

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

INN: perindopril/amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

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

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Amlessa, 4 mg/5 mg, tablete:

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

Amlessa, 4 mg/10 mg, tablete:

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

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

Amlessa, 8 mg/5 mg, tablete:

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

Amlessa, 8 mg/10 mg, tablete:

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta dnevno.

Kombinacija sa fiksnim dozama nije pogodna za početnu terapiju.

Ako je potrebna promena doze, doza leka Amlessa se može prilagoditi ili se može razmotriti individualna titracija sa pojedinačnim komponentama ove kombinacije.

Posebne populacije

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

Eliminacija perindopрила je smanjena kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom. Zbog toga, uobičajeno medicinsko praćenje uključuje često praćenje vrednosti kreatinina i kalijuma.

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

Amlodipin primenjen u sličnim dozama kod starijih ili mlađih pacijenata ima jednako dobru podnošljivost. Kod starijih pacijenata se preporučuje uobičajeni režim doziranja, ali uz pažljivo povećanje doze. Promene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu bile povezane sa stepenom oštećenja funkcije bubrega. Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom.

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

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

Pedijatrijska populacija

Lek Amlessa ne treba primenjivati kod dece i adolescenata zato što nije utvrđena efikasnost i podnošljivost perindopрила i amlodipina u ovim starosnim grupama.

Način primene

Lek je namenjen za oralnu primenu.

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

4.3. Kontraindikacije

Vezane za perindopril:

- preosetljivost na perindopril ili na neki drugi ACE inhibitor,
- angioedem u anamnezi, povezan sa prethodnom terapijom ACE inhibitorima,
- nasledni ili idiopatski angioedem,
- drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6),
- istovremena primena leka Amlesa sa lekovima koji sadrže aliskiren, kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Vezane za amlodipin:

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

Vezane za lek Amlessa:

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

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

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

Povezano sa perindoprilom

Posebna upozorenja

Preosetljivost / angioedem:

Angioedem lica, ekstremiteta, usana, sluzokože, jezika, glotisa i/ili larinksa retko je zabeležen kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima, uključujući i perindopril (videti odeljak 4.8). Ovo se može javiti bilo kada u toku terapije. U tom slučaju, primenu leka Amlessa treba odmah obustaviti i treba sprovesti odgovarajuće praćenje koje treba nastaviti dok ne dođe do potpunog povlačenja simptoma. Kod pacijenata kod kojih su otokom zahvaćeni samo lice i usne, ovo stanje se obično povlačilo bez terapije, iako se pokazalo da je primena antihistaminika bila od koristi u ublažavanju simptoma.

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

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

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

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

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

Anafilaktoidne reakcije tokom afereze lipoproteina male gustine (LDL):

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

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzitacije:

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

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).

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

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

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

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

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

Mere opreza pri primeni leka

Hipotenzija:

ACE inhibitori mogu izazvati pad krvnog pritiska. Simptomatska hipotenzija je retko primećena kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom i postoji veća verovatnoća da se javi kod pacijenata sa deplecijom volumena krvi npr. usled terapije diureticima, režima ishrane sa ograničenim unosom soli,

dijalize, dijareje ili povraćanja, ili kod onih koji imaju tešku renin-zavisnu hipertenziju (videti odeljke 4.5 i 4.8). Kod pacijenata sa visokim rizikom od simptomatske hipotenzije, treba pažljivo pratiti vrednost krvnog pritiska, funkciju bubrega i koncentraciju kalijuma u serumu tokom terapije lekom Amlessa.

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

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

Stenoza aorte i mitralnog zaliska / hipertrofična kardiomiopatija:

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

Oštećenje funkcije bubrega:

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

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

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

Insuficijencija 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).

Etničke razlike:

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

Kašalj:

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

Hirurške intervencije / anestezija:

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

Hiperkalemija:

Kod nekih pacijenata koji su bili na terapiji ACE inhibitorima, uključujući i perindopril, primećeno je povećanje koncentracije kalijuma u serumu. Faktori rizika za razvoj hiperkalemije uključuju insuficijenciju bubrega, pogoršanje funkcije bubrega, starost (> 70 godina), dijabetes melitus, pojavu pratećih događaja, naročito dehidraciju, akutnu srčanu dekompenzaciju, metaboličku acidozu i istovremenu primenu diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), suplemenata kalijuma ili zamena za kuhinjsku so koje sadrže kalijum; ili kod onih pacijenata koji uzimaju druge lekove koji su povezani sa porastom kalijuma u serumu (npr. heparin). Primena suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum ili zamene za kuhinjsku so koja sadrži kalijum, posebno kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom, može da dovede do značajnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Hiperkalemija može da izazove ozbiljne, ponekad fatalne aritmije. Ako se istovremena primena perindoprila i bilo kog od gore navedenih lekova smatra neophodnom, savetuje se oprez pri primeni i redovno praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

Pacijenti sa dijabetes melitusom:

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

Povezano sa amlodipinom

Mere opreza pri primeni leka

Bezbednost i efikasnost primene amlodipina u hipertenzivnoj krizi nije utvrđena.

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom:

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 pulmonalnog 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 oprezno kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, pošto mogu povećati rizik od pojave budućih kardiovaskularnih događaja, kao i mortalitet.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre:

Poluvreme eliminacije amlodipina je produženo i vrednosti PIK su veće kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, a preporuke za doziranje nisu ustanovljene. Terapiju amlodipinom zbog toga treba započeti manjim dozama uz oprez, kako kod uvođenja u terapiju, takođe i kod povećanja doze. Sporo titriranje doze i pažljivi nadzor mogu biti potrebni kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Stariji pacijenti

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

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

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

Povezano sa lekom Amlessa

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

Interakcije

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Povezano sa perindoprilom

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

Istovremena primena koja se ne preporučuje

Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma ili zamena za kuhinjsku so koje sadrže kalijum:

Iako koncentracija kalijuma u serumu obično ostaje u granicama normalnih vrednosti, kod nekih pacijenata koji su na terapiji perindoprilom može se javiti hiperkalemija. Diuretici koji štede kalijum (npr. spirinolaktan, triamteren ili amilorid), suplementi kalijuma ili zamene za kuhinjsku so koje sadrže kalijum mogu da dovedu do značajnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Zato se ne preporučuje kombinovana primena perindoprila sa gore navedenim lekovima (videti odeljak 4.4). Ako je istovremena primena indikovana, usled dokazane hipokalemije, ove lekove treba oprezno primenjivati i uz često određivanje koncentracije kalijuma u serumu.

Litijum:

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

Estramustin:

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

Istovremene primene koje zahtevaju poseban oprez:

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

Kada se ACE inhibitori primenjuju istovremeno sa NSAIL (tj. acetilsalicilna kiselina u dozama koje imaju antiinflamatorno dejstvo, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL), može se javiti slabljenje antihipertenzivnog dejstva. Istovremena primena ACE inhibitora i NSAIL može da dovede do povećanog rizika za pogoršanje renalne funkcije, uključujući i moguću akutnu bubrežnu insuficijenciju, kao i povećanja koncentracije kalijuma u serumu, naročito kod pacijenta sa već postojećom oslabljenom renalnom funkcijom. Ovu kombinaciju treba pažljivo primenjivati, naročito kod starijih osoba. Pacijente treba na odgovarajući način hidrirati, a treba razmotriti i praćenje renalne funkcije nakon uvođenja istovremene terapije i periodično nakon toga.

Antidijabetici (insulin, oralni hipoglikemici):

Primena ACE inhibitora može da dovede do pojačanja hipoglikemijskog dejstva kod dijabetičara koji su na terapiji insulinom ili hipoglikemijskim sulfonamidima. Pojava hipoglikemijskih epizoda je veoma retka (verovatno postoji poboljšanje tolerancije na glukozu sa posledičnim smanjenjem potreba za insulinom).

Racekadotril

Za ACE inhibitore (npr. perindopril) je poznato da uzrokuju nastanak angioedema. Ovaj rizik može biti povećan pri istovremenoj primeni sa racekadotrilom (lek koji se primenjuje u terapiji akutne dijareje).

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

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

Istovremena primena koju treba razmotriti:

Diuretici:

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

Simpatomimetici:

Simpatomimetici mogu umanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

Zlato:

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

Povezano sa amlodipinom

Istovremena primena koja se ne preporučuje

Dantrolen (infuzija):

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

Istovremena primena koja zahteva poseban oprez:

Induktori CYP3A4: Nema dostupnih podataka vezano za dejstvo CYP3A4 induktora na amlodipin.

Istovremena primena CYP3A4 induktora (npr. rifampicin, kantaron (lat. *Hypericum perforatum*)), može dovesti do smanjenja koncentracije amlodipina u plazmi. Potreban je oprez prilikom istovremene primene amlodipina i CYP3A4 induktora.

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

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

Klaritromicin: Klaritromicin je inhibitor CYP3A4. Kod pacijenata koji uzimaju klaritromicin sa amlodipinom postoji povećan rizik od nastanka hipotenzije. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata kada se amlodipin primenjuje istovremeno sa klaritromicinom.

Istovremena primena koju treba razmotriti:

Dejstvo amlodipina na smanjenje krvnog pritiska je aditivno sa dejstvima drugih lekova sa antihipertenzivnim osobinama.

Ostale kombinacije:

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

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

Povezano sa lekom Amlessa

Istovremena primena koja zahteva poseban oprez:

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

Istovremena primena koju treba razmotriti:

- Antihipertenzivni lekovi (kao što su beta-blokatori) i vazodilatatori:
Istovremena primena ovih lekova može da pojača hipotenzivno dejstvo perindopрила i amlodipina. Istovremena primena nitroglicerina i drugih nitrata ili drugih vazodilatatora može dodatno da snizi krvni pritisak i zbog toga je treba pažljivo razmotriti.
- Kortikosteroidi, tetrakosaktid: smanjuju antihipertenzivno dejstvo (retencija soli i vode usled dejstva kortikosteroida).
- Alfa-blokatori (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, terazosin): pojačavaju antihipertenzivno dejstvo i povećavaju rizik od nastanka ortostatske hipotenzije.
- Amifostin: može potencirati antihipertenzivno dejstvo amlodipina.
- Triciklični antidepresivi/antipsihotici/anestetiци: pojačavaju antihipertenzivno dejstvo i povećavaju rizik od nastanka ortostatske hipotenzije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

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

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

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

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

Trudnoća:

Povezano sa perindoprilom

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

Epidemiološki podaci vezani za rizik od nastanka teratogenosti usled izloženosti ACE inhibitorima u toku prvog trimestra trudnoće nisu dovoljni za donošenje zaključaka, međutim malo povećanje rizika se ne može isključiti. Osim ukoliko se nastavak terapije ACE inhibitorima smatra neophodnim, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativne antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbednosni profil za primenu tokom trudnoće. Kada se utvrdi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i ukoliko je moguće, treba započeti sa alternativnom terapijom.

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

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

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

Povezano sa amlodipinom

Bezbednost primene amlodipina u trudnoći kod ljudi nije utvrđena.

U studijama na životinjama, reproduktivna toksičnost je utvrđena pri primeni velikih doza (videti odeljak 5.3).

Primena tokom trudnoće se preporučuje samo ako ne postoji bezbednija alternativa i ako oboljenje samo po sebi nosi veći rizik po majku i fetus.

Dojenje:

Povezano sa perindoprilom

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

Povezano sa amlodipinom

Nije poznato da li se amlodipin izlučuje u majčino mleko. Odluku o tome da li da se nastavi/prekine dojenje ili da se nastavi/prekine terapija amlodipinom, treba doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije amlodipinom za majku.

Plodnost:

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

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije uticaja leka Amlessa na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

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

4.8. Neželjena dejstva

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

MedDRA Klasa sistema organa	Neželjena dejstva	Učestalost	
		Amlodipin	Perindopril
Poremećaji krvi i limfnog sistema	leukopenija/neutropenija (videti odeljak 4.4)	veoma retko	veoma retko
	agranulocitoza ili pancitopenija (videti		veoma retko

	odeljak 4.4)		
	trombocitopenija (videti odeljak 4.4)	veoma retko	veoma retko
	hemolitička anemija kod pacijenata sa urođenim deficitom G-6PDH (videti odeljak 4.4)	-	veoma retko
	smanjenje vrednosti hemoglobina i hematokrita	-	veoma retko
Poremećaji imunskog sistema	alergijske reakcije	veoma retko	povremeno
Poremećaji metabolizma i ishrane	hiperglikemija	veoma retko	-
	hipoglikemija (videti odeljke 4.4 i 4.5)	-	nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	insomnija	povremeno	-
	promene raspoloženja (uključujući anksioznost)	povremeno	povremeno
	depresija	povremeno	-
	poremećaji spavanja	-	povremeno
	konfuzija	retko	veoma retko
Poremećaji nervnog sistema	somnolencija (naročito na početku terapije)	često	-
	vrtoглаvica (naročito na početku terapije)	često	često
	glavobolja (naročito na početku terapije)	često	često
	disgeuzija	povremeno	često
	tremor	povremeno	-
	hipoestezija	povremeno	-
	parestezija	povremeno	često
	sinkopa	povremeno	-
	hipertonija	veoma retko	-
	periferna neuropatija	veoma retko	-
	vertigo	-	često
	konfuzija	-	veoma retko
	ekstrapiramidalni poremećaj	nepoznato	-
Poremećaji oka	poremećaji vida (uključujući diplopiju)	povremeno	često
Poremećaji uha i labirinta	tinitus	povremeno	često
Kardiološki poremećaji	palpitacije	često	-
	angina pectoris	-	veoma retko
	infarkt miokarda, verovatno kao posledica izrazite hipotenzije kod pacijenata sa visokim rizikom (videti odeljak 4.4)	veoma retko	veoma retko
	aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijalnu fibrilaciju)	veoma retko	veoma retko
Vaskularni poremećaji	naleti crvenila	često	-
	hipotenzija (i dejstva povezana sa hipotenzijom)	povremeno	često
	moždani udar, verovatno kao posledica izrazite hipotenzije kod pacijenata sa visokim rizikom (videti odeljak 4.4)	-	veoma retko
	vaskulitis	veoma retko	nepoznato
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	dispneja	povremeno	često
	rinitis	povremeno	veoma retko
	kašalj	veoma retko	često
	bronhospazam	-	povremeno
	eozinofilna pneumonija	-	veoma retko

Gastrointestinalni poremećaji	hiperplazija desni	veoma retko	-
	bol u abdomenu, mučnina	često	često
	povraćanje	povremeno	često
	dispepsija	povremeno	često
	promene u pražnjenju creva	povremeno	-
	suvoća usta	povremeno	povremeno
	dijareja, konstipacija	povremeno	često
	pankreatitis	veoma retko	veoma retko
	gastritis	veoma retko	-
Hepatobilijarni poremećaji	hepatitis, žutica	veoma retko	-
	citolitički ili holestatski hepatitis (videti odeljak 4.4)	-	veoma retko
	povećanje vrednosti enzima jetre (uglavnom udruženo saolestazom)	veoma retko	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Quincke</i> -ov edem	veoma retko	-
	angioedem lica, ekstremiteta, usana, sluzokože, jezika, glotisa i/ili larinksa (videti odeljak 4.4)	veoma retko	povremeno
	<i>Erythema multiforme</i>	veoma retko	veoma retko
	alopecija	povremeno	-
	purpura	povremeno	-
	promena boje kože	povremeno	-
	hiperhidroza	povremeno	povremeno
	pruritus	povremeno	često
	osip, egzantem	povremeno	često
	urtikarija	veoma retko	povremeno
	<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom	veoma retko	-
	eksfolijativni dermatitis	veoma retko	-
	fotosenzitivnost	veoma retko	-
	pogoršanje psorijaze	-	retko
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	oticanje zglobova	često	-
	artralgija, mialgija	povremeno	-
	mišićni spazmi	povremeno	često
	bol u leđima	povremeno	-
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	poremećaj mikcije, nokturija, povećana učestalost uriniranja	povremeno	-
	oštećenje funkcije bubrega	-	povremeno
	akutna bubrežna insuficijencija	-	veoma retko
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	impotencija	povremeno	povremeno
	ginekomastija	povremeno	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	edem	često	-
	umor	često	-
	bol u grudima	povremeno	-
	astenija	povremeno	često
	bol	povremeno	-
	malaksalost	povremeno	-
Ispitivanja	Povećanje telesne mase, smanjenje telesne mase	povremeno	-
	povećanje koncentracije bilirubina u serumu i povećanje vrednosti enzima jetre	-	retko
	Povećanje koncentracije uree u krvi i kreatinina u serumu, hiperkalemija (videti odeljak 4.4)	-	nepoznato

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

4.9. Predoziranje

Nema podataka o predoziranju lekom Amlessa kod ljudi.

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

Simptomi

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: C09BB04

Perindopril

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

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

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 sniženja krvnog pritiska. Kao posledica toga, povećava se periferni protok krvi bez uticaja na srčanu frekvencu.

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

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

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

Prekid terapije ne dovodi po povratnog dejstva na hipertenziju (*rebound* efekat).

Perindopril smanjuje hipertrofiju leve komore.

Perindopril ima vazodilatatorne karakteristike, obnavlja elastičnost glavnih arterijskih grana i koriguje histomorfometrijske promene u rezistentnim arterijama.

Pacijenti sa stabilnom koronarnom arterijskom bolešću:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je studija koja je bila dizajnirana tako da ispita korist dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnim oboljenjem bubrega, kardiovaskularnim oboljenjem, ili sa oba. Studija je prekinuta ranije zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda.

Kardiovaskularna smrt i moždani udar su brožčano bili češći u grupi koja je dobijala aliskiren nego u grupi koja je dobijala placebo, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i renalna disfunkcija) su češće prijavljivane u grupi koja je dobijala aliskiren nego u grupi koja je dobijala placebo.

Amlodipin

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

Mehanizam antihipertenzivnog dejstva amlodipina je posledica direktnog relaksantnog dejstva na glatki vaskularni mišić.

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 1 Incidenca značajnih kliničkih ishoda u CAMELOT studiji					
Učestalost kardiovaskularnih događaja, broj (%)				Amlodipin u odnosu na placebo	
ishodi	amlodipin	placebo	enalapril	<i>hazard ratio</i> (95%CI)	p vrednost
<u>Primarni ishod</u> Neželjeni kardiovaskularni događaji	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Individualne komponente</u>					
Koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizacija zbog angine	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,02
Nefatalni infarkt miokarda	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Šlog ili prolazni ishemijski napad	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Kardiovaskularna smrt	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizacija zbog hronične srčane insuficijencije	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Zastoj srca sa oživljavanjem	0	4 (0,6)	1 (0,1)	Nije dostupno	0,04
Novonastala periferna vaskularna bolest	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Primena kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom:

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

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

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

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

Randomizovana, dvostruko slepa, studija morbiditeta i mortaliteta pod nazivom ALLHAT (engl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) je sprovedena da bi uporedila novije terapijske opcije: amlodipin 2,5-10 mg/dnevno (blokator kalcijumskih kanala) ili lizinopril 10-40 mg/dnevno (ACE inhibitor) kao prva linija terapije, u odnosu na tiazidni diuretik hlortalidon 12,5-25 mg/dnevno kod blage do umerene hipertenzije.

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

Primarni parametar praćenja ishoda obuhvatao je zbir fatalne KBS ili nefatalnih infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom parametru praćenja ishoda između terapije zasnovane na amlodipinu i terapije zasnovane na hlortalidonu: RR (relativni rizik) 0,98; 95% CI (0,90-1,07); $p=0,65$. Među sekundarnim parametrima praćenja ishoda, incidenca srčane insuficijencije (komponenta složenog kombinovanog kardiovaskularnog parametra praćenja) bila je značajno veća u grupi koja je dobijala amlodipin u odnosu na grupu koja je dobijala hlortalidon (10,2% u odnosu na 7,7%, RR 1,38; 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Međutim, nije bilo značajne razlike u mortalitetu usled svih uzroka između terapije zasnovane na amlodipinu i terapije zasnovane na hlortalidonu: RR 0,96; 95% CI (0,89-1,02) $p=0,20$.

5.2. Farmakokinetički podaci

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

Perindopril

Posle oralne primene, perindopril se brzo resorbuje i dostiže maksimalnu koncentraciju u roku od 1 sat. Poluvreme eliminacije perindoprila iz plazme je 1 sat.

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

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

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

Volumen distribucije iznosi približno 0,2 L/kg za nevezani perindoprilat. Vezivanje perindoprilata za proteine plazme je 20%, uglavnom za angiotenzin konvertujući enzim, ali je zavisno od koncentracije. Perindoprilat se eliminiše putem urina i terminalno poluvreme eliminacije nevezane frakcije iznosi približno 17 sati, što rezultira postizanjem stanja ravnoteže u roku od 4 dana.

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

Klirens perindoprilata dijalizom je 70 mL/min.

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

Amlodipin

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

Unos hrane ne utiče na bioraspoloživost amlodipina.

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

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

Primena kod starijih pacijenata: vreme potrebno da se dostigne maksimalna koncentracija amlodipina u plazmi bilo je slično kod starijih i mladih ispitanika. Klirens amlodipina ima tendenciju da se smanji, što dovodi do povećanja vrednosti PIK i produžavanja poluvremena eliminacije kod starijih pacijenata. Povećanje vrednosti PIK i poluvremena eliminacije kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom bilo je u skladu sa očekivanim za ispitivanu starosnu grupu pacijenata.

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Perindopril:

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

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

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

U dugotrajnim studijama na pacovima i miševima nije uočena karcinogenost.

Amlodipin:

Reproduktivna toksičnost

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

Uticaj na fertilitet

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

Karcinogeneza, mutogeneza

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Celuloza, mikrokristalna;
Skrob, preželatinizovan;
Natrijum-skrobglikolat;
Natrijum-hidrogenkarbonat;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

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

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

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

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

Amlessa, 4 mg/5 mg, tablete: 515-01-02720-16-001
Amlessa, 4 mg/10 mg, tablete: 515-01-02721-16-001
Amlessa, 8 mg/5 mg, tablete: 515-01-02723-16-001
Amlessa, 8 mg/10 mg, tablete: 515-01-02724-16-001

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

Datum prve dozvole:

Amlessa, 4 mg/5 mg, tablete: 03.09.2018.
Amlessa, 4 mg/10 mg, tablete: 03.09.2018.
Amlessa, 8 mg/5 mg, tablete: 03.09.2018.
Amlessa, 8 mg/10 mg, tablete: 03.09.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2018.