koji štede kalijum (eplerenon, spironolakton)

Kod terapije sa eplerenonom ili spironolaktonom u dozama između 12,5 mg i 50 mg dnevno i sa malim dozama ACE inhibitora:

U terapiji srčane insuficijencije klase II-IV (NYHA klasifikacija), kada je ejekciona frakcija <40%, i prethodnom terapijom ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, postoji rizik od pojave hiperkalijemije, potencijalno sa smrtnim ishodom, naročito u slučaju nepridržavanja propisanih preporuka vezanih za primenu ove kombinacije.

Pre uvođenja ove kombinacije treba proveriti da li postoji hiperkalemija i oštećenje funkcije bubrega.

Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije kalijuma i kreatinina jednom nedeljno, tokom prvog meseca terapije, a kasnije jednom mesečno.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) uključujući acetilsalicilnu kiselinu ≥ 3 g dnevno:

Kada se ACE inhibitori primenjuju istovremeno sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (npr. acetilsalicilnom kiselinom u dozama koje imaju antiinflamatorno dejstvo, COX-2 inhibitorima i neselektivnim NSAIL), može doći do smanjenja antihipertenzivnog dejstva. Istovremena primena ACE inhibitora i NSAIL može povećati rizik od pogoršanja oštećenja funkcije bubrega, uključujući moguću akutnu insuficijenciju bubrega, kao i povećanje koncentracije kalijuma u serumu, naročito kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju treba oprezno primenjivati, posebno kod starijih pacijenata. Pacijente treba na odgovarajući način hidrirati, a treba razmotriti i praćenje funkcije bubrega nakon uvođenja istovremene terapije, i periodično nakon toga.

Istovremena primena koja zahteva poseban oprez:

Simpatomimetici:

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

Zlato:

Nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica, mučninu, povraćanje i hipotenziju), retko su prijavljene kod pacijenata koji su bili na istovremenoj terapiji injekcijama zlata (natrijum-aurotiomalat) i ACE inhibitorima, uključujući i perindopril.

Povezano sa amlodipinom

Istovremena primena koja se ne preporučuje:

Dantrolen (infuzija):

Kod životinja, uočeni su letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani sa hiperkalemijom, posle primene verapamila i intravenske primene dantrolena. Zbog rizika od nastanka hiperkalemije preporučuje se izbegavanje istovremene primene blokatora kalcijumskih kanala kao što je amlodipin, kod pacijenata podložnih pojavi maligne hipertermije i u toku terapije maligne hipertermije.

Istovremena primena koja zahteva poseban oprez:

Induktori CYP3A4: Nakon istovremene primene poznatih induktora enzima CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može varirati. Zbog toga je potrebno pratiti krvni pritisak i razmotriti prilagođavanje

doze i tokom i nakon istovremene terapije, naročito ako ona uključuje snažne CYP3A4 induktore (npr. rifampicin, *hypericum perforatum*).

Inhibitori CYP3A4: Istovremena primena amlodipina sa snažnim ili umereno jakim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, makrolidi kao što su eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može dovesti do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu. Kliničke manifestacije ovih farmakokinetičkih promena mogu biti izraženije kod starijih pacijenata, tako da je potrebno kliničko praćenje i prilagođavanje doze.

Postoji povećan rizik od hipotenzije kod pacijenata koji primaju klaritromicin sa amlodipinom. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata kada se amlodipin primenjuje istovremeno sa klaritromicinom.

Istovremena primena koju treba razmotriti:

Efekat amlodipina na sniženje krvnog pritiska je aditivan sa drugim lekovima sa antihipertenzivnim osobinama.

Takrolimus: Postoji rizik od povećanja koncentracije takrolimusa u krvi kada se primeni istovremeno sa amlodipinom. Da bi se izbegla toksičnost takrolimusa, primena amlodipina kod pacijenata koji su na terapiji takrolimusom zahteva praćenje koncentracije takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa kada je to moguće.

mTOR inhibitori: mTOR inhibitori kao što su sirolimus, temsirolimus, i everolimus su supstrati za CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Kod istovremene primene mTOR inhibitora, amlodipin može da poveća izloženost mTOR inhibitorima.

Ciklosporin: Nisu sprovedene studije interakcije ciklosporina i amlodipina kod zdravih dobrovoljaca kao ni kod drugih populacija, osim kod pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija bubrega, gde je primećeno varijabilno povećanje minimalnih koncentracija ciklosporina (prosečno 0%-40%). Kod pacijenata na amlodipinu kod kojih je izvršena transplantacija bubrega treba razmotriti praćenje koncentracija ciklosporina, a dozu ciklosporina treba smanjiti po potrebi.

Simvastatin: Istovremena primena ponovljenih doza amlodipina od 10 mg i simvastatina od 80 mg dovela je do povećane izloženosti simvastatinu za 77%, u poređenju sa primenom samo simvastatina. Potrebno je ograničiti dozu simvastatina na 20 mg, kod pacijenata koji su na terapiji amlodipinom.

Ostale kombinacije:

U studijama kliničkih interakcija, amlodipin nije imao uticaja na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

Ne preporučuje se primena amlodipina sa grejpfrutom ili sokom od grejpfruta, s obzirom na to da kod nekih pacijenata može doći do povećanja bioraspoloživosti amlodipina, što može da pojača dejstvo na smanjenje krvnog pritiska.

Povezano sa lekom Amlessa

Istovremena primena koja zahteva poseban oprez:

Baklofen: Potencira antihipertenzivno dejstvo. Potrebno je kontrolisati krvni pritisak i funkciju bubrega i, ukoliko je neophodno, prilagođavati dozu antihipertenziva.

Istovremena primena koju treba razmotriti:

- Antihipertenzivni lekovi (kao što su beta blokatori) i vazodilatatori:
Istovremena primena ovih lekova može da pojača hipotenzivno dejstvo perindopрила i amlodipina. Istovremena primena nitroglicerina i drugih nitrata ili drugih vazodilatatora može dodatno da snizi krvni pritisak i zbog toga je treba pažljivo razmotriti.

- Kortikosteroidi, tetrakosaktid: smanjuju antihipertenzivno dejstvo (retencija soli i vode usled dejstva kortikosteroida).
- Alfa blokatori (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, terazosin): pojačavaju antihipertenzivno dejstvo i povećavaju rizik od nastanka ortostatske hipotenzije.
- Amifostin: može potencirati antihipertenzivno dejstvo amlodipina.
- Triciklični antidepresivi/antipsihotici/anestetici: pojačavaju antihipertenzivno dejstvo i povećavaju rizik od nastanka ortostatske hipotenzije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Zasnovano na dejstvima pojedinačnih komponenata ove kombinacije na trudnoću i dojenje:

Primena leka Amlessa se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće.

Primena leka Amlessa je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće.

Primena leka Amlessa se ne preporučuje tokom dojenja. Potrebno je doneti odluku o prekidu dojenja ili prekidu terapije lekom Amlessa, uzimajući pritom u obzir važnost terapije za majku.

Trudnoća:

Povezano sa perindoprilom

Primena ACE inhibitora se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Primena ACE inhibitora je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Na osnovu epidemioloških podataka vezanih za rizik od teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće, nije se mogao doneti konačan zaključak; ali se malo povećanje rizika ne može isključiti. Osim ukoliko se nastavak terapije ACE inhibitorima smatra neophodnim, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba da pređu na drugu antihipertenzivnu terapiju, koja ima utvrđen bezbednosni profil za primenu tokom trudnoće. Kada se utvrdi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i ukoliko je moguće, treba započeti sa drugom terapijom.

Poznato je da izloženost terapiji ACE inhibitorima tokom drugog i trećeg trimestra može da izazove fetotoksičnost kod ljudi (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporena okoštavanje lobanje) i neonatalnu toksičnost (insuficijencija bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3).

Ukoliko je do izloženosti ACE inhibitorima došlo od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučno praćenje funkcije bubrega i lobanje fetusa.

Odojčad, čije su majke uzimale ACE inhibitore tokom trudnoće, treba pažljivo pratiti zbog pojave hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Povezano sa amlodipinom

Bezbednost primene amlodipina u trudnoći kod ljudi nije ustanovljena.

U studijama na životinjama, primećena je reproduktivna toksičnost pri velikim dozama (videti odeljak 5.3).

Primena tokom trudnoće se preporučuje samo kada bezbednija druga terapija nije dostupna i kada sama bolest nosi veći rizik po majku i fetus od primene leka.

Dojenje:

Povezano sa perindoprilom

Obzirom da nema raspoloživih podataka vezano za primenu perindoprila tokom dojenja, primena perindoprila se ne preporučuje tokom dojenja, poželjnije je izabrati drugu terapiju lekovima sa boljim utvrđenim bezbednosnim profilom tokom dojenja, naročito prilikom dojenja novorođenčeta ili prevremeno rođene bebe.

Povezano sa amlodipinom

Amlodipin se izlučuje u humano mleko. Procenat doze koju dobije odojče u odnosu na dozu koju primi majka je bio procenjen sa interkvartilnim rasponom od 3–7%, a maksimalno 15%. Dejstvo amlodipina na odojčad nije poznat. Odluku o tome da li da se nastavi/prekine dojenje ili da se nastavi/prekine terapija amlodipinom, treba doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije amlodipinom za majku.

Plodnost:

Povezano sa perindoprilom

Nema uticaja na reproduktivnu funkciju ili plodnost.

Povezano sa amlodipinom

Reverzibilne biohemijske promene u glavi spermatozoida su prijavljene kod nekih pacijenata koji su bili na terapiji blokatorima kalcijumskih kanala. Klinički podaci koji se odnose na potencijalno dejstvo amlodipina na plodnost su nedovoljni.

U jednoj studiji na pacovima su primećena neželjena dejstva na plodnost kod mužjaka (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije uticaja leka Amlessa na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Amlodipin može imati mali ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ako pacijent oseti vrtoglavicu, glavobolju, umor ili mučninu, njegova sposobnost da reaguje može biti narušena. Preporučuje se oprez, naročito na početku terapije.

4.8. Neželjena dejstva

a. Sažetak bezbednosnog profila a.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije perindoprila i amlodipina nakon odvojene primene su: edem, somnolencija, vrtoglavica, glavobolja (naročito na početku terapije), dizgeuzija, parestezije, poremećaji vida (uključujući diplopiju), tinitus, vertigo, palpitacije, crvenilo, hipotenzija (i dejstva povezana sa hipotenzijom), dispneja, kašalj, bol u abdomenu, mučnina, povraćanje, dispepsija, promene u ritmu pražnjenja creva, dijareja, konstipacija, pruritus, svrab, egzantem, oticanje zglobova, (oticanje članaka), mišićni spazmi, umor, astenija.

b. Lista neželjenih reakcija:

U toku terapije perindoprilom ili amlodipinom koji su primenjeni odvojeno, primećena su sledeća neželjena dejstva, koja su navedena prema klasifikaciji MedDRA, na osnovu sistema organa i prema sledećoj učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA klasa sistema organa	Neželjena dejstva	Učestalost	
		Amlodipin	Perindopril
Infekcije i infestacije	Rinitis	Povremeno	Veoma retko
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Eozinofilija	-	Povremeno*
	Leukopenija/neutropenija (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Veoma retko
	Agranulocitoza ili pancitopenija (videti odeljak 4.4)	-	Veoma retko
	Trombocitopenija (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Veoma retko
	Hemolitička anemija kod pacijenata sa sa urođenim deficitom G-6PDH (videti odeljak 4.4)	-	Veoma retko
Poremećaji imunskog	Hipersenzitivnost	Veoma retko	Povremeno

sistema			
Endokrini poremećaji	Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (engl. <i>Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion</i> , SIADH)	-	Retko
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hipoglikemija (videti odeljke 4.4 i 4.5)	-	Povremeno*
	Hiperkalemija, reverzibilna nakon obustave leka (videti odeljak 4.4)	-	Povremeno*
	Hiponatremija	-	Povremeno*
	Hiperglikemija	Veoma retko	-
Psihijatrijski poremećaji	Insomnija	Povremeno	-
	Promene raspoloženja (uključujući anksioznost)	Povremeno	Povremeno
	Depresija	Povremeno	Povremeno*
	Poremećaji spavanja	-	Povremeno
Poremećaji nervnog sistema	Somnolencija (naročito na početku terapije)	Često	-
	Vrtoglavica (naročito na početku terapije)	Često	Često
	Glavobolja (naročito na početku terapije)	Često	Često
	Dizgeuzija	Povremeno	Često
	Tremor	Povremeno	-
	Hipoesteziya	Povremeno	-
	Parestezije	Povremeno	Često
	Sinkopa	Povremeno	Povremeno
	Konfuzija	Retko	Veoma retko
	Hipertonija	Veoma retko	-
	Periferna neuropatija	Veoma retko	-
	Cebrovaskularni poremećaj kao moguća posledica ekscesivne hipotenzije kod pacijenata sa velikim rizikom(videti odeljak 4.4)	-	Veoma retko
	Ekstrapiramidalni poremećaj (ekstrapiramidalni sindrom)	Nepoznato	-
Poremećaji oka	Poremećaji vida	Često	Često
	Diplopija	Često	-
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Povremeno	Često
	Vertigo	-	Često
Kardiološki poremećaji	Palpitacije	Često	Povremeno*
	Tahikardija	-	Povremeno*
	Angina pectoris (videti odeljak 4.4)	-	Veoma retko
	Infarkt miokarda, kao moguća posledica izrazite hipotenzije kod pacijenata sa velikim rizikom (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Veoma retko
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijsku fibrilaciju)	Povremeno	Veoma retko
Vaskularni poremećaji	Crvenilo	Često	Retko
	Hipotenzija (i dejstva povezana sa hipotenzijom)	Povremeno	Često

	Vaskulitis	Veoma retko	Povremeno*
	<i>Raynaud</i> -ov fenomen	-	Nepoznato
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dispneja	Često	Često
	Kašalj	Povremeno	Često
	Bronhospazam	-	Povremeno
	Eozinofilna pneumonija	-	Veoma retko
Gastrointestinalni poremećaji	Hiperplazija gingive	Veoma retko	-
	Bol u abdomenu	Često	Često
	Mučnina	Često	Često
	Povraćanje	Povremeno	Često
	Dispepsija	Često	Često
	Promene u ritmu pražnjena creva	Često	-
	Suva usta	Povremeno	Povremeno
	Dijareja	Često	Često
	Konstipacija	Često	Često
	Pankreatitis	Veoma retko	Veoma retko
	Gastritis	Veoma retko	-
Hepatobilijarni poremećaji	Hepatitis, žutica	Veoma retko	-
	Citolitički ili holestatski hepatitis (videti odeljak 4.4)	-	Veoma retko
	Povećane vrednosti enzimi jetre (uglavnom udruženo saolestazom)	Veoma retko	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Kvinkeov edem	Veoma retko	-
	Angioedem lica, ekstremiteta, usana, sluzokoža, jezika, glotisa i/ili larinksa (videti odeljak 4.4).	Veoma retko	Povremeno
	Eritema multiforme	Veoma retko	Veoma retko
	Alopecija	Povremeno	-
	Purpura	Povremeno	-
	Diskoloracije kože	Povremeno	-
	Hiperhidroza	Povremeno	Povremeno
	Pruritus	Povremeno	Često
	Osip, egzantem	Povremeno	Često
	Urtikarija (videti odeljak 4.4)	Povremeno	Povremeno
	Reakcije fotosenzitivnosti	Veoma retko	Povremeno*
	Pemfigoid	-	Povremeno*
	Pogoršanje psorijaze	-	Retko
	<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom	Veoma retko	-
	Eksfolijativni dermatitis	Veoma retko	-
	Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznato	-
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Oticanje zglobova (članaka)	Često	-
	Artralgija	Povremeno	Povremeno*
	Mijalgija	Povremeno	Povremeno*
	Mišićni grčevi	Često	Često
	Bol u leđima	Povremeno	-
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Poremećaji mikcije, nokturija, polakiurija	Povremeno	-
	Oštećenje funkcije bubrega	-	Povremeno
	Akutna insuficijencija bubrega	-	Retko
	Anurija/oligurija	-	Retko*
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Poremećaj erektilne funkcije	Povremeno	Povremeno
	Ginekomastija	Povremeno	-
Opšti poremećaji i reakcije na	Edem	Veoma često	-
	Periferni edem	-	Povremeno*

mestu primene	Umor	Često	-
	Bol u grudima	Povremeno	Povremeno*
	Astenija	Često	Često
	Bol	Povremeno	-
	Malaksalost	Povremeno	Povremeno*
	Pireksija	-	Povremeno*
Ispitivanja	Povećanje telesne mase, smanjenje telesne mase	Povremeno	-
	Povećana koncentracija urea u krvi	-	Povremeno*
	Povećana koncentracija kreatinina u krvi	-	Povremeno*
	Povećana koncentracija bilirubina u krvi	-	Rare
	Povećana vrednost enzima jetre	-	Retko
	Smanjena koncentracija hemoglobina i hematokrita	-	Veoma retko
Povrede, trovanja i komplikacije	Pad	-	Povremeno*

Učestalost određena u kliničkim ispitivanjima za neželjene događaje detektovane u spontanijim prijavama

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema podataka o predoziranju lekom Amlessa kod ljudi.

Za amlodipin, iskustva sa nenamernim predoziranjem kod ljudi su ograničena.

Simptomi

Dostupni podaci ukazuju da veliko predoziranje može dovesti do prekomerne periferne vazodilatacije i moguće, refleksne tahikardije. Prijavljena je izražena i verovatno produžena sistemska hipotenzija koja može uključivati i šok sa smrtnim ishodom.

Prijavljeni su retki slučajevi nekardiogenog edema pluća kao posledica predoziranja amlodipinom, koji se može manifestovati odloženim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtevati respiratornu podršku. Rano uvedene mere reanimacije (uključujući preopterećenje tečnošću) za održavanje perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti izazivajući faktori .

Terapija

Klinički značajna hipotenzija usled predoziranja amlodipinom zahteva aktivnu kardiovaskularnu podršku, uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, treba podići donje ekstremitete i posebnu pažnju posvetiti praćenju volumenima cirkulišuće tečnosti i izlučivanog urina.

Prilikom ponovnog uspostavljanja vaskularnog tonusa i krvnog pritiska, primena vazokonstriktora može biti od pomoći, pod uslovom da nema kontraindikacija za njegovu primenu. Intravenski primenjen kalcijum-glukonat može biti koristan prilikom otklanjanja dejstva blokade kalcijumskih kanala.

Gastrična lavaža može biti korisna u nekim slučajevima. Kod zdravih dobrovoljaca je pokazano da upotreba aktivnog uglja do 2 sata nakon primene amlodipina u dozi od 10 mg smanjuje stepen resorpcije amlodipina. S obzirom na to da se amlodipin u velikoj meri vezuje za proteine plazme, malo je verovatno da bi dijaliza bila od koristi.

Dostupni su ograničeni podaci o predoziranju perindoprilom kod ljudi. Simptomi povezani sa predoziranjem ACE inhibitorima mogu obuhvatati hipotenziju, cirkulatorni šok, poremećaj elektrolita, insuficijenciju bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, vrtoglavicu, anksioznost i kašalj.

Preporučena terapija predoziranja je intravenska primena fiziološkog rastvora. Ukoliko se javi hipotenzija, pacijenta treba staviti u ležeći položaj sa glavom postavljenom naniže. Treba razmotriti terapiju infuzijom angiotenzina II i/ili intravenskih kateholamina, ako je dostupna. Perindopril se dijalizom može ukloniti iz sistemske cirkulacije (videti odeljak 4.4). Terapija pejsmejerom je indikovana kod bradikardije rezistentne na terapiju. Treba kontinuirano pratiti vitalne znake, elektrolite u serumu i koncentraciju kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem, inhibitori ACE i blokatori kalcijumskih kanala

ATC šifra: C09BB04

Perindopril

Mehanizam dejstva

Perindopril je inhibitor enzima koji konvertuje angiotenzin I u angiotenzin II (eng. *Angiotensin Converting Enzyme*, ACE). Ovaj konvertujući enzim, ili kinaza, je egzopeptidaza koja omogućava konverziju angiotenzina I u vazokonstriktor angiotenzin II, kao i razgradnju vazodilatatora bradikina u neaktivni heptapeptid. Inhibicija ACE dovodi do smanjenja koncentracije angiotenzina II u plazmi, što vodi ka povećanoj aktivnosti renina u plazmi (putem inhibicije negativne povratne sprege oslobađanja renina) i smanjenju lučenja aldosterona. Pošto ACE inaktivira bradikinin, inhibicija ACE takođe dovodi do povećane aktivnosti cirkulišućih i lokalnih kalikrein-kinin sistema (i na taj način aktivira i sistem prostaglandina). Moguće je da ovaj mehanizam doprinosi dejstvu ACE inhibitora u snižavanju krvnog pritiska, a delom je i odgovoran za neka njihova neželjena dejstva (npr. kašalj).

Perindopril deluje preko svog aktivnog metabolita, perindoprilata. Ostali metaboliti ne pokazuju inhibiciju aktivnosti ACE u *in vitro* uslovima.

Klinička efikasnost i bezbednost

Hipertenzija:

Perindopril je aktivan kod svih stepena hipertenzije: blage, umerene, teške. Smanjenje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska primećeno je i u ležećem i u stojećem položaju.

Perindopril smanjuje periferni vaskularni otpor, što dovodi do snižavanja krvnog pritiska. Posledica toga je povećanje protoka periferne krvi, bez uticaja na rad srca.

Protok krvi kroz bubrege po pravilu se povećava, dok se brzina glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR) obično ne menja.

Antihipertenzivno dejstvo dostiže maksimum između 4 i 6 sati nakon primene pojedinačne doze i održava se najmanje tokom 24 sata: dejstvo tokom vremena iznosi oko 87–100% od maksimalnog dejstva.

Smanjenje krvnog pritiska nastupa brzo. Kod pacijenata koji reaguju na perindopril, normalizacija vrednosti krvnog pritiska se postiže u roku od mesec dana i održava se bez pojave tahifilakse. Prekid terapije ne dovodi po povratnog dejstva na hipertenziju (*rebound* efekat).

Perindopril smanjuje hipertrofiju leve komore.

Perindopril smanjuje periferni vaskularni otpor, što dovodi do snižavanja krvnog pritiska. Posledica toga je povećanje protoka periferne krvi, bez uticaja na rad srca.

Pacijenti sa stabilnim oboljenjem koronarnih arterija :

Studija EUROPA bila je multicentrično, međunarodno, randomizovano, dvostruko slepo, placebo kontrolisano kliničko ispitivanje u trajanju od 4 godine.

Dvanaest hiljada dve stotine osamnaest (12218) pacijenata starijih od 18 godina randomizovano je u grupu koja je dobijala 8 mg perindopril terc-butilamina (ekvivalentno 10 mg perindopril-arginina) (n=6110) ili u grupu koja je dobijala placebo (n=6108).

Populacija uključena u ispitivanje imala je potvrđenu koronarnu arterijsku bolest bez dokaza o kliničkim znacima srčane insuficijencije. Ukupno 90% pacijenata je ranije imalo infarkt miokarda i/ili koronarnu revaskularizaciju. Većina pacijenata je dobijala studijski lek pored konvencionalne terapije koja je obuhvatala inhibitore agregacije trombocita, lekove za snižavanje vrednosti lipida u krvi i beta blokatore. Glavni kriterijum efikasnosti bio je zbir kardiovaskularnog mortaliteta, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i/ili zastoja rada srca sa uspešnom reanimacijom (resuscitacijom).

Terapija sa 8 mg perindopril terc-butilamina (ekvivalentno 10 mg perindopril-arginina) jednom dnevno, dovela je do značajnog apsolutnog smanjenja primarnog parametra praćenja ishoda od 1,9% (relativno smanjenje rizika od 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

Kod pacijenata sa infarktom miokarda i/ili revaskularizacijom u anamnezi, uočeno je apsolutno smanjenje od 2,2% koje odgovara relativnom smanjenju rizika (RRR) od 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] - $p < 0,001$), za primarni parametar praćenja rizika, u odnosu na placebo grupu.

Podaci iz kliničkih ispitivanja o dvostrukoj blokadi renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS):

Dva velika, randomizovana, kontrolisana ispitivanja ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) su ispitivala primenu kombinacije ACE inhibitora i blokatora receptora angiotenzina II.

ONTARGET je studija sprovedena kod pacijenata sa kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim oboljenjem u anamnezi, ili sa dijabetes melitusom tipa 2 udruženim sa potvrđenim oštećenjem ciljnog organa.

VA NEPHRON-D je bila studija sprovedena kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ove studije nisu pokazale značajno povoljno dejstvo na renalne i/ili kardiovaskularne ishode i mortalitet, dok je primećen povećan rizik od pojave hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom.

Uzimajući u obzir njihove slične farmakodinamske osobine, ovi rezultati su takođe relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

Dakle, ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*)

je studija koja je bila dizajnirana tako da ispita korist dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnim oboljenjem bubrega, kardiovaskularnim oboljenjem, ili sa oba. Studija je prekinuta ranije zbog povećanog rizika od neželjenih komplikacija.

Smrtni ishodi kardiovaskularnog porekla i moždani udar su bročano bili češći u grupi koja je dobijala aliskiren nego u grupi koja je dobijala placebo, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i renalna disfunkcija) su češće prijavljivane u grupi koja je dobijala aliskiren nego u grupi koja je dobijala placebo.

Amlodipin

Mehanizam dejstva

Amlodipin je inhibitor influksa jona kalcijuma (blokator sporih kanala ili antagonista jona kalcijuma), iz grupe dihidropiridina. Amlodipin inhibira transmembranski influks jona kalcijuma u ćelije glatkih mišića miokarda i krvnih sudova.

Mehanizam antihipertenzivnog dejstva amlodipina je posledica direktnog relaksantnog dejstva na glatku muskulaturu zida krvnog suda.

Tačan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije u potpunosti razjašnjen, ali amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje putem sledeća dva mehanizma:

- Amlodipin dovodi do dilatacije perifernih arteriola i na taj način smanjuje ukupni periferni otpor (naknadno opterećenje, engl. *afterload*) nasuprot koga srce radi. Pošto srčana frekvencija ostaje stabilna, ovim rasterećenjem srca smanjuje se potrošnja energije miokarda i njegova potreba za kiseonikom.
- Mehanizam dejstva amlodipina takođe verovatno obuhvata i dilataciju glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola, i u zdravim i u ishemijskim regijama. Ovom dilatacijom se povećava dotok kiseonika u miokard kod pacijenata sa spazmom koronarne arterije (*Prinzmetal*-ova ili varijabilna angina).

Klinička efikasnost i bezbednost

Kod pacijenata sa hipertenzijom, primena amlodipina jednom dnevno dovodi do klinički značajnog sniženja krvnog pritiska i u ležećem i u stojećem položaju tokom intervala od 24 sata. Usled sporog početka dejstva, akutna hipotenzija se ne javlja posle primene amlodipina.

Kod pacijenata sa anginom, primena amlodipina jednom dnevno produžava ukupno vreme na testu opterećenja, vreme do pojave angine i vreme do depresije ST segmenta za 1 mm, i smanjuje kako učestalost napada angine tako i potrošnju tableta gliceriltrinitrata.

Amlodipin nije dovođen u vezu sa bilo kojim neželjenim metaboličkim dejstvima ili promenama vrednosti lipida u plazmi i pogodan je za primenu kod pacijenata sa astmom, dijabetesom i gihtom.

Pacijenti sa koronarnom arterijskom bolešću (engl. coronary artery disease, CAD):

Efektivnost amlodipina u prevenciji kliničkih događaja kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću (CAD), procenjena je jednom nezavisnom, multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom studijom koja je uključivala 1997 pacijenata (engl. *Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis - CAMELOT*). Od ovih pacijenata, 663 je dobijalo amlodipin u dozi od 5-10 mg, 673 je dobijalo enalapril u dozi od 10-20 mg, a 655 je dobijalo placebo, kao dodatak standardnoj terapiji koja je uključivala statine, beta blokatore, diuretike i acetylsalicylic acid, tokom 2 godine. Glavni rezultati efikasnosti su prikazani u Tabeli 1.

Rezultati ukazuju da je terapija amlodipinom bila povezana sa manje hospitalizacijom zbog angine i sprovođenja revaskularizacije kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću.

Tabela 1 Incidenca značajnih kliničkih ishoda u CAMELOT studiji					
Učestalost kardiovaskularnih događaja, broj (%)				Amlodipin u odnosu na placebo	
ishodi	amlodipin	placebo	enalapril	<i>hazard ratio</i> (95%CI)	p vrednost
<u>Primarni ishod</u> Neželjeni kardiovaskularni događaji	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Pojedinačni ishodi</u>					
Koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizacija zbog angine pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,02
Infarkt miokarda bez	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37

smrtnog ishoda					
Šlog ili prolazni ishemijski napad	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Kardiovaskularna smrt	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizacija zbog hronične srčane insuficijencije	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Zastoj srca sa oživljavanjem	0	4 (0,6)	1 (0,1)	Nije dostupno	0,04
Novonastala periferna vaskularna bolest	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Primena kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom:

Hemodinamske studije i kontrolisane kliničke studije zasnovane na testu opterećenja kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom NYHA klase II-IV pokazale su da amlodipin nije doveo do kliničkog pogoršanja, što je mereno testom podnošenja opterećenja, ejekcionom frakcijom leve komore i kliničkom simptomatologijom.

U placebo kontrolisanoj studiji (PRAISE) dizajniranoj da proceni pacijente sa srčanom insuficijencijom NYHA klase III-IV koji su dobijali digoksin, diuretike i ACE inhibitore, pokazano je da amlodipin nije doveo do povećanja rizika od mortaliteta ili kombinovanog rizika od mortaliteta i morbiditeta kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

U dugotrajnoj, placebo-kontrolisanoj *follow-up* studiji (PRAISE-2) sa amlodipinom kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom NYHA klase III-IV bez kliničkih simptoma ili objektivnih nalaza koji ukazuju na postojanje ishemijske bolesti, koji su na terapiji sa stabilnim dozama ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, amlodipin nije imao uticaj na ukupan kardiovaskularni mortalitet. U ovoj istoj populaciji, primena amlodipina je bila povezana sa povećanom učestalošću prijave pulmonalnog edema.

Studija antihipertenzivne terapije i smanjenja koncentracije lipida u prevenciji srčanog udara (ALLHAT):

Randomizovana, dvostruko slepa, studija morbiditeta i mortaliteta pod nazivom ALLHAT (engl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) sprovedena je da bi se uporedili noviji lekovi u terapiji: amlodipin 2,5-10 mg/dnevno (blokator kalcijumskih kanala) ili lizinopril 10-40 mg/dnevno (ACE inhibitor) kao prva linija terapije, u odnosu na tiazidni diuretik hlortalidon 12,5-25 mg/dnevno, kod pacijenata sa blagom do umerenom hipertenzijom.

Ukupno 33357 hipertenzivnih pacijenata životnog doba 55 godina ili više, bilo je randomizovano i praćeno u proseku 4,9 godina. Pacijenti su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika za koronarnu bolest srca (KBS) uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (događaj se desio više od 6 meseci pre uključenja u studiju) ili dokumentovana druga aterosklerotska kardiovaskularna oboljenja (ukupno 51,5 %), dijabetes tipa 2 (36,1%), HDL-holesterol < 35 mg/dL (11,6%), hipertrofiju leve komore dijagnostikovanu elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), trenutno konzumiranje cigareta (21,9%).

Primarni parametar praćenja ishoda se sastojao od koronarne bolesti srca sa smrtnim ishodom ili infarkta miokarda bez smrtnog ishoda. Nije bilo značajne razlike u primarnom parametru praćenja ishoda između terapije zasnovane na amlodipinu i terapije zasnovane na hlortalidonu: RR (relativni rizik) 0,98; 95% CI (0,90-1,07); p=0,65. Među sekundarnim parametrima praćenja ishoda, incidenca srčane insuficijencije (komponenta složenog kombinovanog kardiovaskularnog parametra praćenja) bila je značajno veća u grupi koja je dobijala amlodipin u odnosu na grupu koja je dobijala hlortalidon (10,2% u odnosu na 7,7%, RR 1,38; 95% CI [1,25-1,52] p<0,001).

Međutim, nije bilo značajne razlike u mortalitetu usled svih uzroka između terapije zasnovane na amlodipinu i terapije zasnovane na hlortalidonu: RR 0,96; 95% CI (0,89-1,02) p=0,20.

5.2. Farmakokinetički podaci

Brzina i stepen resorpcije perindoprila i amlodipina iz leka Amlessa nisu značajno različiti u odnosu na brzinu i stepen resorpcije perindoprila i amlodipina iz tableta sa individualnim formulacijama.

Perindopril

Resorpcija

Posle oralne primene, resorpcija perindoprila je brza i maksimalna koncentracija se postiže za 1 sat. Poluvreme eliminacije perindoprila iz plazme je 1 sat.

Perindopril je prolek. Dvadeset sedam procenata primenjene doze perindoprila dospe u krvotok u obliku aktivnog metabolita perindoprilata. Osim aktivnog perindoprilata, perindopril daje još pet metabolita, od kojih nijedan nije aktivan. Maksimalna koncentracija perindoprilata u plazmi se dostiže u roku od 3 do 4 sata.

Unos hrane smanjuje konverziju u perindoprilat, time i bioraspoloživost, zato perindopril treba primenjivati oralno u obliku pojedinačne dnevne doze, ujutru pre obroka.

Pokazano je da je odnos između doze perindoprila i njegove izloženosti u plazmi linearan.

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 zavisno od koncentracije.

Eliminacija

Perindoprilat se eliminiše putem urina i terminalno poluvreme eliminacije nevezane frakcije iznosi približno 17 sati, što rezultira postizanjem stanja ravnoteže u roku od 4 dana.

Stariji pacijenti, srčana insuficijencija, insuficijencija bubrega

Eliminacija perindoprilata je smanjena kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa srčanom ili insuficijencijom bubrega (videti odeljak 4.2). Zbog toga, uobičajeno medicinsko praćenje treba da uključi često praćenje koncentracije kreatinina i kalijuma.

Oštećenje funkcija jetre

Klirens perindoprilata dijalizom je 70 mL/min.

Kinetika perindoprila je izmenjena kod pacijenata sa cirozom jetre: hepatički klirens prvobitnog molekula je za polovinu smanjen. Međutim, količina nastalog perindoprilata nije smanjena i zbog toga nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Amlodipin

Resorpcija, distribucija, vezivanje za proteine plazme

Posle oralne primene terapijskih doza, amlodipin se dobro resorbuje, pri čemu se maksimalna koncentracija u plazmi postiže 6-12 sati posle unošenja doze. Apsolutna bioraspoloživost procenjena je između 64 i 80%. Volumen distribucije iznosi približno 21 L/kg. Hrana ne utiče na njegovu bioraspoloživost. *In vitro* ispitivanja su pokazala da se približno 97,5% amlodipina u cirkulaciji vezuje za proteine plazme.

Unos hrane ne utiče na bioraspoloživost amlodipina.

Biotransformacija/eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije iz plazme je oko 35–50 sati i usklađeno je sa doziranjem od jednom dnevno.

Amlodipin se obimno metaboliše u jetri u neaktivne metabolite, pri čemu se urinom izlučuje 10% aktivne supstance u nepromenjenom obliku i 60% metabolita.

Stariji pacijenti

Vreme potrebno za dostizanje pika amlodipina u plazmi je slično kod starijih i mlađih osoba. Postoji tendencija opadanja klirensa amlodipina sa povećanjem površine ispod krive i poluvreme eliminacije kod

starijih pacijenata. Povećanje vrednosti PIK i poluvremena eliminacije kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom bilo je u skladu sa očekivanim za ispitivanu starosnu grupu pacijenata.

Oštećenje funkcija jetre

Dostupni klinički podaci o primeni amlodipina kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre su veoma ograničeni. Pacijenti sa insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina što rezultuje dužim poluvremenom eliminacije i povećanjem vrednosti PIK od oko 40-60%.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Perindopril:

U ispitivanjima hronične toksičnosti nakon oralne primene (pacovi i majmuni), ciljni organ je bubreg, sa reverzibilnim oštećenjem.

U studijama *in vitro* ili *in vivo* nije primećena mutagenost.

Studije reproduktivne toksičnosti (na pacovima, miševima, kunićima i majmunima) nisu pokazale znake embriotoksičnosti ili teratogenosti. Međutim, pokazano je da inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, kao grupa lekova, izazivaju neželjena dejstva na kasni fetalni razvoj, što dovodi do smrti fetusa i kongenitalnih efekata kod glodara i kunića: uočene su renalne lezije i povećana perinatalna i postnatalna smrtnost.

U dugotrajnim studijama na pacovima i miševima nije uočena karcinogenost.

Amlodipin:

Reproduktivna toksičnost

Studije reproduktivne toksičnosti na pacovima i miševima su pokazale odložen i produžen porođaj kao i smanjeno preživljavanje mladunaca pri primeni doza koje su približno 50 puta veće od maksimalnih preporučenih doza za ljude izraženih u mg/kg.

Uticaj na fertilitet

Nije zabeležen uticaj na fertilitet kod pacova koji su dobijali amlodipin (mužjaci tokom 64 dana pre parenja i ženke tokom 14 dana pre parenja) pri dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta* većim od maksimalne preporučene doze za ljude koja iznosi 10 mg na osnovu mg/m²). U drugoj studiji na pacovima u kojoj su mužjaci tokom 30 dana dobijali amlodipin-besilat u dozi uporedivoj sa dozom koja se primenjuje kod ljudi na osnovu mg/kg, primećeno je smanjenje koncentracije folikulostimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi, kao i smanjenje gustine sperme i broja zrelih spermatozoida i Sertolijevih ćelija.

Karcinogeneza, mutageneza

Kod pacova i miševa koji su putem hrane tokom 2 godine dobijali amlodipin u koncentracijama izračunatim tako da se postignu dnevne doze od 0,5; 1,25 i 2,5 mg/kg/dan, nije dokazana karcinogenost. Najveća doza (za miševima slična, a za pacove dvostruko veća* od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg na osnovu mg/m²) je bila približna maksimalnoj dozi za miševima, ali ne i za pacove.

Studije mutagenosti nisu pokazale dejstvo aktivne supstance ni na nivou gena, ni na nivou hromozoma.

*Zasnovano u odnosu na telesnu masu pacijenta od 50 kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Celuloza, mikrokristalna;
Skrob, preželatizovan;
Natrijum-skrobglikolat;
Natrijum-hidrogenkarbonat;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage i svetlosti.
Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister (OPA/Al/PVC//Al) koji sadrži 10 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera od po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurijsa Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Amlessa, 4 mg/5 mg, tablete: 000457373 2023

Amlessa, 4 mg/10 mg, tablete: 000457374 2023

Amlessa, 8 mg/5 mg, tablete: 000456569 2023

Amlessa, 8 mg/10 mg, tablete: 000456571 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 03.09.2018.

Datum poslednje obnove dozvole: 04.04.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2024.