

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Co-Amlessa<sup>®</sup>, 2 mg/5 mg/0,625 mg, tablete  
Co-Amlessa<sup>®</sup>, 4 mg/5 mg/1,25 mg, tablete  
Co-Amlessa<sup>®</sup>, 4 mg/10 mg/1,25 mg, tablete  
Co-Amlessa<sup>®</sup>, 8 mg/5 mg/2,5 mg, tablete  
Co-Amlessa<sup>®</sup>, 8 mg/10 mg/ 2,5 mg, tablete

INN: perindopril/amlodipin/indapamid

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Co-Amlessa, 2 mg/5 mg/0,625 mg, tablete:*

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

*Co-Amlessa, 4 mg/5 mg/1,25 mg, tablete:*

Jedna tableta sadrži 4 mg perindopril terc-butilamina (što odgovara 3,338 mg perindoprila), 5 mg amlodipina (u obliku 6,935 mg amlodipin-besilata) i 1,25 mg indapamida.

*Co-Amlessa, 4 mg/10 mg/1,25 mg, tablete:*

Jedna tableta sadrži 4 mg perindopril terc-butilamina (odgovara 3,338 mg perindoprila), 10 mg amlodipina (u obliku 13,870 mg amlodipin besilata) i 1,25 mg indapamida.

*Co-Amlessa, 8 mg/5 mg/2,5 mg, tablete:*

Jedna tableta sadrži 8 mg perindopril terc-butilamina (što odgovara 6,68 mg perindoprila), 5 mg amlodipina (u obliku 6,935 mg amlodipin besilata) i 2,5 mg indapamida.

*Co-Amlessa, 8 mg/10 mg/2,5 mg, tablete:*

Jedna tableta sadrži 8 mg perindopril terc-butilamina (što odgovara 6,68 mg perindoprila), 10 mg amlodipina (u obliku 13,870 mg amlodipin-besilata) i 2,5 mg indapamida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

*Co-Amlessa, 2 mg/5 mg/0,625 mg, tablete:* bela, ili skoro bela, ovalna, bikonveksna tableta dužine 9 mm, sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani. Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

*Co-Amlessa, 4 mg/5 mg/1,25 mg, tablete:* bela, ili skoro bela, okrugla, blago bikonveksna tableta, prečnika 7 mm, sa fasetiranim ivicama.

*Co-Amlessa, 4 mg/10 mg/1,25 mg, tablete:* bela, ili skoro bela, ovalna bikonveksna tableta dužine 12 mm, sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani. Tableta se može podeliti na jednake doze.

*Co-Amlessa, 8 mg/5 mg/2,5 mg, tablete:* bela, ili skoro bela, okrugla bikonveksna tableta prečnika 9 mm, sa zakošenim ivicama.

*Co-Amlessa, 8 mg/10 mg/2,5 mg, tablete:* bela ili skoro bela okrugla bikonveksna tableta, prečnika 9 mm, sa podeonom linijom na jednoj strani i zakošenim ivicama. Tableta se može podeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Co-Amlessa je indikovano za lečenje esencijalne hipertenzije, kao supstituciona terapija kod pacijenata čiji je krvni pritisak kontrolisan primenom kombinacije perindopril/indapamid i amlodipina, datih istovremeno i u istim dozama.

## 4.2. Doziranje i način primene

### Doziranje

Fiksna kombinacija aktivnih supstanci nije pogodna za inicijalnu terapiju. Ako je potrebna promena doze, ona se mora sprovesti individualnom titracijom pojedinačnih aktivnih supstanci ove kombinacije.

Maksimalna preporučena doza leka Co-Amlessa je 8 mg/10 mg/2,5 mg dnevno.

### Posebne populacije

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

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

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (vrednost klirensa kreatinina ispod 30 mL/min), terapija lekom Co-Amlessa je kontraindikovana. Terapija lekom Co-Amlessa u jačinama 8 mg/5 mg/2,5 mg i 8 mg/10 mg/2,5 mg je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim i umerenim oštećenjem funkcije bubrega (vrednost klirensa kreatinina ispod 60 mL/min).

Lek Co-Amlessa se može primenjivati kod pacijenata sa vrednošću klirensa kreatinina  $\geq 60$  mL/min. Kod ovih pacijenata se preporučuje titracija doze sa pojedinačnim komponentama.

Promene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu u direktnoj vezi sa stepenom oštećenja funkcije bubrega. Amlodipin ne podleže dijalizi.

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

Terapija je kontraindikovana kod teškog oštećenja funkcije jetre.

Režim doziranja kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre još uvek nije ustanovljen. Zbog toga lek Co-Amlessa treba oprezno primenjivati.

*Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost leka Co-Amlessa kod dece i adolescenata još uvek nisu ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

### Način primene

Za oralnu primenu.

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

Ukoliko je potrebno, tablete leka Co-Amlessa u jačinama 4 mg/10 mg/1,25 mg i 8 mg/10 mg/2,5 mg, mogu se podeliti u dve jednake doze. Pacijent može podeliti tablete leka Co-Amlessa u jačinama 4 mg/10 mg/1,25 mg i 8 mg/10 mg/2,5 mg stavljanjem leka na ravnu površinu, sa podeonom linijom okrenutom ka gore i i pritiskom sa dva prsta na oba kraja tablete.

## 4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na perindopril ili na neki drugi ACE inhibitor, na indapamid ili na neke druge sulfonamide, na amlodipin ili na derivate dihidropiridina, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Angioedem u anamnezi, povezan sa prethodnom terapijom ACE inhibitorima.
- Nasledni ili idiopatski angioedem.
- Teška hipotenzija.

- Šok (uključujući kardiogeni šok).
- Opstrukcija izlaznog trakta leve komore (npr. visok stepen aortne stenoze).
- Hemodinamski nestabilna srčana insuficijencija nakon akutnog infarkta miokarda.
- Teško oštećenje funkcije buberga (vrednost klirensa kreatinina ispod 30 mL/min); Lek Co-Amlessa jačine 8 mg/5 mg/2,5 mg i 8 mg/10 mg/2,5 mg je kontraindikovano kod umerenog do teškog oštećenja bubrežne funkcije (vrednost klirensa kreatinina ispod 60 mL/min).
- Hepatička encefalopatija.
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Hipokalemija.
- Kao opšte pravilo, ne savetuje se primena ovog leka u kombinaciji sa lekovima koji nisu antiaritmici, a uzrokuju *torsades de pointes* (videti odeljak 4.5).
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6).
- Dojenje (videti odeljak 4.6).
- Istovremena primena leka Co-Amlessa sa lekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata sa dijabetes melitusom i 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. Terapija lekom Co-Amlessa se ne sme započeti pre 36 sati od poslednje doze kombinacije sakubitril/valsartan (videti odeljke 4.4 i 4.5).
- Ekstrakorporalne terapije koje 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).

Zbog nedostatka terapijskog iskustva, lek Co-Amlessa ne treba koristiti kod:

- pacijenata na dijalizi,
- pacijenata sa nelečenom dekompenzovanom srčanom insuficijencijom.

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

##### *Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija*

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija prijavljene su kod pacijenata koji su bili na terapiji ACE inhibitorima. Kod pacijenata sa očuvanom bubrežnom funkcijom i bez drugih faktora koji mogu dovesti do komplikacija, neutropenija se retko javlja. Perindopril 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 bubrežne funkcije.

Kod nekih od ovih pacijenata razvile su se ozbiljne infekcije, gde u nekoliko slučajeva nije došlo do odgovora na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se perindopril primenjuje kod takvih pacijenata, preporučuje se periodično praćenje broja leukocita i pacijentima se savetuje da prijave svaki znak infekcije (zapaljenje grla, povišenu telesnu temperaturu) (videti odeljke 4.5 i 4.8).

##### *Preosetljivost/angioedem*

Angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa je retko zabeležen kod pacijenata koji su na terapiji inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima, uključujući perindopril. Ovo se može dogoditi u bilo koje vreme u toku terapije. U tom slučaju, terapiju perindoprilom treba odmah prekinuti i treba sprovesti odgovarajuće praćenje kako bi se osiguralo potpuno povlačenje simptoma pre otpuštanja pacijenta. Kod pacijenata kod kojih su otokom zahvaćeni samo lice i usne, simptomi se obično povlače bez terapije, mada primena antihistaminika može biti od koristi u ublažavanju simptoma.

Angioedem udružen sa edemom larinksa može biti fatalan. Kada su edemom zahvaćeni jezik, glotis ili larinks, što će verovatno dovesti do opstrukcije disajnih puteva, odmah treba primeniti odgovarajuću terapiju, koja može uključivati subkutanu primenu rastvora adrenalina 1: 1000 (0,3 mL - 0,5 mL) i/ili preduzeti druge potrebne mere, kako bi se obezbedila prohodnost disajnih puteva.

Prijavljeno je da primena ACE inhibitora ima veću incidenciju pojave angioedema kod pacijenata crne rase u odnosu na pacijente ostalih rasa.

Pacijenti sa angioedemom u anamnezi, koji nije povezan sa terapijom ACE inhibitorima, imaju povećan rizik za pojavu angioedema ukoliko su na terapiji ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3).

Intestinalni angioedem je retko prijavljiv kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima. Ovi pacijenti su imali bol u stomaku (sa ili bez mučnine i povraćanja); u nekim slučajevima nije bilo prethodne pojave angioedema lica i vrednosti C-1 esteraze su bile normalne. Angioedem je dijagnostikovao procedurama koje uključuju CT abdomena, ultrazvuk ili pri operativnom zahvatu, a simptomi su se povukli po ukidanju terapije ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem treba razmatrati u okviru diferencijalne dijagnoze kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, koji imaju bol u stomaku.

Istovremena primena ACE inhibitora sa kombinacijom sakubitril/valsartan je kontraindikovana zbog povećanog rizika od angioedema. Terapija kombinacijom sakubitril/valsartan ne sme se započeti pre 36 sati od poslednje doze perindoprila. 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 racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom 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 vildagliptinom kod pacijenta koji već uzima ACE inhibitor.

#### *Anafilaktoidne reakcije tokom desenzitacije*

Bilo je izolovanih izveštaja o pacijentima kod kojih je došlo do pojave produženih, životno ugrožavajućih anafilaktoidnih reakcija dok su tokom terapije ACE inhibitorima bili podvrgnuti terapijskom postupku desenzitizacije otrovom opnokrilaca (pčela, osa). ACE inhibitore treba primenjivati sa oprezom kod alergičnih pacijenata koji su bili podvrgnuti desenzitizaciji i izbegavati kod onih koji su trenutno na imunoterapiji otrovom. Međutim, moguće je sprečiti pojavu ovih reakcija privremenim prekidanjem terapije ACE inhibitorima najmanje 24 sata pre postupka desenzitacije kod pacijenata kojima je potrebna i terapija ACE inhibitorima i desenzitacija.

#### *Anafilaktoidne reakcije tokom LDL afereze*

Kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima, retko se javljaju životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije prilikom afereze lipoproteina male gustine (LDL) dekstran sulfatom. Ove reakcije se izbegavaju privremenom obustavom ACE inhibitora pre svake afereze.

#### *Pacijenti na hemodijalizi*

Anafilaktoidne reakcije su zabeležene kod pacijenata na hemodijalizi membranama visoke propustljivosti (npr. AN 69<sup>®</sup>) koji su istovremeno bili na terapiji ACE inhibitorima. Kod ovih pacijenata treba razmotriti upotrebu drugog tipa dijaliznih membrana ili primenu druge grupe antihipertenzivnih lekova.

#### *Primarni aldosteronizam*

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

#### *Diuretici koji štede kalijum, soli kalijuma*

Istovremena primena perindoprila i diuretika koji štede kalijum ili zamena za so koje sadrže kalijum se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

#### *Hepatička encefalopatija*

Indapamid: kada je funkcija jetre oštećena, tiazidni diuretici i tiazidima-slični diuretici mogu prouzrokovati pojavu hepatičke encefalopatije. Ukoliko se to dogodi, treba odmah obustaviti primenu diuretika.

#### *Fotosenzitivnost*

Zabeleženi su slučajevi reakcija fotosenzitivnosti sa tiazidima i tiazidima-sličnim diureticima (videti odeljak 4.8). Ukoliko reakcija fotosenzitivnosti nastane u toku terapije, preporučuje se obustava terapije. Ukoliko se ponovna primena diuretika smatra neophodnom, potrebno je zaštititi izložene delove kože od sunčeve svetlosti ili veštačkog UVA zračenja.

#### *Trudnoća i dojenje*

Primenu ACE inhibitora ne treba započinjati u toku trudnoće. Osim ako se smatra da je kontinuirana terapija ACE inhibitorom neophodna, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativne

antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbednosni profil za primenu tokom trudnoće. Kada se utvrdi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah obustaviti i, ukoliko je moguće, treba započeti sa alternativnom terapijom (videti odeljke 4.3 i 4.6).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

U slučajevima teškog oštećenja funkcije bubrega (vrednost klirensa kreatinina ispod 30 mL/min), terapija je kontraindikovana.

Lek Co-Amlessa, jačine 8 mg/5 mg/2,5 mg i 8 mg/10 mg/2,5 mg je kontraindikovan kod pacijenata sa teškim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega (vrednost klirensa kreatinina ispod 60 mL/min).

Kod izvesnog broja hipertenzivnih pacijenata, bez prethodno postojećih jasnih renalnih lezija, a kod kojih analize krvi pokazuju funkcionalnu bubrežnu insuficijenciju, treba prekinuti sa terapijom i eventualno je početi ponovo ili sa manjom dozom ili samo sa jednom aktivnom supstancom.

Kod ovih pacijenata uobičajeno medicinsko praćenje podrazumeva učestalo određivanje koncentracije kalijuma i kreatinina, dve nedelje nakon početka terapije, a zatim svaka dva meseca tokom stabilnog terapijskog perioda.

Bubrežna insuficijencija zabeležena je uglavnom kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom ili već postojećom insuficijencijom bubrega, uključujući i stenozu bubrežne arterije.

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

Tiazidni diuretici i tiazidima-slični diuretici u potpunosti su efektivni jedino kada je funkcija bubrega očuvana ili samo blago oštećena (koncentracija kreatinina manja od približno 25 mg/L, tj. 220 mikromola/L za odrasle).

Kod starijih pacijenata, koncentraciju kreatinina u plazmi treba podesiti uzevši u obzir starost, telesnu masu i pol pacijenta, koristeći *Cockfort* formulu:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{godine}) \times \text{telesna masa} / 0,814 \times \text{koncentracija kreatinina u plazmi}$$

pri čemu je:

- Cl<sub>cr</sub> - klirens kreatinina,
- starost je izražena u godinama,
- telesna masa u kg,
- koncentracija kreatinina u plazmi u mikromol/L.

Ova formula je prikladna za starije muškarce i treba je prilagoditi za žene tako što se rezultat množi sa 0,85. Hipovolemija, koja je rezultat gubitka vode i natrijuma usled primene diuretika na početku terapije, uzrokuje smanjenje glomerularne filtracije. To dovodi do povećanja koncentracije uree i kreatinina u krvi. Ova prolazna funkcionalna bubrežna insuficijencija nema neželjene posledice kod pacijenata sa očuvanom bubrežnom funkcijom, ali može da pogorša već postojeće oštećenje funkcije bubrega.

Kod ovih pacijenata uobičajeno medicinsko praćenje podrazumeva učestalo određivanje koncentracije kalijuma i kreatinina dve nedelje nakon početka terapije, a zatim svaka dva meseca tokom uspostavljanja stabilnog terapijskog odgovora.

#### *Hipotenzija i deplecija vode i elektrolita*

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

Stoga je potrebno sprovesti sistematsko ispitivanje kliničkih znakova koji ukazuju na depleciju vode i elektrolita, koji se mogu javiti usled interkurentne epizode dijareje ili povraćanja. Kod ovih pacijenata treba redovno pratiti koncentracije elektrolita u plazmi.

Ukoliko je prisutna izražena hipotenzija, primenjuje se intravenska infuzija fiziološkog rastvora.

Prolazna hipotenzija nije kontraindikacija za nastavak terapije. Nakon uspostavljanja zadovoljavajućeg volumena krvi i krvnog pritiska, može se ponovo započeti terapija uz smanjenu dozu leka ili samo sa jednom komponentom leka.

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

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

Ako se smatra da je terapija dvostrukom blokadom apsolutno neophodna, ona se sme sprovoditi isključivo pod nadzorom lekara specijaliste i uz često 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.

### *Renovaskularna hipertenzija*

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

Postoji povećan rizik 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). Terapija diureticima može biti otežavajući faktor. Gubitak bubrežne funkcije može se manifestovati i sa neznatnim promenama u koncentraciji kreatinina u serumu, čak i kod pacijenata sa unilateralnom stenozom bubrežne arterije.

Ako se lek Co-Amlessa propisuje pacijentima kod kojih je potvrđena stenoza bubrežne arterije ili se na nju sumnja, terapiju treba započeti u bolničkim uslovima sa malom dozom leka i istovremeno treba pratiti funkciju bubrega i koncentraciju kalijuma, pošto kod nekih pacijenata može da se razvije funkcionalna bubrežna insuficijencija, koja se povlači nakon prekida terapije.

Terapija lekom Co-Amlessa jačine 8 mg/5 mg/2,5 mg i 8 mg/10 mg/2,5 mg nije odgovarajuća kod pacijenata sa poznatom ili suspektom stenozom bubrežne arterije, jer terapiju treba započeti u bolničkim uslovima primenom manjih doza.

### *Pacijenti sa poznatom aterosklerozom*

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

### *Srčana insuficijencija*

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom moraju se oprezno lečiti.

Ne treba prekidati terapiju beta blokatorima kod hipertenzivnih pacijenata sa srčanom insuficijencijom – ACE inhibitore treba dodati beta blokatorima.

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

### *Stenoza aorte i mitralnog zaliska / hipertrofična kardiomiopatija*

ACE inhibitore treba oprezno koristiti kod pacijenata sa opstrukcijom izlaznog trakta leve komore.

### *Pacijenti sa dijabetesom*

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

Vrednosti glikemije treba pažljivo da se prate kod pacijenata sa dijabetesom koji su ranije lečeni oralnim antidijabeticima ili insulinom, posebno tokom prvih nekoliko meseci terapije ACE inhibitorom.

### *Kašalj*

Tokom primene inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima zabeleženi su slučajevi pojave suvog kašlja. On je karakterističan po svojoj upornosti i po tome što nestaje kada se prestane sa terapijom. Treba uzeti u

obzir jatrogenu etiologiju u slučaju pojave ovog simptoma. Ako se propisivanje inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima i dalje smatra prioritetnim, treba razmotriti nastavak terapije.

#### *Hirurgija/anestezija*

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

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

#### *Oštećenje funkcije 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 hepatičkih enzima u toku terapije ACE inhibitorima, treba obustaviti primenu ACE inhibitora, i te pacijente treba adekvatno medicinski pratiti (videti odeljak 4.8).

Kada je oštećena funkcija jetre, tiazidni diuretici i tiazidima-slični diuretici mogu da izazovu hepatičku encefalopatiju. Ukoliko do ovoga dođe, odmah treba prekinuti sa primenom diuretika.

Poluvreme eliminacije amlodipina je produženo, a PIK vrednosti povećane kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre – nisu utvrđene preporuke za doziranje. Amlodipin treba zbog toga uvesti sa najmanjom dozom iz preporučenog opsega i potreban je oprez i kod uvođenja terapije i prilikom povećavanja doze.

Sporo titiranje doze i pažljivo praćenje može biti neophodno kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

#### *Ravnoteža vode i elektrolita*

##### *Koncentracija natrijuma*

Koncentraciju natrijuma treba proveriti pre početka terapije, a zatim u redovnim intervalima. Svaka terapija diureticima može da dovede do smanjenja koncentracije natrijuma, što može da izazove ozbiljne posledice.

U početku, smanjenje koncentracije natrijuma može da prođe asimptomatski i stoga je redovna provera posebno važna. Ovo merenje treba češće raditi kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa cirozom (videti odeljke 4.8 i 4.9).

Hiponatremija sa hipovolemijom može biti uzrok dehidratacije i ortostatske hipotenzije. Istovremeni gubitak hloridnih jona može dovesti do sekundarne kompenzatorne metaboličke alkaloze: učestalost i stepen ovog efekta su neznatni.

##### *Hiperkalemija*

ACE inhibitori mogu izazvati hiperkalemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Ovo dejstvo obično nije značajno kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega. Faktori rizika za razvoj hiperkalemije prisutni su kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega, pogoršanjem funkcije bubrega, kod starijih pacijenata (> 70 godina), kod pacijenata sa dijabetes melitusom, hipoadosteronizmom, interkurentnim događajima, naročito dehidratacijom, akutnom srčanom dekompenzacijom, metaboličkom acidozom i istovremenom primenom diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), suplemenata kalijuma ili zamena za kuhinjsku so koje sadrže kalijum; kod pacijenata koji uzimaju druge lekove koji su povezani sa povećanjem koncentracije kalijuma u serumu (npr. heparin, trimetoprim ili kotrimoksazol, takođe poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol, a posebno antagonisti aldosterona ili blokatori receptora angiotenzina, acetilsalicilna kiselina u dozi  $\geq 3$  g/dan, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL, imunosupresivni lekovi kao što su ciklosporin ili takrolimus). Primena suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum ili zamena 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 fatalne aritmije. Ako se istovremena primena bilo kog od spomenutih lekova smatra neophodnom, treba ih oprezno primenjivati i često pratiti koncentraciju kalijuma u serumu.

Diuretike koji štede kalijum i blokatore receptora angiotenzina je potrebno primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji u svojoj terapiji imaju ACE inhibitore, i redovno pratiti koncentraciju kalijuma u serumu i bubrežnu funkciju (videti odeljak 4.5).

### *Hipokalemija*

Deplecija kalijuma sa hipokalemijom predstavlja veliki rizik pri primeni tiazidnih diuretika i tiazidima-sličnih diuretika. Rizik od pojave smanjene koncentracije kalijuma ( $< 3,4$  mmol/L) treba sprečiti u nekim visoko rizičnim populacijama kao što su starije i/ili pothranjene osobe, bez obzira na to da li uzimaju više lekova ili ne, kod pacijenata sa cirozom praćenom edemom i ascitesom, kao i kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

U takvim slučajevima hipokalemija povećava kardiotoksičnost srčanih glikozida i rizik od pojave poremećaja srčanog ritma. Pacijenti kod kojih je prisutan produžen QT interval takođe podležu riziku, bez obzira na to da li je uzrok kongenitalni ili jatrogeni. Hipokalemija, kao i bradikardija, deluju kao faktori koji pospešuju nastanak teških poremećaja ritma, posebno pojavu *torsades de pointes*, što može imati fatalan ishod.

U svim slučajevima neophodna je učestala provera koncentracije kalijuma.

Prvo merenje koncentracije kalijuma u plazmi treba obaviti u prvoj nedelji terapije.

Ukoliko su zabeležene male koncentracije kalijuma, potrebno ih je korigovati.

### *Koncentracija kalcijuma*

Tiazidni diuretici i tiazidima-slični diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcijuma urinom i time dovesti do blagog i prolaznog povećanja koncentracije kalcijuma u plazmi. Značajno povećanje koncentracije kalcijuma može ukazivati na nedijagnostikovani hiperparatireoidizam. U ovim slučajevima terapiju treba prekinuti pre ispitivanja paratireoidne funkcije.

### *Mokraćna kiselina*

Sklonost ka napadima gihta je povećana kod pacijenata sa hiperurikemijom.

### *Litijum*

Obično se ne preporučuje istovremena primena litijuma (videti odeljak 4.5).

### *Sportisti*

Sportisti treba da znaju da ovaj lek sadrži aktivnu supstancu (indapamid) koja može da uzrokuje pozitivnu reakciju na doping testu.

### *Akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog ugla*

Sulfonamid ili derivati sulfonamida mogu uzrokovati idiosinkratsku reakciju koja može rezultovati prolaznom miopijom i akutnim glaukomom zatvorenog ugla. Nelečeni akutni glaukom zatvorenog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarna terapija je obustava primene leka što je pre moguće. Hitno medicinsko ili hirurško lečenje se može razmotriti ukoliko intraokularni pritisak ostane nekontrolisan. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog ugla uključuju alergije na sulfonamide i penicilin u anamnezi.

### *Etničke razlike*

Kao i drugi inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, perindopril je očigledno manje efektivan u snižavanju krvnog pritiska kod pacijenata crne populacije nego kod drugih populacija, verovatno zato što kod hipertenzivnih pacijenata crne populacije prevladava stanje niskih vrednosti renina.

### *Starije osobe*

Pre započinjanja terapije treba proveriti funkciju bubrega i odrediti koncentraciju kalijuma.

Početnu dozu leka treba zatim prilagođavati prema tome na koji način se menjaju vrednosti krvnog pritiska, posebno u slučajevima kada dolazi do deplecije vode i elektrolita, kako bi se sprečila iznenadna hipotenzija, a dozu treba pažljivo povećavati (videti odeljak 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Efikasnost i podnošljivost leka Co-Amlessa kod dece i adolescenata još uvek nisu ustanovljene.

### *Natrijum*

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, to jest suštinski je "bez natrijuma".



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

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

##### *Lekovi koji dovode do hiperkalemije*

Neki lekovi ili grupe lekova mogu povećati pojavu hiperkalemije: aliskiren, soli kalijuma, diuretici koji štede kalijum, ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, NSAIL-i, heparini, imunosupresivni lekovi kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim. Kombinacija sa ovim lekovima povećava rizik od hiperkalemije.

##### *Istovremena primena koja je kontraindikovana*

##### *Aliskiren*

Kod dijabetičara ili pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, povećava se rizik od hiperkalemije, pogoršanja bubrežne funkcije i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

##### *Ekstrakorporalne terapije*

Ekstrakorporalne terapije koje dovode do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama, kao što su dijaliza ili hemofiltracija sa određenim membranama visoke propustljivosti (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 ACE inhibitora sa kombinacijom sakubitril/valsartan je kontraindikovana jer povećava rizik od angioedema (videti odeljke 4.3 i 4.4).

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

##### *Aliskiren*

Kod pacijenata koji nisu dijabetičari ili pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega, povećava se rizik od hiperkalemije, pogoršanja bubrežne funkcije i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (videti odeljak 4.4).

##### *Istovremena terapija sa ACE inhibitorima i blokatorima receptora angiotenzina*

U literaturi je zabeleženo da je kod pacijenata sa ustanovljenom aterosklerotskom bolešću, srčanom insuficijencijom ili dijabetesom sa oštećenjem ciljnog organa, istovremena terapija sa ACE inhibitorom i blokatorom receptora angiotenzina povezana sa povećanom učestalošću hipotenzije, sinkope, hiperkalemije i pogoršanja bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa primenom samo jednog leka koji deluje na sistem renin-angiotenzin-aldosteron. Dvostruka blokada (npr. kombinovanom primenom ACE inhibitora i antagoniste receptora angiotenzina II) treba da se ograniči na pojedinačne slučajeve kod kojih su bubrežna funkcija, koncentracija kalijuma i krvni pritisak pod pažljivim nadzorom (videti odeljak 4.4).

##### *Estramustin*

Postoji rizik od pogoršanja neželjenih dejstava, kao što je angioneurotski edem (angioedem).

##### *Litijum*

Reverzibilno povećanje koncentracije litijuma u serumu i porast njegove toksičnosti zabeleženi su tokom istovremene terapije litijumom i ACE inhibitorima. Istovremena primena tiazidnih diuretika može dalje da poveća koncentraciju litijuma i da poveća rizik od toksičnosti litijuma sa ACE inhibitorima. Ne preporučuje se primena perindopрила u kombinaciji sa indapamidom sa litijumom, ali ako se ovakva kombinacija pokaže kao neophodna, koncentracije litijuma u serumu pacijenta treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).

### *Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma ili zamena za kuhinjsku so sa kalijumom*

Iako koncentracija kalijuma u serumu obično ostaje u granicama referentnih vrednosti, kod nekih pacijenata koji se leče perindoprilom može se javiti hiperkalemija. Diuretici koji štede kalijum (npr. spirinolakton, triamteren ili amilorid), suplementi kalijuma ili zamene za kuhinjsku so koje sadrže kalijum mogu da dovedu do značajnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Potreban je oprez i pri primeni perindoprila u kombinaciji sa drugim lekovima koji povećavaju koncentraciju kalijuma u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim deluje kao diuretik koji štedi kalijum poput amilorida. Zato se ne preporučuje kombinovanje perindoprila sa navedenim lekovima (videti odeljak 4.4). Ako je zbog dokazane hipokalemije indikovana istovremena upotreba, ove lekove treba primeniti sa oprezom i uz često praćenje koncentracije kalijuma u serumu i uz EKG.

### *Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)*

Pacijenti koji istovremeno uzimaju terapiju kotrimoksazolom (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu imati povećan rizik od hiperkalemije (videti odeljak 4.4).

### *Istovremene primene koje zahtevaju poseban oprez*

#### *Baklofen*

Pojačava antihipertenzivno dejstvo. Po potrebi, treba kontrolisati krvni pritisak i bubrežnu funkciju i, ukoliko je neophodno, prilagoditi dozu antihipertenziva.

#### *Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (uključujući acetilsalicilnu kiselinu u velikim dozama)*

Kada se ACE inhibitori primenjuju istovremeno sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (tj. acetilsalicilna kiselina u dozama koje imaju antiinflamatorno dejstvo, COX-2 inhibitori i neselektivni lekovi NSAID grupe), može se javiti slabljenje antihipertenzivnog dejstva. Istovremena primena ACE inhibitora i lekova NSAID grupe može da dovede do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega, uključujući i moguću akutnu bubrežnu insuficijenciju, kao i povećanje koncentracije kalijuma u serumu, naročito kod pacijenata 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 bubrežne funkcije nakon uvođenja istovremene terapije i povremeno nakon toga.

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

Epidemiološke studije ukazuju da istovremena primena ACE inhibitora i antidijabetika (insulin, oralni hipoglikemici) može dovesti do povećanog dejstva na smanjenje koncentracije glukoze u krvi uz rizik od pojave hipoglikemije. Ovaj fenomen se češće javlja tokom prvih nedelja kombinovane terapije i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

#### *Lekovi koji izazivaju torsades de pointes*

Zbog rizika od pojave hipokalemije, indapamid treba oprezno primenjivati sa lekovima koji izazivaju torsades de pointes, kao što su: antiaritmici klase IA (hinidin, hidrohinidin, dizopiramid), antiaritmici klase III (amjodaron, dofetilid, ibutilid, bretilijum, sotalol), neki neuroleptici (hlorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamidi (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (droperidol, haloperidol), drugi neuroleptici (pimozid), drugi lekovi kao što su bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. eritromicin, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, i.v. vinkamin, metadon, astemizol, terfenadin. Prevencija malih koncentracija kalijuma i korekcija ukoliko je neophodno: praćenje QT intervala.

#### *Lekovi koji smanjuju koncentraciju kalijuma (amfotericin B (i.v. način primene), sistemski glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sistemska primena), tetrakosaktidi, stimulantni laksativi)*

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

### *Kardiotonični glikozidi*

Mala koncentracija kalijuma potencira toksično dejstvo kardiotoničnih glikozida. Potrebno je pratiti koncentraciju kalijuma i EKG i, ukoliko je potrebno, ponovo proceniti terapiju.

### *Metformin*

Pojava laktatne acidoze usled primene metformina, izazvana mogućom funkcionalnom bubrežnom insuficijencijom, povezanom sa primenom diuretika, posebno diuretika Henleove petlje. Ne primenjivati metformin ako koncentracija kreatinina u plazmi prelazi vrednost od 15 mg/L (135 mikromol/L) kod muškaraca i 12 mg/L (110 mikromol/L) kod žena.

### *Jodna kontrastna sredstva*

U slučajevima dehidracije zbog primene diuretika, postoji povećan rizik od akutne bubrežne insuficijencije, posebno kada se primenjuju velike doze jodnih kontrastnih sredstava. Potrebno je sprovesti rehidraciju pre primene jodnih kontrastnih sredstava.

### *Kalcijum (soli)*

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

### *Ciklosporin*

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

Postoji rizik od povećanja koncentracije kreatinina, usled primene indapamida, bez promene u koncentraciji ciklosporina u cirkulaciji, čak i kada nema deplecije soli i vode.

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija lekova sa ciklosporinom i amlodipinom kod zdravih dobrovoljaca ili drugih populacija, osim kod pacijenata sa izvršenom transplantacijom bubrega, gde je primećeno varijabilno povećanje koncentracije (prosečno 0% - 40%) ciklosporina. Treba razmotriti praćenje koncentracije ciklosporina kod pacijenata sa transplantiranim bubregom, koji dobijaju amlodipin i, prema potrebi, smanjiti dozu ciklosporina.

### *Heparin*

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

### *Diuretici koji ne štede kalijum*

Pacijenti na terapiji diureticima, a posebno oni sa deplecijom tečnosti i/ili elektrolita u organizmu, mogu doživeti prekomerno smanjenje krvnog pritiska nakon započinjanja terapije ACE inhibitorom. Mogućnost hipotenzivnog dejstva se može smanjiti obustavom primene diuretika, povećanim unosom tečnosti ili elektrolita, pre početka terapije sa malim i rastućim dozama perindopрила.

*U slučaju arterijske hipertenzije*, kada je prethodna terapija diureticima uzrokovala depleciju elektrolita/tečnosti, mora se ili obustaviti primena diuretika pre početka terapije ACE inhibitorom, pri čemu se diuretici koji ne štede kalijum mogu ponovo uvesti u terapiju, ili započeti terapiju malom dozom ACE inhibitora i postepeno je povećavati.

*U slučaju primene diuretika kod pacijenata sa kongestivnom insuficijencijom srca*, primenu ACE inhibitora treba započeti sa veoma malom dozom, po mogućstvu nakon smanjenja doze povezanog diuretika koji ne šteti kalijum.

U svim slučajevima, bubrežna funkcija (koncentracija kreatinina) mora se pratiti tokom prvih nekoliko nedelja terapije ACE inhibitorom.

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

Eplerenon ili spironolakton u dozama između 12,5 mg i 50 mg dnevno i sa malim dozama ACE inhibitora:

U terapiji srčane insuficijencije klase II-IV (prema NYHA klasifikaciji) sa ejekcionom frakcijom <40%, pacijenti koji su prethodno bili na terapiji ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, pod rizikom su od pojave hiperkalemije, potencijalno letalne, naročito u slučaju nepridržavanja propisanih preporuka vezanih za primenu ove kombinacije.

Pre početka primene ove kombinacije, potrebno je potvrditi odsustvo hiperkalemije i oštećenja funkcije bubrega.

Preporučuje se pažljivo praćenje kalemije i kreatininemije jednom nedeljno tokom prvog meseca terapije a potom jednom mesečno.

#### *CYP3A4 inhibitori*

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

#### *Klaritromicin*

Klaritromicin je inhibitor izoenzima CYP3A4. Postoji povećan rizik od hipotenzije kod pacijenata koji dobijaju klaritromicin sa amlodipinom. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata kada se amlodipin primenjuje istovremeno sa klaritromicinom.

#### *Racekadotril*

Poznato je da ACE inhibitori (npr. perindopril) mogu da izazovu angioedem. Ovaj rizik može biti povećan kada se primenjuju zajedno sa racekadotrilom (lek koji se koristi kod akutne dijareje).

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

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

mTOR inhibitori su CYP3A supstrati. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Kod istovremene primene mTOR inhibitora, amlodipin može da poveća izloženost mTOR inhibitorima.

#### *CYP3A4 induktori*

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, kantarion).

#### *Sok od grejpfruta*

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

#### *Dantrolen (infuzija)*

Kod životinja je zabeležena letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps vezani za hiperkalemiju nakon primene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalemije, savetuje se izbegavanje istovremene primene blokatora kalcijumskih kanala kao što je amlodipin kod pacijenata koji su podložni malignoj hipertermiji i u lečenju maligne hipertermije.

#### *Takrolimus*

Postoji rizik od povećanja koncentracije takrolimusa u krvi kada se primenjuje istovremeno sa amlodipinom, ali farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije u potpunosti jasan. Da bi se izbegla toksičnost takrolimusa, primena amlodipina kod pacijenata lečenih takrolimusom zahteva praćenje koncentracije takrolimusa u krvi i prilagođavanje njegove doze kada je potrebno.

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

#### *Simvastatin*

Istovremena primena višestrukih doza amlodipina od 10 mg sa 80 mg simvastatina dovela je do povećanja od 77% izloženosti simvastatinu u poređenju sa primenom simvastatina samostalno. Potrebno je ograničiti dozu simvastatina na 20 mg dnevno kod pacijenata koji dobijaju amlodipin.

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

### Istovremena primena koja zahteva izvesnu pažnju

#### *Antihipertenzivni lekovi i vazodilatatori*

Istovremena primena ovih lekova može povećati antihipertenzivno dejstvo perindopрила. Istovremena primena sa nitroglicerinom i drugim nitratima, ili drugim vazodilatatorima, može dodatno sniziti krvni pritisak.

#### *Antidepresivi slični imipraminu (triciklični), neuroleptici*

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

#### *Kortikosteroidi (sistemska primena), tetrakosaktidi*

Smanjuju antihipertenzivno dejstvo (retencija soli i vode usled primene kortikosteroida).

#### *Alopurinol, citostatici i imunosupresivni lekovi, sistemski kortikosteroidi ili prokainamid*

Istovremena primena sa ACE inhibitorima može dovesti do povećanog rizika za nastanak leukopenije.

#### *Anestetici*

ACE inhibitori mogu pojačati hipotenzivno dejstvo određenih anestetika.

#### *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.

#### *Simpatomimetici*

Simpatomimetici mogu da umanje antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

#### *Zlato*

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

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

### Trudnoća

Primena leka Co-Amlessa se ne preporučuje u prvom trimestru trudnoće. Lek Co-Amlessa je kontraindikovano tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće.

#### *Povezano sa perindoprilom*

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

Na osnovu epidemioloških podataka vezanih za rizik od nastanka teratogenosti usled izloženosti ACE inhibitorima u toku prvog trimestra trudnoće, nije se mogao doneti konačan zaključak, ali i malo povećanje rizika se ne može isključiti. Osim ako se smatra da je kontinuirana terapija ACE inhibitorom neophodna, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbednosni profil za primenu tokom trudnoće. Kada se utvrdi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah obustaviti i ukoliko je moguće, treba započeti sa alternativnom terapijom.

Poznato je da primena ACE inhibitora u toku drugog i trećeg trimestra trudnoće izaziva fetotoksičnost (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, usporena osifikacija lobanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3).

Ukoliko dođe do izloženosti ACE inhibitorima od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučno praćenje bubrežne funkcije i lobanje fetusa.

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

#### *Povezano sa indapamidom*

Nema podataka ili su podaci o primeni indapamida kod trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoće). Produžena izloženost tiazidima u toku trećeg trimestra trudnoće može smanjiti volumen plazme kod majke, kao i uteroplacentarni protok krvi, što može uzrokovati fetoplacentarnu ishemiju i usporavanje rasta. Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3).

Dodatno, prijavljeni su retki slučajevi hipoglikemije i trombocitopenije kod novorođenčadi koja su bila izložena leku neposredno pred porođaj.

Kao preventivnu meru, preporučljivo je izbegavati primenu indapamida tokom trudnoće.

#### *Povezano sa amlodipinom*

Bezbednost amlodipina tokom trudnoće kod ljudi nije ustanovljena.

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

### Dojenje

Primena leka Co-Amlessa je kontraindikovana tokom perioda dojenja. Zbog toga se mora doneti odluka da li da se prekine dojenje ili da se prekine terapija lekom Co-Amlessa, imajući u vidu značaj ove terapije za majku.

#### *Povezano sa perindoprilom*

Nema dostupnih podataka vezano za primenu perindoprila tokom perioda dojenja.

#### *Povezano sa indapamidom*

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

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

#### *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 treba nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti terapiju amlodipinom treba doneti uzimajući u obzir koristi dojenja za dete i koristi terapije amlodipinom za majku.

### Plodnost

#### *Povezano sa perindoprilom i indapamidom*

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala uticaj na plodnost kod ženki i mužjaka pacova (videti odeljak 5.3). Dejstvo na plodnost kod ljudi se ne očekuje.

#### *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 Co-Amlessa na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama treba uzeti u obzir da se povremeno može javiti vrtoglavica ili malaksalost.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### a. Sažetak bezbednosnog profila

Primena perindoprila inhibira sistem renin-angiotenzin-aldosteron i dovodi do smanjenja gubitak kalijuma izazvanog indapamidom.

Kod 2% pacijenata lečenih sa 2 mg perindoprila/0,625 mg indapamida javlja se hipokalemija (koncentracija kalijuma < 3,4 mmol/L).

Kod 4% pacijenata lečenih sa 4 mg perindoprila/1,25 mg indapamida javlja se hipokalemija (koncentracija kalijuma < 3,4 mmol/L).

Kod 6% pacijenata lečenih sa 8 mg perindoprila/2,5 mg indapamida javlja se hipokalemija (koncentracija kalijuma < 3,4 mmol/L).

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije su:

- za perindopril: vrtoglavica, glavobolja, parestezija, disgeuzija, poremećaj vida, vertigo, tinitus, hipotenzija, kašalj, dispnea, bol u abdomenu, konstipacija, dispepsija, dijareja, mučnina, povraćanje, pruritus, osip, grčevi u mišićima i astenija;
- za indapamid: reakcije preosetljivosti, uglavnom dermatološke, kod ispitanika sa predispozicijom za alergijske i astmatične reakcije i makulopapularni osip;
- za amlodipin: somnolencija, vrtoglavica, glavobolja, palpitacije, naleti crvenila, bol u abdomenu, mučnina, otok skočnog zgloba, edemi i umor.

##### b. Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeća neželjena dejstva su primećena tokom kliničkih ispitivanja i/ili tokom postmarketinškog perioda, pri čemu je učestalost definisana na sledeći način:

- veoma često ( $\geq 1/10$ ),
- često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),
- retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ),
- veoma retko ( $< 1/10000$ ),
- nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

<b>MedDRA klasifikacija sistema organa</b>	<b>Neželjena dejstva</b>	<b>Učestalost</b>		
		<b>Perindopril</b>	<b>Indapamid</b>	<b>Amlodipin</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>	Rinitis	Veoma retko	-	Povremeno
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	Eozinofilija	Povremeno*	-	-
	Agranulocitoza (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Veoma retko	-
	Aplastična anemija	-	Veoma retko	-
	Pancitopenija	Veoma retko	-	-
	Leukopenija	Veoma retko	Veoma retko	Veoma retko
	Neutropenija (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-	Veoma retko

	Hemolitička anemija	Veoma retko	Veoma retko	-
	Trombocitopenija (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Veoma retko	Veoma retko
	Anemija (videti odeljak 4.4) je primećena tokom primene inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima u specifičnim uslovima (pacijenti sa transplantiranim bubregom, pacijenti na hemodijalizi)	Veoma retko	Veoma retko	
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>	Preosetljivost (reakcije, uglavnom dermatološke, kod ispitanika sa predispozicijom za alergijske i astmatične reakcije)	-	Često	Veoma retko
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	Hipoglikemija (videti odeljke 4.4 i 4.5)	Povremeno*	-	-
	Hiperkalemija, reverzibilna nakon obustave terapije (videti odeljak 4.4)	Povremeno*	-	-
	Hiponatremija (videti odeljak 4.4)	Povremeno*	Nepoznato	-
	Hiperkalcemija	Retko	Retko	-
	Deplecija kalijuma sa hipokalemijom, naročito ozbiljan oblik kod nekih populacija sa visokim rizikom (videti odeljak 4.4)	Nepoznato	Nepoznato	-
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	Insomnija	-	-	Povremeno
	Promene raspoloženja	Povremeno	-	Povremeno
	Depresija	-	-	Povremeno
	Poremećaj spavanja	Povremeno	-	-
	Konfuzija	Veoma retko	-	Retko
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	Vrtoglavica	Često	-	Često
	Glavobolja	Često	Retko	Često
	Tremor	-	-	Povremeno
	Hipoestezija	-	-	Povremeno
	Parestezija	Često	Retko	Povremeno
	Hipertonija	-	-	Veoma retko
	Periferna neuropatija	-	-	Veoma retko
	Ekstrapiramidalni poremećaj	-	-	Nepoznato
Disgeuzija	Često	-	Povremeno	



	Somnolencija	Povremeno*	-	Često
	Sinkopa	Povremeno*	Nepoznato	Povremeno
	Moždani udar, verovatno usled prekomerne hipotenzije kod visoko rizičnih pacijenata (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-	-
	Mogućnost nastanka hepatične encefalopatije u slučaju hepatične insuficijencije (videti odeljke 4.3 i 4.4)	-	Nepoznato	-
<b>Poremećaji oka</b>	Poremećaj vida	Često	Nepoznato	Često
	Miopija (videti odeljak 4.4)	-	Nepoznato	-
	Zamućen vid	-	Nepoznato	-
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	Vertigo	Često	Retko	-
	Tinitus	Često	-	Povremeno
<b>Kardiološki poremećaji</b>	Palpitacije	Povremeno*	-	Često
	Tahikardija	Povremeno*	-	Povremeno
	Angina pektoris (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-	-
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju, atrijalnu fibrilaciju)	Veoma retko	Veoma retko	Povremeno
	Infarkt miokarda, verovatno zbog prekomerne hipotenzije kod visoko rizičnih pacijenata (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-	Veoma retko
	<i>Torsades de pointes</i> (potencijalno fatalne) (videti odeljke 4.4 i 4.5)	-	Nepoznato	-
<b>Vaskularni poremećaji</b>	Naleti crvenila	-	-	Često
	Hipotenzija (i dejstva povezana sa hipotenzijom) (videti odeljak 4.4)	Često	Veoma retko	Povremeno
	Vaskulitis	Povremeno*	-	Veoma retko
	<i>Raynaud</i> -ov sindrom	Nepoznato	-	-
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	Kašalj (videti odeljak 4.4)	Često	-	Povremeno
	Dispnea	Često	-	Često
	Bronhospazam	Povremeno	-	-
	Eozinofilna pneumonija	Veoma retko	-	-
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	Bol u abdomenu	Često	-	Često
	Konstipacija	Često	Retko	Često
	Dijareja	Često	-	Često

	Dispepsija	Često	-	Često
	Poremećaj pražnjenja creva	-	-	Često
	Mučnina	Često	Retko	Često
	Povraćanje	Često	Povremeno	Povremeno
	Suvoća usta	Često	Često	Povremeno
	Pankreatitis	Veoma retko	Veoma retko	Veoma retko
	Gastritis	-	-	Veoma retko
	Hiperplazija gingiva	-	-	Veoma retko
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	Hepatitis (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Nepoznato	Veoma retko
	Žutica	-	-	Veoma retko
	Poremećaj funkcije jetre	-	Veoma retko	-
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	<i>Quincke</i> -ov edem	-	-	Veoma retko
	Angioedem (videti odeljak 4.4)	Povremeno	Veoma retko	Veoma retko
	Pruritus	Često	-	Povremeno
	Osip	Često	-	Povremeno
	Makulopapularni osip	-	Često	-
	Urtikarija (videti odeljak 4.4)	Povremeno	Veoma retko	Povremeno
	Egzantem	-	-	Povremeno
	Alopecija	-	-	Povremeno
	Purpura	-	Povremeno	Povremeno
	Promena boje kože	-	-	Povremeno
	Hiperhidroza	Povremeno	-	Povremeno
	Reakcija fotosenzitivnosti	Povremeno*	Nepoznato	Veoma retko
	Pemfigoid	Povremeno*	-	-
	Pogoršanje psorijaze	Retko*	-	-
	<i>Erythema multiforme</i>	Veoma retko	-	Veoma retko
	Toksična epidermalna nekroliza	-	Veoma retko	Nepoznato
	Eksfolijativni dermatitis	-	-	Veoma retko
<i>Stevens Johnson</i> -ov sindrom	-	Veoma retko	Veoma retko	
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	Grčevi u mišićima	Često	-	Često
	Oticanje članaka	-	-	Često
	Moguće pogoršanje postojećeg akutnog diseminovanog eritemskog lupusa	Povremeno	Povremeno	-
	Artralgija	Povremeno*	-	Povremeno

	Mialgija	Povremeno*	-	Povremeno
	Bol u leđima	-	-	Povremeno
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>	Bubrežna insuficijencija	Povremeno	-	-
	Akutna bubrežna insuficijencija	Veoma retko	Veoma retko	-
	Poremećaji mikturacije, nokturija, povećana učestalost mokrenja	-	-	Povremeno
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>	Eretilna disfunkcija	Povremeno	-	Povremeno
	Ginekomastija	-	-	Povremeno
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	Edem	-	-	Veoma često
	Astenija	Često	-	Često
	Bol u grudima	Povremeno*	-	Povremeno
	Bol	-	-	Povremeno
	Malaksalost	Povremeno*	-	Povremeno
	Periferni edemi	Povremeno*	-	Veoma često
	Pireksija	Povremeno*	-	-
Umor	-	Retko	Često	
<b>Ispitivanja</b>	Povećana koncentracija uree u krvi	Povremeno*	-	-
	Povećana koncentracija kreatinina u krvi	Povremeno*	-	-
	Povećana koncentracija bilirubina u krvi	Retko	-	-
	Povećane vrednosti enzima jetre	Retko	Nepoznato	Veoma retko**
	Smanjena koncentracija natrijuma sa hipovolemijom, koja dovodi do dehidracije i ortostatska hipotenzija	Nepoznato	Nepoznato	-
	Smanjena koncentracija hemoglobina i smanjena vrednost hematokrita (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-	-
	Povećana koncentracija glukoze u krvi	-	Nepoznato	Veoma retko
	Povećana koncentracija mokraćne kiseline u krvi	-	Nepoznato	-
	Produžen QT interval na elektrokardiogramu (videti odeljke 4.4 i 4.5)	-	Nepoznato	-
	Povećanje/smanjenje telesne mase	-	-	Povremeno
<b>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	Padovi	Povremeno*	-	

\* Učestalost dobijena iz kliničkih ispitivanja za neželjene događaje, zabeležene iz spontanih prijava.

*\*\*Uglavnom udruženo sa holestazom*

Slučajevi SIADH (engl. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*) su prijavljeni pri primeni drugih ACE inhibitora. SIADH se može smatrati veoma retkom ali mogućom komplikacijom povezanom sa terapijom ACE inhibitorima, uključujući perindopril.  
Amlodipin: prijavljeni su retki slučajevi ekstrapiramidnog sindroma.

#### 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**

##### Perindopril/indapamid kombinacija

###### *Simptomi*

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

###### *Terapija*

Prva mera koju treba preduzeti jeste brza eliminacija unetog leka (lekova), gastričnom lavažom i/ili primenom aktivnog uglja, a zatim ponovno uspostavljanje ravnoteže tečnosti i elektrolita u specijalizovanom centru dok se ne vrate na normalu.

Ukoliko dođe do izražene hipotenzije, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj sa spuštrenom glavom.

Ukoliko je neophodno, može se dati intravenska infuzija fiziološkog rastvora ili se može primeniti neki drugi metod koji dovodi do ekspanzije volumena.

Perindoprolat, aktivni oblik perindoprila, može se ukloniti dijalizom. Pošto se amlodipin u velikoj meri vezuje za proteine, malo je verovatno da će dijaliza biti od koristi.

##### Amlodipin

Iskustva sa namernim predoziranjem amlodipinom kod ljudi su ograničena.

###### *Simptomi*

Dostupni podaci ukazuju da kod velikog predoziranja može nastati izražena periferna vazodilatacija i da je moguća refeleksna tahikardija. Bilo je prijava izražene i verovatno dugotrajne sistemske hipotenzije uključujući stanje šoka sa fatalnim ishodom.

###### *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 izlučivanja mokraće.

Primena vazokonstriktora može pomoći u uspostavljanju vaskularnog tonusa i krvnog pritiska, ukoliko nema kontraindikacija za njegovu primenu. Intravenski primenjen kalcijum-glukonat može povoljno delovati kao antagonist 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 vezuje za proteine plazme u visokom procentu, ne može se očekivati korist od dijalize.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem; ACE inhibitori, ostale kombinacije

**ATC šifra:** C09BX01

Lek Co-Amlessa predstavlja kombinaciju soli perindopril terc-butilamina, inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima, amlodipina, blokatora kalcijumskih kanala i indapamida, hlorosulfamoilnog diuretika. Farmakološka svojstva leka proističu od onih koja su vezana za pojedinačne komponente kada se uzimaju odvojeno, a osim toga, i od aditivnog sinergijskog delovanja ova tri leka kada se koriste u kombinaciji.

#### Mehanizam dejstva i farmakodinamska dejstva

##### ***Perindopril***

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

Ovo dovodi do:

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

Antihipertenzivno dejstvo perindoprila se takođe javlja kod pacijenata sa malom ili normalnom koncentracijom renina.

Perindopril deluje preko svog aktivnog metabolita, perindoprilata. Drugi metaboliti su neaktivni.

Perindopril smanjuje srčani rad:

- preko vazodilatatornog dejstva na vene, verovatno izazvano promenama u metabolizmu prostaglandina: smanjenje prethodnog opterećenja srca (engl. *pre-load*),
- smanjujući ukupni periferni otpor: smanjenje naknadnog opterećenja srca (engl. *after-load*),

Studije sprovedene na pacijentima sa srčanom insuficijencijom pokazale su:

- smanjenje pritiska punjenja u levoj i desnoj komori,
- smanjenje ukupnog perifernog vaskularnog otpora,
- povećanje minutnog volumena srca i poboljšanje srčanog indeksa,
- povećan regionalni protok krvi u mišiću.

Rezultati testa opterećenja takođe pokazuju poboljšanje.

##### ***Indapamid***

Indapamid je sulfonamidni derivat sa indolovim prstenom, farmakološki srodan tiazidnoj grupi diuretika. Indapamid inhibira reapsorpciju natrijuma u kortikalnom dilucionom segmentu. On povećava urinarnu

ekskreciju natrijuma i hlorida i, u manjoj meri, kalijuma i magnezijuma, stoga povećava ukupnu ekskreciju urina i ima antihipertenzivno dejstvo.

### ***Amlodipin***

Amlodipin je antagonist kalcijuma i inhibira influks jona kalcijuma u srčani i vaskularni glatki mišić. Mehanizam antihipertenzivnog dejstva nastaje usled direktnog relaksantnog dejstva na vaskularni glatki mišić. Precizan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije u potpunosti razjašnjen, ali je utvrđeno da u njemu igraju ulogu sledeća dva dejstva:

1. Amlodipin dovodi do dilatacije perifernih arteriola i na taj način smanjuje ukupan periferni otpor (naknadno opterećenje, engl. *afterload*) nasuprot koga radi srce. Ovo rasterećenje srca smanjuje potrošnju energije miokarda kao i potrebu za kiseonikom.
2. Mehanizam dejstva amlodipina takođe verovatno uključuje i dilataciju glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola. Ova dilatacija povećava dotok kiseonika u srčani mišić kod pacijenata sa *Prinzmetal*-ovom anginom.

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

Kod pacijenata sa anginom, primena amlodipina jednom dnevno produžila je ukupno vreme na testu opterećenja, vreme do pojave angine, vreme do depresije ST segmenta od 1mm. Amlodipin smanjuje i učestalost napada angine kao i upotrebu tableta gliceriltrinitrata.

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

### Klinička efikasnost i bezbednost

#### ***Perindopril***

Perindopril deluje u svim stepenima hipertenzije: blage do umerene ili teške. Smanjenje sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska je zabeleženo i u ležećem i u stojećem položaju.

Antihipertenzivno dejstvo, nakon primene pojedinačne doze, dostiže maksimum između 4 do 6 sati nakon davanja i održava se u naredna 24 sata.

Postoji visok stepen rezidualnog blokiranja angiotenzin konvertujućeg enzima u toku 24 sata, približno 80%. Kod pacijenata sa terapijskim odgovorom na lek, normalizacija vrednosti krvnog pritiska se postiže nakon mesec dana i održava se bez tahifilakse.

Prilikom obustave terapije nema ponovnog vraćanja simptoma (*rebound* efekat).

Perindopril poseduje vazodilatorne karakteristike i vraća elastičnost glavnih arterijskih stabala, koriguje histomorfometrijske promene u arterijama koje pružaju otpor i ublažava hipertrofiju leve komore.

Ukoliko je neophodno, dodavanje tiazidnog diuretika deluje aditivno sinergijski.

Kombinacija ACE inhibitora sa tiazidnim diuretikom smanjuje rizik od hipokalemije koji je prisutan kada se diuretici koriste samostalno.

#### *Podaci iz kliničkih ispitivanja o dvostrukoj blokadi sistema renin-angiotenzin-aldosteron (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 bilo ispitivanje sprovedeno kod pacijenata sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa dijabetes melitusom tipa 2 praćenim dokazima o oštećenju ciljnog organa.

VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje sprovedeno kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetesnom nefropatijom. Ova ispitivanja su pokazala da nema značajnog korisnog dejstva na renalne i/ili kardiovaskularne ishode i mortalitet, dok je zabeležen povećan rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamska svojstva, ovi rezultati su relevantni za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II. ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II zbog toga ne treba istovremeno primenjivati 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 se ispita korist dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili sa obe. Studija je ranije prekinuta zbog povećanog rizika za nastanak neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su bili brožčano mnogo 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 bubrežna disfunkcija) su mnogo češće zabeležene u grupi koja je dobijala aliskiren nego grupi koja je dobijala placebo.

### **Indapamid**

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

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

Indapamid smanjuje hipertrofiju leve komore.

Kada se prekorači doza tiazidnih diuretika i tiazidima-sličnih diuretika, antihipertenzivno dejstvo dostiže svoj plato, dok neželjena dejstva nastavljaju da se uvećavaju. Ukoliko terapija nije efektivna, dozu ne treba povećavati.

Osim toga, pokazalo se da indapamid prilikom kratkog, srednjeg i dugog perioda primene kod pacijenata sa hipertenzijom:

- nema dejstvo na metabolizam lipida: trigliceridi, LDL-holesterol i HDL-holesterol,
- nema dejstvo na metabolizam ugljenih hidrata, čak ni kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetesom.

### **Amlodipin**

ALLHAT (engl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) je bila studija sprovedena da bi se uporedile terapije novijim lekovima (amlodipin ili ACE inhibitor kao prva linija) sa tiazidnim diureticima, kod blage do umerene hipertenzije. Nije bilo značajnih razlika u kardiovaskularnim ishodima između terapije zasnovane na amlodipinu i one zasnovane na tiazidnim diureticima.

### **Perindopril/indapamid**

Kod hipertenzivnih pacijenata, bez obzira na godine, kombinacija perindopril/indapamid pokazuje antihipertenzivno dozno-zavisno dejstvo na dijastolni i sistolni arterijski krvni pritisak u ležećem i stojećem položaju. Njegovo antihipertenzivno dejstvo traje 24 sata. Smanjenje krvnog pritiska se održava kraće od mesec dana bez tahifilakse, prekid terapije ne izaziva povratni efekat (engl. *rebound*). Tokom kliničkih studija, istovremena primena perindoprila i indapamida dovela je do antihipertenzivnih dejstava sinergijske prirode u odnosu na primenu svakog leka pojedinačno.

U studiji PICXEL, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slepom, aktivno kontrolisanom ispitivanju na osnovu ehokardiografije procenjivano je dejstvo kombinacije perindoprila/indapamida na hipertrofiju leve komore (engl. *Left Ventricular Hypertrophy*, LVH) u odnosu na monoterapiju enalaprilom.

U studiji PICXEL, hipertenzivni pacijenti sa LVH (definisano kao indeks mase leve komore (engl. *left ventricular mass index*, LVMI)  $> 120 \text{ g/m}^2$  kod muškaraca i  $> 100 \text{ g/m}^2$  kod žena) bili su slučajnim uzorkom raspoređeni da primaju ili perindopril terc-butilamin u dozi od 2 mg/indapamid u dozi od 0,625 mg ili enalapril u dozi od 10 mg jednom dnevno, tokom terapije od godinu dana. Doza je prilagođavana u skladu sa odgovorom krvnog pritiska, do 8 mg perindopril terc-butilamina i 2,5 mg indapamida ili 40 mg enalapila jednom dnevno. Samo 34% ispitanika ostalo je na terapiji sa 2 mg perindopril terc-butilamina/0,625 mg indapamida (u odnosu na 20% pacijenata koji su dobijali 10 mg enalapila).

Na kraju terapije, kod svih randomizovanih populacija pacijenata, LVMI se značajno više smanjio kod pacijenata koji su dobijali perindopril/indapamid ( $-10,1 \text{ g/m}^2$ ) u odnosu na pacijente koji su dobijali enalapril ( $-1,1 \text{ g/m}^2$ ). Razlika između grupa u promeni vrednosti LVMI je bila  $-8,3$  [95% CI ( $-11,5$ ;  $-5,0$ ),  $p < 0,0001$ ]. Bolji efekat na LVMI je postignut sa sledećim dozama kombinacije: perindopril 8 mg/indapamid 2,5 mg. Što se tiče krvnog pritiska, procenjene srednje razlike između grupa u randomizovanoj populaciji su bile  $-5,8 \text{ mmHg}$  [95% CI ( $-7,9$ ;  $-3,7$ ),  $p < 0,0001$ ] za sistolni krvni pritisak i  $-2,3 \text{ mmHg}$  [95% CI ( $-3,6$ ;  $-0,9$ ),  $p = 0,0004$ ] za dijastolni krvni pritisak, u korist grupe koja je dobijala kombinaciju perindopril/indapamid.

*Pedijatrijska populacija*

### ***Perindopril/indapamid***

Nema dostupnih podataka o primeni kombinacije perindopril/indapamid kod dece.

### ***Amlodipin***

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

Dugoročna dejstva amlodipina na rast, pubertetski i opšti razvoj nisu ispitivana. Dugoročna efikasnost terapije amlodipinom u detinjstvu, kada je u pitanju smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u odraslom dobu, takođe nije utvrđena.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### ***Perindopril***

#### *Resorpcija, biotransformacija*

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. 27% primenjene doze perindoprila dospe u krvotok u obliku aktivnog metabolita perindoprilata. Osim aktivnog perindoprilata, perindopril daje još pet metabolita, koji su svi neaktivni. Maksimalna koncentracija perindoprilata u plazmi se dostiže u roku od 3 do 4 sata.

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

Pokazano je da je odnos doze perindoprila i 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 to dozno-zavisno.

#### *Izlučivanje*

Perindoprilat se eliminiše urinom i terminalno poluvreme eliminacije nevezane frakcije iznosi približno 17 sati, dovodeći do stanja ravnoteže u roku od 4 dana.

#### *Linearnost/nelinearnost*

Pokazan je linearan odnos između doze perindoprila i njegove koncentracije u plazmi.

### **Posebne populacije**

#### *Stariji pacijenti*

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

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

#### *Pacijenti na dijalizi*

Klirens perindoprilata dijalizom je 70 mL/min.

#### *Ciroza*

Kinetika perindoprila je izmenjena kod pacijenata sa cirozom: hepatski klirens osnovnog molekula je smanjen za polovinu. Ipak, količina nastalog perindoprilata nije smanjena i zato nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljke 4.2 i 4.4).



## **Indapamid**

### *Resorpcija*

Indapamid se brzo i u potpunosti resorbuje iz digestivnog trakta.

Maksimalna koncentracija u plazmi kod ljudi se dostiže posle približno sat vremena nakon oralne primene ovog leka.

### *Distribucija*

Vezivanje za proteine plazme je 79%.

### *Biotransformacija / eliminacija*

Poluvreme eliminacije je između 14 sati i 24 sata (prosečno 18 sati). Ponovljena primena ne dovodi do kumulacije leka. Eliminiše se uglavnom preko urina (70% od doze) i fecesa (22%) u formi neaktivnih metabolita.

## Posebne populacije

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Farmakokinetika nije promenjena kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom.

## **Amlodipin**

### *Resorpcija, distribucija*

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

### *Biotransformacija / eliminacija*

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

Amlodipin se ekstenzivno metaboliše u jetri u neaktivne metabolite. Oko 60% primenjene doze se izluči putem urina, od čega 10% u obliku neizmenjenog amlodipina.

### *Stariji pacijenti*

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

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Farmakokinetika indapamida nije izmenjena kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom.

### *Oštećenje funkcije jetre*

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

Kao i kod svih antagonista kalcijuma, poluvreme eliminacije amlodipina je produženo kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

### *Pedijatrijska populacija*

Sprovedeno je populaciono farmakokinetičko ispitivanje kod 74 hipertenzivna deteta uzrasta od 12 meseci do 17 godina (34 pacijenta uzrasta 6 do 12 godina i 28 pacijenata uzrasta 13 do 17 godina) koji su dobijali amlodipin u dozi između 1,25 mg i 20 mg, jednom ili dva puta dnevno. Kod dece uzrasta od 6 do 12 godina i adolescenata uzrasta od 13 do 17 godina obično je vrednost oralnog klirensa (CL/F) bila 22,5 i 27,4 L/sat,

tim redosledom, kod muških pacijenata i 16,4 i 21,3 L/sat, tim redosledom, kod ženskih pacijenata. Primećene su velike razlike u izloženosti između pojedinaca. Podaci zabeleženi kod dece mlađe od 6 godina su ograničeni.

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

#### ***Perindopril***

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

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

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti (sa pacovima, miševima, kunićima i majmunima) nisu pokazala znake embriotoksičnosti ili teratogenosti. Međutim, pokazalo se da inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, kao grupa, izazivaju neželjena dejstva na kasnije faze razvoja fetusa, što dovodi do smrti fetusa i kongenitalnih efekata kod glodara i kunića: primećene su renalne lezije i povećanje perinatalnog i postnatalnog mortaliteta.

Karcinogenost nije primećena u dugoročnim ispitivanjima sprovedenim na pacovima i miševima.

#### ***Indapamid***

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

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

#### ***Amlodipin***

Ispitivanja reprodukcije kod pacova i miševa su pokazala da postoji odložen datum porođaja, produženo trajanje porođaja i smanjeno preživljavanje mladunaca, u dozama većim, skoro 50 puta, od maksimalne preporučene doze kod ljudi izraženo u mg/kg.

Nije bilo dejstva na fertilitet kod pacova koji su dobijali amlodipin (mužjaci 64 dana, a ženke 14 dana pre parenja) u dozama i do 10 mg/kg/dan (8 puta\* veće od maksimalne preporučene doze kod ljudi od 10 mg na osnovu mg/m<sup>2</sup>). U drugoj studiji sa pacovima u kojoj je mužjacima davan amlodipin-besilat 30 dana u dozama koje su bile uporedive sa dozama kod ljudi na osnovu mg/kg, zabeležena je smanjena koncentracija folikulostimulirajućeg hormona i testosterona, kao i smanjenje gustine sperme i broja zrelih spermatida i Sertolijevih ćelija.

Kod pacova i miševa koji su kroz hranu dobijali amlodipin tokom dve godine, u koncentracijama preračunatim tako da postignu dnevne doze od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan, nije dokazana karcinogenost. Najveće doze (kod miševa – približno isto, a kod pacova dva puta\* veće od preporučene kliničke doze od 10 mg na osnovu mg/m<sup>2</sup>) bile su približne maksimalnim podnošljivim dozama kod miševa, ali ne i kod pacova.

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

\*Na osnovu pacijenta sa telesnom masom od 50 kg

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

celuloza, mikrokristalna (E460);  
skrob, preželatinizovan;  
natrijum-skrobglikolat;  
kalcijum-hlorid, heksahidrat;  
natrijum-hidrogenkarbonat;  
silicijum-dioksid, koloidni, hidratisan;  
magnezijum-stearat (E572).

## 6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

## 6.3. Rok upotrebe

2 godine.

## 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

## 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

*Co-Amlessa, 30 x (2 mg/5 mg/0,625 mg), tablete:*

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

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 3 blistera od po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvom za lek.

*Co-Amlessa, 30 x (4 mg/5 mg/1,25 mg), tablete:*

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

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 3 blistera od po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvom za lek.

*Co-Amlessa, 90 x (4 mg/5 mg/1,25 mg), tablete:*

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

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 9 blistera od po 10 tableta (ukupno 90 tableta) i Uputstvom za lek.

*Co-Amlessa, 30 x (4 mg/10 mg/1,25 mg), tablete:*

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

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 3 blistera od po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvom za lek.

*Co-Amlessa, 30 x (8 mg/5 mg/2,5 mg), tablete:*

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

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 3 blistera od po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvom za lek.

*Co-Amlessa, 90 x (8 mg/5 mg/2,5 mg), tablete:*

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

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 9 blistera od po 10 tableta (ukupno 90 tableta) i Uputstvom za lek.

*Co-Amlessa, 30 x (8 mg/10 mg/2,5 mg), tablete:*

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

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 3 blistera od po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvom za lek.

*Co-Amlessa, 90 x (8 mg/10 mg/2,5 mg), tablete:*

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

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 9 blistera od po 10 tableta (ukupno 90 tableta) i Uputstvom 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**

Broj poslednje obnove dozvole:

Co-Amlessa, tablete, 30 x (2 mg/5 mg/0,625 mg): 515-01-01149-19-002

Co-Amlessa, tablete, 30 x (4 mg/5 mg/1,25 mg): 515-01-01150-19-001

Co-Amlessa, tablete, 90 x (4 mg/5 mg/1,25 mg): 515-01-01151-19-001

Co-Amlessa, tablete, 30 x (4 mg/10 mg/1,25 mg): 515-01-01152-19-001

Co-Amlessa, tablete, 30 x (8 mg/5 mg/2,5 mg): 515-01-01153-19-001

Co-Amlessa, tablete, 90 x (8 mg/5 mg/2,5 mg): 515-01-01154-19-001

Co-Amlessa, tablete, 30 x (8 mg/10 mg/2,5 mg): 515-01-01155-19-001

Co-Amlessa, tablete, 90 x (8 mg/10 mg/2,5 mg): 515-01-01156-19-001

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

Datum prve dozvole: 25.06.2014.

Datum poslednje obnove dozvole: 19.11.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Novembar, 2019.