

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Perindopril/amlodipin STADA 4 mg/5 mg tablete  
Perindopril/amlodipin STADA 4 mg/10 mg tablete  
Perindopril/amlodipin STADA 8 mg/5 mg tablete  
Perindopril/amlodipin STADA 8 mg/10 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 4 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 3,3 mg perindoprila in 5 mg amlodipina, kar ustreza 6,9 mg amlodipinijevega besilata.

Ena tableta vsebuje 4 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 3,3 mg perindoprila in 10 mg amlodipina, kar ustreza 13,9 mg amlodipinijevega besilata.

Ena tableta vsebuje 8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 6,7 mg perindoprila in 5 mg amlodipina, kar ustreza 6,9 mg amlodipinijevega besilata.

Ena tableta vsebuje 8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, kar ustreza 6,7 mg perindoprila in 10 mg amlodipina, kar ustreza 13,9 mg amlodipinijevega besilata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Perindopril/amlodipin STADA 4 mg/5 mg tablete so bele do skoraj bele, ovalne, izbočene na obeh straneh, velikosti 5 mm x 9 mm in z oznako 4 | 5 na eni strani.

Perindopril/amlodipin STADA 4 mg/10 mg tablete so bele do skoraj bele, pravokotne, izbočene na obeh straneh, z velikostjo stranice 8 mm in z oznako 4 | 10 na eni strani.

Perindopril/amlodipin STADA 8 mg/5 mg so bele do skoraj bele, trikotne, izbočene na obeh straneh, velikosti 9 mm in z oznako 8 | 5 na eni strani.

Perindopril/amlodipin STADA 8 mg/10 mg tablete so bele do skoraj bele, okrogle, izbočene na obeh straneh, premera 9 mm in z oznako 8 | 10 na eni strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Perindopril/amlodipin STADA je indicirano kot nadomestno zdravilo za zdravljenje esencialne hipertenzije in/ali stabilne koronarne arterijske bolezni pri bolnikih, ki že imajo ustrezno urejen krvni tlak s sočasnim jemanjem perindoprila in amlodipina ob isti jakosti odmerka.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Ena tableta na dan v enem odmerku, ki se jo vzame zjutraj, pred obrokom.

Bolniki, ki se trenutno zdravijo z drugim zdravilom, ki vsebuje perindopril, se morajo zavedati, da je lahko jakost perindoprila v tem zdravilu izražena drugače, četudi je količina perindoprila enaka:

4 mg terc-butilaminijevega perindoprilata ustreza 3,3 mg perindopriila in 5 mg argininijevega perindoprilata ustreza 3,4 mg perindopriila.

8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata ustreza 6,7 mg perindopriila in 10 mg argininijevega perindoprilata ustreza 6,8 mg perindopriila.

Zdravila Perindopril/amlopidin STADA se ne sme uporabljati za začetno zdravljenje. Pred spremembo na fiksni odmerek kombinacije se priporoča, da se titracijo posameznih učinkovin (perindopriila in amlopidina) prilagodi bolniku. Neposredna sprememba iz samostojnega zdravljenja v zdravljenje s fiksno kombinacijo odmerkov pride lahko v poštev, če je klinično primerna.

#### *Ledvična okvara in starejši (glejte poglavji 4.4 in 5.2)*

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

Zdravilo Perindopril/amlopidin STADA lahko jemljejo bolniki s kreatininskim očistkom  $\geq 60$  ml/min. Za bolnike s kreatininskim očistkom  $< 60$  ml/min se priporoča dnevni odmerek terc-butilaminijevega perindoprilata 2 mg, ki pa ga v tej fiksni kombinaciji ni na voljo.

Amlopidin v podobnih odmerkih starejši in mlajši bolniki enako dobro prenašajo. Pri starejših bolnikih je priporočljiva običajna odmerna shema, vendar je pri povečevanju odmerka potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Spremembe plazemskih koncentracij amlopidina niso v povezavi s stopnjo ledvične okvare.

#### *Jetrna okvara: glejte poglavji 4.4 in 5.2*

Odmerne sheme pri bolnikih z jetrno okvaro niso ugotavljali. Zdravilo Perindopril/amlopidin STADA je zato treba uporabljati previdno.

#### *Pediatrična populacija*

Zdravila Perindopril/amlopidin STADA se pri otrocih in mladostnikih ne sme uporabljati, ker učinkovitosti in prenašanje perindopriila samega ali v kombinaciji z amlopidinom pri otrocih in mladostnikih niso ugotavljali.

#### Način uporabe

peroralna uporaba

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na perindopril ali kateri koli drug zaviralec angiotenzinske konvertaze (zaviralec ACE), na amlopidin ali kateri koli drug dihidropiridin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- angioedem v anamnezi v povezavi z zdravljenjem z zaviralci ACE;
- dedni ali idiopatski angioedem;
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6);
- huda hipotenzija;
- šok, vključno s kardiogenim šokom;
- zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. hujša aortna stenoza);
- hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu;
- sočasna uporaba zdravila Perindopril/amlopidin STADA in zdravil, ki vsebujejo aliskiren pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro (hitrost glomerulne filtracije  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavji 4.5 in 5.1);
- sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Perindopriila se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Vsa spodaj navedena opozorila, povezana s posamezno učinkovino kombinacije, se nanašajo tudi na fiksno kombinacijo zdravila Perindopril/amlodipin STADA.

### Perindopril/amlodipin STADA

#### Interakcije:

Sočasna uporaba zdravila Perindopril/amlodipin STADA z litijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij ali kalijevimi dodatki se ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

### Perindopril

#### Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povečuje 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 pogostim natančnim spremljanjem delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

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

#### Preobčutljivost/angioedem:

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so v redkih primerih poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.8). To se lahko pojavi kadarkoli med zdravljenjem. V teh primerih je treba zdravilo Perindopril/amlodipin STADA 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 smrt. Kadar zajame jezik, glotis ali grlo in grozi zapora dihalnih poti, je potrebno takojšnje urgentno zdravljenje. To lahko vključuje dajanje adrenalina in/ali ohranjanje odprtih dihalnih poti. Bolnik mora ostati pod strogim zdravniškim nadzorom do popolnega in trajnega izginotja simptomov.

Pri bolnikih z angioedemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE, je lahko tveganje za 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 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, je treba pri diferencialni diagnozi upoštevati angioedem črevesja (glejte poglavje 4.8).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku perindopрила. Zdravljenja s perindoprilom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR - mammalian Target of Rapamycin) (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali

jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotriila, zaviralcev mTOR in vildagliptina potrebna previdnost.

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 delovanjem ledvic in brez drugih oteževalnih dejavnikov se nevtropenija pojavi le redko. Izjemna previdnost je potrebna pri uporabi perindopriila pri bolnikih s kolagensko žilno boleznijo, bolnikih, ki se zdravijo z imunosupresivi, bolnikih, ki jemljejo alopurinol ali prokainamid ali pri kombinaciji naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti ob že obstoječem okvarjenem delovanju ledvic. Pri nekaterih od teh bolnikov so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če se pri teh bolnikih uporablja perindopril, se priporoča redno spremljanje števila levkocitov; bolnikom je treba naročiti, naj poročajo o vsakem znaku okužbe (npr. o vnetem grlu, zvišani telesni temperaturi).

Nosečnost:

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo zanositev, 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 začeti alternativno zdravljenje, če je primerno (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Hipotenzija:

Zaviralci ACE lahko povzročijo padec krvnega tlaka. Simptomatska hipotenzija je redka pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov, verjetneje pa se pojavi pri tistih s hipovolemijo, npr. 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 Perindopril/amlodipin STADA 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 insult.

Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika položiti na hrbet in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9-odstotno). 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/hipertrofična kardiomiopatija:

Kot velja tudi za druge zaviralce ACE, je treba biti previden pri dajanju perindopriila bolnikom z zožitvijo mitralne zaklopke in oviranim iztokom iz levega prekata, na primer z zožitvijo aorte ali hipertrofično kardiomiopatijo.

Ledvična okvara:

Rutinsko spremljanje ravni 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 solitarni ledvici, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so opazili zvišane ravni 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 renovaskularno hipertenzijo, obstaja povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez obstoječe ledvične žilne bolezni so se pojavile zvišane ravni sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki so bile običajno majhne in prehodne, zlasti kadar so perindopril jemali sočasno z diuretikom. Ta pojav je bolj verjeten pri bolnikih z obstoječo ledvično okvaro.

#### Jetrna okvara:

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. Mehanizem tega sindroma ni poznan. Če se pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE, pojavi zlatenica ali izrazito zvišane ravni jetrnih encimov, jim je treba 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:

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

#### Operacija/anestezija:

Pri bolnikih, ki prestajajo večjo operacijo ali so prejeli anestezijo s hipotenzivnimi učinkovinami, lahko zdravilo Perindopril/amlodipin STADA zavira tvorjenje angiotenzina II, kot sekundarne posledice kompenzacijskega sproščanja renina. Zdravljenje je treba prekiniti en dan pred operacijo. Če se pojavi hipotenzija in menite, da jo povzroča opisani mehanizem, jo lahko odpravite s povečevanjem volumna.

#### Serumski kalij:

Zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Dejavniki tveganja za razvoj hiperkaliemije vključujejo ledvično insuficienco, poslabšanje delovanja ledvic, starost (> 70 let), sladkorno bolezen, vmesne dogodke, zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, metabolno acidozo, sočasno jemanje diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolaktona, eplerenona, triamterena ali amilorida), prehranskih dopolnil s kalijem ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij; ali tiste bolnike, ki jemljejo druga zdravila, povezana z zvišanjem ravni kalija v serumu (npr. heparin, trimetoprim ali kotrimoksazol, imenovan tudi trimetoprim/sulfametoksazol) in zlasti antagonist aldosterona ali antagonist angiotenzinskih receptorjev. Jemanje dodatkov kalija, diuretikov, ki zadržujejo kalij, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, in antagonistov angiotenzinskih receptorjev lahko zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic privede do pomembnega zvišanja ravni kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije, včasih s smrtnim izidom. Če se meni, da je tovrstno sočasno jemanje perindoprila in katere koli izmed zgoraj navedenih učinkovin ustrezno, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati ravni kalija v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

#### Bolniki s sladkorno boleznijo:

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

#### Bolniki na hemodializi:

Pri bolnikih na dializi z visoko pretočnimi membranami, ki so sočasno jemali zaviralce ACE, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o uporabi druge vrste dializnih membran ali drugega razreda antihipertenzivov.

#### Amlodipin

#### Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter:

Kot pri vseh kalcijevih antagonistih je tudi razpolovni čas amlodipina pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter podaljšan. Pri uporabi zdravila pri teh bolnikih sta zato potrebna previdnost in redno spremljanje jetrnih encimov.

#### Bolniki s srčnim popuščanjem:

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno.

V dolgoročni, s placebom nadzorovani študiji amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem neishemičnega vzroka razredov III in IV po klasifikaciji NYHA je bila uporaba amlodipina povezana s pogostejšim pojavom pljučnih edemov, čeprav v primerjavi s placebom ni bilo znatnih sprememb v pojavnosti poslabšanja srčnega popuščanja (glejte poglavje 5.1).

#### Starejši bolniki:

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

#### Pomožna snov

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**

### Kombinacije, ki niso priporočljive:

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 pogostostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega 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).

### Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij:

Čeprav raven kalija v serumu običajno ostaja znotraj normalnih mej, se lahko pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo perindopril, pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko znatno zvišajo raven kalija v serumu. Pri sočasni uporabi perindoprila z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato 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.

### Litij:

Pri sočasnem jemanju litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem zvišanju koncentracij litija v serumu in o toksičnosti (hudi nevtoksičnosti). Kombinacije perindoprila z litijem se ne priporoča, če pa se izkaže za nujno, je treba skrbno spremljati ravni litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

### Estramustin:

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

Grenivkin sok:

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.

Takrolimus:

Pri sočasnem jemanju z amlodipinom obstaja tveganje za zvišanje ravni takrolimusa v krvi. V izogib toksičnosti takrolimusa, je treba pri bolniku, ki se zdravi s takrolimusom in prejme amlodipin, spremljati raven takrolimusa v krvi in po potrebi prilagoditi odmerek takrolimusa.

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem:

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitrila/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Kombinacije, ki zahtevajo posebno previdnost:

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR), vključno z acetilsalicilno kislino  $\geq 3$  g/dan:

Če bolniki jemljejo zaviralce ACE sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. z acetilsalicilno kislino v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralci COX-2 in neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasno jemanje zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko poveča tveganje za poslabšanje ledvičnega delovanja, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi in zvišanjem ravni kalija v serumu, zlasti pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic. Pri sočasnem jemanju je potrebna previdnost, zlasti pri starejših bolnikih. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani. Razmisliti je treba o spremljanju delovanja ledvic na začetku sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

Antidiabetična zdravila (inzulin, peroralna hipoglikemična zdravila):

Uporaba zaviralcev ACE lahko poveča hipoglikemični učinek pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki jemljejo inzulin ali peroralna hipoglikemična zdravila. Pojav hipoglikemičnih epizod je zelo redek (verjetno zaradi izboljšanja tolerance za glukozo in posledično zmanjšane potrebe po inzulinu).

Zaviralci CYP3A4:

Sočasno jemanje 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 in s tem povečanim tveganjem za hipotenzijo. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših bolnikih. Zato je pri njih lahko potrebno klinično spremljanje in prilagoditev odmerka.

Induktorji CYP3A4:

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

Baklofen:

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

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem:

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Ciklosporin:

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Heparin:

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

Kombinacije, ki jih moramo pretehtati:

Diuretiki:

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

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, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, ki se uporabljajo pri srčnem popuščanju (bisoprolol, karvedilol, metoprolol):

Obstaja tveganje za hipotenzijo in oslABLJENO srčno delovanje pri bolnikih s srčnim popuščanjem, tako latentnim kot neurejenim (seštevanje negativnih inotropnih učinkov). Poleg tega lahko antagonisti adrenergičnih receptorjev beta zmanjšajo simpatični refleks pri prevelikih hemodinamičnih reperkusijah.

Antihipertenzivi (kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta) in vazodilatatorji:

Sočasna uporaba s tovrstnimi zdravili lahko poveča hipotenzivni učinek perindopрила in amlodipina. Sočasna uporaba z nitroglicerinom in drugimi nitrati ali vazodilatatorji lahko še bolj zniža krvni tlak, zato je pri odločitvi o sočasni uporabi potrebna previdnost.

Kortikosteroidi, tetrakozaktid:

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.

Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki:

Poveča se antihipertenzivni učinek in tveganje za pojav ortostatske hipotenzije.

Simvastatin:

Pri večkratnem sočasnem odmerjanju amlodipina 10 mg in simvastatina 80 mg je prišlo do 77 % večje izpostavljenosti simvastatinu kot pri odmerjanju samo simvastatina. Pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, je treba odmerek simvastatina omejiti na 20 mg na dan.

Amlodipin v monoterapiji so bolniki varno sočasno jemali s tiazidnimi diuretiki, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci ACE, dolgodelujočimi nitrati, podjezičnim nitroglicerinom,



digoksinom, varfarinom, atorvastatinom, sildenafilom, antacidi (aluminijevim hidroksidom v gelu, magnezijevim hidroksidom, simetikonom), cimetidinom, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, antibiotiki in peroralnimi antidiabetiki.

Klinične študije medsebojnega delovanja so pokazale, da amlodipin ne vpliva na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina, varfarina ali ciklosporina.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Glede na učinke, ki jih imata posamezni učinkovini kombinacije v tem zdravilu na nosečnost in dojenje, se uporaba zdravila Perindopril/amlodipin STADA ne priporoča v prvem trimesečju nosečnosti. Zdravilo Perindopril/amlodipin STADA je kontraindicirano v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti.

Uporaba zdravila Perindopril/amlodipin STADA se ne priporoča med dojenjem. Treba se je odločiti, ali naj mati prekine dojenje ali jemanje zdravila Perindopril/amlodipin STADA, pri čemer je treba upoštevati pomembnost zdravljenja za mater.

##### Nosečnost:

###### *Perindopril*

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

Epidemiološki podatki o teratogenem učinku pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, niso prepričljivi, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo zanositev, 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 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 delovanje ledvic, oligohidramnij, 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 delovanja ledvic. Otroke, katerih matere so jemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

###### *Amlodipin*

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo pri ljudeh niso dokazali.

Študije na živalih so pri velikih odmerkih pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Uporaba med nosečnostjo je priporočljiva samo v primeru, kadar ni na voljo drugega bolj varnega zdravljenja in ko bolezen sama po sebi predstavlja večje tveganje za mater in plod.

##### Dojenje:

###### *Perindopril*

Ker podatki o uporabi perindoprila med dojenjem niso na voljo, uporaba zdravila

Perindopril/amlodipin STADA med dojenjem ni priporočljiva. Prednost ima alternativno zdravljenje z zdravilom z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem; zlasti med dojenjem novorojenčka ali nedonošenčka.

### *Amlodipin*

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. Odločitev o nadaljevanju ali prenehanju dojenja oziroma nadaljevanju ali prenehanju zdravljenja z amlodipinom mora temeljiti na primerjavi koristi dojenja za otroka in zdravljenja za mater.

### Plodnost:

#### *Perindopril*

Ni bilo vpliva na sposobnost razmnoževanja ali plodnost.

#### *Amlodipin*

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/amlopidin na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da se lahko občasno pojavita omotica ali utrujenost.

Amlodipin ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Odzivnost je lahko zmanjšana, če se pri bolniku pojavi omotica, glavobol, utrujenost ali navzea.

## **4.8 Neželeni učinki**

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 (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

MedDRA organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost	
		amlodipin	perindopril
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	eozinofilija	-	občasni*
	levkopenija/nevtropenija (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki
	agranulocitoza ali pancitopenija (glejte poglavje 4.4)		zelo redki
	trombocitopenija (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki
	hemolitična anemija pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem G-6PDH (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
	znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita	-	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	alergijska reakcija	zelo redki	-
Presnovne in prehranske motnje	hiperglikemija	zelo redki	-
	hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	občasni*
	hiponatriemija	-	občasni*
	hiperkaliemija (preneha po prekinitvi zdravljenja) (glejte poglavje 4.4)	-	občasni*

MedDRA organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost	
		amlodipin	perindopril
Psihiatrične motnje	nespečnost	občasni	-
	depresija	občasni	-
	spremembe razpoloženja (vključno z anksioznostjo)	občasni	občasni
	motnje spanja	-	občasni
	zmedenost	redki	zelo redki
Bolezni živčevja	somnolenca	pogosti	občasni*
	omotica	pogosti	pogosti
	glavobol (posebno na začetku zdravljenja)	pogosti	pogosti
	sinkopa	občasni	občasni*
	tremor	občasni	-
	hipestezija	občasni	-
	parestezija	občasni	pogosti
	hipertonija	zelo redki	-
	periferna nevropatija	zelo redki	-
	vrtočlavlava	-	pogosti
	ekstrapiramidalne motnje	neznana pogostnost	-
Očesne bolezni	motnje vida (vključno z diplopijo)	pogosti	pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	občasni	pogosti
Srčne bolezni	palpitacije	pogosti	občasni*
	angina pectoris	-	zelo redki
	miokardni infarkt, verjetno zaradi prevelike hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki
	aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	občasni	zelo redki
Žilne bolezni	zardevanje	pogosti	-
	hipotenzija (in z njo povezani učinki)	občasni	pogosti
	možganska kap, verjetno zaradi prevelike hipotenzije pri bolnikih z velikim tveganjem (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
	vaskulitis	zelo redki	občasni*
	Raynaudov fenomen	-	neznana pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	pogosti	pogosti
	rinitis	občasni	zelo redki
	kašelj	občasni	pogosti
	bronhospazem	-	občasni
	eozinofilna pljučnica	-	zelo redki
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, navzea	pogosti	pogosti
	bruhanje	občasni	pogosti
	dispepsija	pogosti	pogosti
	spremembe pri odvajanju blata (vključno z drisko in zaprtjem)	pogosti	-
	suha usta	občasni	občasni
	disgevizija	občasni	pogosti
	driska, zaprtje	-	pogosti

MedDRA organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost	
		amlodipin	perindopril
	pankreatitis	zelo redki	zelo redki
	gastritis	zelo redki	-
	hiperplazija dlesni	zelo redki	-
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis, holestatska zlatenica	zelo redki	-
	hepatitis, citolitični ali holestatski (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
	zvišane ravni jetrnih encimov ALT, AST (v glavnem v povezavi s holestazo)	zelo redki	redki
	zvišana raven serumskega bilirubina	-	redki
Bolezni kože in podkožja	Quinckejev edem	zelo redki	-
	angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	občasni
	multiformni eritem	zelo redki	zelo redki
	urtikarija	občasni	občasni
	alopecija	občasni	-
	purpura	občasni	-
	sprememba barve kože	občasni	-
	hiperhidroza	občasni	občasni
	pruritus	občasni	pogosti
	izpuščaj	občasni	pogosti
	eksantem	občasni	-
	pemfigoid	-	občasni *
	Stevens-Johnsonov sindrom	zelo redki	-
	eksfoliativni dermatitis	zelo redki	-
	fotosenzitivne reakcije	zelo redki	občasni *
	poslabšanje psoriaze	-	redki
	toksična epidermalna nekroliza	neznana	-
Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva	otekanje gležnjev	pogosti	-
	artralgiya, mialgiya	občasni	občasni *
	mišični krči	pogosti	pogosti
	bolečina v hrbtu	občasni	-
Bolezni sečil	motnje uriniranja, nokturija, povečana pogostnost uriniranja	občasni	-
	ledvična okvara	-	občasni
	akutna ledvična odpoved	-	zelo redki
Motnje reprodukcije in dojk	impotenca	občasni	občasni
	ginekomastija	občasni	-
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	edem	pogosti	-
	periferni edem	-	občasni *
	utrujenost	pogosti	-
	bolečina v prsih	občasni	občasni *
	astenija	pogosti	pogosti
	bolečina	občasni	-
	splošno slabo počutje	občasni	občasni *
pireksija	-	občasni *	
Preiskave	povečanje telesne mase	občasni	-
	zmanjšanje telesne mase	občasni	-
	zvišane ravni sečnine v krvi in kreatinina v serumu	-	občasni *
Poškodbe, zastrupitve	padec	-	občasni *

MedDRA organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost	
		amlodipin	perindopril
in zapleti pri posegih			

\* Pogostnost neželenih učinkov iz spontanega poročanja je izračunana na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj.

#### 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 perindoprila/amlodipina pri ljudeh ni.

Izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem amlodipina pri ljudeh so omejene. Veliko prevelik odmerkov bi lahko povzročil obsežno periferno vazodilatacijo s posledično izrazito in verjetno podaljšano sistemsko hipotenzijo. Vsaka hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina zahteva spremljanje v kardiološki enoti intenzivne nege. 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 intravenski kalcijev glukonat.

Amlodipina ni mogoče odstraniti z dializo.

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, palpitacije, bradikardijo, omotico, anksioznost 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 intravenskimi kateholamini. 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 vitalne 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

Perindopril je zaviralec encima, ki angiotenzin I pretvarja 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 bradikina v neaktiven heptapeptid. Zaviranje ACE povzroči znižanje 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 kalikrein-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 perindopriila ne zavirajo aktivnosti ACE *in vitro*.

### *Hipertenzija:*

Perindopril deluje pri vseh stopnjah hipertenzije: blagi, zmerni in hudi. Znižata se sistolični in diastolični krvni tlak, tako v ležečem kot v stoječem položaju.

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

Ledvični krvni pretok se praviloma poveča, medtem ko hitrost glomerulne filtracije 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 vazodilacijsko. 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 preskušanje, 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 = 6.110) ter v skupino, ki je prejela placebo (n = 6.108).

Proučevani bolniki so imeli koronarno arterijsko bolezen brez opaženih kliničnih znakov srčnega popuščanja. Skupno je imelo 90 % bolnikov v anamnezi miokardni infarkt in/ali revaskularizacijo koronarnih arterij. Večina bolnikov je prejela v študiji preiskovano zdravilo poleg konvencionalnega zdravljenja, ki je vključevalo zaviralce agregacije trombocitov, zdravila za zniževanje serumske koncentracije lipidov in antagonist adrenergičnih receptorjev beta. Glavno merilo učinkovitosti je vključevalo srčnožilno umrljivost, 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-odstotni interval zaupanja (IZ) [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-odstotni IZ [12,0; 31,6] - p < 0,001) v primerjavi s placebom.

### *Podatki iz 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, nadzorovanih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo. Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno ledvično odpoved in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne. Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno. Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično ledvično boleznijo, 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

Amlodipin je kalcijev antagonist, ki zavira dotok kalcijevih ionov v srčno in žilno gladko mišičje. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja temelji na neposrednem relaksacijskem vplivu na žilno gladko mišičje. Natančni mehanizem, s katerim amlodipin olajša angino pektoris, še ni povsem pojasnjen, določata pa ga naslednja učinka:

1. Amlodipin širi periferne arteriole in s tem zmanjša skupni periferni upor (afterload), ki ga mora pri svojem delovanju premagovati srce. Taka razbremenitev srca zmanjša miokardno porabo energije in potrebo po kisiku.
2. Mehanizem delovanja amlodipina verjetno obsega tudi širitev glavnih koronarnih arterij in koronarnih arteriol. Ta širitev poveča oskrbo miokarda s kisikom pri bolnikih s Prinzmetalovo angino pektoris.

Pri bolnikih s hipertenzijo odmerjanje enkrat na dan povzroči klinično pomembno znižanje krvnega tlaka (tako v ležečem kot v stoječem položaju) v 24-urnem intervalu.

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. Amlodipin zmanjša tako pogostnost napadov angine pektoris kot porabo tablet gliceriltrinitrata.

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

### Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Hemodinamske študije in na telesni dejavnosti temelječa nadzorovana klinična preskušanja pri bolnikih s srčnim popuščanjem razreda II do IV po NYHA so pokazala, da uporaba amlodipina ni privedla 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 uporaba amlodipina ni privedla do povečanja tveganja za smrtni izid ali do višje ravni združene 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, uporaba amlodipina ni imela nobenega vpliva na skupno srčnožilno umrljivost. Pri isti populaciji so uporabo amlodipina povezali s pogostejšimi poročili o pojavu pljučnega edema.

#### Preskušanje zdravljenja za preprečevanje srčnega infarkta (ALLHAT)

Študija ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) je bila narejena za primerjavo novejših terapij (amlodipin ali zaviralec ACE kot terapija prve izbire) s terapijami s tiazidnim diuretikom pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo. Statistično pomembne razlike v srčnožilnem izidu med terapijo z amlodipinom in terapijo s tiazidnim diuretikom ni bilo.

#### Pediatrična populacija

V študiji, ki je vključevala 268 otrok, starih od 6 do 17 let, večinoma s sekundarno hipertenzijo, je primerjava odmerkov po 2,5 mg in 5 mg amlodipina s placebom pokazala, da oba odmerka znižata sistolični krvni tlak bistveno bolj kot placebo. Razlika med odmerkoma ni bila statistično pomembna.

Dolgoročnih učinkov amlodipina na rast, puberteto in splošni razvoj niso proučevali. Prav tako niso dokazali dolgoročnega vpliva zdravljenja z amlodipinom v otroštvu na zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti zaradi srčnožilnih bolezni v odrasli dobi.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij za referenčno zdravilo, ki vsebuje perindopril in amlodipin, za vse poskupine pediatrične populacije pri zdravljenju hipertenzije in stabilne koronarne arterijske bolezni (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Hitrost in obseg absorpcije perindoprila in amlodipina iz zdravila Perindopril/amlodipin STADA se bistveno ne razlikujeta od hitrosti in obsega absorpcije perindoprila in amlodipina iz posameznih tabletnih formulacij.

#### Perindopril

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

Perindopril je predzdravilo. 27 % zaužitega odmerka perindoprila vstopa v krvni obtok v obliki aktivnega presnovka, perindoprilata. Poleg aktivnega perindoprilata tvori perindopril še pet presnovkov, ki so vsi neaktivni. Perindoprilat doseže najvišjo 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.

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

Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših in pri bolnikih s srčnim popuščanjem ali ledvično odpovedjo (glejte poglavje 4.2).

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.



Kinetika perindoprila je spremenjena pri bolnikih s cirozo: 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

Po peroralnem vnosu terapevtskega odmerka se amlodipin dobro absorbira, najvišjo 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. Hrana ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina. Študije *in vitro* so pokazale, da je približno 97,5 % amlodipina v obtoku vezanega na plazemske beljakovine.

Končni 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, pri čemer se v urinu izloči 10 % nespremenjenega amlodipina in 60 % presnovkov.

Uporaba pri starejših: čas za doseganje najvišje 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.

Uporaba pri bolnikih z ledvično odpovedjo: farmakokinetika amlodipina se pri ledvični okvari bistveno ne spremeni.

Uporaba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter: Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z jetrno okvaro so zelo omejeni. Očistek amlodipina je pri bolnikih z jetrno insuficienco zmanjšan, kar se odraža v daljšem razpolovnem času in povečanju AUC za približno 40-60 %.

#### Pediatrična populacija

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

### **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.

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

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja 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 ploda, ki so privedli do njegovega odmrtja ali do prirojenih napak pri glodavcih in kuncih: opazili so poškodbe ledvic in povečano predporodno in poporodno umrljivost. Plodnost ni bila okvarjena niti pri samcih niti pri samicah podgan.

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

#### Amlodipin

#### Karcinogeneza, mutageneza

Pri podganah in miših, ki so jim dve leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne odmerke 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg na dan, ni bilo dokazov karcinogenosti. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m<sup>2</sup> izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik\* tega odmerka) je bil blizu največjemu odmerku, ki ga miši še prenašajo, ne pa tistemu, ki ga prenašajo podgane. Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na genski niti na kromosomski ravni.

#### Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg na dan (8-kratnik\* največjega priporočenega odmerka 10 mg pri človeku, izraženega v mg/m<sup>2</sup>) ni bilo vpliva na plodnost. V drugi študiji pri podganah, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinijev besilat v odmerkih, ki so bili izraženi v mg/kg primerljivi z odmerki pri človeku, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter zmanjšanje gostote sperme in števila zrelih spermatozoidov ter Sertolijevih celic.

#### Vpliv na sposobnost razmnoževanja

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

#### Perindopril/amlodipin

Znana toksičnost perindoprila za ledvice, ki so jo opazili pri fiksni kombinaciji odmerka, je minimalno povečana.

\*Na osnovi telesne mase bolnika, težkega 50 kg.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
glicerildibehenat  
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat  
trehaloza dihidrat  
mikrokristalna celuloza  
magnezijev oksid  
krospovidon  
magnezijev stearat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Pakiranje s pretisnimi omoti (Al/Al): 2 leti.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Pakiranje s pretisnimi omoti (Al/Al): Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Aluminij/aluminij (Al/Al) pretisni omot.

*Velikosti pakiranj:*

[4 mg/5 mg]

Pretisni omot: 10, 30, 90 tablet

[4 mg/10 mg]

Pretisni omot: 30, 60, 90 tablet

[8 mg/5 mg]

Pretisni omot: 30, 90 tablet

[8 mg/10 mg]

Pretisni omot: 30, 60, 90 tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Nemčija

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

H/16/02206/001-011

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 4. 8. 2016

Datum zadnjega podaljšanja:

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

26. 5. 2021