

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Amlessini[®]; 2,85 mg/2,5 mg; tablete

Amlessini[®]; 5,7 mg/5 mg; tablete

INN: perindopril-tercbutilamin/amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Amlessini; 2,85 mg/2,5 mg; tablete

Jedna tableta sadrži 2,85 mg perindopril terc-butilamina (što odgovara 2,38 mg perindoprila) i 2,5 mg amlodipina u obliku amlodipin-besilata.

Amlessini; 5,7 mg/5 mg; tablete

Jedna tableta sadrži 5,7 mg perindopril terc-butilamina (što odgovara 4,76 mg perindoprila) i 5 mg amlodipina u obliku amlodipin-besilata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Amlessini; 2,85 mg/2,5 mg; tablete

Bele do skoro bele, okrugle, blago bikonveksne tablete, sa zakošenim ivicama, dijametra 5,5 mm.

Amlessini; 5,7 mg/5 mg; tablete

Bele do skoro bele, okrugle, blago bikonveksne tablete, sa zakošenim ivicama i sa podeonom linijom na jednoj strani, dijametra 7 mm. Podeona linija nije namenjena za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lek Amlessini je indikovao u terapiji esencijalne hipertenzije kod odraslih.

4.2 Doziranje i način primene

Doziranje

Lek je namenjen za oralnu upotrebu.

Lek Amlessini u dozi od 2,85 mg/2,5 mg je namenjen za prvu liniju terapije kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom.

Preporučena početna doza leka Amlessini je 2,85 mg/2,5 mg jednom dnevno.

Nakon najmanje četiri nedelje lečenja, doza se može povećati na 5,7 mg/5 mg jednom dnevno kod pacijenata čiji krvni pritisak nije odgovarajuće kontrolisan lekom Amlessini u dozi od 2,85 mg/2,5 mg.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega (videti odeljke 4.3; 4.4 i 5.2)

Lek Amlessini je kontraindikovao kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ispod 30 mL/min) (videti odeljak 4.3).

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina između 30 mL/min i 60 mL/min), preporučena početna doza leka Amlessini je 2,85 mg/2,5 mg svaki drugi dan. Kod pacijenata čiji krvni pritisak nije odgovarajuće kontrolisan, lek Amlessini u dozi od 2,85 mg/2,5 mg može se uzimati jednom dnevno. Ako je potrebno, doza se može povećati kod pacijenata kod kojih krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan. Uobičajeno medicinsko praćenje uključuje praćenje vrednosti kreatinina i kalijuma (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2)

Lek Amlessini treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Stariji pacijenti (videti odeljke 4.4 i 5.2)

Efikasnost i bezbednost leka Amlessini je ustanovljena kod starijih pacijenata. Na početku terapije potreban je oprez u zavisnosti od funkcije bubrega.

Nakon započinjanja terapije, potrebno je pratiti funkciju bubrega pre povećanja doze, posebno kod pacijenata životnog doba od 75 godina i starijih. Uobičajeno medicinsko praćenje treba da obuhvati praćenje vrednosti kreatinina i kalijuma.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Amlessini nisu ustanovljeni kod dece mlađe od 18 godina. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Tabletu leka Amlessini treba uzimati kao pojedinačnu dozu, poželjno ujutro pre jela.

4.3 Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance, na ACE inhibitore ili na derivate dihidropiridina ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- Teško oštećenje funkcije bubrega (videti odeljke 4.2 i 4.4),
- 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),
- Teška hipotenzija,
- Šok, uključujući kardiogeni šok,
- Opstrukcija izlaznog trakta leve komore (npr. aortna stenoza visokog stepena),
- Hemodinamski nestabilna srčana insuficijencija nakon akutnog infarkta miokarda,
- Istovremena primena leka Amlessini sa aliskirenom 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),
- Ekstrakorporalne terapije koji dovode do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama (videti odeljak 4.5),
- Značajna bilateralna stenoza renalne arterije ili stenoza renalne arterije jedinog funkcionalnog bubrega (videti odeljak 4.4),
- Istovremena primena sa kombinacijom sakubitril/valsartan. Ne treba započeti terapiju perindoprilom pre isteka 36 sati od poslednje doze kombinacije sakubitril/valsartan (videti odeljke 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

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). Ovo se može javiti bilo kada u toku terapije. U tom slučaju, primenu leka Amlessini treba odmah obustaviti i treba sprovesti odgovarajuće praćenje koje treba nastaviti dok ne dođe do potpunog povlačenja simptoma. Kod pacijenata kod kojih su otokom zahvaćeni samo lice i usne, ovo stanje se obično povlačilo bez terapije, iako se pokazalo da je primena antihistaminika bila od koristi u ublažavanju 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. Pacijent treba da bude pod pažljivim medicinskim nadzorom do potpunog i trajnog nestanka 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).

Intestinalni angioedem je retko bio zabeležen kod pacijenata koji su bili na terapiji ACE inhibitorima. Kod ovih pacijenata se javlja bol u abdomenu (sa ili bez mučnine i povraćanja); a u nekim slučajevima nije bilo ranijeg angioedema lica i vrednosti C-1 esteraze su bile uobičajene. Angioedem je bio dijagnostikovao procedurama koje su uključivale kompjuterizovanu tomografiju (CT skener) abdomena ili ultrazvuk ili prilikom operacije, a simptomi su se povukli nakon ukidanja terapije ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem treba uključiti u okviru diferencijalne dijagnoze kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima kod kojih se javio bol u abdomenu (videti odeljak 4.8).

Istovremena primena perindoprila sa kombinacijom sakubitril/valsartan je kontraindikovana zbog povećanog rizika od angioedema (videti odeljak 4.3). Terapija sa kombinacijom sakubitril/valsartan ne sme se započeti pre 36 sati od poslednje doze perindoprila. Ako je terapija sa kombinacijom sakubitril/valsartan prekinuta, terapija perindoprilom ne sme se započeti 36 sati od poslednje doze kombinacije sakubitril/valsartan (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Istovremena primena ACE inhibitora sa NEP inhibitorima (npr. racekadotril), mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptina (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin), može dovesti do povećanog rizika od angioedema (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (videti odeljak 4.5). Potreban je oprez kada se započinje terapija racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptina (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kod pacijenta koji već uzima ACE inhibitore. Iz tog razloga, potrebna je pažljiva procena odnosa koristi i rizika pre započinjanja terapije sa NEP inhibitorima (npr. racekadotril) kod pacijenata na terapiji perindoprilom.

Anafilaktoidne reakcije tokom afereze lipoproteina male gustine (LDL):

Kod pacijenata koji dobijaju ACE inhibitore tokom afereze lipoproteina male gustine dekstran sulfatom, retko su se javljale životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije. Ove reakcije izbegnute su privremenim obustavljanjem terapije ACE inhibitorima pre svake afereze.

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzitacije:

Kod pacijenata koji su dobijali ACE inhibitore tokom terapijskog postupka desenzitacije (npr. otrovom opnokrilaca), javljale su se anafilaktoidne reakcije. Kod ovih pacijenata, te reakcije su izbegnute privremenim obustavljanjem terapije ACE inhibitorima, ali su se ponovo javljale nakon slučajnog ponovnog uzimanja leka.

Pacijenti na hemodijalizi

Anafilaktoidne reakcije su zabeležene kod pacijenata na hemodijalizi membranama visoke propustljivosti koji su istovremeno bili na terapiji ACE inhibitorima. Kod ovih pacijenata treba razmotriti upotrebu drugog tipa dijaliznih membrana ili primenu druge grupe antihipertenzivnih lekova.

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. Lek Amlessini treba primenjivati sa velikim oprezom kod pacijenata sa kolagenskim vaskularnim oboljenjima, na terapiji imunosupresivima, terapiji sa alopurinolom ili prokainamidom, ili kombinacijom ovih komplikujućih 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 lek Amlessini primenjuje kod takvih pacijenata, preporučuje se periodično praćenje broja leukocita i pacijentima se savetuje da prijave svaki znak infekcije (npr. bol u grlu, povišenu telesnu temperaturu).

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

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena, povećava rizik za pojavu hipotenzije, hiperkalemije i slabljenja funkcije bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega). Dvostruka blokada RAAS kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena se, 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 generalno ne reaguju na antihipertenzivne lekove koji deluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sistema. Zbog toga se ne preporučuje upotreba ovog leka.

Trudnoća:

Terapiju lekom Amlessini ne treba započinjati tokom trudnoće. Osim ako se smatra da je kontinuirana terapija lekom Amlessini 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 lekom Amlessini treba odmah prekinuti i, ukoliko je moguće, treba započeti drugu terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Upotreba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega:

Lek Amlessini je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 mL/min) (videti odeljak 4.3).

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina između 30 mL/min i 60 mL/min), početna preporučena doza leka Amlessini je 2,85 mg/2,5 mg svaki drugi dan (videti odeljak 4.2). Uobičajeno medicinsko praćenje kod takvih pacijenata treba da uključi praćenje koncentracija kalijuma i kreatinina (videti odeljke 4.2 i 5.2).

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 insuficijencije. Kod nekih pacijenata sa hipertenzijom bez očigledno prethodno postojećeg bubrežnog vaskularnog oboljenja, javlja se obično malo i prolazno povećanje koncentracije uree u krvi i kreatinina u serumu, posebno kada se perindopril davao istovremeno sa diuretikom. Ovo se češće javlja kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem 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.

Transplantacija bubrega:

S obzirom na to da nema iskustava u primeni perindopрила/amlodipina kod pacijenata sa nedavnom transplantacijom bubrega, lečenje lekom Amlessini se ne preporučuje.

Renovaskularna hipertenzija:

Postoji povećan rizik od hipotenzije i bubrežne insuficijencije kada se pacijent sa bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog bubrega koji je u funkciji leči ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3). Lečenje diureticima može biti otežavajući faktor. Gubitak funkcije bubrega može se manifestovati i sa neznatnim promenama u vrednostima kreatinina u serumu čak i kod pacijenata sa unilateralnom stenozom bubrežne arterije.

Upotreba kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre:

Retko, primena ACE inhibitora je povezana sa sindromom koji počinje sa holestatskom žuticom i progredira u fulminantnu hepatičku nekrozu i (ponekad) smrt. Mehanizam nastanka ovog sindroma je nepoznat. Kod pacijenata kod kojih dođe do nastanka žutice ili do izraženog povećanja vrednosti enzima jetre u toku terapije lekom Amlessini, treba obustaviti primenu leka Amlessini, i te pacijente treba odgovarajuće medicinski pratiti (videti odeljak 4.8).

Poluvreme eliminacije amlodipina je produženo i vrednosti PIK su veće kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

Upotreba kod starijih pacijenata:

Inicijacija i povećanje doze treba da se vrši pažljivo kod starijih pacijenata, u zavisnosti od funkcije bubrega. Pre povećanja doze treba proveriti funkciju bubrega. Zato medicinsko praćenje treba da uključuje praćenje koncentracije kalijuma i kreatinina (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Mere opreza pri primeni leka

Hipertenzivna kriza:

Bezbednost i efikasnost primene amlodipina u hipertenzivnoj krizi nije utvrđena.

Upotreba kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom:

Pacijente sa srčanom insuficijencijom treba lečiti uz oprez.

Lek Amlessini treba primenjivati s oprezom kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, zato što amlodipin može povećati rizik od pojave budućih kardiovaskularnih događaja, kao i mortalitet.

Hipotenzija:

ACE inhibitori mogu izazvati pad krvnog pritiska. Simptomatska hipotenzija je retko primećena kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom 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 renin-zavisnu hipertenziju (videti odeljke 4.5 i 4.8). Kod pacijenata sa velikim rizikom od simptomatske hipotenzije, treba pažljivo pratiti vrednost krvnog pritiska, funkciju bubrega i koncentraciju kalijuma u serumu tokom terapije lekom Amlessini.

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.

Ako se pojavi hipotenzija, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj i ako je neophodno, primeniti intravensku infuziju natrijum-hlorida koncentracije 9 mg/mL (0,9 % rastvor). Prolazna hipotenzija 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:

ACE inhibitore treba oprezno davati pacijentima sa stenozom mitralnog zaliska i opstrukcijom izlaznog trakta leve komore, kao što su stenoza aorte ili hipertrofična kardiomiopatija.

Etničke razlike:

ACE inhibitori češće izazivaju angioedeme kod pacijenata crne rase nego kod pacijenata drugih rasa. Kao i drugi ACE inhibitori, perindopril može biti manje efektivan u snižavanju krvnog pritiska kod pacijenata crne rase u odnosu na pacijente drugih rasa, verovatno zato što je u populaciji hipertenzivnih pacijenata crne rase veća prevalenca stanja malih vrednosti renina.

Kašalj:

Tokom primene leka Amlessini zabeleženi su slučajevi pojave kašlja. Karakteristično je da ovaj kašalj nije bio produktivan, bio je uporan i povukao se nakon ukidanja terapije. Kašalj uzrokovan primenom ACE inhibitora mora da se uzme u obzir pri diferencijalnoj dijagnozi kašlja.

Hirurške intervencije / anestezija:

Kod pacijenata koji se podvrgavaju većoj hirurškoj intervenciji ili za vreme anestezije lekovima koji izazivaju hipotenziju, perindopril može, usled kompenzatornog oslobađanja renina, da blokira stvaranje angiotenzina II. Terapiju lekom Amlessini treba prekinuti jedan dan pre operativnog zahvata. 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 i perindopril, primećeno je povećanje koncentracije kalijuma u serumu. Faktori rizika za razvoj hiperkalemije uključuju insuficijenciju bubrega, pogoršanje funkcije bubrega, životno doba (> 70 godina), dijabetes melitus, pojavu pratećih događaja, naročito dehidraciju, akutnu srčanu dekompenzaciju, metaboličku acidozu i istovremenu primenu diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid-pojedinačno ili u kombinaciji), 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, drugi ACE inhibitori, antagonisti angiotenzina II, acetilsalicilna kiselina u dozi ≥ 3 g/dan, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i, imunosupresorni lekovi kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim i kotrimoksazol, takođe poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol). Primena suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum ili zamene za kuhinjsku so koja sadrži kalijum, posebno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, može da dovede do značajnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Hiperkalemija može da izazove ozbiljne, ponekad aritmije sa smrtnim ishodom. Ako se istovremena primena leka Amlessini i bilo kog od prethodno navedenih lekova smatra neophodnom, savetuje se oprez pri primeni i redovno praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

Pacijenti sa dijabetes melitusom:

Kod pacijenata sa dijabetesom, koji uzimaju antidijabetik oralnim putem ili insulin, u prvom mesecu terapije lekom Amlessini treba pažljivo pratiti koncentraciju glukoze u krvi (videti odeljak 4.5).

Lekovi koji štede kalijum, suplementi kalijuma ili zamene za kuhinjsku so koje sadrže kalijum:

Ne preporučuje se kombinacija leka Amlessini i lekova koji štede kalijum, suplemenata kalijuma ili zamene za kuhinjsku so koje sadrže kalijum (videti odeljak 4.5).

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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, češće dovode do 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 primena ACE inhibitora sa kombinacijom sakubitril/valsartan je kontraindikovana jer povećava rizik od angioedema (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Istovremena primena ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptina (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može povećati rizik od angioedema (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji dovode do hiperkalemije:

Neki lekovi ili grupe lekova mogu povećati pojavu hiperkalemije: aliskiren, soli kalijuma, diuretici koji štede kalijum, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin-II receptora, NSAIL-i, heparini, imunosupresorni lekovi kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol). Kombinacija leka Amlessini sa ovim lekovima povećava rizik od hiperkalemije (videti odeljak 4.4). Kombinacija leka Amlessini sa prethodno pomenutim lekovima se ne preporučuje. Ukoliko je istovremena upotreba ipak indikovana, lekove bi trebalo koristiti uz povećani oprez i sa čestim kontolisanjem koncentracija kalijuma u serumu.

Istovremena upotreba koja je kontraindikovana (videti odeljak 4.3):

Aliskiren:

Kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili bolesnika sa oštećenjem funkcije bubrega povećava se rizik od hiperkalemije, pogoršanja funkcije bubrega i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Ekstrakorporalna terapija:

Ekstrakorporalna terapija koji dovode do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama kao što su dijaliza ili hemofiltracija sa posebnim membranama velikog fluksa (npr. poliakrilonitrilne membrane) i afereza lipoproteina male gustine sa dekstran sulfatom usled povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (videti odeljak 4.3). Ako je takva terapija neophodna, treba razmotriti upotrebu druge vrste membrane za dijalizu ili druge grupe antihipertenzivnih lekova.

Sakubitril/valsartan

Istovremena primena perindoprila sa kombinacijom sakubitril/valsartan je kontraindikovana, kao i istovremena upotreba sa neprilizinom (NEP) i ACE jer povećava rizik od angioedema. Terapija sa kombinacijom sakubitril/valsartan ne sme se započeti pre 36 sati od poslednje doze leka perindopril. Terapija perindoprilom ne sme se započeti pre 36 sati od poslednje doze kombinacije sakubitril/valsartan (videti odeljke 4.3 i 4.4)

Istovremena upotreba koja se ne preporučuje (videti odeljak 4.4):

Estramustin:

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

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

Hiperkalemija (potencijalno sa smrtnim ishodom), posebno u vezi sa oštećenjem funkcije bubrega (aditivni hiperkalemijski uticaji). ACE inhibitori se ne smeju kombinovati sa hiperkalemijskim supstancama, osim kod hipokalemije.

Ne preporučuje se kombinacija leka Amlessini 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 spironolaktaona kod srčane insuficijencije, videti u nastavku teksta.

Litijum:

Primećeno je reverzibilno povećanje koncentracije litijuma u serumu i pojava toksičnosti prilikom istovremene primene litijuma sa ACE inhibitorima. Primena kombinacije leka Amlessini sa litijumom se ne preporučuje. Ako se pokaže da je kombinovana primena neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije litijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

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 leka Amlessini koji sadrži amlodipin, blokator kalcijumskih kanala, kod pacijenata podložnih pojavi maligne hipertermije i u toku terapije maligne hipertermije.

Istovremena primena koja zahteva poseban oprez:

Antidiijabetici (insulin, hipoglikemici za oralnu upotrebu):

Epidemiološke studije ukazuju da istovremena primena ACE inhibitora i antidiijabetičkih lekova (insulini, hipoglikemijski lekovi za oralnu upotrebu) može izazvati povećani uticaj na smanjenje koncentracije glukoze u krvi sa rizikom od hipoglikemije. Izgleda da je ova pojava verovatnija tokom prvih nedelja kombinovane terapije kao i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Baklofen:

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

Diuretici koji ne štede kalijum:

Kod pacijenata na terapiji diureticima, a posebno onih kod kojih je došlo do deplecije volumena i/ili soli, 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 lekom Amlessini.

Kod arterijske hipertenzije, kada je prethodna terapija diureticima mogla da dovede do deplecije volumena i/ili soli, diuretik se mora prekinuti pre nego što se započne sa primenom leka Amlessini; u tom slučaju se može ponovo uvesti diuretik koji ne šteti kalijum. Funkcija bubrega (koncentracija kreatinina) mora se pratiti tokom prvih nekoliko nedelja terapije lekom Amlessini.

Diuretici koji štede kalijum (eplerenon, spironolakton):

Sa eplerenonom ili spironolaktonom u dozama između 12,5 mg i 50 mg na dan i uz male doze ACE inhibitora:

U lečenju srčane insuficijencije II-IV klase (NYHA) sa ejekcionom frakcijom <40%, i prethodno lečenom ACE inhibitorima i diureticima petlje, postoji rizik od hiperkalemije, potencijalno smrtonosne, posebno u slučaju ne pridržavanja propisanih preporuka za ovu kombinaciju.

Pre započinjanja terapije kombinacijom, proveriti odsustvo hiperkalemije i oštećenja funkcije bubrega. Pažljivo praćenje kalemije i kreatininemije preporučuje se jednom nedeljno na početku, tokom prvog meseca terapije pa nakon toga mesečno.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) uključujući acetilsalicilnu kiselinu u dozi ≥ 3 g/dan:

Kada se ACE inhibitori primenjuju istovremeno sa NSAIL-ima (tj. acetilsalicilna kiselina u dozama koje imaju antiinflamatorno dejstvo, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i), može se javiti slabljenje antihipertenzivnog dejstva. Istovremena primena leka Amlessini i NSAIL-a može da dovede do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega, uključujući i moguću akutnu insuficijenciju bubrega, kao i povećanja koncentracije kalijuma u serumu, naročito kod pacijenta sa već postojećom

oslabljenom funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju treba pažljivo primenjivati, naročito kod starijih pacijenata. Pacijente treba na odgovarajući način hidrirati, a treba razmotriti i praćenje funkcije bubrega nakon uvođenja istovremene terapije i periodično nakon toga.

Ciklosporin

Hiperkalemija se može pojaviti tokom istovremene primene ACE inhibitora i ciklosporina. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Heparin

Hiperkalemija se može pojaviti tokom istovremene primene ACE inhibitora i heparina. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Racekadopril: Za ACE inhibitore (npr. perindopril) je poznato da uzrokuju nastanak angioedema. Ovaj rizik može biti povećan pri istovremenoj primeni sa racekadotrilom (lek koji se koristi za akutnu dijareju) (videti odeljak 4.4).

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

Pacijenti koji istovremeno uzimaju terapiju mTOR inhibitorima mogu imati povećan rizik od angioedema (videti odeljak 4.4)

Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin)

Povećan je rizik od pojave angioedema, zbog smanjene aktivnosti dipeptidil peptidaze IV (DPP-IV) usled primene gliptina, kod pacijenata koji istovremeno uzimaju ACE inhibitor.

Induktori CYP3A4:

Nakon istovremene primene poznatih induktora izoenzima CYP3A4, koncentracije amlodipina u plazmi mogu da variraju. 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, kantaron (lat. *Hypericum perforatum*)).

Inhibitori CYP3A4:

Istovremena primena amlodipina sa snažnim ili umerenim 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 leka Amlessini.

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:

Antihipertenzivni lekovi (kao što su beta-blokatori) i vazodilatatori:

Istovremena upotreba ovih lekova može povećati hipotenzivno dejstvo leka Amlessini. Istovremena primena sa nitroglicerinom i drugim nitratima ili drugim vazodilatatorima može dodatno sniziti krvni pritisak, pa zato primenu ove kombinacije treba razmotriti uz oprez.

Triciklični antidepresivi/antipsihotici/anestetiци:

Istovremena primena nekih anestetičkih lekova, tricikličnih antidepresiva i antipsihotika sa lekom Amlessini može dovesti do većeg smanjenja krvnog pritiska.

Simpatomimetici:

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivno dejstvo leka Amlessini.

Kortikosteroidi, tetrakosaktid:

Mogu smanjiti antihipertenzivno dejstvo (zadržavanje soli i vode uzrokovano kortikosteroidima).

Alfa-blokatori (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulozin, terazosin):

Povećano antihipertenzivno dejstvo i povećan rizik od nastanka ortostatske hipotenzije.

Amifostin:

Može povećati antihipertenzivno dejstvo amlodipina.

Zlato:

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

Grejpfrut:

Primena leka Amlessini sa grejpfrutom ili sokom od grejpa se ne preporučuje jer se može povećati bioraspoloživost amlodipina kod nekih pacijenata, što dovodi do većeg snižavanja krvnog pritiska.

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.

Inhibitor rapamicinskog mesta vezivanja kinaze sisara (mTOR)

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

Ciklosporin:

Nisu sprovedene studije interakcije lekova sa ciklosporinom i amlodipinom kod zdravih dobrovoljaca ili drugih populacija sa izuzetkom pacijenata koji su imali transplantaciju bubrega, kod kojih se varijabilno povećava koncentracija (prosečno 0 - 40%) ciklosporina. Treba uzeti u obzir praćenje koncentracije ciklosporina kod pacijenata koji su imali transplantaciju bubrega i uzimaju amlodipin, a po potrebi treba smanjiti i doze ciklosporina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

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

Primena leka Amlessini se ne preporučuje u toku prvog trimestra trudnoće.

Primena leka Amlessini je kontraindikovana u toku drugog i trećeg trimestra trudnoće.

Primena leka Amlessini se ne preporučuje tokom dojenja. Potrebno je doneti odluku o prekidu dojenja ili prekidu terapije lekom Amlessini, 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).

Epidemiološki podaci vezani za rizik od nastanka teratogenosti usled izloženosti ACE inhibitorima u toku prvog trimestra trudnoće nisu dovoljni za donošenje zaključaka, međutim malo povećanje rizika se ne može isključiti. Osim ukoliko se nastavak terapije ACE inhibitorima smatra neophodnim,

pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti 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.

Poznato je da izloženost terapiji ACE inhibitorima u toku drugog i trećeg trimestra može da izazove fetotoksičnost kod ljudi (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporena osifikacija 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 ploda.

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 utvrđena.

U studijama na životinjama, reproduktivna toksičnost je utvrđena pri primeni velikih doza (videti odeljak 5.3). Primena tokom trudnoće se preporučuje samo ako ne postoji bezbednija druga terapija i ako oboljenje samo po sebi nosi veći rizik po majku i ploda.

Dojenje:

Povezano sa perindoprilom:

S obzirom na to 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 majčino mleko. Udeo doze koju dobije odojče u odnosu na dozu koju primi majka se procenjuje sa interkvartilnim rasponom na 3-7%, a maksimalno 15%. Dejstvo amlodipina na odojčad nije poznato. 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:

Nije bilo uticaja na reproduktivnu sposobnost 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 Amlessini na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Perindopril i amlodipin mogu 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 pri upotrebi leka Amlessini, naročito na početku terapije.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil kombinacije perindopril/amlodipin je bio procenjen u šestomesečnoj kontrolisanoj studiji koja je uključivala 1771 pacijenta, od kojih je 887 uzimalo kombinaciju perindopril/amlodipin, u kontrolisanoj studiji koja je uključivala 837 pacijenata i trajala 6 nedelja, od kojih je 279 uzimalo kombinaciju perindopril/amlodipin i u placebo-kontrolisanoj studiji koja je uključivala 1581 pacijenta i trajala 8 nedelja, od kojih je 249 uzimalo kombinaciju perindopril/amlodipin.

U ovim kliničkim studijama, nisu zabeležene nove značajne neželjene reakcije sa ovom fiksnom kombinacijom u poređenju sa poznatim dejstvima pojedinačnih komponenti.

Sledeće neželjene reakcije su najčešće prijavljivane tokom kliničkih ispitivanja: vrtoglavica, kašalj i edem.

Neželjene reakcije ranije prijavljene tokom kliničkih ispitivanja i/ili postmarketinškog praćenja individualnih komponenti kombinacije perindopril/amlodipin navedene su u tabeli u nastavku teksta pa se one mogu javiti i prilikom primene fiksne kombinacije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija:

U toku terapije sa lekom Amlessini, perindoprilom ili amlodipinom koji su primenjivani 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 (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko (od $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko (od $< 1/10000$); nepoznato (ne mogu se utvrditi na osnovu raspoloživih podataka).

MedDRA Klasa sistema organa	Neželjena dejstva	Učestalost		
		Perindopril/ Amlodipin	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 urođenim deficitom G-6PDH (videti odeljak 4.4)	–	–	veoma retko
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost	–	veoma retko	povremeno
Endokrini poremećaji	Sindrom nedovoljne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)	–	–	retko
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hiperkalemija (videti odeljak 4.4)	povremeno	–	povremeno*
	Hiperglikemija	povremeno	veoma retko	–
	Hiponatremija	–	–	povremeno*

	Hipoglikemija (videti odeljke 4.4 i 4.5)	–	–	povremeno*
Psihijatrijski poremećaji	Promene raspoloženja (uključujući anksioznost)	–	povremeno	povremeno
	Insomnija	–	povremeno	–
	Depresija	–	povremeno	povremeno
	Poremećaji spavanja	–	–	povremeno
	Konfuzija	–	retko	veoma retko
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica (naročito na početku terapije)	često	često	često
	Glavobolja (naročito na početku terapije)	–	često	često
	Pospanost (naročito na početku terapije)	–	često	povremeno*
	Disgeuzija	–	povremeno	često
	Parestezija	–	povremeno	često
	Sinkopa	–	povremeno	povremeno*
	Hipoesteziya	–	povremeno	–
	Tremor	–	povremeno	–
	Hipertonija	–	veoma retko	–
	Periferna neuropatija	–	veoma retko	–
	Cerebrovaskularni događaji, moguće kao posledica značajne hipotenzije kod pacijenata sa povećanim rizikom (videti odeljak 4.4)	–	–	veoma retko
	Ekstrapiramidalni poremećaj (ekstrapiramidalni sindrom)	–	nepoznato	–
Poremećaji oka	Poremećaj vida	–	često	često
	Diplopija	–	često	–
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	–	povremeno	često
	Vertigo	–	–	često
Kardiološki poremećaji	Palpitacije	–	često	povremeno*
	Tahikardija	–	–	povremeno*
	Angina pectoris	–	–	veoma retko
	Infarkt miokarda, moguće kao posledica značajne hipotenzije kod pacijenata sa velikim rizikom (videti odeljak 4.4)	–	veoma retko	veoma retko
	Aritmija (uključujući i bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijsku fibrilaciju)	–	povremeno	veoma retko
Vaskularni poremećaji	Crvenilo	–	često	retko
	Hipotenzija (i reakcije u vezi sa hipotenzijom)	–	povremeno	često

	Vaskulitis	–	veoma retko	povremeno*
	<i>Raynaud</i> -ov fenomen	–	–	nepoznato
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj	često	povremeno	često
	Dispneja	–	često	često
	Bronhospazam	–	–	povremeno
	Eozinofilna pneumonija	–	–	veoma retko
Gastrointestinalni poremećaji	Abdominalni bol	–	često	često
	Mučnina	–	često	često
	Povraćanje	–	povremeno	često
	Dispepsija	–	često	često
	Dijareja	–	često	često
	Konstipacija	–	često	često
	Promene u pražnjenja creva	–	često	–
	Suva usta	–	povremeno	povremeno
	Hiperplazija gingive	–	veoma retko	–
	Pankreatitis	–	veoma retko	veoma retko
	Gastritis	–	veoma retko	–
Hepatobilijarni poremećaji	Hepatitis, žutica	–	veoma retko	–
	Hepatitis bilo citolitički ili holestatski (videti odeljak 4.4)	–	–	veoma retko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip, egzantem	–	povremeno	često
	Pruritus	–	povremeno	često
	Hiperhidroza	–	povremeno	povremeno
	Alopecija	–	povremeno	–
	Purpura	–	povremeno	–
	Promena boje kože	–	povremeno	–
	Pemfigoid	–	–	povremeno*
	Angioedem lica, ekstremiteta, usana, mukoznih membrana, jezika, glotisa i/ili larinksa (videti odeljak 4.4)	–	veoma retko	povremeno
	Urtikarija	–	povremeno	povremeno
	Fotosenzitivne reakcije	–	veoma retko	povremeno*
	<i>Erythema multiforme</i>	povremeno	veoma retko	veoma retko
	<i>Quincke</i> -ov edem	–	veoma retko	–
	<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom	–	veoma retko	–
	Eksfolijativni dermatitis	–	veoma retko	–
	Toksična epidermalna nekroliza	–	nepoznato	–
	Pogoršanje psorijaze	–	–	retko

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Bol u leđima	–	povremeno	–
	Otok zglobova (otok članka)	–	često	–
	Mišićni spazmi	–	često	često
	Artralgija, mialgija	–	povremeno	povremeno*
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Poremećaj mikcije, nokturija, povećana učestalost mokrenja	–	povremeno	–
	Oštećenje funkcije bubrega	–	–	povremeno
	Akutna insuficijencija bubrega	–	–	retko
	Anurija/Oligurija	–	–	retko
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Eretilna disfunkcija	–	povremeno	povremeno
	Ginekomastija	–	povremeno	–
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Periferni edemi	često	–	povremeno*
	Edem	–	veoma često	–
	Umor	povremeno	često	–
	Astenija	–	često	često
	Bol u grudima	–	povremeno	povremeno*
	Malaksalost	–	povremeno	povremeno*
	Bol	–	povremeno	–
	Pireksija	–	–	povremeno*
Ispitivanja	Povećanje telesne mase, smanjenje telesne mase	–	povremeno	–
	Povećanje koncentracije uree u krvi	–	–	povremeno*
	Povećanje vrednosti kreatinina u krvi	–	–	povremeno*
	Povećanje koncentracije bilirubina u krvi	–	–	retko
	Povećanje vrednosti enzima jetre	–	veoma retko	retko
	Smanjena vrednost hemoglobina i smanjen hematokrit	–	–	veoma retko
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Padovi	–	–	povremeno*

* Učestalost je izračunata iz kliničkih studija za neželjene događaje zabeležene spontanim prijavljivanjem

Dodatne informacije o fiksnoj kombinaciji perindopril/amlodipin:

Randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija koja je trajala 8 nedelja pokazala je da je periferni edem, poznato neželjeno dejstvo amlodipina, bio zastupljen pri manjoj učestalosti kod pacijenata koji su uzimali fiksnu kombinaciju perindopril 3,5 mg/amlodipin 2,5 mg, nego kod pacijenata koji su primali samo amlodipin 5 mg (1,6% u odnosu na 4,9%).

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 Amlessini.

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 plućnog edema kao posledica predoziranja amlodipinom, koji se može manifestovati odloženim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtevati respiratornu podršku. Rane mere reanimacije (uključujući preopterećenje tečnošću) za održavanje perfuzije i srčanog minutnog volumena mogu biti precipitirajući faktori

Terapija: Klinički značajna hipotenzija usled predoziranja amlodipinom zahteva aktivnu potporu kardiovaskularne funkcije, uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta i praćenje volumena cirkulišuće tečnosti i izlučivanje 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 šok položaj. 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 pejsmejkerom je indikovana kod bradikardije rezistentne na terapiju. Treba kontinuirano pratiti vitalne znake, vrednost elektrolita u serumu i koncentraciju kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: C09BB04

Mehanizam dejstva:

Lek Amlessini sadrži dve aktivne supstance sa antihipertenzivnim dejstvom i komplementarnim mehanizmima kontrole krvnog pritiska kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom: amlodipin pripada grupi antagonista kalcijumskih kanala, a perindopril inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima.

Kombinacija ove dve aktivne supstance ima aditivno antihipertenzivno dejstvo.

Farmakodinamsko dejstvo:

Perindopril:

Perindopril je inhibitor enzima koji konvertuje angiotenzin I u angiotenzin II (angiotenzin konvertujući enzim, engl. *Angiotensin Converting Enzyme*, ACE). Konvertujući enzim, ili kinaza je egzopeptidaza koja omogućava konverziju angiotenzina I u vazokonstriktor angiotenzin II, a takođe izaziva razlaganje vazodilatatora bradikina na neaktivni heptapeptid. Inhibiranje ACE dovodi do smanjenja angiotenzina II u plazmi, što dovodi do povećane aktivnosti renina u plazmi (putem inhibicije negativne povratne sprege oslobađanja renina) i smanjenog lučenja aldosterona. Pošto ACE inaktivira bradikinin, inhibicija ACE dovodi i do povećane aktivnosti cirkulišućih i lokalnih kalikrein-kininskih sistema (i na taj način aktivira i sistem prostaglandina). Moguće je da ovaj mehanizam doprinosi dejstvu ACE inhibitora na snižavanje krvnog pritiska i da je delimično odgovoran za neka neželjena dejstva ovog leka (npr. kašalj).

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

Amlodipin:

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 opuštajućeg dejstva na glatki vaskularni mišić. Nije sasvim utvrđen precizni mehanizam zahvaljujući kojem amlodipin ublažava anginu, ali amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje na osnovu sledeća dva dejstva:

- Amlodipin dilatira periferne arteriole i na taj način smanjuje ukupni periferni otpor (naknadno opterećenje, engl. *Afterload*) nasuprot koga srce radi. Pošto srčana frekvenca ostaje stabilna, ovim rasterećenjem srca smanjuje se potrošnja energije miokarda i njegove potrebe za kiseonikom.
- Mehanizam dejstva amlodipina verovatno obuhvata i dilataciju glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola, i u normalnim i u ishemijskim regijama. Ovom dilatacijom se povećava miokardijalna isporuka kiseonika kod pacijenata sa spazmom koronarnih arterija (*Prinzmetal*-ova ili varijabilna angina).

Klinička efikasnost i bezbednost:

Perindopril/amlodipin:

U multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj faktorijalnoj studiji paralelnih grupa koja je trajala 8 nedelja, kod 1581 pacijenta sa blagom do umerenom hipertenzijom fiksna kombinacija perindopril/amlodipin u dozi od 3,5 mg/2,5 mg (ekvivalentno leku Amlessini u dozi od 2,85 mg/2,5 mg) dovela je do statistički i klinički značajnije redukcije sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska (SKP/DKP) za 22,0/13,6 mmHg u odnosu na placebo (14,2/9,3 mmHg) i monoterapiju pojedinačnim komponentama, perindoprilom 3,5 mg (16,3/9,7 mmHg) i amlodipinom u dozi od

2,5 mg (16,0/10,3 mmHg) ($p < 0,001$ za sva poređenja).

U šestomesečnoj multicentričnoj, randomizovanoj, dvostuko slepoj, aktivno kontrolisanoj studiji, 1774 pacijenta sa blagom do umerenom hipertenzijom dobijalo je ili fiksnu kombinaciju perindopril/amlodipina u dozi od 3,5 mg/ 2,5 mg (ekvivalentno leku Amlessini u dozi od 2,85 mg/2,5 mg), sa povećanjem doze na 7 mg/5 mg (ekvivalentno leku Amlessini u dozi od 5,7 mg/5 mg), zatim na 14 mg/10 mg, pa na 14 mg/10 mg kombinovano sa indapamidom od 1,5 mg, ili valsartan/amlodipin kombinaciju (valsartan 80 mg, sa povećanjem doze do 160 mg, zatim valsartan/amlodipin u dozi od 160 mg/5 mg pa valsartan/amlodipin u dozi od 160 mg/10 mg).

Posle tri meseca terapije, smanjenje srednje vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska bilo je klinički i statistički značajno u perindopril/amlodipin grupi (25,9/16,9 mmHg) u odnosu na valsartan/amlodipin grupu (23,6/15,5 mmHg) ($p < 0,001$ za sva poređenja). Udeo pacijenata sa kontrolisanim krvnim pritiskom bio je 56,4% u perindopril/amlodipin grupi naspram 49,0% u valsartan/amlodipin grupi ($p = 0,002$) i stopa odgovora pacijenata bila je 87,4 % nasuprot 81,6% ($p < 0,001$). Superiornost kombinacije perindopril/amlodipin u odnosu na kombinaciju valsartan/amlodipin u smanjenju krvnog pritiska i stopama odgovora bila je zabeležena od prvog meseca i održavana sa svakom kontrolom tokom 6 meseci. Ovi rezultati su potvrđeni 24-satnim, automatskim praćenjem krvnog pritiska (engl. *automated blood pressure monitoring*, ABPM) sprovedenom u podgrupi od 1029 pacijenata. Posle 3, odnosno 6 meseci, smanjenje srednjeg sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska tokom 24 sata bilo je veće sa perindopril/amlodipin fiksnom kombinacijom (15,5/9,4 mmHg i 17/10,4 mmHg) nego sa valsartan/amlodipin kombinacijom (12,7/8,0 mmHg i 14,7/9,2 mmHg) ($p \leq 0,001$).

U osmomesečnom, otvorenom praćenju nakon završetka studije, u koje je uključeno 1554 pacijenta, bezbednosni profil kombinacije perindopril/amlodipin bilo je u skladu sa bezbednosnim profilom perindopрила i amlodipina.

U devetomesečnoj multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, aktivno kontrolisanoj studiji, 3270 pacijenata sa blagom do teškom hipertenzijom primalo je ili perindopril/amlodipin u dozi od 3,5 mg/2,5 mg (ekvivalentno leku Amlessini u dozi od 2,85 mg/2,5 mg), sa povećanjem doze na 7 mg/5 mg (ekvivalentno leku Amlessini u dozi od 5,7 mg/5 mg), zatim na 14 mg/5 mg i 14 mg/10 mg ili kombinaciju irbesartan, hidrohlorotiazid (irbesartan u dozi od 150 mg, zatim irbesartan/hidrohlorotiazid u dozi od 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg i 300 mg/25 mg). Udeo pacijenata sa kontrolisanim krvnim pritiskom se statistički značajno povećao sa svakom terapijom fiksnom kombinacijom perindopril/amlodipin prilikom svake kontrole ($p < 0,001$ tokom 3 meseca i $p \leq 0,003$ tokom 6 meseci).

Posle 6 meseci terapije, srednja vrednost smanjenja krvnog pritiska bila je slična u perindopril/amlodipin grupi (22,0/10,1 mmHg) i irbesartan/hidrohlorotiazid grupi (22,5/9,6 mmHg) i za sistolni ($p = 0,116$) i za dijastolni ($p = 0,050$) pritisak.

Najčešće neželjene reakcije u kliničkim studijama su bile vrtoglavica, kašalj i edem (videti odeljak 4.8).

Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim studijama su bile u skladu sa onim predviđenim na osnovu bezbednosnih profila perindopрила i amlodipina.

Dvostruka blokada 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 bubrežne 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 ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su brožano 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 disfunkcija bubrega) su češće prijavljivane u grupi koja je dobijala aliskiren nego u grupi koja je dobijala placebo.

5.2 Farmakokinetički podaci

Brzina i stepen resorpcije perindoprila i amlodipina iz kombinacije perindopril/amlodipin nisu značajno različiti u odnosu na brzinu i stepen resorpcije perindoprila i amlodipina iz tableta sa individualnim formulacijama.

Perindopril:

Resorpcija:

Posle oralne primene, perindopril se brzo resorbuje i dostiže maksimalnu koncentraciju u roku od 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.

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. *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 otprilike 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.

Posebne populacije:

Pedijatrijska populacija (uzrast stariji od 18 godina)

Nema raspoloživih farmakokinetičkih podataka o primeni leka kod pedijatrijske populacije.

Stariji pacijenti

Vreme potrebno da se dostigne maksimalna koncentracija amlodipina u plazmi bilo je slično kod starijih i mlađih ispitanika. Klirens amlodipina ima tendenciju da se smanji, što dovodi do povećanja vrednosti PIK i produžavanja poluvremena eliminacije kod starijih pacijenata.

Inicijacija i povećanje doze treba da se vrši pažljivo kod starijih ljudi u zavisnosti od funkcije bubrega. Eliminacija perindoprilata je smanjena kod starijih pacijenata. Pre povećanja doze treba proveriti funkciju bubrega. Zbog toga, uobičajeno medicinsko praćenje treba da uključi praćenje koncentracije kreatinina i kalijuma (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina između 30 mL/min i 60 mL/min) početna preporučena doza leka Amlessini je 2,85 mg/2,5 mg svaki drugi dan (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega ne utiče značajno na farmakokinetiku amlodipina. Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom. Eliminacija perindopрила je smanjena kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom ili insuficijencijom bubrega.

Zato uobičajeno medicinsko praćenje treba da obuhvata kontrolu vrednosti kreatinina i kalijuma (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Neophodan je oprez kod pacijenata sa oboljenjima jetre (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Veoma malo podataka je dostupno u pogledu primene amlodipina kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Pacijenti sa insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina što rezultuje produženim poluvremenom eliminacije i porastom vrednosti PIK približno 40-60%.

Klirens perindoprilata putem dijalize iznosi 70 mL/min. Kinetika perindopрила je izmenjena kod pacijenata sa cirozom: klirens neizmenjenog leka preko jetre smanjen je za pola. Međutim, nije smanjena količina perindoprilata koji se stvara, pa zato nije potrebna korekcija doze (videti odeljke 4.2 i 4.4).

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Perindopril/Amlodipin:

Pretklinička studija bezbednosti pokazala je da se kombinacija perindopрила i amlodipina dobro toleriše kod pacova. Nalazi iz 13 nedelja duge studije oralne toksičnosti kod pacova bili su u skladu sa studijama kod perindopрила i amlodipina kada su obe aktivne supstance primenjene pojedinačno. Nije bilo novih toksičnih uticaja ili povećane toksičnosti koje su povezane sa bilo kojom komponentom leka.

Perindopril:

U ispitivanjima hronične toksičnosti nakon oralne primene (pacovi i majmuni), ciljni organ je bubrež, 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 ploda i kongenitalnih efekata kod glodara i kunića: uočene su lezije bubrega i povećana perinatalna i postnatalna smrtnost. U dugotrajnim studijama na pacovima i miševima nije uočena karcinogenost. Nije bilo uticaja na plodnost ni kod mužjaka ni kod ženki pacova.

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 plodnost:

Nije zabeležen uticaj na plodnost 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, mutogeneza:

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 genima, ni na hromozomima.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hidrogenkarbonat;
Celuloza, mikrokristalna;
Skrob, kukuruzni, preželatinizovan;
Natrijum-skrobglikolat;
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 na temperaturi do 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage i svetlosti.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Amlessini; 2,85 mg/2,5 mg; tablete:

Unutrašnje pakovanje je blister (OPA/Al/PVC//Al) koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera od po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

Amlessini; 5,7 mg/5 mg; tablete:

Unutrašnje pakovanje je blister (OPA/Al/PVC//Al) koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 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, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Amlessini, tablete, 30 x (2,85 mg + 2,5 mg): 002485529 2025

Amlessini, tablete, 30 x (5,7 mg + 5 mg): 002485787 2025

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

Datum prve dozvole: 27.10.2020.

Datum obnove dozvole: 06.04.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2026.