

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

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

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

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

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

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

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

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

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

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

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

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

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

Dimenzije: približno 6,9 mm premera.

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

Dimenzije: približno 8 mm premera.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Za začetno zdravljenje fiksna kombinacija odmerkov ni primerna.

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

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic in starejši (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Pri starejših in pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic je izločanje perindoprilata zmanjšano. Običajno zdravniško spremljanje naj zato zajema pogoste meritve vrednosti kreatinina in kalija.

Kombinacijo perindoprila in amlodipina lahko jemljejo bolniki s kreatininskim očistkom ≥ 60 ml/min, ni pa primerna za bolnike s kreatininskim očistkom < 60 ml/min. Pri teh bolnikih je priporočljiva posamezniku prilagojena titracija vsake od posameznih učinkovin.

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

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

Okvara jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Priporočila za odmerjanje pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter niso bila določena, zato je treba odmere izbrati previdno in pričeti z odmerki na spodnji meji odmernega območja (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Da bi ugotovili optimalni začetni odmerek in vzdrževalni odmerek pri bolnikih z okvaro jeter, je pri bolnikih potrebna individualno prilagojena titracija posamezne učinkovine kombinacije amlodipina in perindoprila. Farmakokinetike amlodipina pri hudi okvari jeter niso preučevali. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba uvesti najmanjši odmerek amlodipina in ga povečevati počasi.

Pediatrična populacija

Kombinacije perindoprila in amlodipina se pri otrocih in mladostnikih ne sme uporabljati, saj učinkovitost in prenašanje kombinacije perindoprila in amlodipina pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

peroralna uporaba

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

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini, na kateri koli drug zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE - *Angiotensin Converting Enzyme*), na dihidropiridinske derivate ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.
- Anamneza angioedema, povezanega s prejšnjim zdravljenjem z zaviralcem ACE.
- Dedni ali idiopatični angioedem.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

- Huda hipotenzija.
- Šok, vključno s kardiogenim šokom.
- Zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. hujša aortna stenoza).
- Hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.
- Sočasna uporaba perindoprila in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.5 in 5.1).
- Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitritil/valsartan. Perindoprila se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitritil/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 perindoprila in amlodipina.

Povezana s perindoprilom

Preobčutljivost/angioedem

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

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitritil/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitritil/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku perindoprila. Zdravljenja s perindoprilom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitritil/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 racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

Angioedem, povezan z edemom grla, lahko privede do smrti. Kadar edem zajame jezik, glotis ali grlo in grozi zapora dihalnih poti, je potrebno takojšnje urgentno zdravljenje, ki lahko vključuje uporabo adrenalina in/ali ohranjanje odprtih dihalnih poti. Bolnik mora ostati pod strogim zdravniškim nadzorom do popolnega in trajnega izginotja simptomov.

Pri bolnikih z anamnezo angioedema, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralcem ACE, je lahko tveganje za pojav angioedema med jemanjem zaviralca ACE povečano (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so redko poročali o angioedemu črevesja. Ti bolniki so čutili bolečino v trebuhu (z navzeo ali bruhanjem ali brez njiju); nekateri predhodno niso imeli angioedema obraza in so imeli normalne vrednosti esteraze C-1. Angioedem so diagnosticirali s preiskavami, ki so vključevale računalniško tomografijo trebuha ali ultrazvočni pregled oziroma med kirurškim posegom. Simptomi so izginili po ukinitvi zaviralca ACE. Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE in čutijo bolečino v trebuhu, morate pri diferencialni diagnozi vključiti angioedem črevesja (glejte poglavje 4.8).

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL)

Bolniki, ki so jemali zaviralce ACE med aferezo lipoproteinov majhne gostote z dekstran sulfatom, so redko doživeli življenjsko ogrožajoče anafilaktoidne reakcije. Tovrstnim reakcijam so se izognili z začasno odtegnitvijo jemanja zaviralca ACE pred vsako aferezo.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo

Bolniki, ki so jemali zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem (npr. s strupom kožekrilcev), so doživeli anafilaktoidne reakcije. Pri njih so se tovrstnim reakcijam izognili z začasno odtegnitvijo jemanja zaviralcev ACE, vendar so se pri nenamerni ponovni izpostavljenosti spet pojavile.

Nevtropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih oteževalnih dejavnikov se nevtropenija pojavlja redko. Izjemno previdno je treba perindopril uporabljati pri bolnikih s kolagensko žilno boleznijo, pri bolnikih, ki se zdravijo z imunosupresivi, pri bolnikih, ki jemljejo alopurinol ali prokainamid ali tistih, ki imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti če imajo tudi že okvarjeno delovanje ledvic. Pri nekaterih od teh bolnikov so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzvale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če uporabite perindopril pri takšnih bolnikih, je priporočljivo periodično spremljanje števila levkocitov, bolnikom pa morate naročiti, naj poročajo o vsakem znaku okužbe (npr. o vnetem grlu, povišani telesni temperaturi).

Nosečnost

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

Hipotenzija

Zaviralci ACE lahko povzročijo padec krvnega tlaka. Simptomatska hipotenzija je pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov redka in se bolj verjetno 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 s kombinacijo perindoprila in amlodipina skrbno spremljati krvni tlak, delovanje ledvic in vrednosti serumskega kalija.

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

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

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

Stenoza aorte in stenoza mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija

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

Okvara ledvic

V primerih okvare ledvic (očistek kreatinina < 60 ml/min) je priporočljiva posamezniku prilagojena titracija odmerkov posameznih učinkovin (glejte poglavje 4.2).

Rutinsko spremljanje vrednosti kalija in kreatinina je pri bolnikih z okvaro ledvic 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 serumu, ki je običajno izginilo po prekinitvi zdravljenja. Ta učinek je zlasti verjeten pri bolnikih z ledvično insuficienco. Če je pri bolnikih prisotna tudi renovaskularna hipertenzija, pri njih obstaja povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco. Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez očitne predhodno obstoječe ledvične žilne bolezni so se pojavile povečane vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki so bile običajno majhne in prehodne, zlasti kadar so perindopril jemali sočasno z diuretikom. Ta pojav je bolj verjeten pri bolnikih z že obstoječo okvaro ledvic. Morda bo treba zmanjšati odmerek in/ali ukiniti zdravljenje z diuretikom in/ali perindoprilom.

Odpoved jeter

Redko so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se začne s holestatično zlatenico in napreduje v fulminantno nekrozo jeter ter (včasih) smrt. Mehanizem tega sindroma ni jasn. Če se pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE, pojavi zlatenica ali izrazito povečanje vrednosti jetrnih encimov, je treba zdravljenje z zaviralcem ACE ukiniti in bolnike ustrezno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Rasa

Zaviralci ACE pogosteje povzročajo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras. Kot velja za druge 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 nizko vrednostjo renina pri populaciji bolnikov črne rase s hipertenzijo.

Kašelj

Pri uporabi zaviralcev ACE so poročali o kašlju. Zanj je značilno, da je neproduktiven, persistenten in izgine po ukinitvi zdravljenja. Pri diferencialni diagnozi kašlja je treba upoštevati tudi kašelj, ki ga izzove uporaba zaviralcev ACE.

Kirurški posegi/anestezija

Pri bolnikih, ki prestajajo večji kirurški poseg ali so prejeli anestezijo s hipotenzivnimi učinkovinami, lahko kombinacija perindopрила in amlodipina zavre tvorbo angiotenzina II, sekundarno kompenzacijskemu sproščanju renina. Zdravljenje je treba prekiniti en dan pred operacijo. Če se hipotenzija pojavi in menite, da jo povzroča opisani mehanizem, jo lahko odpravite s povečevanjem volumna.

Serumski kalij

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in/ali pri bolnikih, ki jemljejo prehranska dopolnila s kalijem (vključno z nadomestki soli), diuretike, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid) ali druga zdravila, povezana s povišanjem vrednosti kalija v serumu (npr. heparin, trimetoprim ali kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol) in zlasti antagonist aldosterona ali antagonist angiotenzinskih receptorjev, pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagonist angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

Bolniki s sladkorno boleznijo

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

Presaditev ledvice

O uporabi perindopрила pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvice ni izkušenj.

Bolniki, ki se zdravijo s hemodializo

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

Stabilna koronarna arterijska bolezen

Če bolnik v prvem mesecu zdravljenja s perindoprilom doživi epizodo nestabilne angine pektoris (hujšo ali ne), morate pred nadaljevanjem zdravljenja skrbno presoditi o razmerju med koristjo in tveganjem.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

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

Povezana z amlodipinom

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili dokazani.

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno.

V dolgoročni, s placebom primerjani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po klasifikaciji NYHA), so poročali o večji pojavnosti 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 kardiovaskularne dogodke in umrljivost.

Okvara jeter

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

Starejši

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

Okvara ledvic

Pri teh bolnikih se amlodipin lahko uporablja v normalnih odmerkih. Spremembe plazemskih koncentracij amlodipina niso povezane s stopnjo okvare ledvic. Amlodipina ni mogoče odstraniti z dializo.

Povezana s kombinacijo perindoprila in amlodipina

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

*Previdnostni ukrepi**Interakcije*

Sočasna uporaba kombinacije perindoprila in amlodipina z litijem, antikaliuretičnimi diuretiki, kalijevimi dodatki ali dantrolenom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba perindoprila in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 5.1).

Pomožne snovi:

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Povezano s perindoprilom

Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem:

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

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).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

Sočasna uporaba ni priporočljiva

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

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s perindoprilom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo znatno povečanje 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. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

Litij

Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracij litija v serumu in toksičnosti (hudi nevrotoksičnosti). Kombinacija perindoprila in litija ni priporočljiva, če pa se izkaže za nujno, je priporočljivo skrbno spremljanje vrednosti litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Estramustin

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

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno previdnost

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.

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

Ob dajanju zaviralcev ACE sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. z acetilsalicilno kislino v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralci COX-2 in neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili) lahko pride do poslabšanja antihipertenzivnega učinka. Sočasna uporaba zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko privede do povečanega tveganja za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi ter do povečanja vrednosti kalija v serumu, zlasti pri bolnikih z že zmanjšanim delovanjem ledvic. To kombinacijo zdravil je treba uporabljati previdno, zlasti pri starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani in razmisliti je treba o spremljanju delovanja ledvic na začetku sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

Antidiabetiki (inzulin, sulfonamidni antidiabetiki)

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

Sočasna uporaba, ki jo je treba pretehtati

Diuretiki

Pri bolnikih, ki jemljejo diuretike, zlasti pri tistih, ki imajo hipovolemijo in/ali pomanjkanje soli, lahko po uvedbi zdravljenja z zaviralcem ACE pride do prekomernega znižanja krvnega tlaka. Možnost hipotenzivnih učinkov lahko zmanjšamo z ukinitvijo diuretika ali s povečanjem volumna telesnih tekočin ali vnosa soli še pred uvedbo zdravljenja z majhnimi in postopoma naraščajočimi odmerki perindopрила.

Simptomimetiki

Simptomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.

Zlato

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

Povezano z amlodipinom

Sočasna uporaba ni priporočljiva

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

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno previdnost

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

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

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

Sočasna uporaba, ki jo je treba pretehtati

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

Druge kombinacije

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

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

Simvastatin

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

Takrolimus:

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

Povezano s kombinacijo perindopрила in amlodipina

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno previdnost

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

Sočasna uporaba, ki jo je treba pretehtati

- Antihipertenzivi (kot so antagonisti adrenergičnih receptorjev beta) in vazodilatatorji: Sočasna uporaba s tovrstnimi zdravili lahko poveča hipotenzivni učinek perindopрила in amlodipina. Sočasna uporaba z nitroglicerinom in drugimi nitrati ali drugimi vazodilatatorji lahko še dodatno zniža krvni tlak, zato sočasno uporabo skrbno pretehtajte.
- 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 ortostatsko hipotenzijo.
- Amifostin: lahko poveča antihipertenzivni učinek amlodipina.
- Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki: povečata se antihipertenzivni učinek in tveganje za ortostatsko hipotenzijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

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

Uporaba kombinacije perindopрила in amlodipina med dojenjem ni priporočljiva. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s kombinacijo perindopрила in amlodipina, pri čemer je treba pretehtati pomembnost zdravljenja za mater.

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 tveganju za teratogenost pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, niso prepričljivi, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba 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 ustaviti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

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

V primeru izpostavljenosti zaviralcu ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje je priporočljiv ultrazvočni pregled delovanja ledvic in lobanje.

Otroke, katerih matere so jemale zaviralce ACE, je treba skrbno spremljati glede 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 uporabi velikih odmerkov pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporaba v nosečnosti se priporoča samo v primeru, kadar ni na voljo nobene varnejše alternative, in kadar sama bolezen predstavlja večje tveganje tako za mater kot za plod.

DojenjePovezano s perindoprilom

Ker podatki glede uporabe perindoprila med dojenjem niso na voljo, uporaba perindoprila med dojenjem ni priporočljiva. Prednost imajo alternativna antihipertenzivna zdravila z boljše uveljavljenim varnostnim profilom, zlasti med dojenjem novorojenčka ali nedonošenčka.

Povezano z amlodipinom

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

Plodnost

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavah spermijev. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V 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 kombinacije perindoprila in amlodipina na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Amlodipin ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Pri bolnikih, ki trpijo za omotico, glavobolom, utrujenostjo, izčrpanostjo ali navzeo, je lahko sposobnost reagiranja slabša. Priporočljiva je previdnost, zlasti na začetku zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

a) Povzetek varnostnega profila:

Perindopril

Varnostni profil perindoprila je skladen z varnostnim profilom zaviralcev ACE:

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

Amlodipin

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

b) Seznam neželenih učinkov v preglednici:

Med zdravljenjem s perindoprilom ali amlodipinom so opazili naslednje neželene učinke, ki so prikazani ločeno za posamezno učinkovino in razvrščeni 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 (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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
	zmanjšanje vrednosti hemoglobina in hematokrita	-	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	alergijske reakcije	zelo redki	občasni
Bolezni endokrinega sistema	sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)	-	redki
Presnovne in prehranske motnje	hiperglikemija	zelo redki	-
	hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	občasni*
	hiponatriemija	-	občasni*
	hiperkaliemija, reverzibilna po prenehanju terapije (glejte poglavje 4.4)	-	občasni*
Psihiatrične motnje	nespečnost	občasni	-
	spremembe razpoloženja (vključno s tesnobo)	občasni	občasni
	depresija	občasni	občasni
	motnje spanja	-	občasni
	zmedenost	redki	zelo redki
Bolezni živčevja	somnolenca (zlasti na začetku zdravljenja)	pogosti	občasni*
	omotica (zlasti na začetku zdravljenja)	pogosti	pogosti

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

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

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

Dodatne informacije, povezane z amlodipinom

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o prevelikem odmerjanju s kombinacijo perindopрила in amlodipina pri ljudeh ni.

Za amlodipin so izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem pri ljudeh maloštevilne.

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

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

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Perindopril

Mehanizem delovanja

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

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

Farmakodinamični učinki

Hipertenzija

Perindopril deluje pri 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 (GFR) navadno ostaja nespremenjena.

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

Najmanjši učinek znaša približno od 87 do 100 % največjega učinka.

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

Po prenehanju zdravljenja ni povratnega učinka.

Perindopril zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

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

Bolniki s stabilno koronarno arterijsko boleznijo

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

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

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

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

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

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

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

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

Amlodipin

Mehanizem delovanja

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

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

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

Farmakodinamični učinki

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

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

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

Bolniki s koronarno arterijsko boleznijo (CAD – Coronary Artery Disease)

Učinkovitost amlodipina pri preprečevanju kliničnih dogodkov pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo (CAD) so ocenili v neodvisni, multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebo primerjani študiji pri 1.997 bolnikih – Primerjava amlodipina z enalaprilom pri omejevanju pojava tromboze (*Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*, CAMELOT). Poleg običajnega zdravljenja s statini, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, diuretiki in acetilsalicilno kislino v časovnem obdobju 2 let, je 663 izmed teh bolnikov dodatno 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 pektoris in z manjšim številom postopkov revaskularizacije pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo.

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

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

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem:

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

S placebo primerjana študija (PRAISE), katere namen je bil ovrednotenje bolnikov s srčnim popuščanjem razreda III-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 obolevnosti in umrljivosti pri srčnem popuščanju.

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

Preskušanje - zdravljenje za preprečevanje srčnega napada (ALLHAT):

Za primerjavo novjših terapij, amlodipina v odmerkih 2,5-10 mg na dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopriila v odmerkih 10-40 mg na dan (zaviralec angiotenzinske konvertaze), ki sta bila uporabljena kot zdravljenje prve izbire, z učinki tiazidnega diuretika klortalidona v odmerkih 12,5-25 mg na dan pri blagi do zmerni hipertenziji, so izvedli randomizirano, dvojno slepo študijo ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), v kateri so ugotavljali obolevnost oziroma umrljivost.

Randomizirali so 33.357 bolnikov s hipertenzijo, starih 55 let ali več, in jih spremljali v povprečju 4,9 let. Bolniki so imeli vsaj en dodaten dejavnik tveganja za pojav kongestivnega srčnega popuščanja:

predhodni miokardni infarkt ali možganska kap > kot 6 mesecev pred vključitvijo ali potrjena druga aterosklerotična srčno-žilna bolezen (skupno 51,5 %), diabetes tipa 2 (36,1 %), holesterol HDL < 35 mg/dl (11,6 %), hipertrofija levega prekata, ugotovljena z elektrokardiogramom ali ehokardiografijo (20,9 %), kajenje v času preskušanja (21,9 %).

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

Pediatrična populacija (starost 6 let in več)

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Perindopril

Absorpcija

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

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

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

Dokazali so linearno razmerje 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, končni razpolovni čas nevezane frakcije je približno 17 ur, stanje dinamičnega ravnovesja pa je doseženo v 4 dneh.

Posebne skupine bolnikov

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

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

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

Amlodipin

Absorpcija, porazdelitev in vezava na plazemske beljakovine

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

Biotransformacija/izločanje

Končni plazemski razpolovni čas izločanja je okrog 35-50 ur in je v skladu z odmerjanjem enkrat na dan. Amlodipin se obsežno presnavlja v jetrih v neaktivne presnovke. Z urinom se izloči 60 % presnovkov in 10 % osnovne molekule amlodipina.

Starejši

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

Okvara jeter

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

Pediatrična populacija

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Perindopril

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

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

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

V dolgoročnih študijah pri podganah in miših niso opazili kancerogenosti.

Amlodipin

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

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

Pri podganah in miših, ki so v hrani dve leti prejemale amlodipin v koncentracijah, preračunanih na dnevne odmerke 0,5 mg/kg/dan, 1,25 mg/kg/dan in 2,5 mg/kg/dan, ni bilo dokazov o kancerogenosti.

Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, kar pa ni veljalo za podgane.

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

* Na podlagi bolnika s telesno maso 50 kg.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

5 mg/5 mg: Velikosti pakiranja: 10, 30, 50, 60, 90, 90 (3x30), 100 in 120 (2x60) tablet.

5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg: Velikosti pakiranja: 30, 50, 60, 90, 90 (3x30), 100 in 120 (2x60) tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

H/15/01979/001-025

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. 02. 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 13. 02. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 10. 2021