

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

PRIAMLO, 4 mg/5 mg, tablete  
PRIAMLO, 4 mg/10 mg, tablete  
PRIAMLO, 8 mg/5 mg, tablete  
PRIAMLO, 8 mg/10 mg, tablete

INN: perindopril/amlodipin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*PRIAMLO, 4 mg/5 mg, tablete:*

Jedna tableta sadrži 4 mg perindopril terc-butilamin, što odgovara 3,338 mg perindoprila i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

*PRIAMLO, 4 mg/10 mg, tablete:*

Jedna tableta sadrži 4 mg perindopril terc-butilamin, što odgovara 3,338 mg perindoprila i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

*PRIAMLO, 8 mg/5 mg, tablete:*

Jedna tableta sadrži 8 mg perindopril terc-butilamin, što odgovara 6,676 mg perindoprila i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

*PRIAMLO, 8 mg/10 mg, tablete:*

Jedna tableta sadrži 8 mg perindopril terc-butilamin, što odgovara 6,676 mg perindoprila i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

*PRIAMLO, 4 mg/5 mg, tablete:*

Bele do skoro bele okrugle tablete, sa utisnutom oznakom „4/5“ na jednoj strani.

*PRIAMLO, 4 mg/10 mg, tablete:*

Bele do skoro bele okrugle tablete, sa utisnutom oznakom „4/10“ na jednoj strani.

*PRIAMLO, 8 mg/5 mg, tablete:*

Bele do skoro bele okrugle tablete, sa utisnutom oznakom „8/5“ na jednoj strani.

*PRIAMLO, 8 mg/10 mg, tablete:*

Bele do skoro bele okrugle tablete, sa utisnutom oznakom „8/10“ na jednoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek PRIAMLO je indikovano kao supstituciona terapija za lečenje esencijalne hipertenzije i/ili stabilne koronarne arterijske bolesti, kod pacijenata kod kojih je postignuta kontrola oboljenja istovremenom primenom perindoprila i amlodipina, datih u istim dozama.

## 4.2. Doziranje i način primene

### Doziranje

Pacijenti treba da uzimaju jačinu koja odgovara njihovoj prethodnoj terapiji.

Uobičajena doza leka PRIAMLO, 4 mg/5 mg je jedna ili dve tablete dnevno.

Uobičajena doza leka PRIAMLO, jačine 4 mg/10 mg; 8 mg/5 mg; 8 mg/10 mg je jedna tableta dnevno.

Lek PRIAMLO nije pogodan za početnu terapiju. Ukoliko je potrebna promena doze, potrebna je individualna titracija sa pojedinačnim komponentama ove kombinacije.

Maksimalna dnevna doza perindopрила je 8 mg, a maksimalna dnevna doza amlodipina je 10 mg.

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije bubrega i stariji pacijenti*

Eliminacija perindoprilata je smanjena kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega.

Lek PRIAMLO se može primeniti kod pacijenata sa vrednošću  $Cl_{cr} \geq 60$  mL/min, a nije pogodan za primenu kod pacijenata sa vrednošću klirensa kreatinina ( $Cl_{cr}$ )  $< 60$  mL/min. Kod ovih pacijenata se preporučuje individualna titracija doze sa pojedinačnim komponentama (videti odeljak 4.4).

Promene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stepenom oštećenja funkcije bubrega, zato se preporučuje uobičajeni režim doziranja. Amlodipin primenjen u sličnim dozama kod starijih i mlađih pacijenata ima jednako dobru podnošljivost. Kod starijih pacijenata se preporučuje uobičajeni režim doziranja, ali povećanje doze treba pažljivo sprovesti (videti odeljke 4.4 i 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre nisu ustanovljene preporuke za doziranje (videti odeljke 4.4 i 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Lek PRIAMLO ne treba primenjivati kod dece i adolescenata pošto nisu utvrđene bezbednost i efikasnost perindopрила primenjenog samostalno ili u kombinaciji sa amlodipinom kod dece i adolescenata.

Trenutno dostupni podaci navedeni su u odeljku 5.1.

### Način primene

Lek PRIAMLO, tablete treba uzimati ujutru, pre obroka.

## 4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na perindopril ili na bilo koji drugi ACE inhibitor, preosetljivost na amlodipin ili na derivate dihidropiridina, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Teška hipotenzija.
- Šok (uključujući kardiogeni šok).
- Opstrukcija izlaznog trakta leve komore (npr. stenoza aorte visokog stepena).
- Hemodinamički nestabilna srčana insuficijencija nakon akutnog infarkta miokarda.
- Angioedem u anamnezi koji se dovodi u vezu sa prethodnom terapijom ACE inhibitorima (videti odeljak 4.4).
- Nasledni ili idiopatski angioedem.

- Istovremena primena sa kombinacijom sakubitril/valsartan. Lek PRIAMLO se ne sme započeti pre isteka perioda od 36 sati posle primene poslednje doze kombinacije sakubitril/valsartan (videti odeljke 4.4 i 4.5).
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6).
- Istovremena primena leka PRIAMLO sa lekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana 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).
- Ekstrakorporalna terapija koja dovodi do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama (videti odeljak 4.5).
- Značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije jedinog funkcionalnog bubrega (videti odeljak 4.4).

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

Sva upozorenja koja se odnose na pojedinačne komponente, a navedena su u nastavku, su primenljiva na lek PRIAMLO kao fiksnu kombinaciju.

##### Perindopril

###### *Stabilna koronarna arterijska bolest*

Ako se tokom prvog meseca lečenja perindoprilom javi jedna epizoda nestabilne angine pectoris (bila velika ili ne), pre nastavka lečenja potrebno je pažljivo proceniti odnos koristi i rizika.

###### *Hipotenzija*

ACE inhibitori mogu izazvati nagli pad krvnog pritiska. Simptomatska hipotenzija je retko primećena kod pacijenata sa hipertenzijom bez komplikacija i češće će se javiti kod pacijenata koji imaju depleciju volumena krvi, npr. zbog terapije diureticima, režima ishrane sa ograničenim unosom soli, dijalize, dijareje ili povraćanja, ili kod pacijenata koji imaju tešku hipertenziju zavisnu od renina (videti odeljke 4.5 i 4.8). Simptomatska hipotenzija je primećena kod pacijenata sa simptomatskom srčanom insuficijencijom, sa ili bez pridruženog poremećaja funkcije bubrega. Verovatnije je da će se to javiti kod pacijenata sa težim stepenom srčane insuficijencije, koji uzimaju velike doze diuretika Henleove petlje i kod kojih postoji hiponatremija ili oštećenje funkcije bubrega. Pacijente sa povećanim rizikom od pojave simptomatske hipotenzije treba pažljivo pratiti tokom uvođenja terapije i prilagođavanja doze. Slično se odnosi i na pacijente sa koronarnom arterijskom bolešću ili cerebrovaskularnim oboljenjem, kod kojih bi izraziti pad krvnog pritiska mogao da dovede do infarkta miokarda ili moždanog udara. Ukoliko dođe do hipotenzije, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj i ukoliko je potrebno, primeniti izotonični rastvor natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%). Prolazna hipotenzivna reakcija ne predstavlja kontraindikaciju za naredne doze, koje se obično mogu davati bez problema čim krvni pritisak poraste, nakon povećanja volumena krvi.

Kod nekih pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, može se javiti dodatno sniženje krvnog pritiska usled primene perindoprila. Ovaj efekat je očekivan i obično nije razlog za prekid terapije. Ako hipotenzija postane simptomatska, može biti neophodno smanjenje doze ili prekid terapije perindoprilom.

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

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

###### *Oštećenje funkcije bubrega*

U slučajevima oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 mL/min) inicijalno doziranje perindoprila treba prilagoditi prema klirensu kreatinina konkretnog pacijenta (videti odeljak 4.2), a zatim prema odgovoru pacijenta na lečenje. Rutinsko praćenje vrednosti kalijuma i kreatinina predstavlja deo uobičajene lekarske prakse kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.8).

Kod pacijenata sa simptomatskom srčanom insuficijencijom, hipotenzija koja se javlja nakon početka terapije ACE inhibitorima može dovesti do daljeg oštećenja funkcije bubrega. U takvim slučajevima obično je bila prijavljena reverzibilna akutna insuficijencija bubrega.

Kod nekih pacijenata sa bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije jedinog bubrega, koji bili na terapiji ACE inhibitorima, primećeno je povećanje koncentracije uree u krvi i kreatinina u serumu, koje je obično reverzibilno nakon prekida terapije, posebno kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega. Ukoliko je prisutna i renovaskularna hipertenzija, povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega. Kod takvih pacijenata, terapija treba da se započne pod strogim lekarskim nadzorom, malim dozama i pažljivim povećavanjem doze. Kako lečenje diureticima može doprineti povećanju uree u krvi i kreatinina u serumu, treba ih obustaviti i tokom prvih nedelja terapije perindoprilom treba pratiti funkciju bubrega.

Kod nekih pacijenata sa hipertenzijom, kod kojih ne postoji očigledna renalna vaskularna oboljenja, došlo je do povećanja koncentracije uree u krvi i kreatinina u serumu, obično blagog i prolaznog, posebno kada se perindopril davao istovremeno sa diureticima. Veća je verovatnoća da će do toga doći kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem funkcije bubrega. Može biti neophodno smanjenje doze i/ili prekid terapije diuretikom i/ili perindoprilom.

#### *Pacijenti na hemodijalizi*

Kod pacijenata na dijalizi sa membranama visoke propustljivosti, koji su istovremeno lečeni ACE inhibitorima, prijavljene su anafilaktoidne reakcije. Kod takvih pacijenata treba razmotriti upotrebu drugog tipa dijalizne membrane ili drugih klasa antihipertenziva.

#### *Transplantacija bubrega*

Nema iskustva u primeni perindopрила kod pacijenata sa nedavnom transplantacijom bubrega.

#### *Renovaskularna hipertenzija*

Kod pacijenata sa bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije jedinog funkcionalnog bubrega pri terapiji ACE inhibitorima postoji povećan rizik od razvoja teške hipotenzije ili insuficijencije bubrega (videti odeljak 4.3). Terapija diureticima može biti faktor koji će tome doprineti. Gubitak funkcije bubrega može se manifestovati samo manjim promenama u koncentraciji kreatinina u serumu, čak i kod pacijenata sa unilateralnom stenozom renalne arterije.

#### *Hipersenzitivnost/angioedem*

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

Angioedem povezan sa edemom larinksa može biti sa smrtnim ishodom. Kada edem zahvati jezik, glotis ili larinks, verovatno je da će izazvati opstrukciju disajnog puta, i treba odmah primeniti hitnu terapiju. Ona može uključivati primenu adrenalina i/ili održavanje prohodnosti disajnog puta pacijenta. Pacijent treba da ostane pod pažljivim lekarskim nadzorom sve do potpunog i trajnog povlačenja simptoma.

Pacijenti sa angioedemom u anamnezi, koji nije povezan sa terapijom ACE inhibitorima, mogu imati povećan rizik od angioedema tokom terapije ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3).

Kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima retko je prijavljivan intestinalni angioedem. Ovi pacijenti su imali bol u abdomenu (sa ili bez mučnine ili povraćanja); u nekim slučajevima nije bilo prethodnog angioedema lica i vrednosti C-1 esteraze su bile normalne. Angioedem je bio dijagnostikovao procedurama koje su uključivale CT abdomena ili ultrazvuk, ili pri operaciji, a simptomi su se povukli po ukidanju terapije ACE inhibitorom. Intestinalni angioedem treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu kod pacijenata koji prijavljuju bol u abdomenu, a pritom su na terapiji ACE inhibitorima.

Istovremena primena ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika od pojave 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.

Istovremena primena ACE inhibitora sa kombinacijom sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovana zbog povećanog rizika od pojave angioedema. (videti odeljak 4.3). Terapija sakubitrilom/valsartanom ne sme se započeti pre nego što protekne 36 sati od uzimanja poslednje doze perindopрила. Terapija perindoprilom ne sme se započeti pre nego što protekne 36 sati od poslednje doze sakubitrila/valsartana (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Istovremena primena drugih NEP inhibitora (npr. racekadotril) i ACE inhibitora takođe može povećati rizik od angioedema (videti odeljak 4.5). Prema tome, potrebna je pažljiva procena odnosa koristi i rizika pre započinjanja terapije sa NEP inhibitorima kod pacijenata na terapiji perindoprilom.

*Anafilaktoidne reakcije tokom afereze lipoproteina male gustine (engl. low-density lipoproteins, LDL)*  
Kod pacijenata koji su dobijali ACE inhibitore tokom afereze lipoproteina male gustine (LDL) pomoću dekstran-sulfata, u retkim slučajevima su nastale po život opasne anafilaktoidne reakcije. Ove reakcije su bile izbegnute privremenim prekidom terapije ACE inhibitorom pre svake afereze.

#### *Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije*

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

#### *Insuficijencija jetre*

Primenu ACE inhibitora je retko bila povezana sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom i napreduje do fulminantne hepatičke nekroze i (ponekad) do smrti. Mehanizam ovog sindroma nije razjašnjen. Pacijenti koji primaju ACE inhibitore i koji razviju žuticu ili značajno povećanje vrednosti enzima jetre, treba da prekinu terapiju ACE inhibitorom i da ostanu pod odgovarajućim lekarskim nadzorom (videti odeljak 4.8).

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

Kod pacijenata koji su dobijali ACE inhibitore prijavljene su neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija. Neutropenija se retko javlja kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega i bez drugih otežavajućih faktora. Perindopril treba koristiti sa izuzetnim oprezom kod pacijenata sa oboljenjima vezivnog tkiva i krvnih sudova, kod pacijenata na imunosupresivnoj terapiji, koji se leče alopurinolom ili prokainamidom, ili kod pacijenata sa kombinacijom ovih otežavajućih faktora, naročito ukoliko već postoji oštećenje funkcije bubrega. Kod nekih od ovih pacijenata došlo je do razvoja ozbiljnih infekcija, koje u par slučajeva nisu reagovala na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se kod ovakvih pacijenata koristi perindopril, savetuje se periodično praćenje broja leukocita, a pacijente treba uputiti da prijave svaki znak infekcije (npr. bol u grlu, povišena telesna temperatura).

#### *Etničke razlike*

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

#### *Kašalj*

Tokom primene ACE inhibitora prijavljivana je pojava kašlja. Karakteristično je da je taj kašalj neproduktivan, uporan i da prestaje po ukidanju terapije. U diferencijalnoj dijagnozi kašlja treba razmotriti i kašalj izazvan ACE inhibitorima.

#### *Hirurška intervencija /anestezija*

Kod pacijenata koji se podvrgavaju većoj hirurškoj intervenciji, ili u toku anestezije lekovima koji izazivaju hipotenziju, perindopril može da blokira stvaranje angiotenzina II usled kompenzatornog oslobađanja renina. Terapija treba da se prekine jedan dan pre hirurške intervencije. Ukoliko se javi hipotenzija i ukoliko se smatra da je ona posledica ovog mehanizma, može se izvršiti korekcija povećanjem volumena u cirkulaciji.

#### *Hiperkalemija*

ACE inhibitori mogu izazvati hiperkalemiju, jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega, ovaj efekat obično nije značajan. U faktore rizika za nastanak hiperkalemije spadaju insuficijencija bubrega, oštećenje funkcije bubrega, životna dob (> 70 godina), dijabetes melitus, prateća oboljenja, naročito dehidracija, akutna dekompenzacija srca, metabolička acidoza i istovremena upotreba diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), uzimanje suplemenata kalijuma ili zamena za kuhinjsku so koje sadrže kalijum; ili pacijenti koji uzimaju druge lekove koji dovode do povećanja koncentracije kalijuma u serumu (npr. heparin, trimetoprim, kotrimoksazol poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) i, posebno, uzimanje antagonista aldosterona ili blokatora angiotenzinskih receptora. Korišćenje suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum ili zamena za kuhinjsku so koje sadrže kalijum, naročito kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, može dovesti do značajnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Hiperkalemija može izazvati ozbiljne, ponekad i aritmije sa smrtnim ishodom. Ukoliko se istovremena primena perindoprila i nekog od prethodno pomenutih sredstava smatra prikladnom, treba ih primenjivati oprezno i uz često pratiti koncentraciju kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

#### *Pacijenti sa dijabetes melitusom*

Kod pacijenata sa dijabetesom koji se leče oralnim antidijabeticima ili insulinom, tokom prvog meseca terapije ACE inhibitorom treba pažljivo pratiti glikemiju (videti odeljak 4.5).

#### *Litijum*

Kombinacija litijuma i perindoprila se obično ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

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

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

Ukoliko se smatra da je terapija dvostrukom blokadom apsolutno neophodna, treba je sprovoditi samo pod nadzorom lekara specijaliste i uz često i pažljivo praćenje funkcije bubrega, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora ne treba istovremeno primenjivati kod pacijentata sa dijabetesnom nefropatijom.

#### *Primarni aldosteronizam*

Pacijenti sa primarnim hiperaldosteronizmom obično ne odgovaraju na terapiju antihipertenzivnim lekovima koji deluju putem inhibicije sistema renin-angiotenzin. Zbog toga se ne preporučuje primena ovog leka.

#### *Trudnoća*

Primenu ACE inhibitora ne treba započinjati tokom trudnoće. Osim ako se smatra da je kontinuirana terapija ACE inhibitorima neophodna, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na druge antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbednosni profil za primenu tokom trudnoće. Kada se

ustanovi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti, i ukoliko je potrebno započeti sa drugom terapijom (videti odeljke 4.3 i 4.6).

#### Amlodipin

Bezbednost i efikasnost primene amlodipina u hipertenzivnoj krizi nije utvrđena.

#### *Srčana insuficijencija*

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

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Poluvreme eliminacije amlodipina produženo i vrednosti PIK su veće kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre; preporuke za doziranje nisu ustanovljene. Terapiju amlodipinom zbog toga treba započeti manjim dozama uz oprez, kako kod uvođenja u terapiju, takođe i kod povećanja doze. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre neophodno je pažljivo titriranje doze i praćenje pacijenta.

#### *Stariji pacijenti*

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

#### *Insuficijencija bubrega*

Amlodipin se kod takvih pacijenata može koristiti u uobičajenim dozama. Promene u koncentracijama amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stepenom oštećenja funkcije bubrega. Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom.

#### *Upozorenje o pomoćnim supstancama*

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

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

#### Perindopril

Istovremena primena koja je kontraindikovana (videti odeljak 4.3)

#### *Aliskiren*

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

#### *Ekstrakorporalna terapija*

Ekstrakorporalna terapija koja dovodi do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama, kao što su dijaliza ili hemofiltracija pomoću membrana visoke propustljivosti (npr. poliakrilonitrilne membrane) i afereza lipoproteina male gustine pomoću dekstran-sulfatom s obzirom na povećan rizik od teških anafilaktoidnih reakcija (videti odeljak 4.3). Ako je takva terapija potrebna, treba uzeti u razmatranje upotrebu drugog tipa membrane za dijalizu ili druge vrste antihipertenzivnih lekova.

#### *Sakubitril/valsartan*

Istovremena primena ACE inhibitora sa kombinacijom sakubitril/valsartan je kontraindikovana jer povećava rizik od nastanka angioedema (videti odeljke 4.3 i 4.4). Terapija sakubitrilom/valsartanom ne sme se započeti pre nego što protekne 36 sati od uzimanja poslednje doze perindoprila. Ako je terapija sakubitrilom/valsartanom prekinuta, terapija perindoprilom se ne sme započeti pre nego što protekne 36 sati od poslednje doze sakubitrila/valsartana (videti odeljke 4.3 i 4.4).

#### Istovremena primena koja se ne preporučuje (videti odeljak 4.4)

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

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS), nastala usled kombinovane primene ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora 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).

##### *Estramustin*

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

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

Neki lekovi ili terapijske grupe lekova mogu povećati mogućnost za pojavu hiperkalemije: aliskiren, soli kalijuma, diuretici koji štede kalijum, ACE inhibitori, blokatora angiotenzin II receptora, nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), heparini, imunosupresivni lekovi, kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim. Kombinacija ovih lekova povećava rizik od hiperkalemije.

##### *Trimetoprim, kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)*

Potreban je oprez pri istovremenoj primeni perindoprila sa drugim lekovima koji povećavaju koncentraciju kalijum u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), budući da se za trimetoprim zna da deluje kao diuretik koji šteti kalijum slično amiloridu (videti odeljak 4.4).

##### *Diuretici koji štede kalijum (npr. triamteren, amilorid), suplementi ishrani koji sadrže kalijum ili zamene za kuhinjsku so koje sadrže kalijum*

Iako koncentracija kalijum u serumu uglavnom ostaje u normalnim granicama, hiperkalemija može da se javi kod nekih pacijenata lečenih perindoprilom, posebno ukoliko postoji oštećenje funkcije bubrega (aditivno hiperkalemijsko dejstvo).

Diuretici koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamteren, ili amilorid), suplementi ishrani koji sadrže kalijum, ili zamene za kuhinjsku so koje sadrže kalijum mogu dovesti do značajnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Zato se kombinacija perindoprila sa navedenim lekovima ne preporučuje. Ukoliko je istovremena primena indikovana, treba ih koristiti sa oprezom uz redovno praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Za primenu spironolaktona kod srčane insuficijencije, videti u nastavku.

##### *Litijum*

Tokom istovremene primene litijuma i ACE inhibitora prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracija litijuma u serumu i toksičnost. Primena perindoprila sa litijumom se ne preporučuje, ali ukoliko je takva kombinacija neophodna, koncentracija litijuma u serumu pacijenta treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.4).

#### Istovremena primena koja zahteva poseban oprez

##### *Antidijabetici (insulin, oralni hipoglikemici)*

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

##### *Baklofen*

Pojačava antihipertenzivno dejstvo. Potrebno je kontrolisati krvni pritisak i prilagoditi dozu antihipertenziva, ukoliko je neophodno.



#### *Diuretici koji ne štede kalijum*

Kod pacijenata na terapiji diureticima, a posebno onih koji imaju depleciju tečnosti i/ili elektrolita, nakon započinjanja terapije ACE inhibitorom može doći do velikog sniženja pritiska. Mogućnost hipotenzivnog dejstva se može smanjiti obustavom diuretika, povećanjem unosa tečnosti ili soli pre nego što se započne terapija perindoprilom i to u malim dozama koje se postepeno povećavaju.

Kod arterijske hipertenzije, kada je prethodna terapija diureticima uzrokovala smanjenje koncentracije elektrolita/tečnosti, mora se ili isključiti diuretik pre početka terapije ACE inhibitorom, u kom slučaju se diuretik koji ne šteti kalijum može naknadno ponovo uvesti u terapiju, ili se terapija ACE inhibitorom mora započeti sa malom dozom i postepeno je povećavati.

Kada se u terapiji kongestivne srčane insuficijencije primenjuje diuretik, ACE inhibitor treba uvesti u terapiju sa veoma malom dozom, samo nakon smanjenja doze istovremeno primenjivanog diuretika koji ne šteti kalijum.

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

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

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

U terapiji srčane insuficijencije klase II-IV (NYHA), sa ejakcionom frakcijom < 40% i prethodno lečenom ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, postoji rizik od pojave hiperkalemije, potencijalno sa smrtnim ishodom, naročito u slučaju nepridržavanja propisanih preporuka vezanih za primenu ove kombinacije.

Pre uvođenja ove kombinacije, treba proveriti da li postoji hiperkalemija i oštećenje funkcije bubrega. Preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije kalijuma i kreatinina jednom nedeljno tokom prvog meseca terapije, a potom jednom mesečno.

#### *Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) uključujući acetilsalicilnu kiselinu $\geq$ 3g dnevno*

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

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

Istovremena primena ACE inhibitora sa racekadotrilom i mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može povećati rizik od pojave angioedema (videti odeljak 4.4).

#### *Ciklosporin*

Pri istovremenoj primeni ACE inhibitora i ciklosporina se može javiti hiperkalemija. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

#### *Heparin*

Pri istovremenoj primeni ACE inhibitora i heparina se može javiti hiperkalemija. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

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

##### *Antihipertenzivni lekovi i vazodilatatori*

Istovremena primena ovih lekova može da pojača hipotenzivno dejstvo perindopрила. Istovremena primena sa nitroglicerinom i drugim nitratima, ili drugim vazodilatatorima, može dodatno da snizi krvni pritisak.

*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.

*Triciklični antidepresivi/antipsihotici/anestetiци*

Istovremena primena određenih anestetiка, tricikličnih antidepresiva i antipsihotika sa ACE inhibitorima može dovesti do dodatnog sniženja krvnog pritiska (videti odeljak 4.4).

*Simpatomimetici*

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

*Zlato*

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

Amlodipin

Uticaј drugih lekova na amlodipin

*CYP3A4 inhibitori*

Istovremena upotreba amlodipina sa jakim ili umereno jakim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, makrolidi kao što je eritromicin ili klaritromicin, verapamil i diltiazem) može dovesti do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu, rezultujući povećanim rizikom od hipotenzije. Kliničke manifestacije ovih farmakokinetičkih variranja mogu biti izraženije kod starijih pacijenata. Zato se preporučuje pažljivo kliničko praćenje pacijenata i može biti potrebno prilagođavanje doze.

*CYP3A4 induktori*

Prilikom istovremene primene poznatih induktora izoenzima CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može se promeniti. Zbog toga je potrebno pratiti krvni pritisak i razmotriti prilagođavanje doze i tokom i nakon istovremene terapije, naročito ako ona uključuje snažne CYP3A4 induktore (npr. rifampicin, *hypericum perforatum*).

*Grejpfrut i sok od grejpfruta*

Primena amlodipina sa grejpfrutom ili sokom od grejpfruta se ne preporučuje, jer se može povećati bioraspoloživost kod nekih pacijenata, što može dovesti do pojačanog dejstva na snižavanje krvnog pritiska.

*Dantrolen (infuzija)*

Kod životinja se uočava letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps vezani za hiperkalemiju nakon primene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od pojave hiperkalemije kod pacijenata koji su podložni malignoj hipertermiji i tokom lečenja maligne hipertermije preporučuje se izbegavanje istovremene primene blokatora kalcijumskog kanala kao što je amlodipin.

Uticaј amlodipina na druge lekove

Dejstvo amlodipina na smanjenje krvnog pritiska se dodaje dejstvu drugih lekova sa antihipertenzivnim osobinama.

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

#### *Takrolimus*

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

#### *Inhibitori mehanističke mete rapamicina (mTOR)*

Inhibitori mTOR kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus su CYP3A supstrati. Amlodipin je slab CYP3A inhibitor. Pri istovremenoj primeni mTOR inhibitora, amlodipin može da poveća izloženost mTOR inhibitorima.

#### *Ciklosporin*

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

#### *Simvastatin*

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

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

### Trudnoća

S obzirom na dejstva pojedinačnih komponenti, primena leka PRIAMLO se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće. Kada se planira ili ustanovi trudnoća, pacijentkinja treba što pre da pređe na drugu terapiju. Lek PRIAMLO je kontraindikovano tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće.

### *Perindopril*

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 odeljke 4.3 i 4.4).

Na osnovu epidemioloških podataka vezanih za rizik od teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće, nije se mogao doneti konačan zaključak; ali se malo povećanje rizika ne može isključiti.

Osim kada se smatra da je nastavak terapije ACE inhibitorom neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba da pređu na drugu antihipertenzivnu terapiju, koja ima utvrđen bezbednosni profil za primenu tokom trudnoće. Kada se ustanovi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah obustaviti, i ukoliko je potrebno, treba započeti sa drugom terapijom.

Terapija ACE inhibitorima tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće izaziva kod ljudi fetotoksičnost (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporena okoštavanje lobanje) i neonatalnu toksičnost (insuficijencija bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3). Ukoliko su ACE inhibitori upotrebljavani od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučno praćenje funkcije bubrega i lobanje fetusa. Odojčad čije su majke uzimale ACE inhibitore, treba pažljivo pratiti zbog pojave hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

### *Amlodipin*

Bezbednost primene amlodipina kod trudnica nije ustanovljena.

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

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

### Dojenje

Amlodipin se izlučuje u majčino mleko. Udeo doze koju dobije odojče u odnosu na dozu koju primi majka je bio procenjen sa interkvartilnim rasponom od 3–7%, a maksimalno 15%. Dejstvo amlodipina na odojčad nije poznato. Nije poznato da li se perindopril izlučuje u majčino mleko. Zato se upotreba leka PRIAMLO ne preporučuje ženama koje doje. Odluku da li da se nastavi/obustavi dojenje ili da se nastavi/obustavi terapija lekom PRIAMLO treba doneti nakon uzimanja u obzir koristi od dojenja za dete i koristi od terapije amlodipinom za majku.

### Plodnost

#### *Perindopril*

Klinički podaci nisu dostupni. Pokazalo se da perindopril ne utiče na spermatogenezu ili oogenezu kod pacova.

### *Amlodipin*

Reverzibilne biohemijske promene u glavi spermatozoida su bile prijavljene kod nekih pacijenata lečenih blokatorima kalcijumskih kanala. Klinički podaci koji se odnose na potencijalno dejstvo 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**

Nisu vršena ispitivanja uticaja leka PRIAMLO na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ako se kod pacijenata na terapiji lekom PRIAMLO javi vrtoglavica, glavobolja, zamor ili mučnine njihova sposobnost da reaguju može biti smanjena.

## **4.8. Neželjena dejstva**

Neželjene reakcije na lek koje su prethodno prijavljene za neku od pojedinačnih komponenti (perindopril ili amlodipin) mogu biti potencijalni neželjena dejstva leka PRIAMLO.

### Perindopril

#### *Sažetak bezbednosnog profila*

Bezbednosni profil perindoprila je isti kao bezbednosni profil ACE inhibitora.

Najčešće neželjene reakcije prijavljivane u kliničkim studijama i primećene tokom upotrebe perindoprila su: vrtoglavica, glavobolja, parestezija, vertigo, poremećaji vida, tinitus, hipotenzija, kašalj, dispneja, bol u abdomenu, konstipacija, dijareja, disgeuzija, dispepsija, mučnina, povraćanje, pruritus, osip, grčevi u mišićima i astenija.

#### *Tabelarni prikaz neželjenih dejstava*

Sledeća neželjena dejstva su bila primećena tokom kliničkih studija i/ili postmarketinškog praćenja perindoprila i razvrstana su prema sledećoj učestalosti: veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retko ( $< 1/10000$ ); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

<b>MedDRA klasifikacija sistema organa</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Neželjena dejstva</b>
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Povremeno	Eozinofilija

	Veoma retko	Agranulocitoza ili pancitopenija, smanjena koncentracija hemoglobina i hematokrita, leukopenija/neutropenija, hemolitička anemija kod pacijenata sa urođenim nedostatkom G-6PDH (videti odeljak 4.4), trombocitopenija
Poremećaji endokrinog sistema	Retko	Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)
Poremećaji metabolizma i ishrane	Povremeno	Hipoglikemija (videti odeljke 4.4 i 4.5), hiperkalemija, reverzibilna nakon prekida terapije (videti odeljak 4.4), hiponatremija
Psihijatrijski poremećaji	Povremeno	Poremećaji raspoloženja, poremećaj spavanja
	Povremeno	Depresija
Poremećaji nervnog sistema	Često	Vrtoglavica, glavobolja, parestezija, vertigo
	Povremeno*	Somnolencija, sinkopa
	Veoma retko	Konfuzija
Poremećaji oka	Često	Poremećaji vida
Poremećaji uha i labirinta	Često	Tinitus
Kardiološki poremećaji	Povremeno*	Palpitacije, tahikardija
	Veoma retko	Angina pektoris (videti odeljak 4.4), aritmija, infarkt miokarda, moguće kao posledica izrazite hipotenzije kod pacijenata sa velikim rizikom (videti odeljak 4.4)
Vaskularni poremećaji	Često	Hipotenzija (i dejstva u vezi sa hipotenzijom)
	Povremeno*	Vaskulitis
	Retko	Crvenilo
	Veoma retko	Moždani udar, moguće kao posledica izrazite hipotenzije kod pacijenata sa velikim rizikom (videti odeljak 4.4)
	Nepoznato	<i>Raynaud</i> -ov fenomen
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Često	Kašalj, dispneja
	Povremeno	Bronhospazam
	Veoma retko	Eozinofilna pneumonija, rinitis
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Bol u abdomenu, konstipacija, dijareja, disgeuzija, dispepsija, mučnina, povraćanje
	Povremeno	Suva usta
	Veoma retko	Pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji	Veoma retko	Hepatitis citolitički ili holestatski (videti odeljak 4.4)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Pruritus, osip
	Povremeno*	Urtikarija, angioedem lica, ekstremiteta, usana, sluzokoža, jezika, glotisa i/ili larinksa (videti odeljak 4.4), reakcije fotosenzitivnosti, pemfigoid, hiperhidroza
	Retko*	Pogoršanje psorijaze
	Veoma retko	Eritema multiforme
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Često	Grčevi u mišićima
	Povremeno*	Artralgija, mialgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Povremeno	Insuficijencija bubrega
	Retko	Anurija/Oligurija
	Retko	Akutna insuficijencija bubrega
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Povremeno	Poremećaj erektilna funkcije

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Astenija
	Povremeno*	Bol u grudima, slabost, periferni edemi, pireksija
Ispitivanja	Povremeno*	Povećana vrednost uree u krvi, povećana koncentracija kreatinina u krvi
	Retko	Povećana koncentracija bilirubina u krvi, povećana vrednost enzima jetre
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Povremeno*	Padovi

\*Učestalost je izračunata na osnovu rezultata kliničkih ispitivanja za neželjene događaje zabeležene na osnovu spontanijh prijava.

#### *Klinička ispitivanja*

Tokom randomizovanog perioda EUROPA studije, prikupljeni su samo podaci o ozbiljnim neželjenim događajima. Kod malog broja pacijenata javila su se ozbiljna neželjena dejstva: 16 (0,3%) od 6122 pacijenta koji su dobijali perindopril i 12 (0,2%) od 6107 pacijenata koji su primali placebo. Kod pacijenata lečenih perindoprilom, hipotenzija je primećena kod 6 pacijenata, angioedem kod 3 pacijenta i srčani zastoj kod 1 pacijenta. Više pacijenata je isključeno iz ispitivanja zbog kašlja, hipotenzije ili drugih vidova intolerancije na perindopril (6,0% (n=366)), u odnosu na pacijente koji su dobijali placebo 2,1% (n=129).

#### Amlodipin

##### *Sažetak bezbednosnog profila*

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije tokom terapije su: somnolencija, vrtoglavica, glavobolja, palpitacije, talasi crvenila praćeni vrućinom, abdominalni bol, mučnina, oticanje zglobova, edemi i umor.

##### *Tabelarni prikaz neželjenih dejstava*

Sledeće neželjene reakcije su bile primećene i prijavljene tokom terapije sa amlodipinom sa sledećom učestalošću: 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).

U okviru svake kategorije učestalosti, neželjene reakcije su prikazane prema ozbiljnosti, opadajućim redosledom.

<b>MedDRA klasifikacija sistema organa</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Neželjena dejstva</b>
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma retko	Leukocitopenija, trombocitopenija
Poremećaji imunskog sistema	Veoma retko	Alergijske reakcije
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma retko	Hiperglikemija
Psihijatrijski poremećaji	Povremeno	Nesanica, promene raspoloženja (uključujući anksioznost), depresija
	Retko	Konfuzija
Poremećaji nervnog sistema	Često	Somnolencija, vrtoglavica, glavobolja (posebno na početku terapije)
	Povremeno	Tremor, disgeuzija, sinkopa, hipoestezija, parestezija
	Veoma retko	Hipertonija, periferna neuropatija
	Nepoznato	Ekstrapiramidalni poremećaj
Poremećaji oka	Često	Poremećaj vida (uključujući diplopiju)
Poremećaji uha i labirinta	Povremeno	Tinitus
Kardiološki poremećaji	Često	Palpitacije
	Povremeno	Aritmija (uključujući bradikardiju,

		ventrikularnu tahikardiju i atrijalnu fibrilaciju)
	Veoma retko	Infarkt miokarda
Vaskularni poremećaji	Često	Crvenilo kože
	Povremeno	Hipotenzija
	Veoma retko	Vaskulitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Često	Dispneja
	Povremeno	Kašalj, rinitis
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Bol u abdomenu, mučnina, dispepsija, poremećaj pražnjenja creva (uključujući dijareju i konstipaciju)
	Povremeno	Povraćanje, suva usta
	Veoma retko	Pankreatitis, gastritis, hiperplazija gingiva
Hepatobilijarni poremećaji	Veoma retko	Hepatitis, žutica, povišene vrednosti enzima jetre*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno	Alopecija, purpura, diskoloracija kože, hiperhidroza, pruritus, osip, egzantem, urtikarija
	Veoma retko	Angioedem, multiformni eritem, ekfolijativni dermatitis, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, <i>Quincke-ov</i> edem, fotosenzitivnost
	Nepoznato	Toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Često	Oticanje članaka, grčevi u mišićima
	Povremeno	Artralgija, mijalgija, bol u leđima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Povremeno	Poremećaj mokrenja, nokturija, povećana učestalost mokrenja
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Povremeno	Impotencija, ginekomastija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Edem
	Često	Zamor, astenija
	Povremeno	Bol u grudima, bol, slabost
Ispitivanja	Povremeno	Povećanje telesne mase, smanjenje telesne mase

\* Uglavnom konzistentno sa holestazom

#### 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**

Ne postoje podaci o predoziranju lekom PRIAMLO kod ljudi.

### Simptomi

Za perindopril, postoje ograničeni podaci o predoziranju kod ljudi. Simptomi povezani sa predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključivati hipotenziju, cirkulatorni šok, poremećaj elektrolita, insuficijenciju bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, vrtoglavicu, anksioznost i kašalj.

Za amlodipin, iskustvo sa namernim predoziranjem kod ljudi je ograničeno. Dostupni podaci ukazuju da bi značajno predoziranje moglo izazvati prekomernu perifernu vazodilataciju i moguću refleksnu tahikardiju. Prijavljeni su slučajevi izražene i verovatno produžene sistemske hipotenzije sve do šoka, uključujući i šok sa smrtnim ishodom.

Prijavljeni su retki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posledice predoziranja amlodipinom, koji se može manifestovati zakasnelo (24-48 sati nakon ingestije) i može iziskivati respiratornu podršku. Rano uvedene mere reanimacije (uključujući hipervolemiju) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti izazivajući faktori.

### Terapija

Preporučena terapija predoziranja je intravenska infuzija rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%). Klinički značajna hipotenzija zahteva aktivnu kardiovaskularnu podršku, uključujući praćenje srčane i respiratorne funkcije; treba podići donje ekstremitete i posebnu pažnju posvetiti praćenju volumenima cirkulišuće tečnosti i izlučivanog urina. Vitalne znake, vrednost elektrolita u serumu i koncentraciju kreatinina treba kontinuirano pratiti. Takođe treba razmotriti terapiju infuzijom angiotenzina II i/ili intravenskih kateholamina, ako je dostupna. Terapija pejsmejkerom je indikovana kod bradikardije rezistentne na terapiju. Primena vazokonstriktora može pomoći u uspostavljanju vaskularnog tonusa i krvnog pritiska, ukoliko nema kontraindikacija za njegovu primenu. Intravenski primenjen kalcijum-glukonat može biti od koristi pri suzbijanju dejstava blokade kalcijumskih kanala.

Gastrična lavaža može biti korisna u nekim slučajevima. Kod zdravih dobrovoljaca se pokazalo da upotreba aktivnog uglja do 2 sata nakon primene 10 mg amlodipina smanjuje stopu resorpcije amlodipina.

Perindopril se može ukloniti iz sistemske cirkulacije hemodijalizom. S obzirom na to da se amlodipin u velikom procentu vezuje za proteine plazme, korist od dijalize prilikom predoziranja nije verovatna (videti odeljak 4.4).

## **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

Lek PRIAMLO je kombinacija dve aktivne supstance sa antihipertenzivnim dejstvom i komplementarnim mehanizmima dejstva u kontroli krvnog pritiska kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom i u smanjenju rizika od kliničkih događaja kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću (eng. *coronary artery disease – CAD*): amlodipin pripada grupi antagonista kalcijuma, a perindopril grupi inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima. Kombinacija ovih supstanci ima aditivno antihipertenzivno dejstvo i smanjuje krvni pritisak u većem stepenu nego bilo koja pojedinačna supstanca.

### Perindopril

Perindopril je inhibitor enzima koji konvertuje angiotenzin I u angiotenzin II (eng. *Angiotensin Converting Enzyme, ACE*). Ovaj konvertujući enzim, ili kinaza, je egzopeptidaza koja omogućava pretvaranje angiotenzina I u angiotenzin II (vazokonstriktor) i izaziva degradaciju vazodilatatora bradikinina u neaktivni heptapeptid. Inhibicija ACE dovodi do smanjenja angiotenzina II u plazmi, što



dovodi do povećane aktivnosti renina u plazmi (putem inhibicije negativne povratne sprege oslobađanja renina) i smanjenog lučenja aldosterona. S obzirom na to da ACE inaktivira bradikinin, inhibicija ACE dovodi i do povećane aktivnosti cirkulišućih i lokalnih kalikrein-kininskih sistema (i na taj način aktivira i sistem prostaglandina). Moguće je da ovaj mehanizam doprinosi dejstvu ACE inhibitora u snižavanju krvnog pritiska, a delom je i odgovoran za neka njihova neželjena dejstva (npr. kašalj).

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

#### *Hipertenzija*

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

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

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

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

Smanjenje krvnog pritiska nastupa brzo. Kod pacijenata koji reaguju na perindopril, normalizacija vrednosti krvnog pritiska se postiže u roku od mesec dana i održava se bez pojave tahifilakse.

Prekid terapije ne dovodi do povratnog dejstva.

Perindopril smanjuje hipertrofiju leve komore.

Potvrđeno je da perindopril kod ljudi pokazuje vazodilatatorne osobine. Pospešuje elastičnost velikih arterija i smanjuje odnos medije/lumena malih arterija.

U kombinaciji sa tiazidnim diuretikom dolazi do aditivnog sinergizma. Kombinacija ACE inhibitora sa tiazidnim diuretikom takođe smanjuje rizik od hipokalemije izazvane primenom samog diuretika.

#### *Pacijenti sa stabilnom oboljenjem koronarnih arterija*

Studija EUROPA bila je multicentrično, međunarodno, randomizovano, dvostruko slepo i placebom kontrolisano kliničko ispitivanje koje je trajalo 4 godine.

Dvanaest hiljada dve stotine osamnaest (12218) pacijenata starijih od 18 godina bilo je randomizovano da dobija 8 mg perindopril terc-butilamina (što odgovara 10 mg perindopril-arginina) (n=6110) ili placebo (n=6108).

Osobe uključene u studiju imale su dokazanu bolest koronarnih arterija bez kliničkih znakova srčane insuficijencije. Ukupno 90% pacijenata je ranije imalo infarkt miokarda i/ili prethodnu koronarnu revaskularizaciju. Većina pacijenata je dobijala ispitivani lek pored konvencionalne terapije koja je obuhvatila inhibitore agregacije trombocita, lekove za snižavanje koncentracije lipida u krvi i beta-blokatore.

Glavni kriterijum efikasnosti bio je kombinacija kardiovaskularnog mortaliteta, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i/ili srčani zastoj sa uspešnom reanimacijom (resuscitacijom). Terapija sa 8 mg perindopril terc-butilamina (što odgovara 10 mg perindopril-arginina) jednom dnevno dovela je do značajnog apsolutnog smanjenja primarnog ishoda od 1,9% (smanjenje relativnog rizika od 20%, 95% CI [9,4; 28,6] – p<0,001).

Kod pacijenata sa infarktom miokarda i/ili revaskularizacijom u anamnezi, uočeno je apsolutno smanjenje primarnog ishoda od 2,2% koje odgovara smanjenju relativnog rizika od 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] – p<0,001), u odnosu na placebo grupu.

Dve velike, randomizovane, kontrolisane studije (ONTARGET (eng. *Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (eng. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) su ispitivale primenu kombinacije ACE inhibitora sa blokatorom receptora angiotenzina II.

Studija ONTARGET je sprovedena kod pacijenata sa istorijom kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti, ili dijabetes melitusa tip 2 sa oštećenjem ciljnih organa. Studija VA NEPHRON-D je sprovedena kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom. Ove studije nisu pokazale značajno korisna dejstva na renalne i/ili kardiovaskularne ishode i mortalitet, dok su primećeni povećani rizici od pojave hiperkalemije, akutnog oštećenja funkcije bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. Uzevši u obzir njihove slične farmakodinamske osobine, rezultati su primenljivi na druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

Zato ACE inhibitore i blokatore receptora za angiotenzin II ne treba koristiti istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Studija ALTITUDE (eng. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila studija dizajnirana da ispita korist od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i hroničnim oboljenjem bubrega, kardiovaskularnom bolešću, ili sa obe bolesti. Studija je bila prevremeno prekinuta zbog povećanog rizika od neželjenih komplikacija. Smrtni ishodi kardiovaskularnog porekla i moždani udari bili su 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 poremećaj funkcije bubrega) su češće prijavljivani u grupi koja je dobijala aliskiren nego u grupi koja je dobijala placebo.

#### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost primene perindoprila kod dece i adolescenata mladih od 18 godina nisu ustanovljeni.

U otvorenoj, nekomparativnoj kliničkoj studiji sa 62 deteta sa hipertenzijom uzrasta od 2 do 15 godina sa brzinom glomerularne filtracije  $> 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , pacijenti su dobijali perindopril u prosečnoj dozi od 0,07 mg/kg. Ova doza je bila individualizovana u skladu sa profilom pacijenta i odgovorom krvnog pritiska do maksimalne doze od 0,135 mg/kg/dan.

59 pacijenata je završilo ispitivanje u periodu od 3 meseca, a 36 pacijenata je učestvovalo tokom produženog perioda studije, tj. bili su praćeni najmanje 24 meseca (prosečno trajanje studije: 44 meseca).

Sistolni i dijastolni krvni pritisak ostali su stabilni od uključivanja do poslednje procene kod pacijenata koji su prethodno uzimali antihipertenzivnu terapiju, a smanjio se kod prethodno nelečenih pacijenata.

Više od 75% dece je imalo sistolni i dijastolni krvni pritisak ispod 95-og percentila na poslednjoj proceni.

Bezbednost je bila u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom perindoprila.

#### Amlodipin

Amlodipin je inhibitor influksa jona kalcijuma iz grupe dihidropiridina (blokator sporih kalcijumskih kanala ili antagonist jona kalcijuma) i inhibira transmembranski influx jona kalcijuma u mišićne ćelije srca i glatke mišićne ćelije krvnih sudova.

Mehanizam antihipertenzivnog dejstva amlodipina je posledica direktnog relaksantnog dejstva na glatku muskulaturu zida krvnog suda. Precizan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije u potpunosti određen, ali amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje pomoću sledeća dva mehanizma delovanja:

- 1) Amlodipin dovodi do dilatacije perifernih arteriola i na taj način smanjuje ukupan periferni otpor (eng. *afterload*) nasuprot koga srce radi. Budući da srčana frekvencija ostaje stabilna, ovo rasterećenje srca smanjuje potrošnju energije miokarda i njegove potrebe za kiseonikom.
- 2) Mehanizam delovanja amlodipina takođe verovatno uključuje i dilataciju glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola, i u normalnim i u ishemičnim regionima. Ova dilatacija povećava dotok kiseonika u miokard kod pacijenata sa spazmom koronarne arterije (*Prinzmetal*-ova angina pectoris).

Kod pacijenata sa hipertenzijom, primena amlodipina jednom dnevno dovodi do klinički značajnog smanjenje krvnog pritiska u ležećem i u stojećem položaju tokom intervala od 24 sata. Usled sporog početka dejstva, akutna hipotenzija se ne javlja posle primene amlodipina. Kod pacijenata sa anginom pektoris, primena amlodipina jednom dnevno produžava ukupno vreme na testu opterećenja, vreme do pojave angine i pojavu kašnjenja početka ST segmenta od 1 mm, a smanjuje kako učestalost napada angine tako i potrošnju tableta gliceriltrinitrata.

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

*Primena kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću (engl. Coronary Artery Disease, CAD)*

Efikasnost amlodipina u prevenciji kliničkih događaja kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću (CAD) je bila procenjivana u jednoj nezavisnoj, multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji koja je uključivala 1997 pacijenata (eng. *Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis - CAMELOT*). Od tih pacijenata, 663 je primalo 5–10 mg amlodipina, 673 je primalo 10–20 mg enalapril, a 655 je primalo placebo, kao dodatak standardnoj terapiji koja je uključivala statine, beta-blokatore, diuretike i acetilsalicilnu kiselinu, tokom 2 godine. Glavni rezultati efikasnosti su prikazani u Tabeli 1. Rezultati ukazuju da je terapija amlodipinom bila povezana sa manje hospitalizacija zbog angine pektoris i revaskularizacionih procedura kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću.

Primena kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću (CAD)

**Tabela 1. Incidenca značajnih kliničkih ishoda iz studije CAMELOT**

Ishodi	Broj kardiovaskularnih događaja (%)			Amlodipin u odnosu na placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Odnos rizika HR (95% CI)	p-vrednost
<b>Primarni ishod</b>					
Moždani udar	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54 – 0,88)	0,003
<b>Pojedinačni ishodi</b>					
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 KSI	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14 – 2,47)	0,46
Reanimirani srčani zastoj	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Novonastala periferna vaskularna bolest	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50 – 13,4)	0,24

Srskraćenice: CI – interval pouzdanosti (eng. *confidence interval*), IM – infarkt miokarda, TIA – tranzitorni ishemijski atak, KSI – kongestivna srčana insuficijencija

*Ispitivanje terapije za sprečavanje srčanog udara (ALLHAT)*

Randomizovana dvostruko slepa studija morbiditeta i mortaliteta pod nazivom ALLHAT (eng. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) sprovedena je da bi se uporedili noviji lekovi u terapiji: amlodipin u dozi od 2,5 do 10 mg/dan (blokator kalcijumskih

kanala) ili lizinopril u dozi od 10-40 mg/dan (ACE inhibitor) kao terapije prve linije sa terapijom tiazidnim diuretikom hlortalidonom u dozi od 12,5-25 mg/ dnevno, kod pacijenata sa blagom do umerenom hipertenzijom.

Ukupno 33357 pacijenata sa hipertenzijom životnog doba 55 i više je bilo randomizovano i praćeno u proseku 4,9 godina. Pacijenti su imali još najmanje jedan dodatni faktor rizika za koronarnu bolest srca (KBS), uključujući: raniji infarkt miokarda ili moždani udar (> 6 meseci pre uključivanja u studiju) ili drugu dokumentovanu aterosklerotičnu kardiovaskularnu bolest (ukupno 51,5%), dijabetes tip 2 (36,1%), vrednost HDL-holesterol <35 mg/dl (11,6%), hipertrofiju leve komore dijagnostikovano elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), aktivno pušenje cigareta (21,9%).

Primarni parametar praćenja ishoda se sastojao od koronarne bolesti srca sa smrtnim ishodom ili infarkta miokarda bez smrtnog ishoda. Nije bilo značajne razlike u primarnom parametru praćenja između terapije na bazi amlodipina i terapije na bazi hlortalidona: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Među sekundarnim parametrima praćenja, incidenca srčane insuficijencije (komponenta kombinovanog kardiovaskularnog parametra praćenja) bila je značajno veća u grupi koja je dobijala amlodipin u poređenju sa grupom koja je dobijala hlortalidon (10,2% u odnosu na 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Međutim, nije bilo značajne razlike u mortalitetu iz bilo kog uzroka između terapije na bazi amlodipina i terapije na bazi hlortalidona. RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

#### *Primena kod dece (uzrasta 6 godina i starija)*

U studiji koja je uključivala 268 dece uzrasta 6-17 godina sa pretežno sekundarnom hipertenzijom, poređenje doze od 2,5 mg i doze od 5 mg amlodipina sa placebo, pokazalo je da obe doze snižavaju sistolni krvni pritisak značajno više nego placebo. Razlika između dve doze nije bila statistički značajna.

Dugoročno dejstvo amlodipina na rast, pubertet i ukupni razvoj nisu proučavani. Dugoročna efikasnost terapije amlodipinom u detinjstvu u smanjenju kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u odrasloj dobi takođe nisu bili ustanovljeni.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Perindopril

#### Resorpcija/distribucija

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

#### Biotransformacija/eliminacija

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 dostiže se u roku od 3 do 4 sata.

Budući da unos hrane smanjuje konverziju u perindoprilat, pa time i bioraspoloživost, perindopril treba primenjivati oralno kao pojedinačnu dnevnu dozu, ujutru pre obroka.

Volumen distribucije je približno 0,2 L/kg za nevezani perindoprilat. Vezivanje perindoprilata za proteine plazme je 20%, uglavnom za angiotenzin konvertujući enzim, ali to zavisi od koncentracije.

Perindoprilat se eliminiše urinom i terminalno poluvreme eliminacije nevezane frakcije je približno 17 sati, i postiže stanje dinamičke ravnoteže u roku od 4 dana.

Klirens perindoprilata kod pacijenata na dijalizi je 70 mL/min.

#### Linearnost/ne-linearnost

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

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Kinetika perindoprila je izmenjena kod pacijenata sa cirozom: hepatski klirens prvobitnog molekula je za polovinu smanjen. Međutim, količina stvorenog perindoprilata nije smanjena i zato nije potrebno prilagođavanje doziranja (videti odeljke 4.2 i 4.4).

#### *Oštećenje funkcije bubrega i stariji*

Eliminacija perindoprilata je smanjena kod starijih i takođe kod pacijenata sa srčanom ili insuficijencijom bubrega. Poželjno je prilagođavanje doze kod insuficijencije bubrega, u zavisnosti od stepena oštećenja (prema klirensu kreatinina).

#### *Pedijatrijska populacija*

Efikasnost i podnošljivost perindoprila kod dece i adolescenata nisu ustanovljeni.

#### Amlodipin

##### Resorpcija/distribucija

Nakon oralne primene u terapijskim dozama, amlodipin se u potpunosti resorbuje sa maksimalnom koncentracijom u plazmi između 6 i 12 sati nakon uzimanja. Procenjeno je da apsolutna bioraspoloživost iznosi između 64% i 80%. Volumen distribucije iznosi približno 21 L/kg. Istraživanja in vitro pokazala su da se cirkulirajući amlodipin približno 97,5% vezuje za proteine plazme.

Unos hrane ne utiče na bioraspoloživost amlodipina.

##### Biotransformacija/eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije u plazmi je oko 35 – 50 sati i u skladu je sa doziranjem jednom dnevno. Amlodipin se ekstenzivno metaboliše u jetri do neaktivnih metabolita, pri čemu se 10% matičnog jedinjenja i 60% metabolita izlučuje putem urina.

Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom.

##### Posebne populacije

###### *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 rezultuje dužim poluvremenom eliminacije i povećanjem vrednosti PIK-a za približno 40-60%.

###### *Oštećenje funkcije bubrega i stariji pacijenti*

Promene u koncentracijama amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stepenom oštećenja funkcije bubrega.

Vreme dostizanja maksimalnih koncentracija amlodipina u plazmi je isto kod starijih i kod mladih ispitanika. Kod starijih pacijenata klirens amlodipina ima tendenciju smanjenja sa posledičnim povećanjem vrednosti PIK i poluvremena eliminacije. Kao što je bilo očekivano kod ispitivane grupe pacijenata sa kongestivnim srčanom insuficijencijom došlo je do povećanja vrednosti PIK i poluvremena eliminacije.

##### *Pedijatrijska populacija*

Populaciona farmakokinetička studija sprovedena je kod 74 dece sa hipertenzijom, uzrasta od 1-17 godina (sa 34 pacijenata uzrasta 6-12 godina i 28 pacijenata uzrasta 13-17 godina) koji su dobijali između 1,25 mg i 20 mg amlodipina, jednom ili dva puta dnevno. Kod dece uzrasta 6-12 godina i adolescenata uzrasta 13-17 godina tipični oralni klirens (CL/F) bio je 22,5 odnosno 27,4 L/h kod dečaka, i 16,4 odnosno 21,3 L/h kod devojčica. Primećene su velike individualne razlike u izloženosti leku. Podaci objavljeni za decu mlađe od 6 godina su ograničeni.

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

#### Perindopril

### *Reproduktivna toksikologija*

Studije reproduktivne toksičnosti (na pacovima, miševima, kunićima i majmunima) nisu pokazale znake embriotoksičnosti ili teratogenosti. Međutim, pokazalo se da inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, kao grupa lekova, izazivaju neželjena dejstva na kasni fetalni razvoj, što dovodi do smrti fetusa i kongenitalnih efekata na glodare i kuniće: primećene su renalne lezije i povećanje perinatalnog i postnatalnog mortaliteta.

### *Plodnost*

Nije primećen efekat na opštu reproduktivnu sposobnost ili plodnost kod pacova kojima je dat perindopril u dozi 30 puta (mg/kg) ili 6 puta (mg/kg) većoj od predložene maksimalne kliničke doze tokom spermatogeneze mužjaka ili oogeneze i gestacije kod ženki.

### *Kancerogeneza, mutogeneza i organotoksičnost*

Ni u *in vitro* ni u *in vivo* studijama nije primećena mutagenost. Kancerogenost nije primećena u dugoročnim studijama sprovedenim na pacovima i miševima. U studijama hronične toksičnosti pri oralnoj primeni (kod pacova i majmuna), ciljani organ je bubreg, sa reverzibilnim oštećenjem.

### Amlodipin

#### *Reproduktivna toksikologija*

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

#### Uticaj na fertilitet

Nije zabeležen uticaj na fertilitet kod pacova koji su dobijali amlodipin (mužjaci tokom 64 dana pre parenja i ženke tokom 14 dana pre parenja) u dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta\* većim od maksimalne preporučene doze kod ljudi koja iznosi 10 mg na osnovu mg/m<sup>2</sup>). U drugoj studiji na pacovima, u kojoj su

mužjaci tokom 30 dana dobijali amlodipin-besilat u dozi uporedivoj sa dozom koja se primenjuje kod ljudi na osnovu mg/kg, primećeno je smanjenje koncentracije folikulostimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi, kao i smanjenje gustine sperme i broja zrelih spermatozoida i Sertolijevih ćelija.

#### *Kancerogeneza, mutogeneza*

Pacovi i miševi koji su putem hrane tokom 2 godine dobijali amlodipin u koncentracijama izračunatim tako da se postignu dnevne doze od 0,5; 1,25 i 2,5 mg/kg/dan, nisu pokazali karcinogenost. Najveća doza (za miševе, slično i za pacove dvostruko veća\* od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg na osnovu mg/m<sup>2</sup>) je bila približna maksimalnoj dozi za miševе, ali ne i za pacove.

Studije mutagenosti nisu pokazale bilo kakva dejstva vezana za lek ni na nivou gena, ni na nivou hromozoma.

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Celuloza, mikrokristalna;  
Kalcijum-hidrogenfosfat, dihidrat;  
Kroskarmeloza-natrijum;  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
Magnezijum-stearat.

## **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**

Unutrašnje pakovanje leka je blister (OPA/Al/PVC-Al blister) koje sadrži 15 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 blistera od po 15 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

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

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

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

ZENTIVA PHARMA D.O.O.  
Milentija Popovića 5v, sprat 2  
Beograd-Novi Beograd

## **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

*PRIAMLO, tablete, 30 x (4 mg + 5 mg):* 515-01-02060-21-001

*PRIAMLO, tablete, 30 x (4 mg+10 mg):* 515-01-02061-21-001

*PRIAMLO, tablete, 30 x (8 mg+5 mg):* 515-01-02062-21-001

*PRIAMLO, tablete, 30 x (8 mg+10 mg):* 515-01-02063-21-001

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

Datum prve dozvole: 05.09.2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar, 2023