

1.3.1	Perindopril + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Perindopril + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Amlessini 2,85 mg/2,5 mg tablete

Amlessini 5,7 mg/5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Amlessini 2,85 mg/2,5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 2,85 mg terc-butilaminijevega perindoprilata (kar ustreza 2,38 mg perindopriila) in 2,5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

Amlessini 5,7 mg/5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 5,7 mg terc-butilaminijevega perindoprilata (kar ustreza 4,76 mg perindopriila) in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Amlessini 2,85 mg/2,5 mg tablete

Bele do skoraj bele, okrogle, rahlo izbočene tablete s prirezanimi robovi. Premer: 5,5 mm.

Amlessini 5,7 mg/5 mg tablete

Bele do skoraj bele, okrogle, rahlo izbočene tablete s prirezanimi robovi in z zarezo na eni strani. Premer: 7 mm. Zareza ni namenjena delitvi tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Amlessini je indicirano za zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Peroralna uporaba.

Zdravilo Amlessini 2,85 mg/2,5 mg je namenjeno kot prva linija zdravljenja pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo.

Priporočeni začetni odmerek zdravila Amlessini je 2,85 mg/2,5 mg enkrat na dan.

Pri bolnikih, ki nimajo ustrezno urejenega krvnega tlaka z zdravilom Amlessini 2,85 mg/2,5 mg, lahko po najmanj štirih tednih zdravljenja odmerek povečate na 5,7 mg/5 mg enkrat na dan.

Posebne populacije

Bolniki z ledvično okvaro (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2)

1.3.1	Perindopril + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) je zdravilo Amlessini kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina med 30 in 60 ml/min) je priporočeni začetni odmerek zdravila Amlessini 2,85 mg/2,5 mg vsak drugi dan. Bolniki, ki nimajo ustrezno urejenega krvnega tlaka, lahko jemljejo zdravilo Amlessini v odmerku 2,85 mg/2,5 mg enkrat na dan. Pri bolnikih, pri katerih ta odmerek ne zadošča za nadzor krvnega tlaka, lahko odmerek povečate. Običajno zdravniško spremljanje zajema meritve vrednosti kreatinina in kalija (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolniki z okvaro jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je pri predpisovanju zdravila Amlessini potrebna previdnost.

Starejši bolniki (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Učinkovitost in varnost zdravila Amlessini sta bili dokazani pri starejših bolnikih. Ob uvedbi zdravljenja je glede na delovanje ledvic potrebna previdnost.

Po uvedbi zdravljenja je pred povečanjem odmerka potrebno spremljanje delovanja ledvic, zlasti pri bolnikih, starih 75 let ali več. Običajno zdravniško spremljanje zajema meritve vrednosti kreatinina in kalija.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Amlessini pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

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

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- Huda ledvična okvara (glejte poglavji 4.2 in 4.4);
- Angioedem v anamnezi, povezan s predhodnim zdravljenjem z zaviralcem 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. aortna stenoza visoke stopnje);
- Hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu;
- Sočasna uporaba zdravila Amlessini in aliskirena pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro (hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1);
- Zunajtelesna zdravljenja, ki povzročijo stik krvi z negativno nabito površino (glejte poglavje 4.5);
- Pomembna obojestranska stenoza ledvične arterije ali stenoza ledvične arterije ene same delujoče ledvice (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila

Preobčutljivost in angioedem:

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika ter glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.8). Pojavi se lahko kadar koli med zdravljenjem. V teh primerih morate zdravilo Amlessini takoj ukiniti in bolnika ustrezno spremljati do popolnega izginotja simptomov. Pri bolnikih, pri katerih je bilo otekanje

1.3.1	Perindopril + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

omejeno na obraz in ustnice, so težave večinoma minile brez zdravljenja, čeprav so antihistaminiki pomagali pri zmanjševanju simptomov.

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. Bolnike z angioedemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE, lahko spremlja povečano tveganje za angioedem ob jemanju zdravila Amlessini (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so redko opažali angioedem črevesa. Bolniki so tožili o trebušnih bolečinah (z navzeo ali bruhanjem ali brez njiju). Nekateri predhodno niso imeli angioedema obraza in so imeli normalne vrednosti esteraze C1. 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).

Sočasna uporaba zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa):

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom), se lahko poveča tveganje za angioedem (npr. otekanje dihalnih poti ali jezika, z ali brez motenj dihanja) (glejte poglavje 4.5).

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo:

Bolniki, ki so jemali zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem (na primer s strupom kožekrilcev), 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 le redko. Izjemno previdni morate biti pri predpisovanju zdravila Amlessini bolnikom s kolagensko žilno boleznijo, imunosupresivnim zdravljenjem, ali če jemljejo alopurinol ali prokainamid ali imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti ob že obstoječem okvarjenem delovanju ledvic. Pri nekaterih od njih so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če tovrstnim bolnikom predpisujete zdravilo Amlessini, je priporočljivo redno spremljanje števila levkocitov; morate pa jim tudi naročiti, naj poročajo o vsakem znaku okužbe (npr. vneto grlo, povišana telesna temperatura).

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 ledvično odpovedjo). 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 zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II ne smejo uporabljati sočasno.

Primarni aldosteronizem:

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se običajno ne bodo odzvali na antihipertenzivna zdravila, ki delujejo preko zaviranja delovanja sistema renin-angiotenzin. Uporaba tega zdravila zato pri teh bolnikih ni priporočljiva.

1.3.1	Perindopril + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Nosečnost:

Zdravljenje z zdravilom Amlessini se ne sme začeti 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 zdravilom Amlessini nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zdravilom Amlessini takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Uporaba pri bolnikih z ledvično okvaro:

Zdravilo Amlessini je kontraindicirano pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina med 30 in 60 ml/min) je priporočeni začetni odmerek zdravila Amlessini 2,85 mg/2,5 mg vsak drugi dan (glejte poglavje 4.2). Običajno zdravniško spremljanje takšnih bolnikov mora zajemati meritve vrednosti kalija in kreatinina (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

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 ledvičnožilno hipertenzijo, obstaja povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez znakov predhodno obstoječe ledvične žilne bolezni so se pojavile povišane vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki so bile običajno blage in prehodne, zlasti kadar so perindopril jemali sočasno z diuretikom. Ta pojav je bolj verjeten pri bolnikih z že obstoječo ledvično okvaro.

Pri bolnikih z ledvično odpovedjo se amlodipin lahko uporablja v običajnih odmerkih. Spremembe plazemskih koncentracij amlodipina niso v povezavi s stopnjo ledvične okvare. Amlodipin se z dializo ne da odstraniti.

Presaditev ledvic:

Izkušenj o uporabi zdravila Amlessini pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvice ni na voljo, zato zdravljenje z zdravilom Amlessini ni priporočljivo.

Ledvičnožilna hipertenzija:

Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije v solitarno ledvico, ki se zdravijo z zaviralci ACE, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo in ledvično insuficienco (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje z diuretiki lahko navedena stanja poslabša. Do izgube ledvičnega delovanja (že ob majhnih spremembah vrednosti kreatinina v serumu) lahko pride tudi pri bolnikih z le enostranskim zoženjem ledvične arterije.

Uporaba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter:

V redkih primerih so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se je začel s holestatično zlatenico in napredoval v fulminantno jetrno nekrozo ter (včasih) smrt. Mehanizma tega sindroma ne poznamo. Če se pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Amlessini, pojavi zlatenica ali izrazito zvišane vrednosti jetrnih encimov, jim morate ukiniti zdravilo Amlessini in jih ustrezno zdravniško spremljati (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšán, vrednosti AUC pa so višje.

Uporaba pri starejših bolnikih:

Pri starejših je pri uvedbi in povečevanju odmerka potrebna previdnost glede na delovanje ledvic, ki ga je treba spremljati pred povečanjem odmerka. Kontrolni pregledi morajo vključevati spremljanje vrednosti kalija in kreatinina (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

1.3.1	Perindopril + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Previdnostni ukrepi

Hipertenzivna kriza:

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili dokazani.

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem:

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno.

Zdravilo Amlessini je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko amlodipin poveča tveganje za kasnejše srčno-žilne dogodke ter umrljivost.

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 za simptomatično hipotenzijo je treba med zdravljenjem z zdravilom Amlessini pozorno spremljati krvni tlak, delovanje ledvic in vrednosti serumskega kalija.

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

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

Zožitev aorte in mitralne zaklopke ter hipertrofična kardiomiopatija:

Pri dajanju zaviralcev ACE bolnikom z zožitvijo mitralne zaklopke in oviranim iztokom iz levega prekata, na primer z zožitvijo aorte ali hipertrofično kardiomiopatijo, morate biti previdni.

Rasa:

Zaviralci ACE pogosteje povzročajo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras.

Zaviralci ACE lahko manj učinkovito znižujejo krvni tlak pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras, verjetno zaradi večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri bolnikih črne rase s hipertenzijo.

Kašelj:

Ob jemanju kombinacije perindopril/amlodipin 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 in anestezija:

Pri bolnikih, ki prestajajo večji kirurški poseg ali so prejeli anestezijo s hipotenzivnimi učinkovinami, lahko perindopril zavira tvorjenje angiotenzina II, kar je posledica kompenzacijskega sproščanja renina. Zdravilo Amlessini morate ukiniti 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 jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so opazili povišanje vrednosti kalija v serumu. Dejavniki tveganja za nastanek hiperkaliemije vključujejo ledvično insuficienco, poslabšano delovanje ledvic, starost (> 70 let), sladkorno bolezen, vmesne dogodke (zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, metabolno acidozo), sočasno jemanje diuretikov, ki varčujejo s kalijem (na primer spironolaktone, eplerenone, triamterena ali amilorida, v monoterapiji ali

1.3.1	Perindopril + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

kombinaciji), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali pa sočasno jemanje drugih zdravil, povezanih s povišanjem vrednosti kalija v serumu (na primer heparina, drugih zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II, acetilsalicilne kisline v odmerku ≥ 3 g na dan, zaviralcev COX-2 in neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil, imunosupresivnih zdravil, kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprima). Jemanje dodatkov kalija, 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 zdravila Amlessini in katere koli izmed zgoraj navedenih učinkovin ustrezno, morate biti pri predpisovanju previdni in pogosto meriti vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s sladkorno boleznijo:

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki jemljejo peroralne antidiabetike ali insulin, morate v prvem mesecu zdravljenja z zdravilom Amlessini pazljivo spremljati urejenost glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5).

Zdravila, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij:

Kombinacija zdravila Amlessini in zdravil, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Natrij:

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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 ledvično odpovedjo) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Zdravila, ki povzročajo hiperkaliemijo:

Nekatera zdravila ali terapevtski razredi zdravil lahko povečajo pojavnost hiperkaliemije: aliskiren, kalijeve soli, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila, heparini, imunosupresivna zdravila, kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim in njegova fiksna kombinacija s sulfametoksazolom (kotrimoksazol). Kombinacija zdravila Amlessini s temi zdravili poveča tveganje za hiperkaliemijo.

Sočasna uporaba, ki je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3):

Aliskiren:

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro obstaja tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ali povečano srčno-žilno obolenost in umrljivost.

Zunajtelesna zdravljenja:

Zunajtelesna zdravljenja, ki povzročijo stik krvi z negativno nabitimi površinami, npr. dializa ali hemofiltracija z določenimi visokopretočnimi membranami (npr. poliakrilonitrilnimi membranami) in afereza lipoproteinov majhne gostote z dekstranovim sulfatom, zaradi večjega tveganja za hude anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.3). Če je takšno zdravljenje potrebno, je treba razmisliti o uporabi drugačne vrste dializne membrane ali druge skupine antihipertenzivov.

Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4):

Estramustin:

1.3.1	Perindopril + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Tveganje za povečanje neželenih učinkov, kot je angionevrotični edem (angioedem).

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

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci mTOR, se lahko poveča tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. triamteren, amilorid), kalij (kalijeve soli):

Hiperkaliemija (potencialno smrtna), še posebej v povezavi z ledvično okvaro (dodatni hiperkaliemični učinki). Sočasna uporaba zaviralcev ACE in učinkovin, ki povzročajo hiperkaliemijo ni dovoljena, razen pri hipokaliemiji.

Kombinacija zdravila Amlessini z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je sočasna uporaba vseeno indicirana, je potrebna previdnost in pogosto spremljanje vrednosti kalija v serumu. Za uporabo spironolaktona pri srčnem popuščanju glejte spodaj.

Litij:

Med sočasnim jemanjem litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu ter toksičnosti. Jemanje zdravila Amlessini ob litiju ni priporočljivo, če pa je ta kombinacija vendarle potrebna, morate pozorno spremljati vrednost litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Dantrolen (infuzija):

Po dajanju verapamila in dantrolena intravensko so pri živalih opazili fibrilacijo prekatov in srčno-žilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi tveganja za pojav hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasnemu dajanju zdravila Amlessini, ki vsebuje amlodipin (zaviralec kalcijevih kanalčkov), pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost:

Antidiabetiki (insulini, peroralni hipoglikemiki):

Epidemiološke študije nakazujejo, da sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (insulini, peroralni hipoglikemiki) lahko povzroči povečan učinek na znižanje ravni glukoze v krvi s tveganjem za hipoglikemijo. Ta pojav se pogosteje pojavi med prvimi tedni sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z ledvično okvaro.

Baklofen:

Povečan antihipertenzivni učinek. Spremljajte krvni tlak in prilagodite odmerke antihipertenzivov, če je potrebno.

Diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem:

Po uvedbi zdravljenja z zaviralci ACE se lahko pri bolnikih, ki jemljejo diuretike, še posebej pri tistih s hipovolemijo ali pomanjkanjem soli, pojavi preveliko znižanje krvnega tlaka. Možnost pojava hipotenzivnega učinka se lahko zmanjša z ukinitvijo diuretika, povečanjem vnosa tekočin ali soli pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Amlessini.

Pri arterijski hipertenziji, kjer je predhodno zdravljenje z diuretikom lahko povzročilo hipovolemijo in/ali pomanjkanje soli, je treba pred uvedbo zdravila Amlessini diuretik ukiniti. Diuretik, ki ne varčuje s kalijem, se pozneje lahko ponovno uvede. Potrebno je spremljati delovanje ledvic (vrednosti kreatinina) v prvih nekaj tednih zdravljenja z zdravilom Amlessini.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (eplerenon, spironolakton):

Z eplerenonom in spironolaktonom v odmerkih med 12,5 mg in 50 mg na dan in z majhnimi odmerki zaviralcev ACE:

1.3.1	Perindopril + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pri zdravljenju srčnega popuščanja razreda II–IV (NYHA) z iztisnim deležem < 40 % obstaja pri bolnikih, predhodno zdravljenih z zaviralci ACE in diuretiki zanke, tveganje za potencialno smrtno hiperkaliemijo, še posebej v primeru neupoštevanja priporočil glede predpisovanja te kombinacije.

Pred uvedbo kombinacije teh zdravil preverite, ali ima bolnik hiperkaliemijo in ledvično okvaro. Priporočeno je natančno spremljanje vrednosti kalija in kreatinina enkrat na teden v prvem mesecu zdravljenja in pozneje enkrat na mesec.

Nesteroidna protivnetna zdravila, vključno z acetilsalicilno kislino v odmerku ≥ 3 g na dan:

Če bolniki jemljejo zaviralce ACE sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. acetilsalicilno kislino v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralci COX-2 in neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasno jemanje zdravila Amlessini in neselektivnih nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko povzroči povečanje tveganja za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, in povišanje vrednosti kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic. Pri sočasnem predpisovanju morate biti previdni, zlasti pri starejših bolnikih. Bolnikom morate dajati dovolj tekočine in razmisliti o spremljanju delovanja ledvic na začetku sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

Induktorji CYP3A4:

Podatkov o vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicina, šentjanževke) lahko povzroči zmanjšanje plazemske koncentracije amlodipina. Pri sočasni uporabi zdravila Amlessini in induktorjev CYP3A4 je potrebna previdnost.

Zaviralci CYP3A4:

Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaz, azolni 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. Zato bo pri njih lahko potrebno klinično spremljanje in prilagoditev odmerka zdravila Amlessini.

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

Sočasna uporaba, ki zahteva pozornost:

Antihipertenzivi (npr. antagonisti adrenergičnih receptorjev beta) in vazodilatatorji:

Sočasno jemanje teh zdravil lahko poveča hipotenzivni učinek zdravila Amlessini. Sočasno jemanje z nitroglicerinom in preostalimi nitrati ali drugimi vazodilatatorji lahko povzroči dodatno znižanje krvnega tlaka, zato je pri jemanju potrebna previdnost.

Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin):

Povečano tveganje za angioedem, zaradi zmanjšane aktivnosti dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), povzročene z gliptini, pri bolnikih sočasno zdravljenimi z zaviralci ACE.

Triciklični antidepresivi, antipsihotiki, anestetiki:

Sočasna uporaba določenih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zdravilom Amlessini lahko povzroči nadaljnje zniževanje krvnega tlaka.

Simpatikomimetiki:

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zdravila Amlessini.

Kortikosteroidi, tetrakosaktid:

Zmanjšan antihipertenzivni učinek (zadrževanje vode in natrija v telesu zaradi kortikosteroidov).

1.3.1	Perindopril + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulozin, terazosin):
Povečata se antihipertenzivni učinek in tveganje za pojav ortostatske hipotenzije.

Amifostin:

Lahko poveča antihipertenzivni učinek amlodipina.

Zlato:

Pri bolnikih, zdravljenih z injekcijami zlata (natrijev aurotiomalat), ki so sočasno jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo rdečico obraza, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

Grenivka:

Jemanje zdravila Amlessini z grenivko ali grenivkinim sokom ni priporočljivo, ker se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost amlodipina in s tem poveča učinek na znižanje krvnega tlaka.

Takrolimus:

Kadar se takrolimus daje sočasno z amlodipinom, obstaja tveganje za povečanje vrednosti takrolimusa v krvi. V izogib toksičnim učinkom takrolimusa je pri bolnikih, ki sočasno prejemajo amlodipin, potrebno spremljanje vrednosti takrolimusa v krvi in, če je potrebno, prilagoditi odmerek takrolimusa.

Ciklosporin

Študije medsebojnega delovanja med ciklosporinom in amlodipinom na zdravih prostovoljcih ali drugih populacijah, razen pri bolnikih s presajeno ledvico, pri katerih so opazili spremenljivo povečanje najnižje koncentracije ciklosporina (za povprečno 0–40 %), niso bile izvedene. Pri bolnikih s presajeno ledvico, ki prejemajo amlodipin, je treba razmisliti o spremljanju nivoja ciklosporina in, če je potrebno, zmanjšati odmerek ciklosporina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Glede na učinke posameznih učinkovin kombinacije v tem zdravilu na nosečnost in dojenje: Zdravilo Amlessini ni priporočljivo v prvem trimesečju nosečnosti. Zdravilo Amlessini je kontraindicirano med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti.

Zdravilo Amlessini ni priporočljivo med dojenjem. Zato je potrebno z upoštevanjem pomembnosti zdravljenja za mater sprejeti odločitev, ali prenehati z dojenjem ali prekiniti jemanje zdravila Amlessini.

Nosečnost:

Povezano 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 niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, 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.

1.3.1	Perindopril + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

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

Dojenčke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Povezano z amlodipinom:

Varnost amlodipina v nosečnosti pri ljudeh ni bila dokazana.

V študijah na živalih so pri velikih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja (glejte poglavje 5.3). Uporaba med nosečnostjo je priporočljiva samo v primeru, ko na voljo ni drugega bolj varnega zdravljenja in ko bolezen sama po sebi predstavlja večje tveganje za mater in plod.

Dojenje:

Povezano s perindoprilom:

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

Povezano z amlodipinom:

Ni znano, ali se amlodipin izloča v materino mleko. Odločiti se je treba med nadaljevanjem/prenehanjem dojenja in nadaljevanjem/prenehanjem zdravljenja z amlodipinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja z amlodipinom za mater.

Plodnost:

Povezano s perindoprilom:

Ni bilo vpliva na sposobnost razmnoževanja ali plodnost.

Povezano z amlodipinom:

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu kombinacije perindopril/amlodipin na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Perindopril in amlodipin imata lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Odzivnost je lahko zmanjšana, če se pri bolniku pojavi omotica, glavobol, slabotnost, utrujenost ali slabost. Previdnost je priporočljiva predvsem na začetku zdravljenja z zdravilom Amlessini.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

1.3.1	Perindopril + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Varnostni profil kombinacije perindopril/amlodipin so ocenjevali v 6-mesečni nadzorovani študiji, v katero je bilo vključenih 1.711 bolnikov, od katerih jih je 887 prejelo kombinacijo perindopril/amlodipin, v 6-tedenski nadzorovani študiji, v katero je bilo vključenih 837 bolnikov, od katerih jih je 279 prejelo kombinacijo perindopril/amlodipin, in v 8-tedenski s placebom nadzorovani študiji, v katero je bilo vključenih 1.581 bolnikov, od katerih jih je 249 prejelo kombinacijo perindopril/amlodipin.

V omenjenih kliničnih študijah niso opazili nobenega pomembnega novega neželenega učinka pri zdravljenju s kombinacijo v primerjavi z znanimi neželenimi učinki posameznih učinkovin.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, so: omotica, kašelj in edemi.

Neželeni učinki zdravila, ki so povezani z eno od posameznih učinkovin kombinacije perindopril/amlodipin, o katerih so predhodno poročali v kliničnih preskušanjih in/ali po pridobitvi dovoljenja za promet, so naštetih v spodnji preglednici, ker se lahko pojavijo tudi pri uporabi fiksne kombinacije.

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Med zdravljenjem s kombinacijo perindopril/amlodipin ali pa s perindoprilom ali 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost		
		perindopril/ amlodipin	amlodipin	perindopril
Infekcijske in parazitske bolezni	rinitis	–	občasni	zelo redki
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, značilna za bolnike s prirojenim pomanjkanjem encima G-6PDH (glejte poglavje 4.4)	–	–	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	–	zelo redki	občasni
Bolezni endokrinega sistema	sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)	–	–	neznana pogostnost
Presnovne in prehranske motnje	hiperkaliemija (glejte poglavje 4.4)	občasni	–	občasni*
	hiperglikemija	občasni	zelo redki	–
	hiponatriemija	–	–	občasni*
	hipoglikemija (glejte poglavje 4.4)	–	–	občasni*

1.3.1	Perindopril + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

	in 4.5)			
Psihiatrične motnje	spremembe razpoloženja (vključno z anksioznostjo)	–	občasni	občasni
	nespečnost	–	občasni	–
	depresija	–	občasni	–
	motnje spanja	–	–	občasni
	zmedenost	–	redki	zelo redki
Bolezni živčevja	omotica (zlasti na začetku zdravljenja)	pogosti	pogosti	pogosti
	glavobol (zlasti na začetku zdravljenja)	–	pogosti	pogosti
	somnolenca (zlasti na začetku zdravljenja)	–	pogosti	občasni*
	disgevizija	–	občasni	pogosti
	parestezije	–	občasni	pogosti
	sinkopa	–	občasni	občasni*
	hipestezija	–	občasni	–
	tremor	–	občasni	–
	hipertonija	–	zelo redki	–
	periferna nevropatija	–	zelo redki	–
	možganskožilni infarkt, ki je lahko posledica prevelike hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4)	–	–	zelo redki
	ekstrapiramidne motnje (ekstrapiramidni sindrom)	–	neznana pogostnost	–
Očesne bolezni	motnje vida (vključno z diplopijo)	–	občasni	pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	–	občasni	pogosti
	vertoglavica	–	–	pogosti
Srčne bolezni	palpitacije	–	pogosti	občasni*
	tahikardija	–	–	občasni*
	angina pectoris	–	–	zelo redki
	miokardni infarkt, ki je lahko posledica prevelike hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4)	–	zelo redki	zelo redki
	aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	–	zelo redki	zelo redki
Žilne bolezni	zardevanje	–	pogosti	–
	hipotenzija (in učinki povezani s hipotenzijo)	–	občasni	pogosti
	vaskulitis	–	zelo redki	občasni*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	pogosti	zelo redki	pogosti
	dispneja	–	občasni	pogosti
	bronhospazem	–	–	občasni
	eozinofilna pljučnica	–	–	zelo redki
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	–	pogosti	pogosti
	navzea	–	pogosti	pogosti
	bruhanje	–	občasni	pogosti
	dispepsija	–	občasni	pogosti

1.3.1	Perindopril + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

	driska	–	občasni	pogosti
	zaprtje	–	občasni	pogosti
	spremenjene prebavne navade	–	občasni	–
	suha usta	–	občasni	občasni
	gingivalna hiperplazija	–	zelo redki	–
	pankreatitis	–	zelo redki	zelo redki
	gastritis	–	zelo redki	–
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis, zlatenica	–	zelo redki	–
	citotoksični ali holestatični hepatitis (glejte poglavje 4.4)	–	–	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, eksantem	–	občasni	pogosti
	pruritus	–	občasni	pogosti
	hiperhidroza	–	občasni	občasni
	alopecija	–	občasni	–
	purpura	–	občasni	–
	sprememba barve kože	–	občasni	–
	pemfigoid	–	–	občasni*
	angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika ter glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.4)	–	zelo redki	občasni
	urtikarija	–	zelo redki	občasni
	fotosenzitivna reakcija	–	zelo redki	občasni*
	multiformni eritem	občasni	zelo redki	zelo redki
	Quinckejev edem	–	zelo redki	–
	Stevens-Johnsonov sindrom	–	zelo redki	–
	eksfoliativni dermatitis	–	zelo redki	–
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu	–	občasni	–
	otekanje sklepov (otekanje gležnjev)	–	pogosti	–
	mišični spazmi	–	občasni	pogosti
	artralgija, mialgija	–	občasni	občasni*
Bolezni sečil	motnje uriniranja, nokturija, polakiurija	–	občasni	–
	ledvična okvara	–	–	občasni
	akutna ledvična odpoved	–	–	zelo redki
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	–	občasni	občasni
	ginekomastija	–	občasni	–
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	edem	pogosti	pogosti	občasni*
	utrujenost	občasni	pogosti	–
	astenija	–	občasni	pogosti
	bolečina v prsnem košu	–	občasni	občasni*
	splošno slabo počutje	–	občasni	občasni*
	bolečina	–	občasni	–
Preiskave	povečana telesna masa, zmanjšana telesna masa	–	občasni	–
	povišane vrednosti sečnine v krvi	–	–	občasni*
	povišane vrednosti kreatinina v krvi	–	–	občasni*
	povišane vrednosti bilirubina v krvi	–	–	redki
	povišane vrednosti jetrnih	–	zelo redki	redki

1.3.1	Perindopril + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

	encimov			
	znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita	–	–	zelo redki
Poškodbe, zastrupitve, in zapleti pri posegih	padec	–	–	občasni*

* Pogostnost je za neželene učinke iz spontanih poročil izračunana na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj

Dodatne informacije o kombinaciji perindopril/amlodipin:

8-tedenska randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija je pokazala, da so pri bolnikih, ki so jemali kombinacijo perindopril 3,5 mg/amlodipin 2,5 mg, opazili nižjo pojavnost perifernega edema, ki je prepoznani neželeni učinek amlodipina, kot pri bolnikih, ki so jemali amlodipin v odmerku 5 mg v monoterapiji (1,6 % oz. 4,9 %).

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

S prevelikim odmerjanjem kombinacije perindopril/amlodipin ni izkušenj.

Izkušenj z namernim prevelikim odmerjanjem amlodipina pri ljudeh je malo.

Simptomi: Razpoložljivi podatki nakazujejo, da bi izrazito preveliko odmerjanje lahko povzročilo obsežno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in verjetno dalj časa trajajoči sistemski hipotenziji, ki lahko privede do šoka s smrtnim izidom.

Zdravljenje: Klinično pomembna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina zahteva aktivno podporo srčno-žilnega sistema, vključno s pogostim spremljanjem delovanja srca in dihal, namestitvijo okončin v dvignjen položaj ter spremljanjem volumna tekočine v obtoku in količine izločenega urina.

Pri ponovnem vzpostavljanju žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko pomaga vazokonstriktor, če za njegovo uporabo ni kontraindikacij. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi pri odpravljanju učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

V nekaterih primerih lahko koristi izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja v časovnem obdobju 2 ur po zaužitju 10 mg amlodipina zmanjšala stopnjo njegove absorpcije. Ker se amlodipin v veliki meri veže na beljakovine, dializa verjetno ni koristna.

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

1.3.1	Perindopril + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

elektrolitskega ravnovesja, ledvično odpoved, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotico, tesnobo in kašelj.

Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja je intravenska infuzija fiziološke raztopine. Če se pojavi hipotenzija, moramo bolnika namestiti v ležeč položaj z dvignjenimi nogami. Če je na voljo, lahko razmislimo o zdravljenju z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenskih kateholaminov. Perindopril lahko odstranimo iz sistemskega krvnega obtoka s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje s spodbujevalcem srčnega ritma je indicirano pri bradikardiji, ki se ne odziva na drugo zdravljenje. Nenehno moramo spremljati vitalne znake, serumske vrednosti elektrolitov 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.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Amlessini vsebuje dve antihipertenzivni učinkovini s komplementarnima mehanizmoma delovanja za uravnavanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: amlodipin spada v skupino zaviralcev kalcijevih kanalčkov, perindopril pa v skupino zaviralcev angiotenzinske konvertaze.

Kombinacija teh učinkovin ima aditiven antihipertenziven učinek.

Farmakodinamični učinki

Perindopril:

Perindopril je zaviralec encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II (encim angiotenzinska konvertaza – ACE). Angiotenzinska konvertaza ali kinaza je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktor angiotenzin II, pa tudi razgradnjo vazodilatatorja bradikinin v neaktiven heptapeptid. Zaviranje angiotenzinske konvertaze povzroči zmanjšanje ravni angiotenzina II v plazmi, s čimer poveča aktivnost renina v plazmi (z zaviranjem negativnega povratnega učinka sproščanja renina) in zmanjšuje izločanje aldosterona. Ker ACE inaktivira bradikinin, njeno zaviranje 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 perindopрила ne zavirajo aktivnosti ACE *in vitro*.

Amlodipin:

Amlodipin je zaviralec dotoka kalcijevih ionov iz skupine dihidropiridinov (počasi delujoči zaviralec kanalčkov oziroma antagonist kalcijevih ionov) in zavira dotok kalcijevih ionov preko membrane v srčno mišico in gladko mišičje žil.

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem relaksacijskem vplivu na gladko mišičje žil. Natančnega mehanizma, prek katerega amlodipin olajša angino pectoris, še niso podrobno opredelili, vendar pa je znano, da 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.

1.3.1	Perindopril + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- Mehanizem delovanja amlodipina verjetno vključuje tudi širitev glavnih koronarnih arterij in koronarnih arteriol, tako v normalnih kot v ishemičnih področjih. Ta širitev poveča dovod kisika v srčno mišico pri bolnikih s spazmom koronarne arterije (Prinzmetalova ali variantna angina pectoris).

Klinična učinkovitost in varnost

Kombinacija perindopril/amlodipin:

V 8-tedenski multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani faktorski študiji s paralelnima skupinama, ki je vključevala 1.581 bolnikov z blago do zmerno hipertenzijo, je kombinacija perindopril/amlodipin v odmerku 3,5 mg/2,5 mg (ekvivalentna zdravilu Amlessini 2,85 mg/2,5 mg) klinično in statistično značilno znižala povprečni sistolični/diastolični krvni tlak (SKT/DKT) za 22,0/13,6 mm Hg v primerjavi s placebom (14,2/9,3 mm Hg), perindoprilom v odmerku 3,5 mg (16,3/19,7 mm Hg) in amlodipinom v odmerku 2,5 mg (16,0/10,3 mm Hg) ($p < 0,001$ za vse primerjave).

V 6-mesečni multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, primerjalni študiji je 1.774 bolnikov z blago do zmerno hipertenzijo prejelo bodisi kombinacijo perindopril/amlodipin v odmerku 3,5 mg/2,5 mg (ekvivalentno zdravilu Amlessini 2,85 mg/2,5 mg), ki so ga povečevali do odmerka 7 mg/5 mg (ekvivalentno zdravilu Amlessini 5,7 mg/5 mg) in 14 mg/10 mg ter nato do odmerka 14 mg/10 mg v kombinaciji z indapamidom v odmerku 1,5 mg, bodisi valsartan in amlodipin (valsartan v odmerku 80 mg so povečevali do odmerka 160 mg in do kombinacije valsartan/amlodipin v odmerku 160 mg/5 mg, nato pa še do odmerka 160 mg/10 mg).

Po 3 mesecih spremljanja je strategija perindopril/amlodipin pokazala klinično in statistično pomembno povprečno znižanje SKT/DKT (25,9/16,5 mm Hg) v primerjavi s strategijo valsartan/amlodipin (23,6/15,5 mm Hg) ($p < 0,001$ za vse primerjave). Krvni tlak je bil uravnan pri 56,4 % bolnikov, ki so jemali kombinacijo perindopril/amlodipin, v primerjavi z 49,0 % bolnikov, ki so jemali kombinacijo valsartan/amlodipin ($p = 0,002$). Delež bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, pa je bil 87,4 % pri bolnikih, ki so jemali kombinacijo perindopril/amlodipin, v primerjavi z 81,6 % pri bolnikih, ki so jemali kombinacijo valsartan/amlodipin ($p < 0,001$). Večjo učinkovitost strategije perindopril/amlodipin pri zniževanju krvnega tlaka in deležu bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, v primerjavi s strategijo valsartan/amlodipin, so opazili od 1. meseca zdravljenja, učinkovitost pa se je ohranjala pri vsakem obisku do 6 mesecev. Te rezultate so potrdili s 24-urnim avtomatskim ambulantnim merjenjem krvnega tlaka, ki so ga opravili pri podskupini 1.029 bolnikov. Po 3 in 6 mesecih zdravljenja je bilo povprečno 24-urno znižanje SKT in DKT večje pri bolnikih, ki so jemali kombinacijo perindopril/amlodipin (15,5/9,4 mm Hg oz. 17/10,4 mm Hg) v primerjavi z bolniki, ki so jemali kombinacijo valsartan/amlodipin (12,7/8,0 mm Hg oz. 14,7/9,2 mm Hg) ($p \leq 0,001$).

V 8-mesečnem odprtem spremljanju, ki je vključevalo 1.554 bolnikov, je bil varnostni profil kombinacije perindopril/amlodipin skladen z varnostnima profiloma perindopрила in amlodipina.

V 9-mesečni multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, primerjalni študiji je 3.270 bolnikov z blago do hudo hipertenzijo prejelo bodisi kombinacijo perindopril/amlodipin v odmerku 3,5 mg/2,5 mg (ekvivalentno zdravilu Amlessini 2,85 mg/2,5 mg), ki so ga povečevali do odmerka 7 mg/5 mg (ekvivalentno zdravilu Amlessini 5,7 mg/5 mg), 14 mg/5 mg in nato 14 mg/10 mg, bodisi irbesartan in hidroklorotiazid (irbesartan v odmerku 150 mg, nato kombinacijo irbesartan/hidroklorotiazid v odmerkih 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg in 300 mg/25 mg).

Delež bolnikov z uravnanim krvnim tlakom se je statistično značilno povečeval z vsakim od odmerkov kombinacije perindopril/amlodipin v posameznem obdobju ocenjevanja ($p < 0,001$ do 3. meseca in $p \leq 0,003$ do 6. meseca).

1.3.1	Perindopril + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Po 6-mesečnem zdravljenju je bilo povprečno znižanje krvnega tlaka v skupini, ki je prejela kombinacijo perindopril/amlodipin (22,0/10,1 mm Hg), podobno kot v skupini, ki je prejela kombinacijo irbesartan/hidroklorotiazid (22,5/9,6 mm Hg), za SKT ($p = 0,116$) in DKT ($p = 0,050$).

Najpogostejši neželeni učinki v kliničnih preskušanjih so bili omotica, kašelj in edem (glejte poglavje 4.8).

Neželeni učinki, ki so jih bolniki navajali v kliničnih preskušanjih, so bili skladni z neželenimi učinki, ki so bili predvideni v varnostnem profilu učinkovin perindopрила in amlodipina.

Podatki kliničnih preskušanj dvojne blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

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 srčno-žilne ali možganskožilne 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 srčno-žilnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno poškodbo 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 zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II ne smejo 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, srčno-žilno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Srčno-žilna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi neželeni učinki in interesantni resni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Hitrost in obseg absorpcije perindopрила oz. amlodipina iz kombinacije perindopril/amlodipin se ne razlikujeta pomembno od hitrosti in obsega absorpcije perindopрила in amlodipina iz tablet s posameznima učinkovinama.

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. 27 % zaužitega odmerka perindopрила vstopa v krvni obtok v obliki aktivnega presnovka, perindoprilata. Poleg aktivnega perindoprilata perindopril tvori še pet presnovkov, ki so vsi neaktivni. Perindoprilat doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3–4 urah.

1.3.1	Perindopril + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

Dokazali so linearno razmerje med odmerkom perindopрила in izpostavljenostjo v plazmi.

Porazdelitev:

Volumen porazdelitve je pri nevezanem perindoprilatu približno 0,2 l/kg. Vezava perindoprilata na beljakovine v plazmi znaša 20 %, večinoma na angiotenzinsko konvertazo, a je odvisna od koncentracije.

Izločanje:

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

Amlodipin:

Absorpcija, porazdelitev, vezava na beljakovine v plazmi:

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira in doseže najvišje ravni v krvi 6–12 ur po uporabi. Ocenjujejo, da je absolutna biološka uporabnost amlodipina od 64 % do 80 %. Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. V študijah *in vitro* so ugotovili, da je približno 97,5 % v krvnem obtoku prisotnega amlodipina vezanega na beljakovine v plazmi.

Uživanje hrane na biološko uporabnost amlodipina ne vpliva.

Biotransformacija, izločanje:

Končni razpolovni čas izločanja iz plazme znaša približno 35–50 ur, kar je v skladu z odmerjanjem enkrat na dan. Amlodipin se v jetrih v velikem obsegu presnavlja v neaktivne presnovke, pri čemer se 10 % osnovne učinkovine in 60 % presnovkov izloči v urin.

Posebne populacije:

Pediatrična populacija (mlajši od 18 let):

Pri otrocih in mladostnikih farmakokinetični podatki niso na voljo.

Starejši bolniki:

Čas za doseg največjih koncentracij amlodipina v plazmi je pri mlajših in starejših osebah podoben. Očistek amlodipina je pri starejših bolnikih pogosto zmanjšan, kar se odraža v zvišanju AUC in podaljšanju razpolovnega časa izločanja.

Ob uvedbi zdravljenja in povečevanju odmerka pri starejših morate biti previdni in upoštevati delovanje ledvic. Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših bolnikih. Pred povečanjem odmerka je treba spremljati delovanje ledvic. Rutinsko spremljanje vrednosti kreatinina in kalija je del običajne medicinske prakse pri tovrstnih bolnikih (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Ledvična okvara:

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina med 30 in 60 ml/min) je začetni priporočeni odmerek zdravila Amlessini 2,85 mg/2,5 mg vsak drugi dan (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara ni imela pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti amlodipina. Amlodipin se z dializo ne da odstraniti. Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri bolnikih s srčnim popuščanjem ali ledvično odpovedjo. Rutinsko spremljanje vrednosti kreatinina in kalija je del običajne medicinske prakse pri tovrstnih bolnikih (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Jetrna okvara:

Pri bolnikih z boleznijo jeter je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Kliničnih podatkov o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter je zelo malo. Očistek amlodipina je pri bolnikih z insuficienco jeter zmanjšan, kar se odraža v daljšem razpolovnem času in zvišanju

1.3.1	Perindopril + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

AUC za približno 40–60 %.

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min. Kinetika perindopрила je spremenjena pri bolnikih s cirozo: pri njih se jetrni očistek osnovne učinkovine zmanjša za polovico. Ker pa se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kombinacija perindopril/amlodipin:

Predklinična študija o varnosti je pokazala, da so podgane dobro prenašale kombinacijo perindopрила in amlodipina. Ugotovitve iz 13-tedenske študije peroralne toksičnosti pri podganah so bile skladne z ugotovitvami o perindoprilu in amlodipinu, kadar so bolniki omenjeni učinkovini prejeli v monoterapiji. Pri tem niso ugotovili nobenega novega toksičnega vpliva ali povečane resnosti toksičnega vpliva, povezanega s katero koli od obeh učinkovin.

Perindopril:

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

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

Študije o toksičnem vplivu na sposobnost razmnoževanja in razvoja pri podganah, miših, kuncih in opicah niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar so za razred zaviralcev angiotenzinske konvertaze dokazali, da povzročajo neželene učinke na poznejši razvoj plodu, ki so privedli do njegovega odmrtja ali prirojenih napak pri glodavcih in kuncih: opazili so poškodbe ledvic in povečan predporodni ter poporodni pogin. V dolgoročnih študijah pri podganah in miših niso opazili nikakršne kancerogenosti. Plodnost ni bila prizadeta ne pri podganjih samcih ne pri samicah.

Amlodipin:

Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja:

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale poznejši datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjega priporočenega odmerka pri človeku, izraženega v mg/kg.

Okvara plodnosti:

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* največjega priporočenega odmerka 10 mg pri človeku, izraženega v mg/m²), ni bilo vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili primerljivi z odmerki pri človeku (izraženi v mg/kg), so ugotovili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter zmanjšanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost:

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne odmerke v višini 0,5 mg/kg/dan, 1,25 mg/kg/dan in 2,5 mg/kg/dan, niso našli 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 pri miših, vendar ne pri podganah, blizu največjega odmerka, ki so ga še prenašale.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*Na osnovi telesne mase bolnika 50 kg.

1.3.1	Perindopril + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenkarbonat
mikrokristalna celuloza
predgelirani koruzni škrob
natrijev karboksimetilškrob
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al-folija): 10, 30, 60, 90 in 100 tablet, v kartonski škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/18/02511/001-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. 12. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1.3.1	Perindopril + Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

20. 6. 2018