

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Perindopril/Amlodipin Teva, 5 mg/5 mg, tablete  
Perindopril/Amlodipin Teva, 5 mg/10 mg, tablete  
Perindopril/Amlodipin Teva, 10 mg/5 mg, tablete  
Perindopril/Amlodipin Teva, 10 mg/10 mg, tablete

INN: perindopril/amlodipin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Perindopril/Amlodipin Teva, 5 mg/5 mg, tablete:*

Jedna tableta sadrži 5 mg perindopril-tosilata što odgovara 3,408 mg perindoprila konvertovanog *in situ* u perindopril-natrijum i 6,935 mg amlodipin-besilata što odgovara 5 mg amlodipina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sadrži 86,6 mg izomalta.

*Perindopril/Amlodipin Teva, 5 mg/10 mg, tablete:*

Jedna tableta sadrži 5 mg perindopril-tosilata što odgovara 3,408 mg perindoprila konvertovanog *in situ* u perindopril-natrijum i 13,87 mg amlodipin-besilata što odgovara 10 mg amlodipina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sadrži 86,6 mg izomalta.

*Perindopril/Amlodipin Teva, 10 mg/5 mg, tablete:*

Jedna tableta sadrži 10 mg perindopril-tosilata što odgovara 6,815 mg perindoprila konvertovanog *in situ* u perindopril-natrijum i 6,935 mg amlodipin-besilata što odgovara 5 mg amlodipina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sadrži 173,2 mg izomalta.

*Perindopril/Amlodipin Teva, 10 mg/10 mg, tablete:*

Jedna tableta sadrži 10 mg perindopril-tosilata što odgovara 6,815 mg perindoprila konvertovanog *in situ* u perindopril-natrijum i 13,87 mg amlodipin-besilata što odgovara 10 mg amlodipina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tableta sadrži 173,2 mg izomalta.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

*Perindopril/Amlodipin Teva, 5 mg/5 mg, tablete:*

Bela, ovalna, bikonveksna tableta, sa utisnutom oznakom „5/5” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Dimenzije: oko 9 x 5 mm.

*Perindopril/Amlodipin Teva, 5 mg/10 mg, tablete:*

Bela, okrugla, bikonveksna tableta, sa utisnutom oznakom „5/10" na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Dimenzije: prečnik približno 7 mm.

*Perindopril/Amlodipin Teva, 10 mg/5 mg, tablete:*

Bela, ovalna, bikonveksna tableta, sa utisnutom oznakom „10/5" na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Dimenzije: približno 13 x 7 mm.

*Perindopril/Amlodipin Teva, 10 mg/10 mg, tablete:*

Bela, okrugla, bikonveksna tableta, sa utisnutom oznakom „10/10" na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Dimenzije: prečnik približno 9 mm.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1. Terapijske indikacije**

Lek Perindopril/Amlodipin Teva je indikovano kao supstituciona terapija za lečenje esencijalne hipertenzije i/ili stabilne bolesti koronarnih arterija kod pacijenata kod kojih je postignuta adekvatna kontrola istovremenom primenom pojedinačnih komponenti ovog leka, perindoprila i amlodipina, u identičnim terapijskim dozama koje sadrži i lek Perindopril/Amlodipin Teva.

### **4.2. Doziranje i način primene**

#### Doziranje

Kombinacija fiksnih doza nije pogodna za započinjanje terapije.

Ukoliko je potrebno izmeniti doziranje, može se promeniti doza kombinacije perindoprila i amlodipina ili se može razmotriti individualno titriranje pojedinačnih komponenti ove kombinacije.

#### *Posebne populacije*

*Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega i stariji pacijenti (videti odeljke 4.4 i 5.2)*

Eliminacija perindoprila je smanjena kod starijih pacijenata i pacijenata sa insuficijencijom bubrega. Zbog toga, uobičajeno medicinsko praćenje treba da obuhvati češće kontrole vrednosti kreatinina i kalijuma.

Kombinacija perindoprila i amlodipina može se primenjivati kod pacijenata sa klirensom kreatinina  $\geq 60$  mL/min, ali se ne preporučuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina  $< 60$  mL/min. Kod ovih pacijenata se preporučuje individualna titracija doze pojedinačnih komponenti ove kombinacije.

Amlodipin primenjen u sličnim dozama podjednako dobro podnose i stariji i mlađi pacijenti. Kod starijih pacijenata se preporučuje uobičajen režim doziranja, ali povećavanje doze treba sprovoditi s oprezom. Promene koncentracije amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stepenom oštećenja funkcije bubrega.

Amlodipin se ne eliminiše dijalizom.

Istovremena primena perindoprila sa aliskirenom je kontraindikovana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (GFR  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (videti odeljak 4.3).

*Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2)*

Preporuke vezane za doziranje kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre nisu utvrđene. Zbog toga se određivanje doze mora sprovoditi s oprezom, a terapiju započeti manjom dozom u okviru predviđenog 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, potrebna je individualna titracija pojedinačnih komponenti (amlodipina i perindoprila). Farmakokinetika amlodipina nije ispitivana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre terapiju amlodipinom treba započeti najmanjom dozom i polako je titrirati.

### *Pedijatrijska populacija*

Kombinaciju perindoprila i amlodipina ne treba primenjivati kod dece i adolescenata s obzirom da efikasnost i bezbednost primene perindoprila i amlodipina, ili kombinacije ova dva leka, nisu ustanovljene.

### Način primene

Oralna upotreba.

Jedna tableta na dan kao pojedinačna doza, najbolje je da se uzima ujutru, pre jela.

## **4.3. Kontraindikacije**

### *Povezano sa perindoprilom:*

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koji drugi ACE-inhibitor.
- Angioedem u anamnezi, koji se dovodi u vezu sa prethodnom terapijom ACE-inhibitorima (videti odeljak 4.4).
- Nasledni ili idiopatski angioedem.
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6).
- Istovremena primena kombinacije perindoprila i amlodipina sa lekovima koji sadrže aliskiren kontraindikovana je kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (videti odeljke 4.5 i 5.1).
- Istovremena primena sa kombinacijom sakubitril/valsartan (videti odeljke 4.4 i 4.5).
- Ekstrakorporalni terapijski postupci koji dovode do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama (videti odeljak 4.5).
- Značajna bilateralna stenoza bubrežnih arterija ili stenoza bubrežne arterije jedinog funkcionalnog bubrega (videti odeljak 4.4).

### *Povezano sa amlodipinom:*

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koji drugi derivat dihidropiridina.
- Teška hipotenzija.
- Šok, uključujući kardiogeni šok.
- Opstrukcija izlaznog trakta leve komore srca (npr. stenoza aorte visokog stepena).
- Hemodinamski nestabilna insuficijencija srca nakon akutnog infarkta miokarda.

### *Povezano sa lekom Perindopril/Amlodipin Teva:*

Sve kontraindikacije koje se odnose na prethodno navedene pojedinačne komponente ovog leka se takođe odnose i na fiksnu kombinaciju perindoprila i amlodipina.

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

## **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Sva upozorenja navedena u nastavku teksta, a povezana sa primenom pojedinačnih komponenti ovog leka, se odnose i na fiksnu kombinaciju perindoprila i amlodipina.

### *Povezano sa perindoprilom*

#### *Posebna upozorenja*

##### *Preosetljivost/angioedem:*

Angioedem lica, ekstremiteta, usana, sluzokože, jezika, glotisa i/ili larinksa retko je prijavljen kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, uključujući perindopril (videti odeljak 4.8). Ova stanja se mogu

javiti bilo kada tokom terapije. U tim slučajevima primenu kombinacije perindoprila i amlodipina treba odmah prekinuti i započeti odgovarajuće praćenje pacijenata sve do potpunog povlačenja simptoma. Kod pacijenata kod kojih je otok bio ograničen na lice i usne, stanje se generalno povlačilo bez terapije, iako se pokazalo da je primena antihistaminika bila od koristi u ublažavanju simptoma.

Angioedem udružen sa edemom larinksa može imati smrtni ishod. Kada otok zahvati jezik, glotis ili larinks, postoji verovatnoća da će izazvati opstrukciju disajnih puteva, pa zbog toga odmah treba pružiti hitnu medicinsku pomoć. Ona može obuhvatiti primenu adrenalina i/ili održavanje prohodnosti disajnih puteva. Pacijent treba da bude pod strogim medicinskim nadzorom do potpunog i trajnog povlačenja simptoma.

Pacijenti sa angioedemom u anamnezi, koji nije povezan sa primenom ACE inhibitora, mogu biti izloženi povećanom riziku od pojave angioedema tokom terapije ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3).

Intestinalni angioedem je retko prijavljivan kod pacijenata koji su bili na terapiji ACE inhibitorima. Kod ovih pacijenata se javlja bol u abdomenu (sa ili bez mučnine ili povraćanja); u nekim slučajevima nije bilo prethodnog angioedema lica, a vrednosti C-1 esterase su bile normalne. Angioedem je dijagnostikovao procedurama koje uključuju kompjuterizovanu tomografiju (CT) abdomena, ultrazvuk ili hirurški zahvat, a simptomi su se povukli nakon prekida terapije ACE inhibitorom. Intestinalni angioedem treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu 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 pojave angioedema (videti odeljak 4.3). Terapija sakubitrilom/valsartanom se sme započeti tek 36 sati nakon primene poslednje doze perindoprila. Ako se terapija sakubitrilom/valsartanom prekida, terapija perindoprilom se može započeti tek 36 sati nakon primene poslednje doze sakubitrila/valsartana (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Istovremena primena drugih NEP inhibitora (inhibitori neutralne endopeptidaze, npr. racekadotril) sa ACE inhibitorom takođe može da poveća rizik za pojavu angioedema (videti odeljak 4.5). Zato je potrebna pažljiva procena odnosa koristi i rizika pre započinjanja terapije NEP inhibitorima (npr. racekadotril) kod pacijenata na terapiji perindoprilom.

*Istovremena primena mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus):*

Pacijenti koji istovremeno uzimaju terapiju mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mogu imati povećan rizik od nastanka angioedema (npr. otok disajnih puteva ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (videti odeljak 4.5).

*Anafilaktoidne reakcije tokom afereze lipoproteina male gustine (LDL):*

Kod pacijenata koji su primali ACE inhibitore i bili na aferezi lipoproteina male gustine dekstran sulfatom retko su se javljale životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije. Ove reakcije su izbegnute privremenim prekidom primene ACE inhibitora pre svake afereze.

*Anafilaktoidne reakcije tokom desenzitizacije:*

Kod pacijenata koji su primali ACE inhibitore tokom terapijskog postupka desenzitizacije (npr. otrovom opnokrilaca, npr. pčela i osa) javile su se anafilaktoidne reakcije. Kod ovih pacijenata reakcije su izbegnute privremenim prekidom primene ACE-inhibitora, ali su se ponovno javljale nakon slučajne ponovne primene terapije.

*Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija:*

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija su prijavljivane kod pacijenata koji su bili na terapiji ACE inhibitorima. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega i bez drugih faktora rizika koji mogu dovesti do komplikacija, neutropenija se retko javlja. Perindopril treba primenjivati sa velikim oprezom kod pacijenata sa kolagenim vaskularnim oboljenjem, pacijenata koji primaju imunosupresivnu terapiju i pacijenata koji su na terapiji alopurinolom ili prokainamidom, kao i kod pacijenata sa kombinacijom tih faktora rizika, posebno ako je u anamnezi prisutno oštećenje funkcije bubrega. Kod

nekih od tih pacijenata javile su se ozbiljne infekcije, koje u malobrojnim slučajevima nisu reagovala na intenzivnu terapiju antibioticima. Ukoliko se perindopril primenjuje kod ovih pacijenata, savetuje se periodično praćenje broja belih krvnih ćelija, a pacijente treba uputiti da lekara obaveste ukoliko se javi bilo koji znak infekcije (npr. bol u grlu, povišena telesna temperatura).

#### *Renovaskularna hipertenzija*

Postoji povećan rizik od hipotenzije i insuficijencije bubrega kada se pacijenti sa bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega leče ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3). Terapija diureticima može biti faktor koji doprinosi tome. Do gubitka funkcije bubrega sa minimalnim promenama vrednosti kreatinina u serumu može doći čak i kod pacijenata sa unilateralnom stenozom bubrežne arterije.

#### *Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik za pojavu hipotenzije, hiperkalemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega). Dvostruka blokada RAAS kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena se zbog toga ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, treba je primenjivati samo pod nadzorom lekara specijaliste i uz redovno i pažljivo praćenje funkcije bubrega, koncentracije elektrolita i vrednosti krvnog pritiska. ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

#### *Primarni aldosteronizam*

Pacijenti sa primarnim hiperaldosteronizmom generalno ne reaguju na antihipertenzivne lekove koji deluju putem inhibicije sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Zbog toga se ne preporučuje primena ovog leka.

#### *Trudnoća:*

Terapiju ACE inhibitorima ne treba započinjati tokom trudnoće. Osim ukoliko se smatra da je nastavak primene ACE inhibitora neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na neku alternativnu antihipertenzivnu terapiju čiji je bezbednosni profil utvrđen za primenu tokom trudnoće. Kada se utvrdi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ukoliko je adekvatno, treba započeti alternativnu terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.6).

#### *Mere opreza pri upotrebi*

##### *Hipotenzija:*

ACE inhibitori mogu da izazovu sniženje krvnog pritiska. Simptomatska hipotenzija se retko javlja kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom, postoji veća verovatnoća da se javi kod pacijenata sa deplecijom volumena krvi, npr. zbog terapije diureticima, režima ishrane sa ograničenim unosom soli, dijalize, dijareje ili povraćanja, kao i kod pacijenata sa teškom hipertenzijom zavisnom od renina (videti odeljke 4.5 i 4.8). Kod pacijenata sa velikim rizikom od simptomatske hipotenzije, treba pažljivo pratiti vrednost krvnog pritiska, funkciju bubrega i serumske koncentracije kalijuma tokom terapije kombinacijom perindoprila i amlodipina.

Slično se odnosi i na pacijente sa ishemijskom bolešću srca ili cerebrovaskularnom bolešću kod kojih bi preterano sniženje krvnog pritiska moglo izazvati infarkt miokarda ili cerebrovaskularni ishemijski događaj.

Ukoliko se javi hipotenzija, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj i, ako je potrebno, primeniti intravensku infuziju izotoničnog rastvora natrijum-hlorida koncentracije 9 g/L (0,9%). Prolazna hipotenzija ne predstavlja kontraindikaciju za primenu narednih doza, koje se mogu primenjivati uobičajeno, bez problema, kada se krvni pritisak poveća, nakon povećanja volumena krvi.

Kod nekih pacijenata sa kongestivnom insuficijencijom srca koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, tokom primene perindoprila može doći do dodatnog sniženja sistemskog krvnog pritiska. Takvo dejstvo je očekivano i obično ne predstavlja razlog za prekid terapije. Ako hipotenzija postane simptomatska, može biti potrebno smanjiti dozu ili prekinuti terapiju perindoprilom.

*Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska/hipertrofična kardiomiopatija:*

Perindopril, kao i druge ACE inhibitore, treba uz oprez primenjivati kod pacijenata sa stenozom mitralnog zaliska i opstrukcijom izlaznog trakta leve komore, kao što je stenoza aorte ili hipertrofična kardiomiopatija.

*Oštećenje funkcije bubrega:*

U slučaju oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 mL/min) preporučuje se primena pojedinačnih komponenti i individualna titracija doze (videti odeljak 4.2).

Uobičajeno praćenje koncentracije kalijuma i kreatinina je sastavni deo uobičajene medicinske prakse kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.8).

Kod nekih pacijenata sa bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom bubrežne arterije jedinog funkcionalnog bubrega, koji su bili na terapiji ACE inhibitorima uočeno je povećanje koncentracije uree u krvi i kreatinina u serumu, obično reverzibilno nakon prekida terapije. Ova pojava je posebno verovatna kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega. Ukoliko je prisutna i renovaskularna hipertenzija, postoji povećan rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega. Kod nekih pacijenata sa hipertenzijom i bez očigledne prethodno prisutne bubrežne vaskularne bolesti, povećana je koncentracija uree u krvi i kreatinina u serumu, obično malo i prolazno, posebno ako je perindopril primenjivan istovremeno sa diureticima. Ova pojava je verovatnija kod pacijenata sa prethodno prisutnim oštećenjem funkcije bubrega.

*Insuficijencija jetre:*

U retkim slučajevima je primena ACE inhibitora bila udružena sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom i napreduje do fulminantne nekroze jetre i (ponekad) smrtnog ishoda. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije poznat. Ako se kod pacijenata koji primaju ACE inhibitore javi žutica ili značajno povećanje vrednosti enzima jetre, terapiju ACE inhibitorom treba prekinuti, a pacijente na odgovarajući način medicinski pratiti (videti odeljak 4.8).

*Rasa:*

ACE inhibitori češće izazivaju angioedem kod pacijenata crne rase nego kod pacijenata drugih rasa. Kao i ostali ACE inhibitori i perindopril može biti manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod pripadnika crne rase nego kod pripadnika drugih rasa, možda zbog veće prevalencije male vrednosti renina kod pripadnika crne rase sa hipertenzijom.

*Kašalj:*

Kašalj je prijavljen pri primeni ACE inhibitora. Karakteristično je da ovaj kašalj nije produktivan, perzistentan je i prestaje nakon prekida terapije. Kašalj izazvan primenom ACE inhibitora treba uzeti u obzir u okviru diferencijalne dijagnoze kašlja.

*Hirurška intervencijat/anestezija:*

Kod pacijenata koji se podvrgavaju većim hirurškim intervencijama ili tokom anestezije anestetici koji izazivaju hipotenziju, kombinacija perindopрила i amlodipina može blokirati formiranje angiotenzina II usled kompenzatornog oslobađanja renina. Terapiju treba prekinuti jedan dan pre hirurške intervencije. Ukoliko se javi hipotenzija i proceni da je nastala usled ovog mehanizma, ona se može korigovati povećanjem volumena.

*Hiperkalemija:*

Povećanje koncentracije kalijuma u serumu primećeno je kod nekih pacijenata koji su bili na terapiji ACE inhibitorima, uključujući i perindopril. Faktori rizika za razvoj hiperkalemije uključuju insuficijenciju bubrega, pogoršanje funkcije bubrega, uzrast (> 70 godina), dijabetes melitus, pojavu pratećih događaja, posebno dehidraciju, akutnu dekompenzaciju srca, metaboličku acidozu, istovremenu primenu diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren i amilorid), suplemenata kalijuma ili zamena za so koje sadrže kalijum; rizik postoji i kod pacijenata koji uzimaju druge lekove koji su povezani sa povećanjem koncentracije kalijuma u serumu (npr. heparin, kotrimoksazol takođe poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol). Primena suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum ili

zamena za so koje sadrže kalijum kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega može uzrokovati značajno povećanje koncentracije kalijuma u serumu.

Hiperkalemija može da izazove ozbiljne, ponekad aritmije sa smrtnim ishodom. 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, koji su na terapiji oralnim antidijabeticima ili insulinom, potrebno je pažljivo pratiti koncentraciju glukoze u krvi tokom prvog meseca terapije ACE inhibitorima (videti odeljak 4.5).

*Pacijenti na hemodijalizi:*

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

*Stabilna bolest koronarnih arterija:*

Ako se tokom prvog meseca terapije perindoprilom javi epizoda nestabilne angine pektoris (značajnija ili ne), potrebno je pažljivo proceniti odnos koristi i rizika pre nastavka terapije.

Povezano sa amlodipinom:

Bezbednost i efikasnost amlodipina nisu utvrđeni kod hipertenzivnih kriza.

*Pacijenti sa srčanom insuficijencijom:*

Pacijente sa insuficijencijom srca treba lečiti uz oprez.

U dugotrajnoj, placebo kontrolisanoj studiji u koju su uključeni pacijenti sa teškom insuficijencijom srca (NYHA klase III i IV), prijavljena incidenca edema pluća bila je veća u grupi koja je primala amlodipin nego u grupi koja je primala placebo (videti odeljak 5.1). Blokatore kalcijumskih kanala, uključujući i amlodipin, treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa kongestivnom insuficijencijom srca jer mogu povećati rizik od pojave kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

*Oštećenje funkcije jetre:*

Poluvreme eliminacije amlodipina je produženo, a vrednosti PIK-a su povećane kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, preporuke za doziranje nisu utvrđene. Terapiju amlodipinom treba započinjati najmanjom dozom u okviru preporučenog raspona, uz oprez kako na početku terapije tako i pri povećavanju doze. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre može biti potrebna spora titracija doze i pažljivo praćenje.

*Stariji pacijenti:*

Kod starijih pacijenata bi trebalo oprezno povećavati dozu (videti odeljke 4.2 i 5.2).

*Oštećenje funkcije bubrega:*

Kod ovih pacijenata se amlodipin može primenjivati u uobičajenom doznom režimu. Promene koncentracije amlodipina u plazmi nisu u vezi sa stepenom oštećenja funkcije bubrega. Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom.

Povezano sa kombinacijom perindoprila i amlodipina

Sva ranije navedena upozorenja koja se odnose na primenu pojedinačnih komponenti ovog leka takođe se odnose i na fiksnu kombinaciju perindoprila i amlodipina.

Mere opreza pri upotrebi leka

*Interakcije*

Ne preporučuje se istovremena primena kombinacije perindoprila i amlodipina sa litijumom, diureticima koji štede kalijum kao ni sa suplementima kalijuma i dantrolenom (videti odeljak 4.5).

*Pomoćna supstanca (e):*

*Natrijum*

Lek Perindopril/Amlodipin Teva sadrži natrijum. Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

*Izomalt*

Lek Perindopril/Amlodipin Teva sadrži izomalt. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne smeju da koriste ovaj lek.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

*Povezano sa perindoprilom*

Podaci iz kliničkih studija su pokazali da dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS), nastala kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena, češće dovodi do neželjenih dejstava kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena funkcija 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 uzrokuju hiperkalemiju*

Neki lekovi ili neke klase lekova mogu da povećaju rizik od nastanka hiperkalemije, na primer aliskiren, soli kalijuma, diuretici koji štede kalijum, ACE inhibitori, blokatori receptora angiotenzina II, NSAIL, heparini, imunosupresivni lekovi (npr. ciklosporin ili takrolimus), trimetoprim i fiksna kombinacija sa sulfametoksazolom (kotrimoksazol). Istovremena primena ovih lekova povećava rizik od nastanka hiperkalemije.

*Istovremena primena koja je kontraindikovana (videti odeljak 4.3):*

*Aliskiren:*

Kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega, povećan je rizik od hiperkalemije, pogoršanja funkcije bubrega i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

*Tretman ekstrakorporalnom cirkulacijom*

Ekstrakorporalni terapijski postupci koji dovode do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama, na primer pri upotrebi visoko propustljivih membrana tokom dijalize ili hemodijalize (npr. poliakrilonitrilne membrane) ili pri aferezi lipoproteina male gustine dekstran sulfatom može da dovede do povećanja rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (videti odeljak 4.3). Ukoliko je potrebna takva terapija, treba razmotriti primenu drugog tipa membrana za dijalizu ili primenu druge grupe antihipertenzivnih lekova.

*Sakubitril/valsartan*

Perindopril se ne sme primenjivati istovremeno sa kombinacijom sakubitril/valsartan zato što ACE inhibitor može povećati rizik od pojave angioedema. Terapija sakubitrilom/valsartanom se sme započeti tek 36 sati nakon primene poslednje doze perindoprila. Terapija perindoprilom je kontraindikovana u periodu od 36 sati nakon primene poslednje doze sakubitriila/valsartana (videti odeljke 4.3 i 4.4)

*Istovremena primena koja se ne preporučuje:*

*Aliskiren*

Rizik od hiperkalemije, oštećenja funkcije bubrega i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta se povećava kod pacijenata koji nemaju dijabetes ili pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

### *Istovremena primena ACE inhibitora i blokatora receptora angiotenzina II*

Postoje podaci da je kod pacijenata sa ustanovljenom aterosklerotskom bolešću, insuficijencijom srca ili dijabetesom sa terminalnim oštećenjem organa, istovremena primena sa ACE inhibitorima i blokatorima receptora angiotenzina II povezana sa većom učestalošću pojave hipotenzije, sinkope, hiperkalemije i pogoršanja funkcije bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega) u poređenju sa primenom jednog leka koji deluje na sistem renin-angiotenzin-aldosteron. Dvostruka blokada (npr. kombinovanom primenom ACE inhibitora i blokatora angiotenzin II receptora) treba da bude ograničena samo na pojedinačne slučajeve uz redovno praćenje funkcije bubrega, koncentracije kalijuma i krvnog pritiska.

### *Estramustin*

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

### *Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)*

Pacijenti koji istovremeno primaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu imati povećan riziku od hiperkalemije (videti odeljak 4.4).

### *Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma i zamene za so koje sadrže kalijum*

Hiperkalemija (potencijalno životno ugrožavajuća), posebno u kontekstu oštećenja funkcije bubrega (dodatno hiperkalemijsko dejstvo). Kombinacija perindopрила sa prethodno pomenutim lekovima se ne preporučuje (videti odeljak 4.4). Međutim, ukoliko je istovremena primena neophodna, ove lekove treba koristiti sa oprezom uz često praćenje koncentracije kalijuma u serumu. Za primenu spironolaktona kod insuficijencije srca, videti tekst u nastavku.

### *Litijum*

Prijavljeno je reverzibilno povećanje koncentracije litijuma u serumu i pojava toksičnosti (teška neurotoksičnost) pri istovremenoj primeni litijuma i ACE inhibitora. Kombinacija perindopрила i litijuma se ne preporučuje. Ukoliko se pokaže da je primena ove kombinacije neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije litijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

### *Istovremena primena koja zahteva poseban oprez*

#### *Antidijabetici (insulin, hipoglikemijski sulfonamidi):*

Primena ACE inhibitora može povećati hipoglikemijsko dejstvo kod pacijenata koji primaju insulinsku terapiju ili terapiju hipoglikemijskim sulfonamidima. Javljanje hipoglikemijskih epizoda je veoma retko (verovatno je ostvareno poboljšanje podnošljivosti glukoze sa posledičnim smanjenjem potrebe za insulinom).

#### *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 hipotenzivnog dejstva može se smanjiti ukoliko se prekine primena diuretika, povećanjem unosa tečnosti ili povećanjem unosa soli pre početka primene malih doza perindopрила, koje se potom postepeno povećavaju.

*U terapiji pacijenata sa arterijskom hipertenzijom koji su prethodno bili na terapiji diureticima postoji mogućnost smanjenja koncentracije elektrolita i količine tečnosti u organizmu pa se terapija diuretikom mora prekinuti pre započinjanja primene ACE inhibitora, nakon čega se u terapiju može ponovno uvesti diuretik koji ne šteti kalijum, ili se terapija ACE inhibitorom započinje manjom dozom leka koja se postepeno povećava.*

*Kod pacijenata sa kongestivnom insuficijencijom srca koji su na terapiji diureticima, terapiju ACE inhibitorom treba započeti veoma malom dozom, po mogućnosti nakon smanjenja doze diuretika koji ne šteti kalijum.*

*U svim slučajevima, funkcija bubrega (klirens kreatinina) se mora pratiti tokom prvih nekoliko nedelja terapije ACE inhibitorom.*

#### *Diuretici koji štede kalijum (eplerenon, spironolakton)*

Kod terapije eplerenonom ili spironolaktonom (u dozama između 12,5 mg i 50 mg dnevno) sa malim dozama ACE inhibitora kod pacijenata sa insuficijencijom srca klase II do IV (NYHA) sa e젝cionom frakcijom <40% koji su prethodno bili na terapiji ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, povećan je rizik od hiperkalemije, potencijalno sa smrtnim ishodom, posebno ukoliko se ne poštuju preporuke vezane za propisivanje ove kombinacije lekova. Pre započinjanja primene ove kombinacije treba potvrditi odsustvo hiperkalemije i oštećenja funkcije bubrega. Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije kalijuma i natrijuma i kontrola vrednosti kreatinina u krvi tokom prvih mesec dana terapije jednom nedeljno, a potom jednom mesečno.

#### *Racekadotril*

Poznato je da ACE inhibitori (kao što je perindopril) mogu izazvati angioedem. Ovaj rizik može biti povećan pri istovremenoj primeni sa racekadotrilom (lekom koji se koristi u terapiji akutne dijareje).

#### *mTOR inhibitori (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)*

Pacijenti koji su istovremeno na terapiji mTOR inhibitorima mogu imati povećan rizik za pojavu angioedema (videti odeljak 4.4).

#### *Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) uključujući acetilsalicilnu kiselinu u dozi $\geq 3$ g/dan*

Istovremena primena ACE inhibitora sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (npr. acetilsalicilnom kiselinom u dozama koje imaju antiinflamatorno dejstvo, COX-2 inhibitorima i neselektivnim nesteroidnim antiinflamatornim lekovima) može se javiti slabljenje njihovog antihipertenzivnog dejstva. Istovremena primena ACE inhibitora i nesteroidnih antiinflamatornih lekova može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega, uključujući i nastanak akutne insuficijencije bubrega, kao i do povećanja koncentracije kalijuma, posebno kod pacijenata sa već prisutnom oslabljenom funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju treba primenjivati sa oprezom, posebno kod starijih pacijenata. Pacijente treba adekvatno hidrirati i treba razmotriti mogućnost praćenja funkcije bubrega nakon započinjanja istovremene terapije i periodično nakon toga.

#### *Istovremena primena koju treba razmotriti*

##### *Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin)*

Kod pacijenata koji su na istovremenoj terapiji ACE inhibitorom, postoji povećan rizik od pojave angioedema jer dipeptidil peptidaza IV (DPP-IV) smanjuje aktivnost gliptina.

##### *Simpatomimetici*

Simpatomimetici mogu da smanje antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

##### *Zlato*

Kod pacijenata na terapiji injektabilnim zlatom (natrijum-aurotiomalat), pri istovremenoj terapiji ACE inhibitorom uključujući i perindopril, retko su prijavljivane nitritoidne reakcije (simptomi obuhvataju natele crvenila praćene osećajem vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju).

#### *Povezano sa amlodipinom*

##### *Istovremena primena koja se ne preporučuje*

##### *Dantrolen (infuzija)*

Kod životinja su primećeni letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps udruženi sa hiperkalemijom nakon primene verapamila i intravenske primene dantrolena. Zbog rizika od hiperkalemije, ne preporučuje se istovremena primena blokatora kalcijumskih kanala kao što je amlodipin kod pacijenata sklonih malignoj hipertermiji i u toku terapije maligne hipertermije.

##### *Istovremena primena koja zahteva poseban oprez*

##### *CYP3A4 induktori*

Pri istovremenoj primeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracije amlodipina u plazmi mogu da variraju. Zbog toga je potrebno pratiti krvni pritisak i razmotriti prilagođavanje doze tokom i nakon istovremene terapije, posebno ako ona uključuje snažne induktore CYP3A4 (npr. rifampicin, kantaron (lat. *Hypericum perforatum*)).

#### *CYP3A4 inhibitori*

Istovremena primena amlodipina sa snažnim ili umerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antifungici, makrolidi kao npr. eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može dovesti do povećane izloženosti amlodipinu. Klinički značaj tih farmakokinetičkih varijacija može biti izraženiji kod starijih pacijenata. Zbog toga može biti 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*

Hipotenzivno dejstvo amlodipina je aditivno ukoliko se primenjuje sa drugim lekovima koji imaju antihipertenzivna svojstva.

#### *Takrolimus*

Postoji rizik od povećanja koncentracije takrolimusa u krvi ukoliko se primenjuje istovremeno sa amlodipinom. Da bi se izbegla toksičnosti takrolimusa, pri primeni amlodipina kod pacijenata koji su na terapiji takrolimusom treba pratiti koncentracije takrolimusa u krvi i prilagoditi dozu takrolimusa ukoliko je potrebno.

#### *mTOR Inhibitori*

Inhibitori mTOR kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus su supstrati CYP3A. S obzirom da je amlodipin slab inhibitor CYP3A, on može da poveća izloženost mTOR inhibitorima kada se primenjuje istovremeno.

#### *Ciklosporin*

Nisu sprovedene studije interakcije ciklosporina i amlodipina kod zdravih dobrovoljaca ili drugih populacija, sa izuzetkom pacijenata koji su podvrgnuti transplantaciji bubrega, sa promenljivim povećanjem najmanje koncentracije ciklosporina (prosečno od 0% do 40%). Koncentraciju ciklosporina treba pratiti kod pacijenata koji su imali transplantaciju bubrega i koji uzimaju amlodipin i ukoliko je potrebno treba razmotriti smanjenje doze ciklosporina.

#### *Simvastatin*

Istovremena primena ponovljenih doza amlodipina u dozi od 10 mg sa simvastatinom u dozi od 80 mg dovela je do 77%-tnog povećanja izloženosti simvastatinu u odnosu na primenu simvastatina u monoterapiji. Dnevnu dozu simvastatina treba ograničiti na 20 mg kod pacijenata koji se leče amlodipinom.

#### *Ostale kombinacije:*

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

Primena amlodipina sa grejpfrutom ili sokom od grejpfruta se ne preporučuje budući da bioraspoloživost može biti povećana kod nekih pacijenata što dovodi do hipotenzivnih dejstava.

#### *Povezano sa kombinacijom perindoprila i amlodipina*

#### *Istovremena primena koja zahteva poseban oprez*

### *Baklofen*

Povećava antihipertenzivno dejstvo. Ukoliko je potrebno, treba kontrolisati krvni pritisak i prilagoditi dozu antihipertenzivnog leka.

### Istovremena primena koju treba razmotriti

#### *Antihipertenzivni lekovi (npr. beta blokatori) i vazodilatatori*

Istovremena primena ovih lekova može pojačati hipotenzivno dejstvo perindoprila i amlodipina. Istovremena primena sa nitroglicerinom i drugim nitratima ili vazodilatatorima može dodatno da snizi krvni pritisaka i shodno tome, tu primenu treba razmotriti uz oprez.

#### *Kortikosteroidi, tetrakosaktid*

Smanjenje antihipertenzivnog dejstva (zadržavanje vode i soli zbog primene kortikosteroida).

#### *Alfa-blokatori (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, terazosin):*

Povećano antihipertenzivno dejstvo i povećan rizik od ortostatske hipotenzije.

#### *Amifostin*

Može da pojača antihipertenzivno dejstvo amlodipina.

#### *Triciklični antidepresivi/antipsihotici/anestetiци*

Povećano antihipertenzivno dejstvo i povećan rizik od ortostatske hipotenzije.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Uzimajući u obzir delovanje pojedinačnih komponenti ove kombinacije na trudnoću i dojenje, ne preporučuje se primena kombinacije perindoprila i amlodipina tokom prvog trimestra trudnoće. Primena kombinacije perindoprila i amlodipina je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće.

Primena kombinacije perindoprila i amlodipina se ne preporučuje tokom dojenja. Potrebno je doneti odluku ili o prekidu dojenja ili o prekidu terapije kombinacijom perindoprila i amlodipina, uzimajući u obzir važnost ove terapije za majku.

### Trudnoća

#### Povezano za perindoprilom

Primena ACE inhibitora se ne preporučuje u prvom trimestru 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 koji se odnose na rizik od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće, ne može se doneti jasan zaključak, međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Osim u slučaju kada se nastavak terapije ACE inhibitorom smatra neophodnim, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na terapiju nekim drugim antihipertenzivnim lekom sa utvrđenim bezbednosnim profilom za primenu tokom trudnoće. Kada se utvrdi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ukoliko je adekvatno, preći na terapiju nekim drugim lekom.

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

Ukoliko dođe do izloženosti ACE inhibitoru nakon drugog trimestra trudnoće, preporučuje se kontrola funkcije bubrega i stanja lobanje ultrazvučnim pregledom.

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

### Povezano sa amlodipinom

Bezbednost primene amlodipina kod ljudi nije utvrđena.

U studijama na životinjama primećena je reproduktivna toksičnost pri primeni velikih doza (videti odeljak 5.3). Primena leka tokom trudnoće se preporučuje samo ako ne postoji druga bezbednija terapija i kada sama bolest predstavlja veći rizik za majku i plod.

### Dojenje

#### Povezano sa perindoprilom

Budući da nema raspoloživih podataka o primeni perindoprila tokom dojenja, ne preporučuje se njegova primena tokom dojenja i poželjno je izabrati drugu terapiju lekovima koji imaju bolje ustanovljen bezbednosni profil tokom dojenja, posebno prilikom dojenja novorođenčadi i prevremeno rođenih beba.

#### Povezano sa amlodipinom

Amlodipin se izlučuje u majčino mleko. Srazmeran deo majčine doze koju primi odojče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3 - 7 %, uz maksimum od 15 %. Dejstvo amlodipina na odojčad nije poznat. Pri donošenju odluke o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije amlodipinom treba uzeti u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije amlodipinom za majku.

### Plodnost

#### Povezano sa perindoprilom

Nema bilo kakvog uticaja na reproduktivnu sposobnost ili plodnost.

#### Povezano sa amlodipinom

Kod nekih pacijenata koji su bili na terapiji blokatorima kalcijumskih kanala primećene su reverzibilne biohemijske promene u glavi spermatozoida. Klinički podaci o potencijalnom dejstvu amlodipina na plodnost su nedovoljni. U jednoj studiji na pacovima primećena su neželjena dejstva na plodnost kod mužjaka (videti odeljak 5.3).

## **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Uticaj kombinacije perindoprila i amlodipina na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama nije ispitivan.

Amlodipin može imati manji ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ako se kod pacijenata javi vrtoglavica, glavobolja, zamor, iscrpljenost ili mučnina, njihova sposobnosti reagovanja može biti smanjena. Preporučuje se oprez, posebno na početku terapije.

## **4.8. Neželjena dejstva**

### a) Sažetak bezbednosnog profila

Najčešća neželjena dejstva prijavljena tokom terapije perindoprilom i amlodipinom su: edem, pospanost, vrtoglavica, glavobolja (posebno na početku terapije), disgeuzija, parestezija, oštećenje vida (uključujući diplopiju), tinitus, vertigo, palpitacije, naleti crvenila praćeni osećajem vrućine, hipotenzija (i dejstva koja su u vezi sa hipotenzijom), dispneja, kašalj, abdominalni bol, mučnina, povraćanje, dispepsija, promene u pražnjenju creva, dijareja, konstipacija, pruritus, osip, egzantem, otok zglobova (otok gležnjeva), mišićni spazmi, zamor i astenija.

### b) Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeća neželjena dejstva su primećena u kliničkim studijama kao i tokom postmarketinškog praćenja pri primeni perindoprila ili amlodipina koji su zasebno primenjivani i ona su klasifikovana prema MedDRA klasifikaciji 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 ( $< 1/10000$ ); nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija sistema organa	Neželjena dejstva	Učestalost	
		Amlodipin	Perindopril
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 kongenitalnim deficitom G-6PDH (videti odeljak 4.4)	-	Veoma retko
	Smanjenje vrednosti hemoglobina i hematokrita	-	Veoma retko
Poremećaji imunskog sistema	Alergijske reakcije: urtikarija	Veoma retko	Povremeno
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hiperglikemija	Veoma retko	-
	Hipoglikemija (videti odeljke 4.4 i 4.5)	-	Povremeno*
	Hiponatremija	-	Povremeno*
	Hiperkalemija, koja je reverzibilna nakon prekida terapije (videti odeljak 4.4)	-	Povremeno*
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Povremeno	-
	Promene raspoloženja (uključujući anksioznost)	Povremeno	Povremeno
	Depresija	Povremeno	-
	Poremećaji sna	-	Povremeno
	Konfuzija	Retko	Veoma retko
Poremećaji nervnog sistema	Somnolencija (posebno na početku terapije)	Često	Povremeno*
	Vrtoglavica (posebno na početku terapije)	Često	Često
	Glavobolja (posebno na početku terapije)	Često	Često
	Disgeuzija	Povremeno	Često
	Tremor	Povremeno	-
	Hipoestezija	Povremeno	-
	Parestezija	Povremeno	Često
	Sinkopa	Povremeno	Povremeno*
	Hipertonija	Veoma retko	-
	Periferna neuropatija	Veoma retko	-
	Ekstrapiramidalni poremećaj	Nepoznata učestalost	-
	Značajna hipotenzija kod pacijenata sa povećanim rizikom (videti odeljak	-	Veoma retko

	4.4)		
Poremećaji oka	Poremećaj vida	Često	Često
	Diplopija	-	Često
Poremećaji uha i lavirinta	Tinitus	Povremeno	Često
	Vertigo	-	Često
	Strah od visine	-	Često
Kardiološki poremećaji	Palpitacije	Često	Povremeno*
	Sinkopa	Povremeno	-
	Anginozni bol	Retko	-
	Angina pektoris	-	Veoma retko
	Infarkt miokarda, moguće kao posledica značajne hipotenzije kod pacijenata sa velikim rizikom (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Veoma retko
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijalnu fibrilaciju)	Povremeno	Veoma retko
	Tahikardija	-	Povremeno*
Vaskularni poremećaji	Naleti crvenila praćeni osećajem vrućine	Često	-
	Hipotenzija (i dejstva koja su u vezi sa hipotenzijom)	Povremeno	Često
	Moždani udar, moguće kao posledica preterane hipotenzije kod pacijenata sa velikim rizikom (videti odeljak 4.4)	-	Veoma retko
	Vaskulitis	Veoma retko	Povremeno*
	Raynaud-ov sindrom	-	Nepoznato
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dispneja	Često	Često
	Rinitis	Povremeno	Veoma retko
	Kašalj	Povremeno	Često
	Bronhospazam	-	Povremeno
	Eozinofilna pneumonija	-	Veoma retko
Gastrointestinalni poremećaji	Hiperplazija gingive	Veoma retko	-
	Bolovi u abdomenu, mučnina	Često	Često
	Povraćanje	Povremeno	Često
	Dispepsija	Često	Često
	Promene u pražnjenju creva	Često	-
	Suva usta	Povremeno	Povremeno
	Dijareja, konstipacija	Često	Često
	Pankreatitis	Veoma retko	Veoma retko
	Gastritis	Veoma retko	-
	Disgeuzija	-	Često
Poremećaj čula ukusa	Povremeno	-	
Hepatobilijarni poremećaji	Hepatitis, holestatska žutica	Veoma retko	-
	Hepatitis - citolitički ili holestatski (videti odeljak 4.4)	-	Veoma retko
	Povećane vrednosti enzima jetre (uglavnom povezano sa holestazom)	Veoma retko	-
Poremećaji kože i	Quincke-ov edem	Veoma retko	-

potkožnog tkiva	Angioedem lica, ekstremiteta, usana, sluzokože, jezika, glotisa i/ili larinksa (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Povremeno
	Multiformni eritem	Veoma retko	Veoma retko
	Alopecija	Povremeno	-
	Purpura	Povremeno	-
	Promene boje kože	Povremeno	Povremeno
	Pojačano znojenje	Povremeno	Povremeno
	Svrab	Povremeno	Često
	Hiperhidroza	Povremeno	Povremeno
	Pruritus	Povremeno	Često
	Osip, egzantem	Povremeno	Često
	Urtikarija	Povremeno	Povremeno
	Stevens-Johnson-ov sindrom	Veoma retko	-
	Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznata učestalost	-
	Eksfolijativni dermatitis	Veoma retko	-
	Fotosenzitivnost	Veoma retko	Povremeno*
	Pogoršanje psorijaze	-	Retko
	Pemfigoid	-	Povremeno*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Otok gležnjeva	Često	-
	Artralgija, mijalgija	Povremeno	Povremeno*
	Mišićni grčevi	Često	Često
	Bolovi u leđima	Povremeno	-
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Poremećaji mokrenja, nokturija, učestalo mokrenje	Povremeno	-
	Oštećenje funkcije bubrega	-	Povremeno
	Akutna insuficijencija bubrega	-	Veoma retko
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Impotencija	Povremeno	Povremeno
	Ginekomastija	Povremeno	-
	Eretilna disfunkcija	Povremeno	Povremeno*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Edem	Veoma često	-
	Periferni edem	-	Povremeno
	Zamor	Često	-
	Bol u grudima	Povremeno	Povremeno*
	Astenija	Često	Često
	Bol	Povremeno	-
	Malaksalost	Povremeno	Povremeno*
	Pireksija	-	Povremeno*
Ispitivanja	Povećanje telesne mase, smanjenje telesne mase	Povremeno	-
	Povećanje vrednosti serumskog bilirubina i enzima jetre	-	Retko
	Povećanje koncentracije uree u krvi i kreatinina u serumu (videti odeljak 4.4)	-	Povremeno*
	Povećanje vrednosti enzima jetre: ALT, AST (uglavnom u vezi saolestazom)	Veoma retko	-
	Smanjena vrednost hemoglobina i	-	Veoma retko

	hematokrita		
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Padovi	-	Povremeno*

\* Učestalost je izračunata na osnovu rezultata kliničkih ispitivanja za neželjene događanje zabeležene spontanim prijavljivanjem

#### Dodatne informacije

Prijavljeni su izuzetni slučajevi ekstrapiramidalnog sindroma tokom primene blokatora kalcijumskih kanala.

Prijavljeni su slučajevi sindroma neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (engl. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, SIADH) pri primeni drugih ACE inhibitora. SIADH se može smatrati veoma retkom, ali mogućom komplikacijom povezanom sa primenom ACE inhibitora, uključujući perindopril.

#### 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](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Nema podataka o predoziranju kombinacijom perindoprila i amlodipina kod ljudi.

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

*Simptomi:* dostupni podaci ukazuju da bi predoziranje većim količinama leka moglo izazvati prekomernu perifernu vazodilataciju i posledičnu refleksnu tahikardiju. Prijavljeni su slučajevi izražene i verovatno produžene sistemske hipotenzije koja može uključivati nastanak šoka sa smrtnim ishodom.

*Terapija:* Klinički značajna hipotenzija zbog predoziranja amlodipinom zahteva aktivnu kardiovaskularnu potporu, uključujući i često praćenje srčane i respiratorne funkcije, elevaciju ekstremiteta i praćenje volumena cirkulišuće tečnosti i volumena izlučenog urina.

Primena vazokonstriktora, ako nije kontraindikovana, može pomoći u očuvanju vaskularnog tonusa i krvnog pritiska. Intravenska primena kalcijum-glukonata može biti korisna prilikom otklanjanja dejstva blokade kalcijumskih kanala.

Gastrična levaža može biti korisna u nekim slučajevima. Kod zdravih dobrovoljaca upotreba aktivnog uglja do 2 sata nakon primene amlodipina u dozi od 10 mg smanjila je brzinu njegove apsorpcije. Budući da se amlodipin u velikoj meri vezuje za proteine plazme, nije verovatno da bi dijaliza bila korisna.

Za perindopril, podaci o predoziranju kod ljudi su ograničeni.

Simptomi udruženi sa predoziranje ACE inhibitorima uključuju hipotenziju, cirkulatorni šok, poremećaje elektrolita, insuficijenciju bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, vrtoglavicu, anksioznost i kašalj. Preporučena terapija predoziranja je intravenska primena fiziološkog rastvora (rastvora natrijum-hlorida koncentracije 9 g/L (0,9%)). Ukoliko se javi hipotenzija, pacijent treba staviti u položaj predviđen za stanje šoka. Ako je moguće, treba razmotriti primenu infuzije angiotenzina II i/ili intravenskih kateholamina. Perindopril se iz sistemske cirkulacije takođe može ukloniti hemodijalizom (videti odeljak 4.4). Terapija pejsmejkerom je indikovana u slučaju bradikardije koja ne reaguje na terapiju. Treba kontinuirano pratiti vitalne znake kao i vrednosti elektrolita 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 (angiotenzin konvertujući enzim, ACE). Konvertujući enzim, ili kinaza, je egzopeptidaza koja omogućava konverziju angiotenzina I u vazokonstriktivni angiotenzin II, i takođe izaziva degradaciju vazodilatatora bradikinin u neaktivni heptapeptid. Inhibicija ACE dovodi do smanjenja vrednosti angiotenzina II u plazmi, zbog čega se povećava aktivnost renina u plazmi (inhibicijom negativne povratne sprege pri oslobađanju renina), a smanjuje se sekrecija aldosterona. Budući da ACE inaktivira bradikinin, inhibicija ACE takođe dovodi do povećanja sistemske i lokalne aktivnosti sistema kalikrein-kinin (a time i do aktivacije prostaglandinskog sistema). Moguće je da ovaj mehanizam doprinosi dejstvu ACE inhibitora na snižavanje krvnog pritiska i da je delimično odgovoran za neke od njihovih neželjenih dejstava (npr. kašalj).

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

##### Farmakodinamsko dejstvo

##### Hipertenzija:

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

Perindopril smanjuje periferni vaskularni otpor, što dovodi do smanjenja krvnog pritiska. Posledica toga je povećan protok krvi kroz periferne krvne sudove, bez uticaja na brzinu srčanih otkucaja.

Protok krvi u bubrezima se po pravilu povećava, dok brzina glomerularne filtracije (GFR) obično ostaje nepromenjena.

Antihipertenzivna aktivnost je najveća 4-6 sati nakon pojedinačne doze, a održava se tokom najmanje 24 sata: najmanje dejstvo iznosi približno 87-100 % maksimalnog dejstva.

Do smanjenja krvnog pritiska dolazi brzo. Kod pacijenata koji su reagovali na terapiju, normalizacija se postiže u roku od mesec dana i održava se bez javljanja tahifilakse.

Prekid primene leka ne dovodi do povratnog (engl. *rebound*) dejstva.

Perindopril smanjuje hipertrofiju leve komore.

Potvrđeno je da perindopril kod ljudi ima vazodilatatorno dejstvo. On poboljšava elastičnost velikih arterija i smanjuje odnos media: lumen malih arterija.

#### Pacijenti sa stabilnom koronarnom arterijskom bolešću:

Studija EUROPA je multicentrična, međunarodna, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana klinička studija koja je trajala 4 godine.

Dvanaest hiljada dvesta osamnaest (12218) pacijenata starijih od 18 godina je randomizovano u grupu koja je primala 8 mg perindopril tert-butilamina (što je ekvivalentno 10 mg perindopril-arginina) (n=6110) ili placebo (n=6108). Ispitivana populacija je imala potvrđenu bolest koronarnih arterija bez dokaza o kliničkim znacima insuficijencije srca. Ukupno je 90 % pacijenata ranije imalo infarkt miokarda i/ili se podvrglo koronarnoj revaskularizaciji. Većina pacijenata je primala ispitivani lek uz uobičajenu terapiju koja je uključivala antitrombocitne lekove, hipolipemike i beta-blokatore.

Primarni parametar praćenja efikasnosti obuhvatao je kardiovaskularni mortalitet, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i/ili srčani zastoj sa uspešnom reanimacijom. Terapija perindopril tert-butilaminom u dozi od 8 mg (što odgovara 10 mg perindopril-arginina) jednom dnevno dovelo je do značajnog apsolutnog smanjenja primarnog parametra praćenja od 1,9 % (smanjenje relativnog rizika za 20 %, 95 % CI [9,4; 28,6] - p<0,001).

Kod pacijenata sa ranijim infarkt miokarda i/ili revaskularizacijom, primećeno je apsolutno smanjenje primarnog parametra praćenja od 2,2 %, što odgovara smanjenju relativnog rizika (engl. *relative risk reduction*, RRR) od 22,4 % (95 % CI [12,0; 31,6] - p<0,001) u poređenju sa placebom.

#### Podaci iz kliničkih studija dvostruke blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

U dve velike, randomizovane, kontrolisane studije, ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*), ispitivana je upotreba kombinacije ACE inhibitora i blokatora receptora za angiotenzin II.

ONTARGET studija je sprovedena kod pacijenata sa istorijom kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih oboljenja ili sa dijabetes melitusom tip 2 praćenim oštećenjem ciljnih organa. VA NEPHRON- D studija je bila sprovedena na pacijentima sa dijabetes melitusom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ove studije su pokazale da nema značajno korisnog dejstva na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i mortalitet, dok je primećen povećan rizik od nastanka hiperkalemije, akutnog oštećenja funkcije bubrega i/ili hipotenzije, u poređenju sa monoterapijom.

S obzirom na njihova slična farmakodinamska svojstva, ovi rezultati su takođe relevantni i za druge ACE inhibitore, odnosno blokatore receptora za angiotenzina II.

Zbog toga, kombinaciju ACE inhibitora i blokatora receptora za angiotenzin II ne treba koristiti kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) studija bila je dizajnirana da se ispita korist od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom, odnosno blokatorom receptora angiotenzina II, kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i hroničnim oboljenjem bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oba. Studija je prekinuta ranije zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su numerički bili češći u grupi koja je primala aliskiren u odnosu na grupu koja je primala placebo, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od interesa (hiperkalemija, hipotenzija i disfunkcija bubrega) češće su prijavljivani u grupi koja je primala aliskiren, nego u grupi koja je primala placebo.

#### Amlodipin:

##### Mehanizam dejstva

Amlodipin je inhibitor influksa jona kalcijuma iz grupe dihidropiridina (blokator sporih kanala ili antagonist jona kalcijuma) i inhibira transmembranski influks jona kalcijuma u srčani mišić i vaskularne glatke mišiće.

Mehanizam antihipertenzivnog dejstva amlodipina se zasniva na direktnom relaksiraućem dejstvu na vaskularne glatke mišiće. Precizan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu pektoris nije u potpunosti utvrđen, međutim, amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje na sledeća dva načina:

- Amlodipin širi periferne arteriole i time smanjuje ukupan periferni otpor (postopterećenje, engl. *afterload*) koji srce mora da savlada pri radu. Kako brzina otkucaja srca ostaje stabilna, ovo rasterećenje srca smanjuje potrošnju energije u miokardu i potrebe za kiseonikom.
- Mehanizam delovanja amlodipina takođe verovatno uključuje širenje glavnih koronarnih arterija i arteriola, kako u zdravim, tako i u delovima zahvaćenim ishemijom. Ova dilatacija povećava protok kiseonika u miokard kod pacijenata sa spazmom koronarnih arterija (*Prinzmetal*-ova ili varijantna angina).

### Farmakodinamsko dejstvo

Kod pacijenata sa hipertenzijom, doziranje amlodipina jednom dnevno obezbeđuje klinički značajno sniženje krvnog pritiska i u ležećem i u stojećem položaju tokom perioda od 24 sata. Zbog sporog početka dejstva, terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipotenzijom.

Kod pacijenata sa anginom pektoris primena amlodipina jednom dnevno produžava ukupno vreme na testu opterećenja, vreme do javljanja angine i vreme do razvoja depresije ST segmenta za 1 mm i smanjuje učestalost anginoznih napada kao i potrošnju tableta gliceriltrinitrata.

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

### Pacijenti sa koronarnom arterijskom bolešću (KAB)

Efikasnost amlodipina u sprečavanju kliničkih događaja kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću (KAB) procenjavana je u jednoj nezavisnoj, multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji kod 1997 pacijenata; Poređenje amlodipina i enalapрила radi smanjenja pojave tromboze (CAMELOT, engl. *Comparison of Amlodipin vs Enalapril to Limit Occurences of Thrombosis*). Od 1997 pacijenata, 663 je bilo na terapiji amlodipinom u dozama od 5 do 10 mg, 673 pacijenata je bilo na terapiji enalaprilom u dozama od 10 do 20 mg, a 655 pacijenata je primalo placebo, uz standardnu terapiju statinima, beta-blokatorima, diureticima i acetilsalicilnom kiselinom tokom dve godine. Ključni rezultati efikasnosti su prikazani u Tabeli 1. Rezultati ukazuju da je terapija amlodipinom udružena sa manjim brojem hospitalizacija zbog angine pektoris kao i revaskularizacija kod pacijenata sa KAB.

<b>Tabela 1. Incidenca značajnih kliničkih ishoda iz studije CAMELOT</b>					
Broj kardiovaskularnih događaja (%)				Amlodipin u odnosu na placebo	
Ishodi	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Odnos rizika (95 % CI)	p- vrednost
<u>Primarni parametar praćenja</u>					
Neželjeni kardiovaskularni događaji	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54 - 0,88)	0,003
<u>Pojedinačne komponente</u>					
Koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54 - 0,98)	0,03
Hospitalizacija zbog angine pektoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41 - 0,82)	0,002
IM bez smrtnog ishoda	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37 - 1,46)	0,37
Moždani udar ili TIA	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 CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14 - 2,47)	0,46
Reanimacija nakon srčanog zastoja	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NP	0,04
Novonastala periferna vaskularna bolest	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50 - 13,4)	0,24

CHF - kongestivna insuficijencija; CI - Interval pouzdanosti; IM - infarkt miokarda; TIA - tranzitorni ishemijski atak;

#### Primena kod pacijenata sa insuficijencijom srca:

Hemodinamske studije i kontrolisane kliničke studije zasnovane na testu opterećenja kod pacijenata sa insuficijencijom srca NYHA klase II-IV pokazale su da amlodipin ne uzrokuje kliničko pogoršanje što je merino na osnovu izdržljivosti na testu opterećenja, ejeckione frakcije leve komore i kliničke simptomatologije.

U jednoj placebo kontrolisanoj studiji (PRAISE) u kojoj su procenjivani pacijenti sa insuficijencijom srca NYHA klase III-IV koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore, pokazano je da amlodipin ne dovodi do povećanja rizika od mortaliteta, odnosno kombinovanog mortaliteta i morbiditeta kod pacijenata sa insuficijencijom srca.

U jednoj dugotrajnoj, placebo kontrolisanoj studiji praćenja (PRAISE-2) kod pacijenata sa insuficijencijom srca NYHA klase III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza koji ukazuje na osnovnu ishemijsku bolest, a koji su primali stabilne doze ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, nije primećen uticaj amlodipina na ukupni kardiovaskularni mortalitet. U istoj populaciji, primena amlodipina bila je udružena sa većim brojem prijava edema pluća.

#### Studija preventivne terapije infarkta miokarda (ALLHAT)

Sprovedena je jedna randomizovana, dvostruko slepa studija morbiditeta i mortaliteta pod nazivom *Studija antihipertenzivnih lekova i lekova za smanjenje nivoa lipida radi prevencije infarkta miokarda* (engl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*, ALLHAT) kako bi se uporedile novije terapije: amlodipin u dozi od 2,5 - 10 mg/dan (blokator kalcijumskih kanala) ili lizinopril u dozi od 10 - 40 mg/dan (ACE inhibitor) kao terapija prve linije u odnosu na terapiju tiazidnim diuretikom, hlortalidonom u dozi od 12,5 - 25 mg/dan kod blage do umerene hipertenzije. Ukupno je randomizovano 33357 pacijenata sa hipertenzijom, uzrasta 55 godina i više koji su praćeni prosečno 4,9 godina. Pacijenti su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika za razvoj koronarne bolesti srca, uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar > 6 meseci pre uključivanja ili dokumentovanu drugu aterosklerotičnu kardiovaskularnu bolest (ukupno 51,5 %), dijabetes melitus tipa II (36,1 %), HDL holesterol < 35 mg/dL (11,6 %), elektrokardiogramom ili ehokardiografijom dijagnostifikovanu hipertrofiju leve komore (20,9 %), aktivno pušenje (21,9 %).

Primarni parametar praćenja obuhvatao je koronarnu bolest srca sa smrtnim ishodom ili infarkt miokarda bez smrtnog ishoda. Nije bilo značajne razlike u primarnom parametru praćenja između terapije bazirane na amlodipinu i terapije koja se zasnivala na hlortalidonu: RR (relativni rizik) 0,98 (95 % CI (0,90-1,07) p=0,65). Među sekundarnim parametrima praćenja, incidenca insuficijencije srca (komponenta složenog kombinovanog kardiovaskularnog parametra praćenja) bila je značajno veća u grupi koja je bila na terapiji amlodipinom u poređenju sa grupom koja je bila na terapiji hlortalidonom (10,2 % prema 7,7 % RR 1,38 (95 % CI (1,25-1,52) p<0,001)). Međutim, nije bilo značajnije razlike u smrtnosti usled bilo kog uzroka između grupa koje su primale amlodipin odnosno hlortalidon, RR 0,96 (95 % CI (0,89-1,02) p=0,20).

#### *Pedijatrijska populacija (uzrasta 6 godina i više)*

U jednoj studiji u koju je bilo uključeno 268 dece uzrasta od 6 do 17 godina pretežno sa sekundarnom hipertenzijom, upoređivane su doze amlodipina od 2,5 i 5,0 mg u odnosu na placebo. Pokazalo se da su obe doze snizile sistolni krvni pritisak značajnije nego placebo. Razlika između dve doze nije bila statistički značajna.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Brzina i stepen resorpcije perindoprila i amlodipina iz kombinacije perindoprila i amlodipina bitno se ne razlikuju u odnosu na brzinu i obim resorpcije perindoprila i amlodipina iz monokomponentnih formulacija tableta.

### ***Perindopril:***

#### Resorpcija

Nakon oralne primene, perindopril se brzo resorbuje, a maksimalna koncentracija se postiže za 1 sat. Poluvreme eliminacije perindoprila u plazmi iznosi 1 sat.

Perindopril je prolek. Približno 27 % ukupne primenjene doze perindoprila dospeva u krvotok u vidu aktivnog metabolita perindoprilata. Osim aktivnog perindoprilata, iz perindoprila nastaje još pet metabolita koji su neaktivni. Maksimalna koncentracija perindoprilata u plazmi postiže se u roku od 3 do 4 sata.

Budući da uzimanje hrane smanjuje konverziju u perindoprilat, a time i bioraspoloživost, perindopril treba primenjivati oralno u vidu pojedinačne dnevne doze, ujutru pre jela.

Dokazan je linearan odnos između doze perindoprila i izloženosti u plazmi.

#### Distribucija

Volumen distribucije nevezanog perindoprilata iznosi približno 0,2 L/kg. Za proteine plazme se vezuje 20 % perindoprilata, uglavnom za angiotenzin konvertujući enzim, ali je zavisno od koncentracije.

#### Eliminacija

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

#### *Posebne populacije*

Eliminacija perindoprilata je smanjena kod starijih pacijenata i pacijenata sa insuficijencijom srca ili insuficijencijom bubrega (videti odeljak 4.2). Zbog toga je potrebno uobičajeno medicinsko praćenje koje uključuje česte kontrole koncentracija kreatinina i kalijuma.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Klirens perindoprilata putem dijalize iznosi 70 mL/min.

Kinetika perindoprila je promenjena kod pacijenata sa cirozom: hepatski klirens neizmenjenog leka je smanjen za polovinu. Međutim, količina nastalog perindoprilata se ne smanjuje pa dozu nije potrebno prilagođavati (videti odeljke 4.2 i 4.4).

### ***Amlodipin:***

#### Resorpcija, distribucija, vezivanje za proteine plazme

Nakon oralne primene terapijskih doza, amlodipin se dobro resorbuje i postiže maksimalne koncentracije u krvi od 6 do 12 sati nakon doziranja. Procenjena apsolutna bioraspoloživost iznosi između 64 % i 80 %. Volumen distribucije iznosi približno 21 L/kg. *In vitro* studije su pokazale da je približno 97,5 % cirkulišućeg amlodipina vezano za proteine plazme.

Unos hrane ne utiče na bioraspoloživost amlodipina.

#### Biotransformacija/ eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije iz plazme iznosi približno 35-50 sati i u skladu je sa doziranjem jednom dnevno. Amlodipin se u velikoj meri metaboliše u jetri u neaktivne metabolite, dok se 10 % neizmenjenog leka i 60 % metabolita izlučuje putem urina.

#### *Stariji pacijenti*

Vreme potrebno za postizanje maksimalne koncentracije amlodipina u plazmi slično je kod starijih i mlađih pacijenata. Kod starijih pacijenata se klirens amlodipina smanjuje, što dovodi do povećanja PIK (površina ispod krive) i produžavanja poluvremena eliminacije. Povećanje PIK i poluvremena eliminacije kod pacijenata sa kongestivnom insuficijencijom srca bili su u skladu sa očekivanim za ispitivanu uzrasnu grupu pacijenata.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Dostupni su veoma ograničeni klinički podaci koji se odnose na primenu amlodipina kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Pacijenti sa insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina što dovodi do produženog poluvremena eliminacije i povećanja PIK od približno 40 - 60 %.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

#### ***Perindopril:***

U studijama hronične oralne toksičnosti (na pacovima i majmunima) ciljni organ je bio bubreg, a njegova oštećenja reverzibilna.

Nije uočena mutagenost u *in vitro* ili *in vivo* studijama.

Studije reproduktivne toksičnosti (na pacovima, miševima, kunićima i majmunima) nisu ukazale na embriotoksičnost ni teratogenost. Međutim, pokazano je da su inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, kao grupa lekova, imali neželjena dejstva na kasni fetalni razvoj, uzrokujući smrtni ishod kod ploda i kongenitalna dejstva kod glodara i kunića: uočena je pojava bubrežnih lezija i povećan perinatalni i postnatalni mortalitet.

U dugoročnim studijama nisu uočeni znaci karcinogenost ni kod pacova ni kod miševa.

#### ***Amlodipin:***

Studije reproduktivne toksičnosti na pacovima i miševima su pokazale odložen porodaj, produženo trajanje porođaja kao i smanjeno preživljavanje mladunaca pri dozama približno 50 puta većim od maksimalne preporučene doze za ljude na osnovu mg/kg.

#### *Uticaj na plodnost*

Nije bilo uticaja na plodnost kod pacova tretiranih amlodipinom (mužjaci tokom 64 dana i ženke tokom 14 dana pre parenja) pri primeni doza do 10 mg/kg/dan (8 puta\* veće od maksimalne preporučene doze za ljude od 10 mg, preračunate na osnovu mg/m<sup>2</sup>). U drugoj studiji na pacovima, mužjaci su primali amlodipin-besilat tokom 30 dana u dozama uporedivim sa onim koje se primenjuju kod ljudi preračunate na osnovu mg/kg. Rezultati su pokazali smanjenje vrednosti folikulostimulišućeg hormona i testosterona u plazmi, kao i smanjenje gustine sperme i broja zrelih spermata i Sertolijevih ćelija.

#### *Karcinogenost i mutagenost*

Ispitivanja kod pacova i miševa koji su primali amlodipin putem hrane tokom 2 godine, u koncentracijama za koje je izračunato da obezbeđuju dnevne doze od 0,5; 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu pokazala karcinogenosti. Najveća doza (za miševima slična, a za pacove 2 puta veća od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg preračunate na osnovu mg/m<sup>2</sup>) bila je blizu maksimalne podnošljive doze za miševima, ali ne i za pacove.

Studije mutagenosti nisu pokazale dejstvo leka na gene ili hromosome.

\*Bazirano na telesnoj masi pacijenata od 50 kg.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Natrijum-hidrogenkarbonat  
Povidon K 30  
Izomalt  
Celuloza, mikrokristalna  
Natrijum-skrobglikolat (tip A)  
Magnezijum-stearat

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

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

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka>**

Unutrašnje pakovanje je beli, neprovidni, polipropilenski (PP) kontejner za tablete sa belim, neprovidnim, polietilenskim (PE) čepom ispunjenim desikantom, opremljen polietilenskim reduktorom izlaženja tableta sa indikatorom integriteta pakovanja, koji sadrži 30 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan kontejner za tablete (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**

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD  
Đorđa Stanojevića 12, Beograd

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

*Perindopril/Amlodipin Teva, 5 mg/5 mg, tablete: 515-01-00476-20-001*

*Perindopril/Amlodipin Teva, 5 mg/10 mg, tablete: 515-01-00477-20-001*

*Perindopril/Amlodipin Teva, 10 mg/5 mg, tablete: 515-01-00478-20-001*

*Perindopril/Amlodipin Teva, 10 mg/10 mg, tablete: 515-01-00479-20-001*

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

Datum prve dozvole: 13.01.2022.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Januar, 2022.