

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Perodilam 5 mg/5 mg tablete
 Perodilam 5 mg/10 mg tablete
 Perodilam 10 mg/5 mg tablete
 Perodilam 10 mg/10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Perodilam 5 mg/5 mg tablete: Ena tableta vsebuje 5 mg perindoprilijevega tosilata, kar ustreza 3,4 mg perindoprila spremenjenega *in situ* v natrijev perindoprilat in 6,935 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 5 mg amlodipina.

Perodilam 5 mg/10 mg tablete: Ena tableta vsebuje 5 mg perindoprilijevega tosilata, kar ustreza 3,4 mg perindoprila spremenjenega *in situ* v natrijev perindoprilat in 13,87 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 10 mg amlodipina.

Perodilam 10 mg/5 mg tablete: Ena tableta vsebuje 10 mg perindoprilijevega tosilata, kar ustreza 6,8 mg perindoprila spremenjenega *in situ* v natrijev perindoprilat in 6,935 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 5 mg amlodipina.

Perodilam 10 mg/10 mg tablete: Ena tableta vsebuje 10 mg perindoprilijevega tosilata, kar ustreza 6,8 mg perindoprila spremenjenega *in situ* v natrijev perindoprilat in 13,87 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 10 mg amlodipina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Perodilam 5 mg/5 mg tablete: Ena tableta vsebuje 41,672 mg laktoze monohidrata.

Perodilam 5 mg/10 mg tablete: Ena tableta vsebuje 41,672 mg laktoze monohidrata.

Perodilam 10 mg/5 mg tablete: Ena tableta vsebuje 83,344 mg laktoze monohidrata.

Perodilam 10 mg/10 mg tablete: Ena tableta vsebuje 83,344 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

(5 mg/5 mg) Bela, ovalna, bikonveksna tableta, z vtisnjeno oznako »5/5« na eni strani in brez vtisnjene oznake na drugi strani.

Dimenzije: približno 4,3 mm široka in 8,1 mm dolga.

(5 mg/10 mg) Bela, kvadratna, bikonveksna tableta, z vtisnjeno oznako »5/10« na eni strani in brez vtisnjene oznake na drugi strani.

Dimenzije: približno 6,2 mm široka in 6,2 mm dolga.

(10 mg/5 mg) Bela, okrogla, bikonveksna tableta, z vtisnjeno oznako »10/5« na eni strani in brez vtisnjene oznake na drugi strani.

Dimenzije: približno 6,9 mm premera.

(10 mg/10 mg) Bela, okrogla, bikonveksna tableta, z vtisnjeno oznako »10/10« na eni strani in brez vtisnjene oznake na drugi strani.

Dimenzije: približno 8 mm premera.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Perodilam je indicirano kot nadomestna terapija za zdravljenje esencialne hipertenzije in/ali stabilne koronarne arterijske bolezni pri bolnikih, ki že imajo ustrezno urejen krvni tlak tako, da sočasno jemljejo perindopril in amlodipin z isto kombinacijo jakosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Za začetno zdravljenje fiksna kombinacija odmerkov ni primerna.

Če je potrebna sprememba odmerjanja, lahko odmerek kombinacije perindoprila in amlodipina spremenimo ali razmislimo o bolniku prilagojeni titraciji posamezne učinkovine te kombinacije.

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara in starostniki (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Pri starejših bolnikih in bolnikih z ledvično okvaro je izločanje perindoprilata zmanjšano. Običajno zdravniško spremljanje naj zato zajema pogoste meritve vrednosti kreatinina in kalija.

Kombinacijo perindoprila in amlodipina lahko jemljejo bolniki s kreatininskim očistkom ≥ 60 ml/min, ni pa primerna za bolnike s kreatininskim očistkom < 60 ml/min. Pri teh bolnikih priporočamo posamezniku prilagojeno titracijo posameznih učinkovin.

Amlodipin, uporabljen v podobnih odmerkih pri starejših ali mlajših bolnikih, bolniki enako dobro prenašajo. Pri starejših bolnikih je priporočljiva uporaba običajnih režimov odmerjanja, vendar pa je pri povečevanju odmerkov potrebna previdnost. Spremembe v plazemskih koncentracijah amlodipina niso povezane s stopnjo ledvične okvare. Amlodipina ni mogoče odstraniti z dializo.

Sočasna uporaba perindoprila in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih z ledvično okvaro (hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Jetrna okvara (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro priporočljivega odmerjanja niso ugotavljali, zato je treba odmerek izbrati previdno in pričeti z odmerki s spodnje meje odmernega območja (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Da bi ugotovili optimalni začetni odmerek in vzdrževalni odmerek pri bolnikih z jetrno okvaro, je pri bolnikih potrebna individualna prilagojena titracija posamezne učinkovine kombinacije amlodipina in perindoprila. Farmakokinetike amlodipina pri hudi jetrni okvari niso preučili. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je treba uvesti najnižji odmerek amlodipina in ga povečevati počasi.

Pediatrična populacija

Kombinacije perindoprila in amlodipina pri otrocih in mladostnikih ne smemo uporabljati, saj učinkovitosti in prenašanja kombinacije perindoprila in amlodipina pri otrocih in mladostnikih niso ugotavljali (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

peroralna uporaba

Ena tableta na dan v enkratnem odmerku, najbolje zjutraj pred obrokom.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali kateri koli drugi zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE - *Angiotensin Converting Enzyme*) ali dihidropiridinske derivate ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.
- Angioedem v anamnezi v povezavi z zdravljenjem z zaviralci ACE.

- Dedni ali idiopatični angioedem.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda hipotenzija.
- Šok, vključno s kardiogenim šokom.
- Zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. hujša aortna stenoza).
- Hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.
- Sočasna uporaba perindopрила in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro (hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vsa spodaj navedena opozorila, povezana s posamezno učinkovino kombinacije, se nanašajo tudi na fiksno kombinacijo perindopрила in amlodipina.

Povezana s perindoprilom

Preobčutljivost/angioedem

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so v redkih primerih poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.8). Pojavi se lahko kadar koli med zdravljenjem. V teh primerih morate kombinacijo perindopрила in amlodipina takoj ukiniti ter bolnika ustrezno spremljati do popolnega izginotja simptomov. Pri bolnikih, pri katerih je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, so težave večinoma izzvenele brez zdravljenja, čeprav so jim pri lažšanju simptomov pomagali antihistaminiki.

Sočasna uporaba zaviralcev mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus): Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus), lahko obstaja povečano tveganje za angioedem (npr. otekanje dihalnih poti ali jezika, z oteženim dihanjem ali brez) (glejte poglavje 4.5).

Angioedem lahko ob sočasnem edemu grla povzroči smrten izid. Kadar zajame jezik, glotis ali grlo in grozi zapora dihalnih poti, je potrebno takojšnje urgentno zdravljenje, ki lahko obsega dajanje adrenalina in/ali ohranjanje odprtih dihalnih poti. Bolnik mora ostati pod strogim zdravniškim nadzorom do popolnega in trajnega izginotja simptomov.

Pri bolnikih z angioedemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE, je lahko tveganje za pojav angioedema ob jemanju zaviralca ACE povečano (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so v redkih primerih poročali o angioedemu črevesa. Bolniki so tožili o trebušnih bolečinah (s slabostjo ali bruhanjem ali brez njiju); nekateri predhodno niso imeli angioedema obraza, vrednosti esteraze C-1 pa so bile normalne. Angioedem so odkrivali s preiskavami, ki so vključevale računalniško tomografijo trebuha ali ultrazvočni pregled oziroma med kirurškim posegom. Simptomi so izginili po ukinitvi zaviralca ACE. Če bolniki, ki jemljejo zaviralce ACE, tožijo o trebušnih bolečinah, morate pri diferencialni diagnozi upoštevati angioedem črevesa (glejte poglavje 4.8).

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL)

Bolniki, ki so jemali zaviralce ACE med aferezo lipoproteinov majhne gostote z dekstran sulfatom, so v redkih primerih doživeli smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Tovrstnim reakcijam so se izognili z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE pred vsako aferezo.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo

Bolniki, ki so jemali zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem (npr. s strupom kože kralcev), so imeli anafilaktoidne reakcije. Pri njih so tovrstne reakcije preprečili z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE, vendar so se pri nehoteni ponovni izpostavljenosti spet pojavile.

Nevtropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih oteževalnih dejavnikov se nevtropenija pojavlja redko. Izjemno previdni morate biti pri predpisovanju perindoprila bolnikom s kolagensko žilno boleznijo, bolnikom, ki se zdravijo z imunosupresivi, bolnikom, ki jemljejo alopurinol ali prokainamid ali imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti ob že obstoječem okvarjenem delovanju ledvic. Pri nekaterih od teh bolnikov so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzvale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če tovrstnim bolnikom predpisujete perindopril, je priporočljivo redno spremljanje števila levkocitov; morate pa jim tudi naročiti, naj poročajo o vsakem znaku okužbe (npr. o vnetem grlu, povišani telesni temperaturi).

Nosečnost

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme uvesti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Hipotenzija

Zaviralci ACE lahko povzročijo padec krvnega tlaka. Simptomatična hipotenzija je redka pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov, verjetneje pa se pojavi pri tistih s hipovolemijo, na primer zaradi zdravljenja z diuretiki, omejitve soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja, ali pri bolnikih s hudo, od renina odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Pri bolnikih z visokim tveganjem simptomatične hipotenzije je treba med zdravljenjem s kombinacijo perindoprila in amlodipina pozorno spremljati krvni tlak, delovanje ledvic in vrednosti serumskega kalija.

Podobni pomisleki veljajo tudi za bolnike z ishemično boleznijo srca ali možgansko-žilno boleznijo, pri katerih bi lahko preveliko znižanje krvnega tlaka povzročilo miokardni infarkt ali cerebrovaskularni inzult.

Če se pojavi hipotenzija, bolnika položite v ležeč položaj in mu, če je potrebno, dajte intravensko infuzijo raztopine natrijevega klorida s koncentracijo 9 mg/ml (0,9 %). Prehoden hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljnje odmerjanje, ki običajno poteka brez težav, po tem ko se krvni tlak po povečanju volumna zviša.

Pri nekaterih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, lahko perindopril dodatno zniža sistemski krvni tlak. Ta učinek je pričakovan in običajno ni razlog za prekinitve zdravljenja. Če hipotenzija postane simptomatična, bo morda potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitve zdravljenja s perindoprilom.

Stenoza aorte in stenoza mitralne zaklopke/ hipertrofična kardiomiopatija

Kot velja tudi za druge zaviralce ACE, je potrebna previdnost pri dajanju perindoprila bolnikom s stenozo mitralne zaklopke in oviranim iztokom iz levega prekata, na primer s stenozo aorte ali hipertrofično kardiomiopatijo.

Ledvična okvara

V primeru ledvične okvare (očistek kreatinina < 60 ml/min) priporočamo posamezniku prilagojeno titracijo odmerkov posameznih učinkovin (glejte poglavje 4.2).

Rutinsko spremljanje vrednosti kalija in kreatinina je pri bolnikih z ledvično okvaro del običajne medicinske prakse (glejte poglavje 4.8).

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije v solitarno ledvico, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so opazili povišanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki je običajno izginilo po prekinitvi zdravljenja. Ta učinek je zlasti verjeten pri bolnikih z ledvično insuficienco. Če imajo bolniki tudi ledvično-žilno hipertenzijo, obstaja povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez obstoječe ledvično-žilne bolezni so se pojavile povišane vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki so bile običajno majhne in prehodne, zlasti kadar so perindopril jemali sočasno z diuretikom. Ta pojav je bolj verjeten pri bolnikih z obstoječo ledvično okvaro. Morda bo treba zmanjšati odmerek in/ali prekiniti zdravljenje z diuretikom in/ali perindoprilom.

Jetrna odpoved

Redko so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se začne s holestatično zlatenico in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo ter (včasih) smrt. Mehanizma tega sindroma ne poznamo. Če se pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE, pojavi zlatenica ali izrazito povišanje vrednosti jetrnih encimov, jim morate zaviralec ACE ukiniti in jih ustrezno zdravniško spremljati (glejte poglavje 4.8).

Rasa

Zaviralci ACE pogosteje povzročajo angioedem pri črnih bolnikih kot pri bolnikih drugih ras. Kot velja za preostale zaviralce ACE, lahko perindopril manj učinkovito znižuje krvni tlak pri črnih bolnikih kot pri bolnikih drugih ras, kar je lahko posledica večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri črnih bolnikih s hipertenzijo.

Kašelj

Pri uporabi zaviralcev ACE so poročali o kašlju. Zanj je značilno, da je neproduktiven, trdovraten in izgine po prekinitvi zdravljenja. Pri diferencialni diagnozi kašlja upoštevajte tudi kašelj zaradi zaviralcev ACE.

Kirurški posegi/anestezija

Pri bolnikih, ki prestajajo večji kirurški poseg ali so prejeli anestezijo s hipotenzivnimi učinkovinami, lahko kombinacija perindoprila in amlodipina zavira tvorjenje angiotenzina II, kar je posledica kompenzacijskega sproščanja renina. Zdravljenje je treba prekiniti en dan pred operacijo. Če se pojavi hipotenzija in menite, da jo povzroča opisani mehanizem, jo lahko odpravite s povečevanjem volumna.

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki so bili zdravljeni z zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, so opažali povišanje vrednosti kalija v serumu. Dejavniki tveganja za razvoj hiperkaliemije vključujejo ledvično insuficienco, poslabšanje delovanja ledvic, starost (> 70 let), sladkorno bolezen, hipoaldosteronizem, vmesne dogodke, zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, presnovno acidozo, sočasno jemanje diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolaktone, eplerenone, triamterena ali amilorida), kalijevih dodatkov ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij in jemanje drugih zdravil, povezanih s povišanjem vrednosti kalija v serumu (npr. heparin, kotrimoksazol, imenovan tudi trimetoprim/sulfametoksazol). Jemanje kalijevih dodatkov, diuretikov, ki varčujejo s kalijem ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic privede do znatnega povišanja vrednosti kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije, včasih s smrtnim izidom. Če menite, da je tovrstno sočasno jemanje perindoprila in katere koli izmed zgoraj navedenih učinkovin ustrezno, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali inzulinom, morate v prvem mesecu zdravljenja z zaviralcem ACE pazljivo spremljati ravni glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5).

Presaditev ledvice

Pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvic ni izkušenj z uporabo perindoprila.

Bolniki, ki se zdravijo s hemodializo

Pri bolnikih, ki so prestajali dializo z visoko pretočnimi membranami in sočasno jemali zaviralec ACE, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri teh bolnikih razmislite o uporabi druge vrste dializnih membran ali drugega razreda antihipertenzivov.

Stabilna koronarna arterijska bolezen

Če bolnik v prvem mesecu zdravljenja s perindoprilom doživi epizodo nestabilne angine pektoris (hujšo ali ne), morate pred nadaljevanjem zdravljenja pazljivo oceniti razmerje med koristnostjo in tveganjem.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Povezana z amlodipinom

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili ugotovljeni.

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno.

V dolgoročni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po klasifikaciji NYHA), so poročali o večji pogostnosti pojavljanja pljučnega edema v skupini, ki je prejela amlodipin, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (glejte poglavje 5.1).

Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za nadaljnje srčno-žilne zaplete in umrljivost.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, AUC vrednosti pa višje. Priporočil za odmerjanje niso ugotavljali. Zato je zdravljenje z amlodipinom treba začeti z nižjimi vrednostmi razpona odmerjanja ter biti pri tem previden, tako pri začetnem zdravljenju kot pri povečevanju odmerka. Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter bosta morda potrebna počasna titracija odmerka in skrbno spremljanje bolnika.

Starostniki

Pri starejših bolnikih je pri povečevanju odmerka potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Ledvična odpoved

Pri teh bolnikih se lahko uporablja normalne odmerke amlodipina. Spremembe plazemskih koncentracij amlodipina niso povezane s stopnjo ledvične okvare. Amlodipina ni mogoče odstraniti z dializo.

Povezana s kombinacijo perindoprila in amlodipina

Vsa zgoraj navedena opozorila za posamezno učinkovino se nanašajo tudi na fiksno kombinacijo perindoprila in amlodipina.

Previdnostni ukrepi

Pomožne snovi

Zaradi prisotnosti laktoze bolniki z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, malabsorpcija glukoze/galaktoze ali laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze, tega zdravila ne smejo jemati.

Interakcije

Sočasna uporaba kombinacije perindopрила in amlodipina z litijem, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijevimi dodatki ali dantrolenom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba perindopрила in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo in okvarjenim delovanjem ledvic (hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 5.1).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Povezano s perindoprilom

Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijevi dodatki ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Čeprav vrednost kalija v serumu običajno ostaja znotraj normalnih meja, se lahko pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo s perindoprilom, pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), kalijevi dodatki ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko znatno povečajo vrednost kalija v serumu. Kombinacije perindopрила z naštetimi zdravili torej niso priporočljive (glejte poglavje 4.4). Če je sočasno jemanje indicirano zaradi dokazane hipokaliemije, jih morate uporabljati previdno in pogosto meriti vrednosti kalija v serumu.

Litij

Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracij litija v serumu in toksičnosti (hudi nevtoksičnosti). Kombinacije perindopрила z litijem ne priporočamo, če pa se izkaže za nujno, je priporočljivo skrbno spremljati vrednosti litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Estramustin

Prisotno je povečano tveganje za pojav neželenih učinkov, kot je angionevrotski edem (angioedem).

Racekadotril:

Znano je, da lahko zaviralci ACE (npr. perindopril) povzročijo angioedem. To tveganje je lahko povečano ob sočasnem jemanju racekadotrila (zdravila za zdravljenje akutne diareje).

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

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce mTOR, lahko obstaja povečano tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol): Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), lahko obstaja povečano tveganje za hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno z acetilsalicilno kislino ≥ 3 g na dan

Če bolniki jemljejo zaviralce ACE sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. z acetilsalicilno kislino v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralci COX-2 in neselektivnimi

nesteroidnimi protivnetnimi zdravili), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasno jemanje zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko poveča tveganje za poslabšanje ledvičnega delovanja, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi ter povišanjem vrednosti kalija v serumu, zlasti pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem v anamnezi. Pri sočasnem predpisovanju morate biti previdni, zlasti pri starejših bolnikih. Bolniki morajo popiti dovolj tekočine. Razmisliti je treba o spremljanju ledvičnega delovanja na začetku sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

Antidiabetična zdravila (inzulin, hipoglikemični sulfonamidi)

Uporaba zaviralcev ACE lahko poveča hipoglikemični učinek pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z inzulinom ali hipoglikemičnimi sulfonamidi. Pojav hipoglikemičnih epizod je zelo redek (verjetno zaradi izboljšanja tolerance za glukozo in posledično zmanjšane potrebe po inzulinu).

Sočasna uporaba, ki jo je treba pretehtati

Diuretiki

Bolnikom, ki jemljejo diuretike, zlasti če imajo hipovolemijo in/ali pomanjkanje soli, se lahko po uvedbi zaviralca ACE krvni tlak preveč zniža. Možnost hipotenzivnih učinkov lahko zmanjšate z ukinitvijo diuretika ali s povečanjem volumna telesnih tekočin ali vnosa soli še pred uvedbo zdravljenja z majhnimi in postopoma naraščajočimi odmerki perindoprila.

Simpatomimetiki

Simpatomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.

Zlato

Pri bolnikih, zdravljenih z injekcijami zlata (natrijev avrotiomalat), ki so se sočasno zdravili z zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo zardevanje, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

Povezano z amlodipinom

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Dantrolen (infuzija): pri živalih so opazili ventrikularno fibrilacijo in kardiovaskularni kolaps s smrtnim izidom v povezavi s hiperkaliemijo po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije, se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo in pri obvladovanju maligne hipertermije.

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno previdnost

Induktorji CYP3A4: Ob sočasnem dajanju znanih induktorjev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med in po sočasnem zdravljenju, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Zaviralci CYP3A4: Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših bolnikih. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

Klaritromicin je zaviralec CYP3A4. Pri bolnikih, ki prejemajo klaritromicin v kombinaciji z amlodipinom, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo. Natančno opazovanje bolnikov je priporočljivo, kadar se amlodipin daje sočasno z klaritromicinom.

Sočasna uporaba, ki jo je treba pretehtati

Učinki amlodipina na znižanje krvnega tlaka prispevajo k učinkom drugih antihipertenzivov na znižanje krvnega tlaka.

Druge kombinacije

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina, varfarina ali ciklosporina.

Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkinega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Simvastatin

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov 10 mg amlodipina z 80 mg simvastatina je povzročila povečanje izpostavljenosti simvastatinu za 77 % v primerjavi z uporabo simvastatina samega. Pri bolnikih, ki uporabljajo amlodipin, je treba odmerek simvastatina omejiti na 20 mg na dan.

Takrolimus:

Obstaja tveganje povečanih vrednosti takrolimusa v krvi, kadar se zdravilo daje sočasno z amlodipinom. V izogib toksičnosti takrolimusa je pri dajanju amlodipina bolnikom, zdravljenih s takrolimusom, potrebno spremljanje vrednosti takrolimusa v krvi in prilagoditev odmerka takrolimusa, kadar je to potrebno.

Povezano s kombinacijo perindoprila in amlodipinaSočasna uporaba, ki zahteva posebno previdnost

Baklofen: antihipertenzivni učinek se okrepi. Spremljati je treba krvni tlak in delovanje ledvic ter prilagoditi odmerek antihipertenziva, če je potrebno.

Sočasna uporaba, ki jo je treba pretehtati

- Antihipertenzivi (kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta) in vazodilatatorji: Sočasna uporaba s tovrstnimi zdravili lahko poveča hipotenzivni učinek perindoprila in amlodipina. Sočasno jemanje z nitroglicerinom in drugimi nitrati ali drugimi vazodilatatorji lahko še dodatno zniža krvni tlak, zato se o sočasni uporabi odločajte previdno.
- Kortikosteroidi, tetrakosaktid: antihipertenzivni učinek se zmanjša (zadrževanje soli in vode zaradi kortikosteroidov).
- Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulozin, terazosin): povečata se antihipertenzivni učinek in tveganje ortostatske hipotenzije.
- Amifostin: lahko poveča antihipertenzivni učinek amlodipina.
- Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki: povečata se antihipertenzivni učinek in tveganje za pojav ortostatske hipotenzije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Glede na učinke, ki jih imata posamezni učinkovini kombinacije v tem zdravilu na nosečnost in dojenje, uporaba kombinacije perindoprila in amlodipina v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva. Kombinacija perindoprila in amlodipina je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti.

Kombinacije perindoprila in amlodipina ni priporočljivo jemati med dojenjem. Zato je potrebno z upoštevanjem pomembnosti zdravljenja za mater sprejeti odločitev, ali prenehati z dojenjem ali prekiniti zdravljenje s kombinacijo perindoprila in amlodipina.

NosečnostPovezano s perindoprilom

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki o teratogenem učinku pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, niso prepričljivi, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da lahko izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti pri človeku povzroči fetotoksične učinke (zmanjšano ledvično delovanje, oligohidramniji, zapoznelo zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzijo, hiperkaliemijo) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled ledvičnega delovanja in lobanje.

Otroke, katerih matere so jemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnega pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Povezano z amlodipinom

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo pri ljudeh niso dokazali.

Študije na živalih so pri velikih odmerkih pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporaba v nosečnosti se priporoča samo v primeru, kadar ni na voljo nobene varnejše alternative, in če bolezen pomeni večje tveganje tako za mater kot za plod.

Dojenje

Povezano s perindoprilom

Ker podatki glede uporabe perindoprila med dojenjem niso na voljo, uporaba perindoprila med dojenjem ni priporočljiva. Zaželeno so alternativna antihipertenzivna zdravljenja z bolj uveljavljenim varnostnim profilom, zlasti med dojenjem novorojenčka ali nedonošenčka.

Povezano z amlodipinom

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3-7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan. Odločiti se je treba med nadaljevanjem/prenehanjem dojenja in nadaljevanju/prenehanjem zdravljenja z amlodipinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja z amlodipinom za mater.

Plodnost

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenjih z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glazah spermijev. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu kombinacije perindoprila in amlodipina na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvajali. Amlodipin lahko blago ali zmerno vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pri bolnikih, ki trpijo za omotico, glavobolom, utrujenostjo, izčrpanostjo ali navzeo, je lahko sposobnost reagiranja poslabšana. Priporoča se previdnost, zlasti na začetku zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

a) Povzetek varnostnega profila:

Perindopril

Varnostni profil perindoprila je skladen z varnostnim profilom zaviralcev ACE.

Najpogostejši neželeni učinki, ki so bili opaženi in o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih so: omotica, glavobol, parestezija, vrtoglavica, motnje vida, zvonjenje v ušesih, hipotenzija, kašelj, dispneja, bolečine v trebuhu, zaprtje, driska, dizgevizija, dispepsija, navzea, bruhanje, srbenje, izpuščaj, mišični krči in astenija.

Amlodipin

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali med zdravljenjem so: somnolenca, omotica, glavobol, palpitacije, zardevanje, bolečine v trebuhu, navzea, otekanje gležnjev, edem in utrujenost.

b) Tabelarni seznam neželenih učinkov:

Med zdravljenjem s perindoprilom in amlodipinom, ki so ju dajali ločeno, so opazili naslednje neželene učinke in jih razvrstili po klasifikaciji MedDRA po organskih sistemih in naslednji pogostnosti:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

MedDRA Organski sistem	Neželeni učinki	pogostnost	
		amlodipin	perindopril
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	eozinofilija	-	občasni
	levkopenija/nevtropenija (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki
	agranulocitoza ali pancitopenija (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
	trombocitopenija (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki
	hemolitična anemija pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem G-6PDH (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
	znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita	-	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	alergijske reakcije	zelo redki	občasni
Presnovne in prehranske motnje	hiperglikemija	zelo redki	-
	hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	občasni*
	hiponatriemija	-	občasni
	hiperkaliemija, reverzibilna po prenehanju terapije (glejte poglavje 4.4)	-	občasni
Psihiatrične motnje	nespečnost	občasni	-
	spremembe razpoloženja (vključno s tesnobo)	občasni	občasni
	depresija	občasni	-
	motnje spanja	-	občasni
	zmedenost	redki	zelo redki
Bolezni živčevja	somnolenca (zlasti na začetku zdravljenja)	pogosti	občasni*
	omotica (zlasti na začetku zdravljenja)	pogosti	pogosti
	glavobol (zlasti na začetku zdravljenja)	pogosti	pogosti
	dizgevizija	občasni	pogosti
	tremor	občasni	-
	hipestezija parestezija	občasni občasni	- pogosti

MedDRA Organski sistem	Neželeni učinki	pogostnost	
		amlodipin	perindopril
	sinkopa	občasni	občasni*
	hipertonija	zelo redki	-
	periferna nevropatija	zelo redki	-
	ekstrapiramidna motnja	neznana	-
	vrtočlavičica	-	pogosti
Očesne bolezni	motnje vida (vključno z dvojnimi vidom)	občasni	pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	občasni	pogosti
Srčne bolezni	palpitacije	pogosti	občasni*
	angina pectoris	-	zelo redki
	miokardni infarkt, verjetno zaradi prevelike hipotenzije pri bolnikih z visokim tveganjem (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki
	aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	zelo redki	zelo redki
	tahikardija	-	občasni*
Žilne bolezni	zardevanje	pogosti	-
	hipotenzija (in z njo povezani učinki)	občasni	pogosti
	možganska kap, verjetno zaradi prevelike hipotenzije pri bolnikih z visokim tveganjem (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
	vaskulitis	zelo redki	občasni*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	občasni	pogosti
	rinitis	občasni	zelo redki
	kašelj	zelo redki	pogosti
	bronhospazem	-	občasni
	eozinofilna pljučnica	-	zelo redki
Bolezni prebavil	hiperplazija dlesni	zelo redki	-
	bolečine v trebuhu, navzea	pogosti	pogosti
	bruhanje	občasni	pogosti
	dispepsija	občasni	pogosti
	spremembe pri odvajanju blata	občasni	-
	suha usta	občasni	občasni
	driska, zaprtje	občasni	pogosti
	pankreatitis	zelo redki	zelo redki
	gastritis	zelo redki	-
disgevizija	-	občasni*	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis, zlatenica	zelo redki	-
	hepatitis, citolitični ali holestatski (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
	povišana vrednost jetrnih encimov (večinoma skladno s holestazo)	zelo redki	-
Bolezni kože in podkožja	Quinckejev edem	zelo redki	-
	angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	občasni
	multiformni eritem	zelo redki	zelo redki
	alopecija	občasni	-
	purpura	občasni	-
	spremembe barve kože	občasni	-
povečano potenje	občasni	občasni	

MedDRA Organski sistem	Neželeni učinki	pogostnost	
		amlodipin	perindopril
MedDRA Organski sistem	pruritus	občasni	pogosti
	izpuščaj, eksantem	občasni	pogosti
	koprivnica	zelo redki	občasni
	Stevens-Johnsonov sindrom	zelo redki	-
	toksična epidermalna nekroliza	neznana	-
	eksfoliativni dermatitis	zelo redki	-
	fotosenzitivnost	zelo redki	občasni*
	pemfigoid	-	občasni*
	poslabšanje psoriaze	-	redki
Bolezni mišično- skeletalnega sistema in vezivnega tkiva	otekanje gležnjev	pogosti	-
	artralgiya, mialgiya	občasni	občasni*
	mišični krči	občasni	pogosti
	bolečine v hrbtu	občasni	-
Bolezni sečil	motnje uriniranja, nokturija, povečana pogostnost uriniranja	občasni	-
	ledvična okvara	-	občasni
	akutna ledvična odpoved	-	zelo redki
Motnje reprodukcije in dojk	impotenca	občasni	občasni
	ginekomastija	občasni	-
	erektilna disfunkcija	-	občasni*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	edem	pogosti	občasni*
	utrujenost	pogosti	-
	bolečine v prsih	občasni	občasni*
	astenija	občasni	pogosti
	bolečine	občasni	-
	splošno slabo počutje	občasni	občasni*
	povišana telesna temperatura	-	občasni*
Preiskave	povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase	občasni	-
	povišana vrednost serumskega bilirubina in jetrnih encimov	-	redki
	povišana vrednost sečnine v krvi in kreatinina v serumu (glejte poglavje 4.4)	-	občasni*
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	padec	-	občasni*

* pogostnost je izračunana s kliničnih preskušanj neželenih učinkov, ki so jih zaznali s spontanih poročil

Dodatne informacije, povezane z amlodipinom

Pri jemanju zaviralcev kalcijevih kanalčkov so poročali o izjemnih primerih ekstrapiramidalnega sindroma.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o prevelikem odmerjanju kombinacije perindopрила in amlodipina pri ljudeh ni.

Za amlodipin so izkušnje namernega prevelikega odmerjanja pri ljudeh maloštevilne.

Simptomi: Razpoložljivi podatki kažejo, da lahko izredno preveliki odmerki povzročijo izrazito periferno vazodilatacijo in morebitno refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in verjetno podaljšani sistemske hipotenziji vse do in vključno s šokom s smrtnim izidom.

Zdravljenje: Klinično značilna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina zahteva aktivno kardiovaskularno podporo, vključno z rednim spremljanjem srčne funkcije in dihanja, namestitvijo okončin v dvignjeni položaj in s pozornim spremljanjem volumna tekočine v obtoku ter količine izločenega urina.

Pri ponovnem vzpostavljanju žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko pomaga vazokonstriktor, pod pogojem, da za njegovo uporabo ni kontraindikacij. Za nevtraliziranje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov lahko intravensko uporabimo kalcijev glukonat.

V nekaterih primerih utegne pomagati izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja v roku dveh ur po zaužitju 10 mg amlodipina zmanjšala stopnjo njegove absorpcije. Dializa verjetno ne bo koristila, saj je amlodipin v veliki meri vezan na plazemske beljakovine.

Za perindopril je na voljo malo podatkov o prevelikem odmerjanju pri ljudeh.

Simptomi, povezani s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE, lahko vključujejo hipotenzijo, cirkulatorni šok, motnje elektrolitskega ravnovesja, ledvično odpoved, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotico, tesnobo in kašelj.

Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja je intravenska infuzija normalne fiziološke raztopine. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v položaj za šok. Če je na voljo, pride v poštev tudi zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenskih kateholaminov. Perindopril lahko odstranimo iz sistemskega krvnega obtoka s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje s srčnim spodbujevalnikom je indicirano pri bradikardiji, ki se ne odziva na zdravljenje. Nenehno moramo spremljati življenjske znake, serumske elektrolite in koncentracijo kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci angiotenzinske konvertaze in zaviralci kalcijevih kanalčkov, oznaka ATC: C09BB04.

Perindopril

Mehanizem delovanja

Perindopril je zaviralec encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II (encim angiotenzinska konvertaza – ACE). Angiotenzin-konvertaza ali kinaza je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktor angiotenzin II, pa tudi razgradnjo vazodilatatorja bradikina v neaktiven heptapeptid. Zaviranje ACE povzroči zmanjšanje ravni angiotenzina II v plazmi, kar vodi do povečanja aktivnosti renina v plazmi (z zaviranjem negativnega povratnega učinka na sproščanje renina) in zmanjšanja izločanja aldosterona. Ker ACE inaktivira bradikinin, zaviranje ACE privede tudi do povečane aktivnosti kalikreinsko-kininskega sistema v krvnem obtoku in lokalno (in s tem tudi do aktivacije prostaglandinskega sistema). Možno je, da ta mehanizem prispeva k antihipertenzivnemu učinku zaviralcev ACE in da je delno odgovoren za nekatere njihove neželene učinke (npr. kašelj).

Perindopril deluje prek svojega aktivnega presnovka perindoprilata. Drugi presnovki ne zavirajo aktivnosti ACE *in vitro*.

Farmakodinamični učinki

Hipertenzija

Perindopril deluje pri bolnikih z vsemi stopnjami hipertenzije: blago, zmerno in hudo. Znižata se sistolični in diastolični krvni tlak, tako v ležečem kot v stoječem položaju.

Perindopril zmanjšuje periferni žilni upor, čemur sledi znižanje krvnega tlaka. Posledično se poveča periferni krvni pretok, kar pa ne vpliva na frekvenco srčnega utripa.

Ledvični krvni pretok se praviloma poveča, medtem ko hitrost glomerulne filtracije (GFR) navadno ostaja nespremenjena.

Antihipertenzivni učinek je največji 4 do 6 ur po enkratnem odmerku in traja najmanj 24 ur.

Najmanjši učinek znaša približno 87 do 100 % največjega učinka.

Znižanje krvnega tlaka nastopi hitro. Pri bolnikih, ki se odzivajo, je normalizacija dosežena v enem mesecu in se ohranja brez pojava tahifilaksije.

Po prenehanju zdravljenja ni povratnega učinka.

Perindopril zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Dokazali so, da perindopril pri ljudeh deluje vazodilatacijsko. Izboljšuje prožnost velikih arterij in zmanjšuje razmerje med medijo in svetlino v majhnih arterijah.

Bolniki s stabilno koronarno arterijsko boleznijo

Študija EUROPA je bilo multicentrično, mednarodno, randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano klinično preskušanje, ki je trajalo 4 leta.

Dvanajst tisoč dvesto osemnajst (12.218) bolnikov, starejših od 18 let, so naključno razvrstili v skupino, ki je prejela terc-butilaminijev perindoprilat v odmerku 8 mg (kar ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata) (n = 6.110) ter v skupino, ki je prejela placebo (n = 6.108).

Proučevani bolniki so imeli potrjeno koronarno arterijsko bolezen brez opaženih kliničnih znakov srčnega popuščanja. Skupno je imelo 90 % bolnikov miokardni infarkt in/ali koronarno revaskularizacijo v anamnezi. Večina bolnikov je prejela v študiji preiskovano zdravilo poleg konvencionalnega zdravljenja, ki je vključevalo zaviralce agregacije trombocitov, zdravila za zmanjševanje serumske koncentracije lipidov in antagonistov adreneričnih receptorjev beta.

Poglavitno merilo učinkovitosti je bil sestavljeni rezultat srčno-žilne umrljivosti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida in/ali srčnega zastoja z uspešnim oživljanjem. Zdravljenje s terc-butilaminijevim perindoprilatom v odmerku po 8 mg (kar ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata) enkrat na dan je signifikantno absolutno zmanjšalo pojav primarnega opazovanega dogodka za 1,9 % (relativno zmanjšanje tveganja za 20 %, 95 % interval zaupanja [9,4 do 28,6]; p < 0,001).

Pri bolnikih z miokardnim infarktom in/ali revaskularizacijo v anamnezi so opazili absolutno zmanjšanje za 2,2 %, kar ustreza zmanjšanju relativnega tveganja za primarni opazovani dogodek za 22,4 % (95 % interval zaupanja [12,0 do 31,6]; p < 0,001) v primerjavi s placebom.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo. Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne. Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Amlodipin

Mehanizem delovanja

Amlodipin je zaviralec dotoka kalcijevih ionov iz skupine dihidropiridinov (počasi delujoči zaviralec kanalčkov oziroma antagonist kalcijevih ionov) in zavira vtok kalcijevih ionov skozi membrano v srčno in žilno gladko mišičje.

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem relaksacijskem vplivu na gladko mišičje žil. Natančnega mehanizma, s katerim amlodipin olajša angino pektoris, še niso podrobno opredelili, vendar pa amlodipin zmanjša skupno ishemično breme z naslednjima učinkoma:

- Amlodipin širi periferne arteriole in s tem zmanjša skupni periferni upor (*»afterload«*), ki ga mora pri svojem delovanju premagovati srce. Srčni utrip ostaja stabilen, zato taka razbremenitev srca zmanjša miokardno porabo energije in potrebo po kisiku.
- Mehanizem delovanja amlodipina verjetno obsega tudi širitev glavnih koronarnih arterij in koronarnih arteriol, tako v normalnih kot v ishemičnih področjih. Ta širitev poveča oskrbo srčne mišice s kisikom pri bolnikih s spazmom koronarne arterije (Prinzmetalova oziroma variantna angina pektoris).

Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih s hipertenzijo odmerjanje enkrat na dan povzroči klinično pomembno znižanje krvnega tlaka v 24-urnem intervalu tako v ležečem kot v stoječem položaju. Pri uporabi amlodipina zaradi počasnega začetka njegovega delovanja akutna hipotenzija ni značilna.

Pri bolnikih z angino pektoris odmerjanje amlodipina enkrat na dan podaljša čas telesne dejavnosti, podaljša čas do napada angine pektoris in čas do nastanka depresije ST segmenta za 1 mm ter zmanjša tako pogostost napadov angine pektoris kot porabo tablet gliceriltrinitrata.

Uporabe amlodipina niso povezali z nobenim presnovnim neželenim učinkom ali s spremembami plazemskih lipidov, zato je primeren za uporabo pri bolnikih z astmo, sladkorno boleznijo in protinom.

Bolniki s koronarno srčno boleznijo (CAD – *Coronary Artery Disease*)

Učinkovitost amlodipina pri preprečevanju kliničnih dogodkov pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo (CAD) so ocenili v neodvisni, multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 1.997 bolnikih – Primerjava amlodipina z enalaprilom pri omejevanju pojava tromboze (*Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*, CAMELOT). Poleg običajnega zdravljenja s statini, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta,

diuretiki in acetilsalicilno kislino v časovnem obdobju 2 let, je 663 izmed teh bolnikov dodatno prejemalo amlodipin v odmerku 5-10 mg, 673 jih je dodatno prejemalo enalapril v odmerku 10-20 mg, 655 pa jih je dodatno prejemalo placebo. Ključni rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 1. Rezultati kažejo, da je zdravljenje z amlodipinom povezano z manjšim številom sprejemov v bolnišnico zaradi angine pektoris in z manjšim številom postopkov revaskularizacije pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo.

Preglednica 1: Pogostnost pojavljanja pomembnih kliničnih izidov v študiji CAMELOT					
<u>srčno-žilni dogodki; št. (%)</u>				<u>amlodipin v primerjavi s placebo</u>	
izidi	amlodipin	placebo	enalapril	razmerje tveganja (95 % IZ)	vrednost <i>P</i>
<u>Primarni opazovani dogodek</u> srčno-žilni neželeni učinki	<u>110</u> (16,6)	<u>151 (23,1)</u>	<u>136</u> (20,2)	<u>0,69 (0,54-0,88)</u>	<u>0,003</u>
<u>Posamezne komponente</u>					
koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
hospitalizacija zaradi angine pektoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
MI brez smrtnega izida	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
možganska kap ali prehodni ishemični napad (TIA)	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
smrt zaradi bolezni srca in ožilja	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
hospitalizacija zaradi kongestivnega srčnega popuščanja (CHF)	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
zastoj srca z uspešnim oživiljanjem	0	4 (0,6)	1 (0,1)	ni določeno	0,04
nov pojav bolezni perifernih žil	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Okrajšave: CHF (*Congestive Heart Failure*) - kongestivno srčno popuščanje; IZ - interval zaupanja; MI - miokardni infarkt; TIA (*Transient Ischemic Attack*) - prehodni ishemični napad

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem:

Hemodinamske študije in na telesni dejavnosti temelječa nadzorovana klinična preskušanja pri bolnikih s srčnim popuščanjem razreda II do IV po NYHA, so pokazali, da amlodipin ni privedel do kliničnega poslabšanja, merjenega s sposobnostjo prenašanja telesne dejavnosti, iztisnim deležem levega prekata in klinično simptomatologijo.

S placebo nadzorovana študija (PRAISE), katere namen je bil ovrednotenje bolnikov s srčnim popuščanjem razreda III in IV po NYHA, ki so prejemali digoksin, diuretike in zaviralce ACE, je pokazala, da amlodipin ni privedel do povečanja tveganja za smrtni izid ali do višje ravni združene obolevnosti in umrljivosti pri srčnem popuščanju.

V nadaljevalni, dolgoročni, s placebo nadzorovani študiji (PRAISE-2) o spremljanju zdravljenja z amlodipinom pri bolnikih s srčnim popuščanjem stopenj III. in IV. po NYHA, ki niso imeli kliničnih simptomov ali objektivnih izidov, kateri bi kazali na osnovno ishemično bolezen in so se zdravili s stabilnimi odmerki zaviralcev ACE, digitalisa in diuretikov, amlodipin ni vplival na skupno srčno-žilno umrljivost. Pri isti populaciji so uporabo amlodipina povezali s pogostejšimi poročili o pojavu pljučnega edema.

Preskušanje - zdravljenje za preprečevanje srčnega napada (ALLHAT):

Za primerjavo novejših terapij, amlodipina v odmerku 2,5-10 mg na dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopriila v odmerku 10-40 mg na dan (zaviralec angiotenzinske konvertaze), ki sta bila uporabljena kot zdravili prve izbire, z učinki tiazidnega diuretika klortalidona v odmerku 12,5-25 mg na dan pri blagi do zmerni hipertenziji, so opravili randomizirano, dvojno slepo študijo

ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), v kateri so ugotavljali obolevnost oziroma umrljivost.

Randomizirali so 33.357 bolnikov s hipertenzijo, starih 55 let ali več, in jih spremljali v povprečju 4,9 leta. Bolniki so imeli vsaj en dodaten dejavnik tveganja za pojav koronarne srčne bolezni: predhodni miokardni infarkt ali možganska kap > kot 6 mesecev pred vključitvijo ali potrjena druga aterosklerotična srčno-žilna bolezen (skupno 51,5 %), diabetes tipa 2 (36,1 %), holesterol HDL < 35 mg/dl (11,6 %), hipertrofija levega prekata, ugotovljena z elektrokardiogramom ali ehokardiografijo (20,9 %), kajenje v času preskušanja (21,9 %).

Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen iz koronarne srčne bolezni s smrtnim izidom ali miokardnega infarkta brez smrtnega izida. Pri primarnem opazovanem dogodku ni bilo pomembne razlike med zdravljenjem na osnovi amlodipina in zdravljenjem na osnovi klortalidona: relativno tveganje 0,98, (95 % IZ (0,90–1,07), $p = 0,65$). Med sekundarnimi opazovanimi dogodki je bila pogostnost pojavljanja srčnega popuščanja (element sestavljenega kombiniranega srčno-žilnega opazovanega dogodka) pomembno večja v skupini, ki je prejela amlodipin, kot v skupini, ki je prejela klortalidon (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, relativno tveganje 1,38 (95 % IZ [1,25–1,52], $p < 0,001$)). Vendar pa med zdravljenjem na osnovi amlodipina in zdravljenjem na osnovi klortalidona ni bilo pomembne razlike v umrljivosti zaradi vseh vzrokov; relativno tveganje 0,96 (95 % IZ [0,89–1,02], $p = 0,20$).

Pediatrična populacija (stari 6 let in več)

V študiji, ki je vključevala 268 otrok v starosti 6-17 let, ki so imeli večinoma sekundarno hipertenzijo, je primerjava 2,5 mg odmerka in 5,0 mg odmerka amlodipina s placebom pokazala, da sta oba odmerka v pomembno večjem obsegu zmanjšala sistolični krvni tlak v primerjavi s placebom. Razlika med tema odmerkoma ni bila statistično pomembna.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Hitrost in obseg absorpcije perindopрила in amlodipina iz kombinacije perindopрила in amlodipina se signifikantno ne razlikujeta od hitrosti in obsega absorpcije perindopрила in amlodipina iz posameznih tabletnih formulacij.

Perindopril

Absorpcija

Po peroralnem jemanju se perindopril hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v 1 uri. Razpolovni čas perindopрила v plazmi znaša 1 uro.

Perindopril je predzdravilo. Sedemindvajset odstotkov zaužitega odmerka perindopрила vstopa v krvni obtok v obliki aktivnega presnovka, perindoprilata. Poleg aktivnega perindoprilata perindopril tvori še pet presnovkov, ki pa so vsi neaktivni. Perindoprilat doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3 do 4 urah.

Ker uživanje hrane zmanjšuje pretvorbo v perindoprilat in zato tudi biološko uporabnost, morajo bolniki perindopril jemati peroralno v enkratnem odmerku na dan, zjutraj pred obrokom.

Dokazali so linearno razmerje med odmerkom perindopрила in njegovo prisotnostjo v plazmi.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je pri nevezanem perindoprilatu približno 0,2 l/kg. Vezava perindoprilata na plazemske beljakovine, večinoma na ACE, je 20-odstotna, a je odvisna od koncentracije.

Izločanje

Perindoprilat se iz telesa izloča z urinom, končni razpolovni čas nevezane frakcije je približno 17 ur, stanje dinamičnega ravnovesja pa je doseženo v 4 dneh.

Posebne skupine bolnikov

Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših kot tudi pri bolnikih s srčnim popuščanjem ali ledvično odpovedjo (glejte poglavje 4.2). Običajno zdravniško spremljanje zato vključuje pogoste meritve vrednosti kreatinina in kalija.

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

Kinetika perindopriila je spremenjena pri bolnikih s cirozo: jetrni očistek osnovne molekule je zmanjšan za polovico. Ker se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Amlodipin

Absorpcija, porazdelitev in vezava na plazemske beljakovine

Po peroralnem jemanju terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira, največjo koncentracijo v krvi pa doseže 6 do 12 ur po jemanju odmerka. Absolutno biološko uporabnost amlodipina ocenjujejo na 64-80 %. Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije *in vitro* so pokazale, da je približno 97,5 % amlodipina v obtoku vezanega na plazemske beljakovine.

Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

Biotransformacija/izločanje

Končni plazemski razpolovni čas izločanja je okrog 35 do 50 ur, kar se ujema z odmerjanjem enkrat na dan. Amlodipin se v jetrih v velikem obsegu presnovi v neaktivne presnovke. Z urinom se izloči 60 % presnovkov in 10 % amlodipina v nepresnovljeni obliki.

Starostniki

Čas za doseganje največje plazemske koncentracije amlodipina je pri mlajših in starejših osebah podoben. Očistek amlodipina je pri starejših bolnikih pogosto zmanjšan, kar posledično pomeni povišanje vrednosti AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja. Povišanje vrednosti AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je bilo skladno s pričakovanji za preučevano starostno skupino bolnikov.

Jetrna okvara

Kliničnih podatkov o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter je zelo malo. Ugotovili so, da pri bolnikih z insuficienco jeter le-ta zmanjša očistek amlodipina, kar se odraža v daljšem razpolovnem času in zvišanju vrednosti AUC za približno 40-60 %.

Pediatrična populacija

Populacijska farmakokinetična študija je zajela 74 otrok s hipertenzijo, starih od 1 do 17 let (od teh je bilo 34 bolnikov starih od 6 do 12 let in 28 bolnikov starih od 13 do 17 let), ki so prejeli amlodipin v odmerkih med 1,25 mg in 20 mg bodisi enkrat ali dvakrat na dan. Pri otrocih, starih od 6 do 12 let, in pri mladostnikih, starih od 13 do 17 let, je značilni peroralni očistek (Cl/F) znašal 22,5 l/h oziroma 27,4 l/h pri fantih ter 16,4 l/h oziroma 21,3 l/h pri dekletih. Med posamezniki so opazili veliko variabilnost v izpostavljenosti. Podatkov pri otrocih, mlajših od 6 let, je malo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Perindopril

V študijah o kronični peroralni toksičnosti pri podganah in opicah so bile tarčni organ ledvice, kjer so opazili reverzibilne poškodbe.

V študijah *in vivo* ter *in vitro* niso opazili mutagenosti.

Študije toksičnih učinkov na sposobnost razmnoževanja pri podganah, miših, kuncih in opicah niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar so za razred zaviralcev ACE dokazali, da povzročajo neželene učinke na poznejši razvoj ploda, ki so privedli do njegovega odmrtja ali do prirojenih napak pri glodavcih in kuncih: opazili so poškodbe ledvic ter povečano predporodno in poporodno umrljivost.

V dolgoročnih študijah pri podganah in miših niso opazili nikakršne kancerogenosti.

Amlodipin

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah in miših so pokazale zapoznel datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od v mg/kg izraženih največjih priporočenih odmerkov za ljudi.

Pri podganah, ki so prejemale amlodipin (samci 64 dni, samice pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* v mg/m² izraženega največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi), niso opazili nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, primerljivih z odmerki za ljudi na podlagi izračuna mg/kg, so odkrili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter zmanjšanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Pri podganah in miših, ki so v hrani dve leti prejemale amlodipin v koncentracijah, preračunanih na dnevne odmerke 0,5 mg/kg/dan, 1,25 mg/kg/dan in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, kar pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso razkrile nobenih z zdravilom povezanih učinkov na ravni genov ali kromosomov.

* Na podlagi bolnika s telesno maso 50 kg.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenkarbonat
povidon K 30 (E1201)
laktoza monohidrat
koruzni škrob
mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
magnezijev stearat (E572)
kalcijev hidrogenfosfat, brezvodni

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bel neprozoren vsebnik za tablete iz polipropilena in bel neprozoren zamašek iz polietilena z vstavljenim sušilnim sredstvom (silikagel), opremljen z zmanjševalcem pretoka iz polietilena z varovalom.

5 mg/5 mg: Velikost pakiranj: 10, 30, 50, 60, 90, 100 in 120 (60x2) tablet.

5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg: Velikost pakiranj: 30, 50, 60, 90, 100 in 120 (60x2) tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/15/01979/001-025

9. DATUM PRIDOBITVE PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. 02. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 3. 2018