

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Neoamlessini 5 mg/5 mg tablete
Neoamlessini 5 mg/10 mg tablete
Neoamlessini 10 mg/5 mg tablete
Neoamlessini 10 mg/10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Neoamlessini 5 mg/5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 5 mg argininijevega perindoprilata (kar ustreza 3,395 mg perindopрила) in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

Neoamlessini 5 mg/10 mg tablete

Ena tableta vsebuje 5 mg argininijevega perindoprilata (kar ustreza 3,395 mg perindopрила) in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

Neoamlessini 10 mg/5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 10 mg argininijevega perindoprilata (kar ustreza 6,79 mg perindopрила) in 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

Neoamlessini 10 mg/10 mg tablete

Ena tableta vsebuje 10 mg argininijevega perindoprilata (kar ustreza 6,79 mg perindopрила) in 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Neoamlessini 5 mg/5 mg tablete

Svetlo rjavkasto rumene, okrogle, bikonveksne tablete z morebitnimi posameznimi temnejšimi pikami, z oznako S1 na eni strani tablete. Velikost tablete: premer približno 7 mm.

Neoamlessini 5 mg/10 mg tablete

Bele ali skoraj bele, ovalne, bikonveksne tablete z oznako S2 na eni strani tablete. Velikost tablete: približno 13 mm x 6 mm.

Neoamlessini 10 mg/5 mg tablete

Bele ali skoraj bele, okrogle, bikonveksne tablete z oznako S3 na eni strani tablete. Velikost tablete: premer približno 9 mm.

Neoamlessini 10 mg/10 mg tablete

Svetlo rjavkasto rumene, ovalne, bikonveksne tablete z morebitnimi posameznimi temnejšimi pikami in z zarezo na eni strani tablete. Na eni strani zareze je oznaka S in na drugi oznaka 4. Velikost tablete: približno 12 mm x 7 mm. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena tableta na dan.

Zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov ni priporočljivo za začetno zdravljenje.

Če je treba spremeniti odmerjanje, se lahko spremeni odmerek zdravila Neoamlessini ali pa razmisli o titraciji posameznih učinkovin.

Posebne populacije

Ledvična okvara in starejši bolniki (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.

Zdravilo Neoamlessini lahko jemljejo bolniki s kreatininskim očistkom ≥ 60 ml/min, ni pa primeren za bolnike s kreatininskim očistkom < 60 ml/min. Pri teh bolnikih priporočamo prilagojeno titracijo posameznih učinkovin.

Amlodipin, uporabljen v podobnih odmerkih pri starejših ali mlajših bolnikih, oboji enako dobro prenašajo. Pri starejših bolnikih je priporočljiva uporaba običajnih režimov odmerjanja, pri povečevanju odmerkov pa je potrebna previdnost. Med spremembami koncentracije amlodipina v plazmi in stopnjo ledvične okvare ni povezave. Amlodipina se z dializo ne da odstraniti.

Jetrna okvara (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporočila za prilagoditev odmerjanja niso bila izoblikovana, zato je treba odmerek izbrati previdno in pričeti z odmerki s spodnje meje odmernega območja (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Da najdemo najprimernejši začetni in vzdrževalni odmerek pri bolnikih z jetrno okvaro, je potrebna posamezniku prilagojena titracija odmerka proste učinkovine kombinacije amlodipina in perindopрила. Farmakokinetike amlodipina pri hudi okvari jeter niso preučili. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je potrebno zdravljenje uvesti z najmanjšim odmerkom amlodipina in odmerek titrirati počasi.

Pediatrična populacija

Zdravila Neoamlessini pri otrocih in mladostnikih ne smemo uporabljati, ker učinkovitosti in prenašanja kombinacije perindopрила in amlodipina pri njih niso ugotavljali.

Način uporabe

peroralna uporaba

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

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.3 Kontraindikacije

Povezane s perindoprilom

- Preobčutljivost na perindopril ali kateri koli drug zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE),
- 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),
- sočasna uporaba zdravila Neoamlessini in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z ledvično okvaro (hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.4 in 4.5),
- ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabito površino (glejte poglavje 4.5),
- signifikantna obojestranska stenoza ledvične arterije ali stenoza ledvične arterije ene same delujoče ledvice (glejte poglavje 4.4).

Povezane z amlodipinom

- Huda hipotenzija,
- preobčutljivost na amlodipin ali kateri koli drug dihidropiridin,
- šok, vključno s kardiogenim šokom,
- zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. hujša aortna stenoza),
- hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardem infarktu.

Povezane z zdravilom Neoamlessini

Vse zgoraj navedene kontraindikacije za posamezno učinkovino se nanašajo tudi na fiksno kombinacijo zdravila Neoamlessini.

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vsa zgoraj navedena opozorila za posamezno učinkovino se nanašajo tudi na fiksno kombinacijo zdravila Neoamlessini.

Povezana s perindoprilom

Posebna opozorila

Preobčutljivost in 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 kadarkoli med zdravljenjem. V teh primerih morate zdravilo Neoamlessini takoj ukiniti in bolnika ustrezno spremljati, dokler simptomi popolnoma ne izginejo. Pri bolnikih, pri katerih je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, so težave večinoma minile brez zdravljenja, sicer pa pri lajšanju simptomov pomagajo antihistaminiki.

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 s predhodnim angioedemom, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE, je lahko tveganje za angioedem ob jemanju zaviralca ACE povečano (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so v redkih primerih poročali o angioedemu črevesja. Bolniki

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

so tožili o trebušnih bolečinah (s slabostjo ali bruhanjem ali brez njiju), nekateri predhodno niso imeli angioedema obraza, vrednosti esteraze C1 pa so bile pri njih normalne. Angioedem so odkrivali s preiskavami, med drugim z računalniško tomografijo trebuha ali ultrazvočnim pregledom 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 črevesja (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba perindoprila s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.3). Kombinacija sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po prejemu zadnjega odmerka perindoprila. Če bolnik prekine zdravljenje s kombinacijo sakubitril/valsartan, se zdravljenje s perindoprilom ne sme uvesti vsaj 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Sočasna uporaba drugih zaviralcev neprilizina (NEP) (npr. racekadotriola) in zaviralcev ACE lahko prav tako poveča tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.5). Pred uvedbo zdravljenja z zaviralci NEP (npr. racekadotrilom) je zato treba pri bolnikih, ki se zdravijo s perindoprilom, pazljivo oceniti razmerje med koristjo in tveganjem.

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 motnjami dihanja ali brez njih) (glejte poglavje 4.5).

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 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 ledvičnim delovanjem 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, ali bolnikom, ki jemljejo alopurinol ali prokainamid ali imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti ob obstoječi ledvični okvari. Pri nekaterih od teh bolnikov so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če takim bolnikom predpisujete perindopril, je priporočljivo redno spremljanje števila levkocitov; morate pa jim tudi naročiti, naj poročajo o vsakem znaku okužbe (npr. o vnetem grlu in povišani telesni temperaturi).

Ledvičnožilna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije ene same delujoče ledvice, 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 lahko pride že ob majhnih spremembah vrednosti kreatinina v serumu tudi pri bolnikih z le enostransko stenozo ledvične arterije.

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

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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.

Primarni aldosteronizem

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

Nosečnost:

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na zdravljenje z alternativnim antihipertenzivom 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 začeti alternativno zdravljenje, če je primerno (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Previdnostni ukrepi

Hipotenzija:

Zaviralci ACE lahko povzročijo padec krvnega tlaka. Simptomatska hipotenzija je redka pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov, verjetneje pa se pojavi pri bolnikih 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 velikim tveganjem za simptomatsko hipotenzijo je treba med zdravljenjem z zdravilom Neoamlessini pozorno spremljati krvni tlak, ledvično delovanje in vrednosti kalija v serumu.

Isto velja tudi za bolnike z ishemično boleznijo srca ali možganskožilno boleznijo, pri katerih bi lahko preveliko znižanje krvnega tlaka povzročilo miokardni infarkt ali možganskožilni infarkt.

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

Stenoza aorte in stenoza mitralne zaklopke ter hipertrofična kardiomiopatija:

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

Ledvična okvara:

Pri ledvični okvari (kreatininski očistek < 60 ml/min) priporočamo posamezniku prilagojeno titracijo odmerkov posameznih učinkovin (glejte poglavje 4.2).

Redno 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 povečanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

serumu, ki je običajno izginilo po prekinitvi zdravljenja. Ta učinek je zlasti verjeten pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem. Če imajo bolniki tudi renovaskularno hipertenzijo, obstaja povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez ledvične žilne bolezni je prišlo do povečanja vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki je bilo običajno majhno in prehodno, zlasti kadar so perindopril jemali sočasno z diuretikom. Ta pojav je bolj verjeten pri bolnikih z ledvično okvaro.

Jetrna odpoved:

V redkih primerih 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 povečanje vrednosti jetrnih encimov, jim morate zaviralec ACE ukiniti in jih ustrezno zdravniško spremljati (glejte poglavje 4.8).

Etnične razlike:

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

Kot velja za preostale zaviralce ACE, lahko perindopril manj učinkovito znižuje krvni tlak pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras, kar je lahko posledica večje prevalence stanj z majhno vrednostjo renina pri bolnikih črne rase s hipertenzijo.

Kašelj:

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

Kirurški posegi in anestezija:

Zdravilo Neomlessini lahko med večjimi kirurškimi posegi ali anestezijo s sredstvom, ki povzroča hipotenzijo, zaradi kompenzacijskega sproščanja renina zavre tvorbo angiotenzina II. 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 povečanje vrednosti kalija v serumu. Dejavniki tveganja za razvoj hiperkaliemije vključujejo ledvično insuficienco, poslabšanje ledvičnega delovanja, starost (več kot 70 let), sladkorno bolezen, vmesne dogodke, zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, presnovno acidozo, sočasno jemanje diuretikov, ki zadržujejo kalij (npr. spironolaktona, eplerenona, triamterena ali amilorida), kalijevih dodatkov ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, in sočasno jemanje drugih zdravil, povezanih s povečanjem vrednosti kalija v serumu (npr. heparina, kotrimoksazola, imenovanega tudi trimetoprim/sulfametoksazol). Jemanje kalijevih dodatkov, diuretikov, ki zadržujejo kalij, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro privede do znatnega povečanja vrednosti kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije, včasih s smrtnim izidom. Če menite, da je tovrstno sočasno jemanje perindopрила in katerekoli izmed zgoraj navedenih učinkovin ustrezno, jih morate uporabljati previdno in pogosto spremljati vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s sladkorno boleznijo:

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

Povezani z amlodipinom:

Previdnostni ukrepi

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili dokazani.

Srčno popuščanje:

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno.

V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po 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.

Bolniki z zmanjšanim jetrnim delovanjem:

Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so večje. Priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila izoblikovana. Pri teh bolnikih je treba amlodipin uvesti v odmerkih s spodnje meje odmernega območja in ga, tako ob začetku zdravljenja kot tudi ob povečanju odmerka uporabljati previdno. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se priporoča počasno povečevanje odmerka in pozorno spremljanje.

Starejši bolniki:

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

Okvara ledvic:

Amlodipin se lahko pri teh bolnikih uporablja v običajnih odmerkih. Spremembe v plazemskih koncentracijah amlodipina niso povezane s stopnjo ledvične okvare. Amlodipina se z dializo ne da odstraniti.

Povezani z zdravilom Neoamlessini:

Vsa zgoraj navedena opozorila za posamezno učinkovino se nanašajo tudi na fiksno kombinacijo zdravila Neoamlessini.

Interakcije

Sočasno jemanje zdravila Neoamlessini z litijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij, ali kalijevimi dodatki ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5).

Natrij:

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Povezane s perindoprilom

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov 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).

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, nesteroidni antirevmatiki (NSAID), heparini, imunosupresivna zdravila, kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim in njegova fiksna kombinacija s sulfametoksazolom (kotrimoksazol).

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Kombinacija teh zdravil poveča tveganje za hiperkaliemijo.

Kombinacije, ki so kontraindicirane (glejte poglavje 4.3)

Aliskiren

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro se poveča tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter povečano srčno-žilno obolevnost in umrljivost.

Ekstrakorporealna zdravljenja

Ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v 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 drugi skupini antihipertenzivov.

Sakubitril/valsartan

Sočasna uporaba perindoprila s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, saj sočasno zaviranje neprilizina in ACE lahko poveča tveganje za angioedem. Kombinacije sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po prejemu zadnjega odmerka perindoprila. Zdravljenja s perindoprilom se ne sme uvesti vsaj 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Kombinacije, ki jih ne priporočamo (glejte poglavje 4.4)

Aliskiren

Pri bolnikih, ki nimajo sladkorne bolezni ali ledvične okvare, se poveča tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter povečano srčno-žilno obolevnost in umrljivost.

Sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina

Pri bolnikih z ugotovljeno aterosklerozo, srčnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo z okvaro tarčnih organov so v literaturi poročali, da je bilo sočasno zdravljenje z zaviralcem ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II, povezano z večjo pogostnostjo hipotenzije, sinkope, hiperkaliemije in poslabšanja delovanja ledvic (vključno z akutno ledvično odpovedjo) v primerjavi z zdravljenjem s samo enim zaviralcem sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Dvojna blokada (npr. s kombinacijo zaviralca ACE in antagonista receptorjev angiotenzina II) mora biti omejena samo na individualno določene bolnike s pozornim spremljanjem delovanja ledvic, vrednosti kalija ter krvnega tlaka.

Estramustin

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

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

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

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

Hiperkaliemija (potencialno smrtna), še posebej v povezavi z ledvično okvaro (dodatni hiperkaliemični učinki).

Kombinacija perindoprila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu. Za uporabo spironolaktona pri srčnem popuščanju glejte spodaj.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Litij

Pri sočasnem jemanju litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracij litija v serumu in o toksičnosti (hudi nevtoksičnosti). Kombinacije perindopрила z litijem ne priporočamo. Če je uporaba kombinacije nujna, se priporoča skrbno spremljanje vrednosti litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Kombinacije, ki zahtevajo posebno previdnost

Antidiabetiki (inzulin, oralni hipoglikemiki)

Epidemiološke študije kažejo, da sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetikov (inzulina, oralnih hipoglikemikov) lahko poveča hipoglikemični učinek in tveganje za hipoglikemijo. Pojav je pogostejši prve tedne kombinirane terapije in pri bolnikih z okvaro ledvic.

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 in/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 majhnimi ter nato postopoma večjimi odmerki perindopрила.

Pri arterijski hipertenziji, kjer je predhodno zdravljenje z diuretikom lahko povzročilo hipovolemijo in/ali pomanjkanje soli, je potrebno pred uvedbo zaviralca ACE diuretik ukiniti. Diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem, se kasneje lahko ponovno uvedejo. V nasprotnem primeru je potrebno zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku in odmerki postopoma povečevati.

Pri kongestivnem srčnem popuščanju, zdravljenem z diuretikom, je potrebno zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku, če je mogoče, po zmanjšanju odmerka sočasno uporabljenega diuretika, ki ne varčuje s kalijem.

V vseh primerih je potrebno spremljati delovanje ledvic (vrednosti kreatinina) v prvih nekaj tednih zdravljenja z zaviralcem ACE.

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:

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 kasneje enkrat na mesec.

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

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

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 tveganja za poslabšanje ledvičnega delovanja, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi in povečanje vrednosti kalija v serumu, zlasti pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem. 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.

Kombinacije, ki jih moramo pretehtati

Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin)

Povečano tveganje za angioedem zaradi zmanjšane aktivnosti dipeptidil peptidaze IV (DPP-IV) zaradi gliptina pri bolnikih, sočasno zdravljenih z zaviralci ACE.

Simpatomimetiki

Simpatomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.

Zlato

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

Povezane z amlodipinom

Kombinacije, ki jih ne priporočamo:

Dantrolen (infuzija): Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčno-žilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. 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 zdravljenju maligne hipertermije.

Kombinacije, ki zahtevajo posebno previdnost:

Spodbujevalci 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.

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.

Kombinacije, ki jih moramo pretehtati:

Učinki amlodipina in drugih antihipertenzivnih zdravil na znižanje krvnega tlaka se seštevajo.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Takrolimus: Ob sočasni uporabi amlodipina in takrolimusa obstaja tveganje za zvišanje ravni takrolimusa v krvi. Ob uporabi amlodipina pri bolnikih, ki se zdravijo s takrolimusom, je treba, v izogib škodljivim učinkom takrolimusa, skrbno spremljati njegovo raven v krvi in po potrebi prilagoditi njegov odmerek.

Zaviralci mehanistične tarče ramapicina (mTOR): Zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so substrati CYP3A. Amlodipin je šibek zaviralec CYP3A. Ob sočasni uporabi zaviralcev mTOR lahko amlodipin poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.

Ciklosporin: Študije medsebojnega delovanja med ciklosporinom in amlodipinom na zdravih prostovoljcih ali drugih populacijah, razen pri bolnikih z ledvičnim presadkom, pri katerih so opazili spremenljivo povečanje koncentracije ciklosporina (za povprečno 0 - 40 %), niso bile izvedene. Pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki prejemajo amlodipin, je treba razmisliti o spremljanju vrednosti ciklosporina in zmanjšanju odmerka ciklosporina, če je to potrebno.

Simvastatin: Sočasno jemanje večkratnih odmerkov 10 mg amlodipina z 80 mg simvastatina je povzročilo povečanje izpostavljenosti simvastatinu za 77 % v primerjavi z jemanjem samega simvastatina. Pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, je treba dnevni odmerek simvastatina omejiti na 20 mg.

Druge kombinacije:

Klinične študije interakcij so pokazale, da amlodipin ne vpliva na farmakokinetiko atorvastatina, digostina ali varfarina.

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

Povezane z zdravilom Neoamlessini:

Kombinacije, ki zahtevajo posebno previdnost:

Baklofen: Antihipertenzivni učinek se okrepi. Spremljati je treba krvni tlak in prilagoditi odmerek antihipertenziva, če je to potrebno.

Kombinacije, ki jih moramo pretehtati:

- Antihipertenzivi (kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta) in vazodilatatorji:
- sočasna uporaba s tovrstnimi zdravili lahko poveča hipotenzivni učinek perindopрила in amlodipina,
- sočasno jemanje z nitroglicerinom in drugimi nitrati ali vazodilatatorji lahko še bolj 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 za pojav ortostatske hipotenzije.
- Amifostin: lahko poveča antihipertenzivni učinek amlodipina.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- 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 zdravila Neoamlessini v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva. Zdravilo Neoamlessini je kontraindicirano v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti.

Zdravila Neoamlessini ni priporočljivo jemati med dojenjem, zato se je treba odločiti, ali naj mati prekine dojenje ali zdravljenje, pri čemer je treba upoštevati pomen tega zdravljenja zanjo.

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 o teratogenem učinku pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, niso prepričljivi, zato majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na zdravljenje z alternativnim antihipertenzivom 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 začeti alternativno zdravljenje, če je primerno.

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 (ledvično odpoved, hipotenzijo, hiperkaliemijo) (glejte poglavje 5.3).

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

Otroke, katerih matere so jemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti 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). Pri nosečnicah je uporaba priporočena, samo če ni na voljo nobene varnejše možnosti in če bolezen pomeni večje tveganje tako za mater kot za plod.

Dojenje

Povezano s perindoprilom

Ker podatki o uporabi perindoprila med dojenjem niso na voljo, jemanja zdravila Neoamlessini med dojenjem ne priporočamo in je bolje preiti na alternativno zdravljenje z zdravilom, ki ima bolj uveljavljen varnostni profil; zlasti med dojenjem novorojenčka ali nedonošenčka.

Povezano z amlodipinom

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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. Podobni zaviralci kalcijevih kanalčkov dihidropiridinskega tipa se izločajo v materino mleko. Odločitev o nadaljevanju ali prekinitvi dojenja oziroma nadaljevanju ali prekinitvi zdravljenja z amlodipinom mora temeljiti na primerjavi koristi dojenja za otroka in zdravljenja za mater.

Plodnost

Povezano s perindoprilom

Ni vpliva na sposobnost reprodukcije ali plodnost.

Povezano z amlodipinom

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavi semenčice. 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 strojev

Študij o vplivu zdravila Neoamlessini na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvajali. Amlodipin ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se pri bolnikih pojavlja omotica, glavobol, utrujenost ali navzea, je njihova zmožnost reagiranja lahko zmanjšana. Previdnost je še zlasti priporočljiva na začetku zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so med zdravljenjem s perindoprilom in amlodipinom najpogosteje poročali, so edem, somnolenca, omotica, glavobol (še posebno na začetku zdravljenja), disgevizija, parestezija, motnje vida (vključno z diplopijo), tinitus, vrtoglavica, palpitanje, vročinski oblivi, hipotenzija (in z njo povezani učinki), dispneja, kašelj, bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje, dispepsija, spremembe pri odvajanju blata, driska, zaprtje, pruritus, izpuščaji, eksantem, otekanje sklepov (otekanje gležnjev), mišični krči, utrujenost, astenija.

b. Preglednica neželenih učinkov

Med zdravljenjem s perindoprilom in amlodipinom, ki so ju dajali ločeno, so opažali 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).

Neželeni učinki, ki glede na pogostnost spadajo v isto skupino, so navedeni po padajoči resnosti.

MedDRA Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost	
		amlodipin	perindopril
Infekcijske in	rinitis	občasni	zelo redki

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

parazitske bolezni			
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
	encimsko specifična hemolitična anemija pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem G-6PDH (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	zelo redki	občasni
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	občasni*
	hiperkaliemija, reverzibilna ob ukinitvi (glejte poglavje 4.4)	-	občasni*
	hiponatriemija	-	občasni*
	hiperglikemija	zelo redki	-
Psihiatrične motnje	nespečnost	občasni	-
	spremembe razpoloženja (vključno z anksioznostjo)	občasni	občasni
	depresija	občasni	-
	motnje spanja	-	občasni
Bolezni živčevja	somnolenca (posebno ob začetku zdravljenja)	pogosti	-
	omotica (posebno ob začetku zdravljenja)	pogosti	pogosti
	glavobol (posebno ob začetku zdravljenja)	pogosti	pogosti
	disgevizija	občasni	pogosti
	tremor	občasni	-
	hipestezija	občasni	-
	parestezija	občasni	pogosti
	sinkopa	občasni	občasni
	stanje zmedenosti	redki	zelo redki
	hipertonija	zelo redki	-
	periferna nevropatija	zelo redki	-
	možganskožilni insult, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
ekstrapiramidna motnja (ekstrapiramidni sindrom)	neznana	-	
Očesne bolezni	okvara vida	pogosti	pogosti
	diplopija	pogosti	-
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	občasni	pogosti
	vertoglavica	-	pogosti
Srčne bolezni	palpitacije	pogosti	občasni*
	tahikardija	-	občasni*
	angina pectoris (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
	miokardni infarkt, verjetno zaradi prevelike hipotenzije pri visoko rizičnih bolnikih (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki
	aritmije (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko	občasni	zelo redki

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	fibrilacijo)		
Žilne bolezni	zardevanje	pogosti	-
	hipotenzija (in z njo povezani učinki)	občasni	pogosti
	vaskulitis	zelo redki	občasni*
	Raynaudov fenomen	-	neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	pogosti	pogosti
	kašelj	občasni	pogosti
	bronhospazem	-	občasni
	eozinofilna pljučnica	-	zelo redki
Bolezni prebavil	hiperplazija dlesni	zelo redki	-
	bolečina v trebuhu	pogosti	pogosti
	navzea	pogosti	pogosti
	bruhanje	občasni	pogosti
	dispepsija	pogosti	pogosti
	spremenjene prebavne navade	pogosti	-
	suha usta	občasni	občasni
	diareja	pogosti	pogosti
	zaprtje	pogosti	pogosti
	pankreatitis	zelo redki	zelo redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	gastritis	zelo redki	-
	hepatitis, zlatenica	zelo redki	-
	hepatitis, citolitični ali holestatski (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	zvišanje vrednosti jetrnih encimov (v glavnem skupaj s holestazo)	zelo redki	-
	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	-
	obarvanje kože	občasni	-
	hiperhidroza	občasni	občasni
	pruritus	občasni	pogosti
	izpuščaj, eksantem	občasni	pogosti
	urtikarija (glejte poglavje 4.4)	občasni	občasni
	fotosenzitivna reakcija	zelo redki	občasni*
	pemfigoid	-	občasni*
	poslabšanje psoriaze	-	redki
	Stevens-Johnsonov sindrom	zelo redki	-
eksfoliativni dermatitis	zelo redki	-	
toksična epidermalna nekroliza	neznana	-	
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva	otekanje sklepov (otekanje gležnjev)	pogosti	-
	artralgija	občasni	občasni*
	mialgija	občasni	občasni*
	mišični spazmi	pogosti	pogosti
Bolezni sečil	bolečina v hrbtu	občasni	-
	motnje uriniranja, nokturija, polakiurija	občasni	-
	ledvična odpoved	-	občasni
Motnje reprodukcije in	akutna ledvična odpoved	-	zelo redki
	erektilna disfunkcija	občasni	občasni
	ginekomastija	občasni	-

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

dojk			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	edem	zelo pogosti	-
	periferni edem	-	občasni*
	utrujenost	pogosti	-
	bolečina v prsih	občasni	občasni*
	astenija	pogosti	pogosti
	bolečina	občasni	-
	splošno slabo počutje	občasni	občasni*
Preiskave	zvišana telesna temperatura	-	občasni*
	povečana telesna teža, zmanjšana telesna teža	občasni	-
	zvišane vrednosti sečnine v krvi	-	občasni*
	zvišane vrednosti kreatinina v krvi	-	občasni*
	zvišane vrednosti bilirubina v krvi	-	redki
	zvišane vrednosti jetrnih encimov	-	redki
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	znižanje hemoglobina in znižanje hematokrita	-	zelo redki
	padec	-	občasni*

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

Pri drugih zaviralcih ACE so poročali o primerih sindroma neprimernega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH – Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion). SIADH se lahko šteje kot zelo redek a možen zaplet povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE vključno s perindoprilom.

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 zdravila Neoamlessini pri ljudeh ni.

Izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem amlodipina pri ljudeh so omejene.

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 srčno-žilno podporo, vključno s pogostim nadzorovanjem srčne in dihalne funkcije,

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

namestitvijo okončin v dvignjen položaj in s pozornim spremljanjem volumna tekočine v obtoku in količine izločenega urina.

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

V nekaterih primerih bi lahko bilo koristno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja v časovnem obdobju 2 ur po zaužitju 10 mg amlodipina zmanjšala stopnjo njegove absorpcije.

Ker je amlodipin v veliki meri vezan na plazemske beljakovine, dializa verjetno ne bi koristila.

Na voljo so omejeni podatki o prevelikem odmerjanju perindoprila pri ljudeh. Simptomi, povezani s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE, lahko vključujejo hipotenzijo, cirkulatorni šok, motnje elektrolitskega ravnovesja, ledvično odpoved, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitanje, 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, pride v poštev zdravljenje z infuzijo angiotenzina II in/ali kateholamini, ki jih damo intravensko. 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 angiotenzin I pretvarja v angiotenzin II (encim angiotenzinska konvertaza – ACE). ACE ali kinaza je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktor angiotenzin II, pa tudi razgradnjo vazodilatatorja bradikinin v neaktiven heptapeptid. Zaviranje ACE povzroči zmanjšanje ravni angiotenzina II v plazmi ter s tem poveča aktivnost renina v plazmi (z zaviranjem negativnega povratnega učinka na sproščanje renina) in zmanjša izločanje aldosterona. ACE inaktivira bradikinin, zato 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 je delno odgovoren za nekatere njihove neželene učinke (npr. kašelj).

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

Klinična učinkovitost in varnost

Hipertenzija:

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 stopnja glomerulne filtracije običajno 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 ukinitvi zdravila ne nastopi povratni učinek.

Perindopril zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

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

Bolniki s stabilno koronarno arterijsko boleznijo

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

12.218 bolnikov, starejših od 18 let, so naključno razvrstili v skupino, ki je prejela terc-butilaminijev perindoprilat v odmerku po 8 mg (kar ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata) (n = 6110) ter v skupino, ki je prejela placebo (n = 6108).

Proučevani bolniki so imeli koronarno arterijsko bolezen brez opaženih kliničnih znakov srčnega popuščanja. Skupno je imelo 90 % bolnikov miokardni infarkt in/ali revaskularizacijo koronarnih arterij 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 zaviralce receptorjev beta.

Glavno merilo učinkovitosti je vključevalo srčno-žilno umrljivosti, miokardni infarkt brez smrtnega izida in/ali srčni zastoj z uspešnim oživljanjem. Zdravljenje s terc-butilaminijevim perindoprilatom v odmerku po 8 mg (kar ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata) enkrat na dan je pomembno absolutno zmanjšalo pojav primarnega sestavljenega opazovanega dogodka za 1,9 % (relativno zmanjšanje tveganja za 20 %, 95 % CI [9,4; 28,6] – p < 0,001).

Pri bolnikih z miokardnim infarktom ali revaskularizacijo ali obema v anamnezi so opazili absolutno zmanjšanje za 2,2 %, kar ustreza zmanjšanju relativnega tveganja za primarni sestavljeni opazovani dogodek za 22,4 % (95 % CI [12,0; 31,6] – p<0.001) v primerjavi s placebom.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem 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).

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

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 opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev 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 blokatorjem 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 in sodi v skupino dihidropiridinov (zaviralec počasnih 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 pektoris, še niso v celoti določili, vendar pa je znano, da amlodipin zmanjša skupno ishemično obremenitev z naslednjima učinkoma:

- Amlodipin širi periferne arteriole in s tem zmanjša skupni periferni upor (breme), ki ga mora pri svojem delovanju premagovati srce. Ker srčni utrip ostaja stabilen, taka razbremenitev srca zmanjša miokardno porabo energije in potrebo po kisiku.
- 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 pektoris).

Pri bolnikih s hipertenzijo odmerjanje enkrat na dan privede do klinično pomembnega znižanja krvnega tlaka v 24-urnem časovnem obdobju, tako v ležečem kot v stoječem položaju. Zaradi počasnega začetka delovanja jemanje amlodipina ne povzroča akutne hipotenzije.

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

Uporaba amlodipina ni bila povezana z nobenim presnovnim neželenim učinkom ali s spremembo ravni lipidov v plazmi, zato je primeren za uporabo pri bolnikih z astmo, diabetesom in protinom.

Klinična učinkovitost in varnost

Bolniki s koronarno srčno boleznijo:

Učinkovitost amlodipina pri preprečevanju kliničnih dogodkov pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo so ocenjevali v neodvisni, multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri 1.997 bolnikih; študija se je imenovala CAMELOT (Comparison of

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis). Poleg običajnega zdravljenja s statini, antagonistami adrenergičnih receptorjev beta, diuretiki in acetilsalicilno kislino v časovnem obdobju 2 let, je 663 izmed teh bolnikov dodatno prejelo amlodipin v odmerku 5–10 mg, 673 jih je dodatno prejelo enalapril v odmerku 10–20 mg, 655 pa jih je dodatno prejelo 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 pectoris in z manjšim številom revaskularizacijskih postopkov pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo.

Preglednica 1. Pogostnost pojavljanja pomembnih kliničnih izidov v študiji CAMELOT

izidi	srčno-žilni dogodki, št. (%)			razmerje tveganja (95 % IZ)	vrednost <i>P</i>
	amlopidin	placebo	enalapril		
<u>glavni opazovani dogodek</u>					
srčno-žilni neželeni učinki	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<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 pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
MI, ki se ni končal s smrtjo	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
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 srčno-žilnih vzrokov	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)	/	0,04
ponoven začetek periferne žilne bolezni	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Okrajšave: CHF – kongestivno srčno popuščanje; IZ – interval zaupanja; MI – miokardni infarkt; TIA – tranzitorna ishemična ataka

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem:

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

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

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

obolevnosti in umrljivosti pri srčnem popuščanju.

V nadaljevalni, dolgoročni, s placebom nadzorovani študiji (PRAISE-2) uporabe amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem razreda III in IV po NYHA brez kliničnih simptomov ali brez objektivno potrjene osnovne ishemične bolezni, ki so jemali ustaljene odmerke zaviralcev ACE, digitalisovih glikozidov in diuretikov, amlodipin ni imel nikakršnega vpliva na skupno srčno-žilno umrljivost. Pri isti populaciji so uporabo amlodipina povezali s pogostejšimi poročili o pojavu pljučnega edema.

Preskušanje pri zdravljenju za preprečevanje srčnega napada (ALLHAT):

Za primerjavo učinkov novejših zdravil, 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 bili uporabljeni kot zdravili prve izbire, z učinki tiazidnega diuretika klortalidona v odmerku 12,5–25 mg 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 hipertenzivnih bolnikov, 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 raziskave (21,9 %).

Glavni opazovani dogodek je bil sestavljen iz koronarne srčne bolezni s smrtnim izidom ali miokardnega infarkta brez smrtnega izida. Pri glavnem 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 z amlodipinom kot v skupini s klortalidonom (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.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Hitrost in obseg absorpcije perindopriila in amlodipina iz zdravila Neoamlessini se bistveno ne razlikujeta od hitrosti in obsega absorpcije perindopriila in amlodipina iz posameznih tabletnih formulacij.

Perindopril

Absorpcija

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

Perindopril je predzdravilo. 27 % zaužitega odmerka perindopriila vstopa v krvni obtok v obliki aktivnega presnovka, perindoprilata. Poleg aktivnega perindoprilata tvori perindopril še pet presnovkov, ki 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 enem odmerku na dan, zjutraj pred obrokom.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Dokazali so linearno odvisnost med odmerkom perindoprila 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, terminalni razpolovni čas nevezane frakcije je približno 17 ur, stanje dinamičnega ravnovesja pa je doseženo v 4 dneh.

Starejši, srčno popuščanje, ledvično popuščanje

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

Jetrna okvara

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

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

Amlodipin

Absorpcija, porazdelitev, vezava na proteine v plazmi

Po peroralnem vnosu terapevtskega odmerka se amlodipin dobro absorbira, največjo koncentracijo v krvi pa doseže 6 do 12 ur po vnosu. Ocenjujejo, da je absolutna biološka uporabnost amlodipina od 64- do 80-odstotna. 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

Terminalni plazemski razpolovni čas 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. Približno 60 % odmerka se izloči v urinu, 10 % kot nespremenjeni amlodipin.

Starejši

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 povečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja. Priporočen režim odmerjanja je pri starejših bolnikih enak, vendar je treba povečanje odmerka izvesti previdno.

Jetrna okvara

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejeni. Pri bolnikih z okvaro jeter je očistek amlodipina zmanjšan, kar posledično pomeni podaljšanje razpolovnega časa izločanja in povečanje AUC za približno 40 – 60 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Perindopril

V študijah kronične peroralne toksičnosti pri podganah in opicah so bile tarčni organ ledvice, kjer so opazili reverzibilne poškodbe.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Reprodukcijske toksikološke študije 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: opazali so ledvične poškodbe ter povečan obporodni in poporodni pogin. Vpliv na plodnost pri podganah (samice in samci) ni bil opažen.

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

Amlodipin

Škodljiv vpliv na sposobnost za razmnoževanje

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah in miših so pokazale podaljšanje brejosti, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšano število preživelih mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjega priporočenega odmerka pri ljudeh, preračunano na telesno maso (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* v mg/m² izražena 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, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Karcinogeneza, mutageneza

Pri podganah in miših, ki so dve leti s hrano dobivale 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg amlodipina na dan, ni bilo dokazov karcinogenosti. Največji odmerek (pri miših podoben največjemu priporočenemu odmerku pri ljudeh, pri podganah pa dvakratni* največji priporočeni odmerek pri ljudeh 10 mg, preračunano na telesno površino /mg/m²) je bil blizu največjemu odmerku, ki ga miši še prenašajo, ne pa tistemu, ki ga prenašajo podgane.

V študijah mutagenosti niso opazili vpliva zdravila niti na genski niti na kromosomski ravni.

*na osnovi telesne mase bolnika, težkega 50 kg

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

kalcijev klorid heksahidrat
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
natrijev hidrogenkarbonat
hidratirani koloidni silicijev dioksid
rumeni železov oksid (E172) [samo pri 5 mg/5 mg in 10 mg/10 mg]
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al folija): 10, 30, 60, 90, 100 in 120 tablet, v 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/18/02511/011-034

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3.12.2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 12. 2021