

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

INN: perindopril/ amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

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

Peramcard 8mg/10mg: 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.

Peramcard, 4mg/5mg, tablete

Bele ili skoro bele, bikonveksne, okrugle tablete prečnika 7mm.

Peramcard, 4mg/10mg, tablete

Bele ili skoro bele, okrugle tablete, ravnih ivica prečnika 9mm sa ugraviranim „15” sa jedne strane.

Peramcard, 8mg/5mg, tablete

Bele ili skoro bele, bikonveksne, okrugle tablete prečnika 9mm sa ugraviranom oznakom „100” sa jedne strane i „5” sa druge strane.

Peramcard, 8mg/10mg, tablete

Bele ili skoro bele, bikonveksne, okrugle tablete prečnika 9,5mm sa ugraviranim „5” sa jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Peramcard 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

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

Kombinacija fiksnih doza nije pogodna kao inicijalna terapija.

Ukoliko je potrebno izmeniti doziranje, može se prilagoditi doza kombinacije perindopрила i amlodipina ili se može razmotriti individualna titracija pojedinačnim komponentama ove kombinacije (videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Posebne grupe pacijenata

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

Eliminacija perindopрила je smanjena kod starijih pacijenata i pacijenata sa insuficijencijom bubrega. Zbog toga, uobičajeno medicinsko praćenje treba da uključuje i čestu kontrolu vrednosti kreatinina i kalijuma.

Kombinacija perindopрила i amlodipina se može davati pacijentima sa klirensom kreatinina ≥ 60 mL/min, a nije pogodna za pacijente sa klirensom kreatinina < 60 mL/min. Kod ovih pacijenata se preporučuje individualna titracija doze pojedinačnim komponentama.

Amlodipin koji se u sličnim dozama daje starijim i mlađim pacijentima se jednako dobro podnosi. Kod starijih pacijenata se preporučuje uobičajeni režim doziranja, ali uz pažljivo povećanje doze. Promene koncentracija amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stepenom oštećenja funkcije bubrega. Amlodipin se ne dijalizira.

Istovremena primena perindopрила sa aliskirenom je kontraindikovana kod pacijenara sa oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73 m²) (videti odeljak 4.3).

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

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem 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 pojedinačnim komponentama. Farmakokinetika amlodipina nije ispitivana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre amlodipin treba uvesti u najnižoj dozi i polako titrirati.

Pedijatrijska populacija

Kombinaciju perindopрила i amlodipina ne treba koristiti kod dece i adolescenata s obzirom na to da kod dece i adolescenata nisu utvrđeni efikasnost i podnošljivost perindopрила i amlodipina u kombinaciji (videti odeljak 5.1).

Način primene:

Oralna primena

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na perindopril (ili na bilo koji drugi ACE inhibitor), amlodipin (ili derivate dihidropiridina) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u u odeljku 6.1.
- Angioedem u anamnezi koji se dovodi u vezu sa prethodnom terapijom ACE inhibitorima,
- Nasledni ili idiopatski angioedem,
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6),
- Teška hipotenzija,
- Šok, uključujući i kardiogeni šok,
- Opstrukcija izlaznog trakta leve komore (npr. stenoza aorte visokog stepena),
- Hemodinamski nestabilna srčana insuficijencija nakon akutnog infarkta miokarda,

- Istovremena upotreba leka Peramcard sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetes melitusom i pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (videti odeljke 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sva upozorenja navedena u nastavku teksta koja se odnose na pojedinačne komponente trebalo bi primeniti i na fiksnu kombinaciju perindoprila i amlodipina.

U vezi sa perindoprilom

Preosetljivost/angioedem:

Kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima, uključujući i perindopril (videti odeljak 4.8), retko su prijavljeni angioedem lica, ekstremiteta, usana, mukoznih membrana, jezika, glotisa i/ili larinksa. Ova stanja se mogu javiti bilo kada tokom terapije. U takvim slučajevima treba hitno prekinuti terapiju kombinacijom perindoprila i amlodipina i sprovesti odgovarajuće praćenje sve dok ne dođe do potpunog povlačenja simptoma. U slučajevima kada je otok bio ograničen na lice i usne, ovo stanje se obično povlačilo bez terapije, iako antihistaminici mogu biti veoma korisni za ublažavanje simptoma.

Angioedem udružen sa laringealnim edemom može biti smrtnim ishodom. Kada edem zahvati jezik, glotis ili larinks, što će verovatno izazvati opstrukciju disajnog puta, treba odmah primeniti hitnu terapiju. Ona može podrazumevati davanje adrenalina i/ili održavanje prohodnosti disajnog puta pacijenta. Pacijent treba da bude pod pažljivim medicinskim nadzorom sve dok ne dođe do potpunog i trajnog povlačenja simptoma.

Pacijenti sa angioedemom u anamnezi koji nije u vezi sa terapijom ACE inhibitorima mogu biti izloženi većem riziku od angioedema tokom terapije ACE inhibitorom (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 i povraćanja); u nekim slučajevima nije bilo prethodnog facijalnog angioedema, a vrednosti C-1 esteraze su bile normalne. Angioedem je utvrđen CT-om ili ultrazvukom abdomena ili u toku operacije, a simptomi su se povukli po ukidanju terapije ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem treba razmatrati u okviru diferencijalne dijagnoze kod pacijenata koji prijavljuju bol u abdomenu, a pri tom su na terapiji ACE inhibitorima (videti odeljak 4.8).

Anafilaktoidne reakcije u toku afereze lipoproteina male gustine (LDL):

Pacijenti koji su dobijali ACE inhibitore u toku afereze lipoproteina male gustine (LDL) dekstran-sulfatom retko su imali životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije. Ove reakcije su izbegnute privremenim ukidanjem terapije ACE inhibitorom pre svake afereze.

Anafilaktoidne reakcije u toku desenzitizacije:

Pacijenti koji su dobijali ACE inhibitore u toku terapije desenzitizacije (npr. otrov opnokrilaca) su imali anafilaktoidne reakcije. Anafilaktoidne reakcije su izbegnute kod ovih pacijenata kada bi se privremeno obustavljali ACE inhibitori, ali bi se ponovo javljale prilikom njihovog slučajnog ponovnog uvođenja.

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 normalnom funkcijom bubrega i bez drugih faktora koji mogu dovesti do komplikacija. Perindopril treba izuzetno oprezno koristiti kod pacijenata sa kolagenskom vaskularnom bolešću, na terapiji imunosupresivima, koji se leče alopurinolom ili prokainamidom, ili sa kombinacijom ovih komplikujućih faktora, naročito ukoliko već postoji oštećenje funkcije bubrega. Kod nekih od ovih pacijenata došlo je do razvoja teških infekcija, koje u nekoliko slučajeva nisu reagovala na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se kod ovakvih pacijenata koristi perindopril, savetuje se periodično praćenje broja belih krvnih zrnaca, a pacijente treba uputiti da prijave svaki znak infekcije (npr. bol u grlu, povišena telesna temperatura).

Trudnoća

Terapiju ACE inhibitorima ne treba započinjati u toku trudnoće. Pacijentkinje koje planiraju trudnoću prevesti na antihipertenzivnu terapiju drugim lekovima koje imaju utvrđen bezbednosni profil za primenu u toku trudnoće, osim ukoliko se ne smatra da je neophodno neprekidno koristiti ACE inhibitore. Kada se potvrdi trudnoća, odmah treba prekinuti terapiju ACE inhibitorima i ukoliko je moguće, treba početi sa terapijom drugim lekovima (videti odeljak 4.3 i 4.6).

Hipotenzija:

ACE inhibitori mogu izazvati pad krvnog pritiska. Simptomatska hipotenzija se retko viđa kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom i češće će se javiti kod pacijenata koji imaju depleciju volumena, npr. zbog diuretske terapije, režima ishrane sa ograničenim unosom soli, dijalize, dijareje ili povraćanja, ili kod pacijenata koji imaju tešku renin zavisnu hipertenziju (videti odeljke 4.5 i 4.8). U toku terapije kombinacijom perindopрила i amlodipina, pacijenti koji su izloženi velikom riziku od simptomatske hipotenzije treba pažljivo kontrolisati krvni pritisak, funkciju bubrega i koncentraciju kalijuma u serumu. Slično važi i za pacijente sa ishemijskim oboljenjem srca ili cerebrovaskularnim oboljenjem kod kojih bi izraziti pad krvnog pritiska mogao da dovede do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog događaja.

Ukoliko dođe do hipotenzije, pacijenta treba staviti u ležeći položaj i ukoliko je potrebno, dati mu intravensku infuziju rastvora 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.

Kod nekih pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, može se javiti dodatno sniženje krvnog pritiska perindoprilom. 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:

Perindopril, kao i druge ACE inhibitore, treba davati uz oprez 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 doze pojedinačnim komponentama (videti odeljak 4.2).

Rutinsko praćenje vrednosti kalijuma i kreatinina predstavlja deo uobičajene lekarske prakse kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.8).

Kod nekih pacijenata sa bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog bubrega koji su lečeni ACE inhibitorima, uočeno je povećanje koncentracije uree u krvi i kreatinina u serumu, što je obično reverzibilno nakon prekida terapije. Veća je verovatnoća da se to desi pacijentima sa insuficijencijom bubrega. Ukoliko postoji i renovaskularna hipertenzija, postoji povećan rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega. Neki hipertenzivni pacijenti bez vidljivog postojećeg vaskularnog oboljenja bubrega imali su obično manja i prolazna povećanja uree u krvi i kreatinina u serumu, naročito kada se perindopril davao istovremeno sa diuretikom. 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.

Insuficijencija jetre:

ACE inhibitori su retko bili udruženi sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom i napreduje do galopirajuće nekroze jetre i (ponekad) smrti. Mehanizam ovog sindroma nije poznat. 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 na odgovarajući način medicinski pratiti (videti odeljak 4.8).

Rasa:

Kod pacijenata crne rase koji uzimaju ACE inhibitore angioedem se javlja sa većom učestalošću nego kod ostalih pacijenata.

Perindopril, kao i drugi ACE inhibitori, može biti manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod ljudi crne

rase nego kod drugih rasa, verovatno zbog veće prevalence niskih vrednosti renina kod crne populacije sa hipertenzijom.

Kašalj:

Prilikom upotrebe ACE inhibitora prijavljivana je pojava kašlja. Karakteristično je da je taj kašalj neproduktivan, uporan i da se povlači po ukidanju terapije. Kašalj izazvan ACE inhibitorima treba razmatrati u okviru diferencijalne dijagnoze kašlja.

Hirurške intervencije /anestezija:

Kombinacija perindopрила i amlodipina može da blokira formiranje angiotenzina II zbog kompenzatornog oslobađanja renina kod pacijenata koji se podvrgavaju većem hirurškom zahvatu ili u toku anestezije lekovima koji izazivaju hipotenziju. Terapiju treba prekinuti jedan dan pre operacije. Ukoliko se javi hipotenzija i smatra se da je posledica ovog mehanizma, može se regulisati povećanjem volumena.

Hiperkalemija:

Kod nekih pacijenata koji se leče ACE inhibitorima, uključujući i perindopril, primećeno je povećanje koncentracije u serumu. Faktori rizika za nastanak hiperkalemije obuhvataju bubrežnu insuficijenciju, pogoršanje bubrežne funkcije, starost (> 70 godina), dijabetes melitus, povremene epizode, naročito dehidracije, akutne dekompenzacije srca, metaboličke acidoze i istovremena primena diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), suplemenata kalijuma ili supstituenata soli koji sadrže kalijum; ili kod onih pacijenata koji uzimaju druge lekove koji se dovode u vezu sa povećanjem kalijuma u serumu (npr. heparin). Korišćenje suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum ili supstituenata soli koji sadrže kalijum može dovesti do znatnog povećanja kalijuma u serumu naročito kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom. Hiperkalemija može izazvati ozbiljne, ponekad aritmije sa smrtnim ishodom. Ukoliko se smatra da je prikladno istovremeno primeniti perindopril i bilo koji prethodno pomenuti lek, treba ih koristiti uz oprez i uz često praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

Pacijenti sa dijabetes melitusom:

U toku prvog meseca terapije nekim ACE inhibitorom kod pacijenata sa dijabetesom, koji se leče oralnim antidijabeticima ili insulinom treba pažljivo pratiti koncentraciju glukoze u krvi (videti odeljak 4.5).

Transplantacija bubrega

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

Pacijenti na hemodijalizi

Kod pacijenata koji su na dijalizi sa membranama visokog fluksa, a koji istovremeno dobijaju ACE inhibitore prijavljene su anafilaktoidne reakcije. Kod ovih pacijenata treba razmotriti upotrebu drugačijih vrsta dijaliznih membrana ili druge grupe antihipertenziva.

Stabilno oboljenje koronarnih arterija

Ako se tokom prvog meseca primene perindopрила javi jedna epizoda nestabilne angine pectoris (velika ili ne), pre nastavka terapije potrebno je pažljivo proceniti korist i rizik od dalje primene leka.

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

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

Ukoliko je terapija dvostrukom blokadom apsolutno neophodna, treba je sprovesti samo pod nadzorom lekara specijaliste i uz pažljivo praćenje funkcije bubrega, elektrolita i krvnog pritiska. ACE inhibitore i blokatore receptora za angiotenzin II istovremeno ne treba da uzimaju pacijenti sa dijabetesnom nefropatijom.

U vezi sa amlodipinom:

Efikasnost i bezbednost amlodipina u hipertenzivnoj krizi nije utvrđena.

Primena kod pacijenata 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 primali amlodipin nego kod onih koji su primali placebo (videti odeljak 5.1). Blokatore kalcijumskih kanala, uključujući amlodipin, treba oprezno davati pacijentima sa hroničnom srčanom insuficijencijom, pošto mogu povećati rizik od pojave kardiovaskularnih događaja u budućnosti, kao i mortalitet.

Primena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre:

Poluvreme eliminacije amlodipina je produženo, a vrednosti PIK-a su povišene kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre; preporuke za doziranje nisu utvrđene. Amlodipin, dakle, treba uvoditi u terapiju u nižim dozama uz oprez pri uvođenju terapije i povećanju doze. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre je neophodno pažljivo praćenje i sporo titriranje doze.

Stariji pacijenti

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

Pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom

Amlodipin se kod ovih pacijenata može koristiti u uobičajenim dozama. Promene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu u vezi sa stepenom oštećenja bubrežne funkcije. Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom..

U vezi sa kombinacijom perindopril/amlodipin

Sva upozorenja koja se odnose na pojedinačne komponente, a koja su već navedena, trebalo bi primeniti i na fiksnu kombinaciju perindoprila i amlodipina.

Mere opreza pri upotrebi leka

Interakcije

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

Upotreba perindoprila u kombinaciji sa aliskirenom je kontraindikovana kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (videti odeljak 4.3).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

U vezi sa perindoprilom

Kontraindikovana primena (videti odeljak 4.3)

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

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

Kombinacija perindoprila i aliskirena se ne preporučuje kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) i ne preporučuje se kod ostalih pacijenata (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Istovremena primena koja se ne preporučuje:

Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma ili supstituenti soli koji sadrže kalijum:

Iako koncentracija kalijuma u serumu uglavnom ostaje u okviru normalnih vrednosti, kod pacijenata koji uzimaju perindopril može doći do pojave hiperkalemije. Diuretici koji štede kalijum (npr. spirinolakton, triamteren ili amilorid), suplementi kalijuma ili supstituenti soli koji sadrže kalijum mogu dovesti do znatnog povećanja

kalijuma u serumu, pa se zato ne preporučuje upotreba gore pomenutih lekova sa perindoprilom (videti odeljak 4.4). Ukoliko je njihova istovremena primena indikovana zbog dokazane hipokalemije, treba ih koristiti uz oprez i uz često praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Litijum:

U toku istovremene primene ACE inhibitora prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracija litijuma u serumu i toksičnosti (teška neurotoksičnost). Ne preporučuje se primena kombinacije perindoprila sa litijumom. Ukoliko se ispostavi da je ovakva kombinacija neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije litijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

Estramustin:

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

Istovremena primena koja zahteva posebnu pažnju:

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) uključujući i acetilsalicilnu kiselinu u dozi $\geq 3g$ na dan:

Kada se ACE inhibitori primenjuju istovremeno sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (npr. acetilsalicilna kiselina u antiinflamatornim dozama, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL), može doći do smanjenja antihipertenzivnog efekta. Kada se ACE inhibitori primenjuju istovremeno sa NSAIL, može doći do povećanog rizika za pogoršanje funkcije bubrega, uključujući i moguću akutnu insuficijenciju bubrega, i do povećanog rizika od porasta kalijuma u serumu, naročito kod pacijenata koji već imaju oslabljenu funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju treba primenjivati uz oprez, naročito kod starijih. Pacijente treba adekvatno hidrirati i treba razmotriti praćenje funkcije bubrega po uvođenju istovremene terapije i periodično nakon toga.

Antidijabetici (insulin, hipoglikemijski sulfonamidi):

Korišćenjem inhibitora angiotenzin konvertujućih enzima može se povećati hipoglikemijsko dejstvo kod dijabetičara koji su na terapiji insulinom ili hipoglikemijskim sulfonamidima. Pojava hipoglikemijskih epizoda je vrlo retka (verovatno je poboljšana tolerancija glukoze što dovodi do smanjenja potreba za insulinom).

Istovremena primena koju treba razmotriti:

Diuretici:

Pacijenti na terapiji diureticima, a naročito oni koji imaju depleciju volumena i/ili soli, po uvođenju terapije nekim ACE inhibitorom mogu primetiti veliko sniženje krvnog pritiska. Mogućnost hipotenzivnog dejstva može se smanjiti prestankom uzimanja diuretika, povećavanjem volumena ili unosa soli pre uvođenja terapije malim i sve većim dozama perindoprila.

Simpatomimetici:

Simpatomimetici mogu umanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

Zlato:

Kod pacijenata na terapiji injektabilnim zlatom (natrijum-aurotiomalat) i istovremenoj terapiji ACE inhibitorom uključujući i perindopril, retko su prijavljivane nitroidne reakcije (simptomi obuhvataju crvenilo lica, mučninu, povraćanje i hipotenziju).

U vezi sa amlodipinom

Istovremena primena koja se ne preporučuje:

Dantrolen (infuzija)

Kod životinja su primećeni letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps koji se dovode u vezu sa hiperkalemijom posle primene verapamila ili intravenskog dantrolena. Usled povećanog rizika od hiperkalemije, ne preporučuje se istovremena primena blokatora kalcijumskih kanala kao što je amlodipin kod pacijenata podložnih malignoj hipertermiji i u lečenju maligne hipertermije.

Istovremena primena koja zahteva posebnu pažnju:

Induktori CYP3A4: Nema raspoloživih podataka o dejstvu induktora CYP3A4 na amlodipin. Istovremena upotreba induktora CYP3A4 (npr. rifampicin, preparati na bazi kantariona- *Hypericum perforatum*) može uzrokovati smanjenje koncentracije amlodipina u plazmi. Potreban je oprez prilikom istovremene primene amlodipina i CYP3A4 induktora.

Inhibitori CYP3A4

Istovremena upotreba amlodipina sa jakim ili umerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, makrolidi kao što je eritromicin ili klaritromicin, verapamil i diltiazem) može dovesti do značajnog povećanja koncentracije amlodipina u plazmi. Kliničke manifestacije ovih farmakokinetičkih variranja mogu biti izraženije kod starijih pacijenata, tako da je potrebno kliničko praćenje i prilagođavanje doze.

Istovremena primena koju treba razmotriti:

Efekti amlodipina na smanjenje krvnog pritiska su aditivni na iste efekte drugih lekova sa antihipertenzivnim dejstvom.

Ostale kombinacije:

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

Ne preporučuje se uzimanje amlodipina sa grejpfrutom ili sokom od grejpfruta s obzirom na to da može doći do povećanja bioraspoloživosti kod nekih pacijenata, što može izazvati pojačani efekat na smanjenje krvnog pritiska.

Simvastatin:

Istovremena primena višestrukih doza amlodipina od 10 mg sa simvastatinom od 80 mg dovela je do porasta izloženosti simvastatinu za 77%, u poređenju sa primenom samo simvastatina. Kod pacijenata koji uzimaju amlodipin u dozi od 20 mg dnevno treba ograničiti dozu simvastatina.

U vezi sa kombinacijom perindoprila i amlodipina

Istovremena primena koja zahteva posebnu pažnju:

Baklofen: pojačanje antihipertenzivnog dejstva. Potrebno je raćenje krvnog pritiska i funkcije bubrega, i po potrebi korekcija doze antihipertenziva.

Istovremena primena koju treba razmotriti:

- Antihipertenzivi (kao što su beta-blokatori) i vazodilatatori:
 - Istovremenom primenom ovih lekova može se povećati hipotenzivno dejstvo perindoprila i amlodipina.
 - Istovremenom primenom sa nitroglicerinom i drugim nitratima ili drugim vazodilatatorima može se dodatno sniziti krvni pritisak, pa zato primenu ove kombinacije treba razmotriti uz oprez.
- Kortikosteriodi, tetrakosaktid: smanjenje antihipertenzivnog dejstva (zadržavanje soli i vode uzrokovano kortikosteroidima).
- Alfa-blokatori (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, terazosin): pojačano antihipertenzivo dejstvo i povećan rizik od ortostatske hipotenzije.
- Amifostin: može pojačati antihipertenzivno dejstvo amlodipina.

- Triciklični antidepresivi/antipsihotici/antestetici: povećano antihipertenzivno dejstvo i povećan rizik od ortostatske hipotenzije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

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

Primena kombinacije perindoprila i amlodipina se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće. Primena kombinacije perindoprila i amlodipina je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće.

Trudnoća:

U vezi sa perindoprilom

Primena ACE inhibitora se ne preporučuje u toku provog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Upotreba ACE inhibitora je kontraindikovana u toku drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi o riziku od teratogenosti po izlaganju ACE inhibitorima u toku prvog trimestra trudnoće nisu dali konkretan zaključak, međutim, ne može se isključiti blago povećanje rizika. Osim ukoliko se ne smatra da je nastavak terapije ACE inhibitorom zaista neophodna, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na antihipertenzivnu terapiju drugim lekovima za koje je potvrđena bezbednost primene u trudnoći. Kada se potvrdi trudnoća, odmah treba prekinuti terapiju ACE inhibitorima i ako je moguće, treba započeti drugu terapiju.

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, hiperkalijemija) (videti odeljak 5.3). Ukoliko do izlaganja ACE inhibitorima dođe od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučno praćenje funkcije bubrega i lobanje. Odojčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog hipotenzije (videti odeljak 4.3 i 4.4).

U vezi sa amlodipinom

Bezbednost amlodipina u trudnoći nije utvrđena kod ljudi.

U studijama na životinjama, reproduktivna toksičnost je utvrđena u višim dozama (videti odeljak 5.3).

Upotreba u trudnoći se preporučuje samo ako ne postoji bezbednija alternativa i ako sama bolest predstavlja veću opasnost za majku i fetus.

Dojenje:

U vezi sa perindoprilom

S obzirom na to da informacije u vezi upotrebe perindoprila tokom dojenja nisu dostupne, perindopril se ne preporučuje tokom dojenja, već se preporučuje terapija drugim lekovima sa bolje utvrđenim bezbednosnim profilom, naročito prilikom dojenja novorođenčeta ili preveremeno rođene bebe.

U vezi sa amlodipinom

Nije poznato da li se amlodipin izlučuje u majčino mleko. Odluku o nastavku/prekidanju dojenja ili o nastavku/prekidanju terapije amlodipinom treba doneti uzimajući u obzir korist dojenja za bebu i korist terapije amlodipinom za majku.

Plodnost:

Kod nekih pacijenata koji su koristili blokatore kalcijumskih kanala, zabeležene su reverzibilne biohemijske promene u glavi spermatozoida. Klinički podaci o potencijalnom dejstvu 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 vršena ispitivanja uticaja kombinacije perindoprila i amlodipina na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Amlodipin može imati slab ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Ako pacijent oseti vrtoglavicu, glavobolju, umor, malaksalost ili mučninu njegova sposobnost da reaguje može biti smanjena. Preporučuje se oprez, naročito na početku terapije.

4.8. Neželjena dejstva

U toku terapije perindoprilom ili amlodipinom koji su davani odvojeno, primećena su sledeća neželjena dejstva koja su rangirana 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 ($< 1/10000$); nepoznate učestalosti (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 odeljak 4.4)	-	Veoma retko
	Trombocitopenija (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Veoma retko
	Hemolitička anemija kod pacijentata sa kongenitalnim deficitom enzima G-6PDH (videti odeljak 4.4)	-	Veoma retko
	Smanjenje hemoglobina i hematokrita	-	Veoma retko
Poremećaji imunskog sistema	Alergijska reakcije	Veoma retko	Povremeno
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hiperglikemija	Veoma retko	-
	Hipoglikemija (videti odeljke 4.4 i 4.5)	-	Nije poznata
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Povremeno	-
	Promene raspoloženja (uključujući anksioznost)	Povremeno	Povremeno
	Depresija	Povremeno	-
	Poremećaj sna	-	Povremeno
	Konfuzija	Retko	Veoma retko
Poremećaji nervnog sistema	Pospanost (posebno na početku terapije)	Često	-
	Vrtoglavica (posebno na početku terapije)	Često	Često
	Glavobolja (posebno na početku terapije)	Često	Često
	Dizgeuzija	Povremeno	Često
	Tremor	Povremeno	-
	Hipoestezija	Povremeno	-
	Parestezija	Povremeno	Često
	Sinkopa	Povremeno	-
	Hipertonija	Veoma retko	-
	Periferna neuropatija	Veoma retko	-
	Vertigo	-	Često
Poremećaji oka	Poremećaji vida (uključujući diplopiju)	Povremeno	Često
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Povremeno	Često

Kardiološki poremećaji	Palpitacija	Često	-
	Angina pectoris	-	Veoma retko
	Infarkt mikarda, verovatno kao posledica izražene hipotenzije kod visokorizičnih pacijenata (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Veoma retko
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijalnu fibrilaciju)	Veoma retko	Veoma retko
Vaskularni poremećaji	Crvenilo lica	Često	-
	Hipotenzija (i efekti povezani sa hipotenzijom)	Povremeno	Često
	Moždani udar moguće usled izražene hipotenzije kod visokorizičnih pacijenata (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 gingiva	Veoma retko	-
	Abdominalni bol, mučnina	Često	Često
	Povraćanje	Povremeno	Često
	Dispepsija	Povremeno	Često
	Promene u ritmu pražnjenja creva	Povremeno	-
	Suva usta	Povremeno	Povremeno
	Dijareja, konstipacija	Povremeno	Često
	Pankreatitis	Veoma retko	Veoma retko
	Gastritis	Veoma retko	-
Hepatobilijarni poremećaji	Hepatitis, žutica	Veoma retko	-
	Hepatitis, bilo citolitički ili holestatski (videti odeljak 4.4)	-	Veoma retko
	Porast enzima jetre (uglavnom u skladu saolestazom)	Veoma retko	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Quincke</i> -ov edem	Veoma retko	-
	Angioedem lica, ekstremiteta, usana, sluzokoža, jezika, glotisa i/ili laringusa (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Povremeno
	<i>Eritema multiforme</i>	Veoma retko	Veoma retko
	Alopecija	Povremeno	-
	Purpura	Povremeno	-
	Diskoloracija kože	Povremeno	-
	Hiperhidroza	Povremeno	Povremeno
	Svrab	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	-	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Oticanje zglobova	Često	-
	Artralgija, mialgija	Povremeno	-
	Mišićni grčevi	Povremeno	Često
	Bol u leđima	Povremeno	-
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Poremećaji mikcije, nokturija, povećana učestalost mokrenja	Povremeno	-

	Oštećenje 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	-
	Zamor	Često	-
	Bol u grudima	Povremeno	-
	Astenija	Povremeno	Često
	Bol	Povremeno	-
	Malaksalost	Povremeno	-
Ispitivanja	Porast telesne mase, smanjenje telesne mase	Povremeno	-
	Povećanje koncentracije bilirubina u serumu i enzima jetre u krvi	-	Retko
	Porast uree i kreatitina u krvi, hiperkalijemija (videti odeljak 4.4)	-	Nepoznato

Dodatne informacije vezane za upotrebu amlodipina

Zabeleženi su pojedini slučajevi ekstrapiramidalnog sindroma prilikom primene blokatora kalcijumskih kanala.

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

Ne postoje podaci o predoziranju kombinacijom perindopрила i amlodipina kod ljudi.

Iskustvo sa namernim predoziranjem amlodipinom kod ljudi je ograničeno.

Simptomi: raspoloživi podaci pokazuju da veliko predoziranje može dovesti do obimne periferne vazodilatacije i moguće, refleksne tahikardije. Prijavljena je značajna i verovatno produžena sistemska hipotenzija koja može uključivati i šok sa smrtnim ishodom.

Terapija: klinički značajna hipotenzija usled predoziranja amlodipinom zahteva aktivnu kardiovaskularnu podršku, uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta i praćenje volumena cirkulišuće tečnosti i izlučivanja urina.

Prilikom ponovnog uspostavljanja vaskularnog tonusa i krvnog pritiska vazokonstriktor može biti koristan, pod uslovom da nema kontraindikacija za njegovu primenu. Intravenski dat 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 uzimanja amlodipina od 10 mg smanjuje resorpciju amlodipina.

S obzirom na to da se amlodipin u velikoj meri vezuje za proteine plazme, nije verovatno da bi dijaliza bila od pomoći.

Postoje ograničeni podaci o predoziranju perindoprilom kod ljudi. Simptomi koji se dovode u vezu sa predoziranjem ACE inhibitorima mogu obuhvatati hipotenziju, cirkulatorni šok, poremećaj elektrolita,

insuficijenciju bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, vrtoglavicu, anksioznost i kašalj.

Preporučena terapija predoziranja sastoji se od intravenske infuzije fiziološkog rastvora. Ukoliko se javi hipotenzija, pacijenta treba staviti u šok položaj. Treba razmotriti terapiju infuzijom angiotenzina II i/ili intravenskih kateholamina, ako je dostupna. Perindopril se dijalizom može ukloniti iz sistemske cirkulacije (videti odeljak 4.4). Terapija pejsmejkerom je indicirana kod bradikardije rezistentne na terapiju. Potrebno je kontinuirano pratiti vitalne znakove, elektrolite u serumu i koncentraciju kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: C09BB04

Perindopril:

Mehanizam delovanja

Perindopril je inhibitor enzima koji pretvara angiotenzin I u angiotenzin II (angiotenzin konvertujući enzim – ACE). Ovaj konvertujući enzim, ili kinaza, predstavlja egzopeptidazu koja omogućava pretvaranje angiotenzina I u vazokonstriktor angiotenzin II, a takođe izaziva razlaganje vazodilatatora bradikinin na neaktivni heptapeptid. Inhibicija ACE dovodi do smanjenja angiotenzina II u plazmi, što dovodi do povećane aktivnosti renina u plazmi (inhibiranjem 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 (a time i do aktiviranja prostaglandinskog sistema). Moguće je da ovaj mehanizam daje doprinos 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 *in vitro*.

Farmakodinamski efekti:

Hipertenzija:

Perindopril je aktivan kod svih stepena hipertenzije: blage, umerene, teške; uočava se snižavanje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i u ležećem i stojećem položaju.

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

Po pravilu se povećava protok krvi u bubrezima, a stepen glomerularne filtracije (GFR- *glomerular filtration rate*) je obično nepromenjen. Antihipertenzivno dejstvo je maksimalno od 4 do 6 sati nakon jedne doze i održava se najmanje 24 sata: dejstvo tokom vremena iznosi oko 87-100% maksimalnog efekta.

Do snižavanja krvnog pritiska dolazi brzo. Normalizacija se kod pacijenata koji reaguju na terapiju postiže u roku od mesec dana i traje bez pojave tahifilakse.

Prekid terapije ne dovodi do povratnog efekta.

Perindopril smanjuje hipertrofiju leve komore.

Potvrđeno je da perindopril kod ljudi pokazuje vazodilatatorne osobine. Pospešuje elastičnost velikih arterija i smanjuje odnos media:lumen malih arterija.

Pacijenti sa stabilnim oboljenjem koronarnih arterija:

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 da dobija 8 mg perindopril terc-butilamina (ekvivalent 10 mg perindopril-arginina) (n=6110) ili placebo (n=6108).

Studijska populacija je imala potrđeno oboljenje koronarnih arterija bez dokaza o kliničkim znacima srčane insuficijencije. Ukupno 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 lipida u krvi i beta-blokatore.

Primarni parametar praćenja efikasnosti bila je mešavina kardiovaskularne smrtnosti, nefatalnog infarkta miokarda i/ili zastoja rada srca sa uspešnim oživljavanjem. Terapija sa 8 mg perindopril terc-butilamina (ekvivalent 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% kod primarnog parametra praćenja ishoda koje odgovara RRR od 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] – $p < 0,001$), u odnosu na placebo.

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

ONTARGET studija je sprovedena kod pacijenata sa istorijom kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti, ili dijabetes melitusa tip 2 sa dokazima o oštećenju perifernih organa. VA NEPHRON-D studija sprovedena kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ove studije nisu pokazale značajan povoljan efekat na renalne i/ili kardiovaskularne ishode i mortalitet, dok su primećeni povećani rizici od pojave hiperkalemije, akutnog oštećenja 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 za angiotenzin II.

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

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila studija dizajnirana da ispita koristi dodatka aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom receptora za angiotenzin II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću, ili obe. Studija je prekinuta ranije zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i šlog su bročano bili češći u aliskirenskoj grupi nego u placebo grupi i neželjene reakcije, ozbiljne neželjene reakcije od interesa (hiperkalemija, hipotenzija i renalna disfunkcija) su češće prijavljivane u aliskirenskoj grupi nego u placebo grupi.

Amlodipin:

Mehanizam delovanja

Amlodipin je inhibitor influksa jona kalcijuma iz grupe dihidropiridina (spori blokatori kanala ili antagonisti jona kalcijuma) i inhibira transmembranski influks jona kalcijuma u srčani i vaskularni glatki mišić.

Mehanizam antihipertenzivnog dejstva amlodipina je posledica direktnog opuštajućeg dejstva na glatki vaskularni mišić. Nije sasvim utvrđen precizni mehanizam zahvaljujući kojem amlodipin ublažava anginu, ali amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje putem sledeća dva mehanizma:

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

Farmakodinamski efekti

Doziranjem jednom dnevno kod pacijenata sa hipertenzijom obezbeđuju se klinički značajno smanjenje krvnog pritiska i u ležećem i u stojećem položaju u periodu od 24 sata. Akutna hipotenzija nije karakteristika primene amlodipina zbog sporog početka delovanja.

Primenom amlodipina jednom dnevno kod pacijenata sa anginom povećava se ukupno vreme fizičke aktivnosti, vreme do pojave angine i vreme do depresije ST segmenta od 1mm, i smanjuje učestalost napada angine i uzimanje tableta gliceril-trinitrata.

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.

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

Efikasnost amlodipina u prevenciji kliničkih događaja kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću (CAD) je procenjena jednom nezavisnom, multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom studijom koja je uključivala 1997 pacijenata (eng. *Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis - CAMELOT*). Od uključenih 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 i sprovođenja revaskularizacija kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću.

Tabela 1 Incidenca značajnih kliničkih ishoda u CAMELOT studiji					
Učestalost kardiovaskularnih događaja, broj (%)				Amlodipin vs. placebo	
Ishodi	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Odnos rizika (eng. <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>Pojedinčne 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)	0,002
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 rada 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

Skraćenica: CI – interval pouzdanosti (eng. *confidence interval*)

Primena kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom:

Hemodinamske studije i kontrolisane kliničke studije bazirane na vežbanju kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom NYHA klase II do IV su pokazale da amlodipin nije dovođio do kliničkog pogoršanja merenog sposobnošću za vežbanje, ejectionom frakcijom leve komore i kliničkim simptomima.

PRAISE, placebo kontrolisana studija, dizajnirana tako da prati pacijente sa srčanom insuficijencijom NYHA klase III do IV koji uzimaju digoksin, diuretike i ACE inhibitore je pokazala da amlodipin nije doveo do porasta mortaliteta, ni kombinovanog mortaliteta i morbiditeta kod srčane insuficijencije.

U dugotrajnoj, placebo kontrolisanoj studiji praćenja, (PRAISE-2), kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom NYHA klase III do IV bez kliničkih simptoma ili objektivnih nalaza koji ukazuju na prisustvo ishemijske bolesti, koji primaju stabilne doze ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, amlodipin nije imao efekta na ukupni kardiovaskularni mortalitet. Kod iste populacije, amlodipin je doveden u vezu sa češćom prijavom pulmonalnog edema.

Studija o terapiji za sprečavanje srčanog udara (ALLHAT):

Randomizovana dvostruko slepa studija morbiditeta-mortaliteta pod nazivom Ispitivanje antihipertenzivne terapije i terapije za snižavanje lipida u prevenciji srčanog udara (eng. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial – ALLHAT*) sprovedena je da bi se izvršilo upoređivanje novijih terapija lekovima: 2,5-10 mg amlodipina na dan (blokator kalcijumskih kanala) ili 10-40 mg lizinopriila na dan (ACE inhibitor) kao terapija prvog reda, u odnosu na tiazidni diuretik hlortalidon d12,5-25 mg/ dnevno kod blage do umerene hipertenzije.

Ukupno je randomizovano 33357 pacijenata sa hipertenzijom starosti 55 i više godina koji su prosečno praćeni 4,9 godina. Pacijenti su imali još najmanje jedan dodatni faktor rizika za koronarnu bolest srca (KBS), uključujući i raniji infarkt miokarda ili šlog > 6 meseci pre uključivanja ili dijagnostikovana druga aterosklerotska kardiovaskularna oboljenja (ukupno 51,5%), dijabetes tip 2 (36,1%), HDL-holesterol < 35 mg/dl (11,6%), hipertrofiju leve komore dijagnostikovanu elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), trenutno aktivno konzumiranje cigareta (21,9%).

Primarni parametar praćenja efikasnosti je bio mešavina fatalne KBS ili nefatalnog infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom parametru praćenja ishoda između terapije na bazi amlodipina i terapije na bazi hlortalidona: RR 0,98 (95% CI(0,90-1,07) p=0,65). Incidenca srčane insuficijencije (deo kombinovanog kardiovaskularnog ishoda) kod sekundarnih parametara praćenja ishoda bila je znatno viša u grupi koja je dobijala amlodipin nego u grupi 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 smrtnosti 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).

Pedijatrijska populacija (uzrasta 6 godina i starija)

U studiji koja je uključivala 268 dece uzrasta 6-17 godina sa većinom sekundarnom hipertenzijom, u kojoj su upoređivane doze amlodipina od 2, 5 mg i 5 mg sa placebo, pokazala je da obe doze smanjuju sistolni krvni pritisak značajno više nego placebo. Razlike između dve doze nisu bile statistički značajne.

Evropska agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata studija sa perindopril/amlodipinom u svim podgrupama pedijatrijske populacije u skladu sa članom 11(1)(c) Uredbe (EZ) br. 1901/2006 sa izmenama i dopunama, na osnovu toga da specifičan lek ne predstavlja značajnu terapijsku korist u odnosu na već postojeću terapiju za pedijatrijske pacijente (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Brzina i stepen resorpcije perindopriila i amlodipina iz kombinacije perindopriila i amlodipina ne razlikuju se znatno od brzine i stepena resorpcije perindopriila i amlodipina iz tableta sa individualnim formulacijama.

Perindopril:

Resorpcija

Resorpcija perindopriila nakon oralne primene je brza, a maksimalna koncentracija se postiže u roku od 1 sata. Poluvreme eliminacije perindopriila u plazmi iznosi 1 sat.

Perindopril je pro-lek. Dvadeset sedam procenata primenjene doze perindopriila ulazi u krvotok kao aktivni metabolit perindoprilat. Perindopril, pored aktivnog perindoprilata, daje još pet metabolita i svi su neaktivni. Maksimalna koncentracija perindoprilata u plazmi dostiže se u roku od 3 do 4 sata.

Pošto se konverzija u perindoprilat smanjuje uzimanjem hrane, zbog bioraspoloživosti, perindopril treba primenjivati oralno u vidu jedne dnevne doze ujutru, pre jela.

Između doze perindopрила i njegove izloženosti u plazmi utvrđen je linearan odnos.

Distribucija

Volumen distribucije iznosi oko 0,2 L/kg za nevezani perindoprilat. Vezivanje perindoprilata za proteine plazme iznosi 20%, prvenstveno za angiotenzin konvertujući enzim, ali je zavisno od koncentracije.

Eliminacija

Perindoprilat se eliminiše urinom, a terminalno poluvreme eliminacije nevezane frakcije iznosi oko 17 sati, što dovodi do uspostavljanja stabilnog stanja u roku od 4 dana.

Posebne grupe populacije

Eliminacija perindoprilata je smanjena kod starijih, kao i kod pacijenata sa insuficijencijom srca ili bubrega (pogledati odeljak 4.2). Dakle, uobičajena kontrola će obuhvatati često praćenje koncentracije kreatinina i kalijuma.

Klirens perindoprilata putem dijalize iznosi 70 mL/min.

Kinetika perindopрила je izmenjena kod pacijenata sa cirozom: hepatički klirens matičnog molekula smanjen je za pola. Međutim, nije smanjena količina perindoprilata koji se stvara, pa zato nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 4.2 i 4.4).

Amlodipin:

Resorpcija, distribucija, vezivanje za proteine plazme

Amlodipin se dobro resorbuje nakon oralne primene terapijskih doza uz maksimalne koncentracije u krvi između 6 i 12 sati nakon uzimanja doze. Utvrđeno je da apsolutna bioraspoloživost iznosi između 64% i 80%. Volumen distribucije iznosi oko 21 L/kg. Studije *in vitro* su pokazale da se oko 97,5% cirkulišućeg amlodipina vezuje za proteine iz plazme.

Hrana ne utiče na bioraspoloživost amlodipina.

Biotransformacija/eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije iz plazme iznosi oko 35-50 sati i u skladu je sa doziranjem jednom dnevno.

Amlodipin se intenzivno metaboliše u jetri preko sistema enzima citohroma P450, uglavnom putem CYP 3A4 izoenzima u neaktivne metabolite i 10% neizmenjene aktivne supstance i 60% metabolita se izlučuje urinom.

Starije osobe

Vreme do pojave maksimalnih koncentracija amlodipina u plazmi slično je kod starijih i mlađih ispitanika. Klirens amlodipina ima tendenciju smanjivanja kod starijih pacijenata što dovodi do povećanja PIK i poluvremena eliminacije. Povećanje PIK i poluvremena eliminacije kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom su bili u skladu sa očekivanim za starosnu grupu kojoj su pacijenti pripadali.

Oštećenje funkcije jetre

Raspoloživi 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 PIK od oko 40-60 %.

Pedijatrijska populacija

Studija populacione farmakokinetike sprovedena je kod 74 deteta sa hipertenzijom, uzrasta od 1-17 godina (sa 34 pacijenta uzrasta 6-12 godina i 28 pacijenata uzrasta 13-17 godina) koji su dobijali amlodipin u dozi između 1,25 mg do 20 mg, jednom ili dva puta dnevno. Kod dece uzrasta 6-12 godina i adolescenata uzrasta od 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. Zabeležene su velike individualne razlike u izloženosti leku. Podaci o izloženosti dece mlađe od 6 godina su ograničeni.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Perindopril:

Ciljni organ u studijama hronične oralne toksičnosti (na pacovima i majmunima) jeste 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 klasa, imaju neželjena dejstva na kasni fetalni razvoj, što dovodi do fetalne smrti i urođenih mana kod glodara i kunića: uočene su renalne lezije i povećana perinatalna i postnatalna smrtnost.

U dugotrajnim studijama kod pacova i miševa nije zabeležena karcinogenost.

Amlodipin:

Studije reproduktivnosti na pacovima i miševima su pokazale odložen i produžen porodaj kao i smanjeno preživljavanje mladunaca pri dozama približno 50 puta većim od maksimalnih preporučenih doza za ljude preračunato na mg/kg.

Nije zabeležen uticaj na fertilitet pacova koji su primali amlodipin (64 dana pre parenja kod mužjaka i 14 dana pre parenja kod ženki) u dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta* veće od maksimalne dozvoljene doze za ljude koja iznosi 10 mg preračunato prema mg/m²). U drugoj studiji na pacovima gde su mužjaci 30 dana primali amlodipin-besilat u dozi uporedivoj sa dozom za ljude zasnovanom na mg/kg, primećeno je smanjenje koncentracije folikulostimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi, kao i smanjenje gustine i broja zrelih spermatozoida i Sertolijevih ćelija.

Kod pacova i miševa koji su u ishrani tokom 2 godine dobijali amlodipin u koncentracijama za koje je izračunato da obezbeđuju dnevne doze od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu pokazani kancerogeni efekti. Najveća doza (za miševе slična, a za pacove dvostruko veća* od maksimalne preporučene doze od 10 mg preračunato na mg/m²) je bila približna maksimalnoj dozi za miševе ali ne i za pacove.

Studije mutagenosti nisu pokazale efekte vezane za primenu leka ni na nivou gena, ni na nivou hromozoma.

*Zasnovano na pacijentu telesne mase od 50 kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Celuloza, mikrokristalna tip 200 XLM

Celuloza, mikrokristalna tip 112

Natrijum-skrobglikolat, tip A

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijum- stearat

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

30 meseci

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite zaštite od svetlosti i vlage.

Lek čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PA-Al-PVC/Al blister.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera sa po 10 tableta (ukupno 60 tableta).

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

Nema posebnih zahteva.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D BEOGRAD
Kneginje Zorke 2, Beograd

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

Peramcard, 4mg/5mg, tablete: 515-01-04883-17-001

Peramcard, 4mg/10mg, tablete: 515-01-04888-17-001

Peramcard, 8mg/5mg, tablete: 515-01-04889-17-001

Peramcard, 8mg/10mg, tablete: 515-01-04895-17-001

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

07.10.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktober 2019.