

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Articel-Am 5 mg/5 mg tablete
Articel-Am 5 mg/10 mg tablete
Articel-Am 10 mg/5 mg tablete
Articel-Am 10 mg/10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg perindopriltilosilata što odgovara 3,408 mg perindoprila pretvorenog *in situ* u perindoprilnatrij i 6,935 mg amlodipinbesilata što odgovara 5 mg amlodipina.

Jedna tableta sadrži 5 mg perindopriltilosilata što odgovara 3,408 mg perindoprila pretvorenog *in situ* u perindoprilnatrij i 13,87 mg amlodipinbesilata što odgovara 10 mg amlodipina.

Jedna tableta sadrži 10 mg perindopriltilosilata što odgovara 6,815 mg perindoprila pretvorenog *in situ* u perindoprilnatrij i 6,935 mg amlodipinbesilata što odgovara 5 mg amlodipina.

Jedna tableta sadrži 10 mg perindopriltilosilata što odgovara 6,815 mg perindoprila pretvorenog *in situ* u perindoprilnatrij i 13,87 mg amlodipinbesilata što odgovara 10 mg amlodipina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna Articel-Am 5 mg/5 mg tableta sadrži 86,6 mg izomalta.
Jedna Articel-Am 5 mg/10 mg tableta sadrži 86,6 mg izomalta.
Jedna Articel-Am 10 mg/5 mg tableta sadrži 173,2 mg izomalta.
Jedna Articel-Am 10 mg/10 mg tableta sadrži 173,2 mg izomalta.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Articel-Am 5 mg/5 mg tablete: Bijela, ovalna, bikonveksna tableta, s utisnutom oznakom „5/5“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Dimenzije: oko 9 x 5 mm.

Articel-Am 5 mg/10 mg tablete: Bijela, okrugla, bikonveksna tableta, s utisnutom oznakom „5/10“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Dimenzije: promjer oko 7 mm.

Articel-Am 10 mg/5 mg tablete: Bijela, ovalna, bikonveksna tableta, s utisnutom oznakom „10/5“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Dimenzije: oko 13 x 7 mm.

Articel-Am 10 mg/10 mg tablete: Bijela, okrugla, bikonveksna tableta, s utisnutom oznakom „10/10“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Dimenzije: promjer oko 9 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Articel-Am je indiciran kao zamjenska terapija za liječenje esencijalne hipertenzije i/ili stabilne bolesti koronarnih arterija u bolesnika čija je bolest već dobro kontrolirana istodobnom primjenom perindoprila i amlodipina u istoj dozi koju sadrži i Articel-Am.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Jedna tableta jedanput na dan, najbolje uzeti ujutro i prije jela.

Kombinacija fiksnih doza nije prikladna za započinjanje liječenja.

Ako je potrebno promijeniti doziranje, dozu kombinacije perindopрила i amlodipina moguće je modificirati ili se može razmotriti individualno titriranje pojedinačnih komponenti.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega i stariji (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)

Eliminacija perindoprilata smanjena je u starijih i u bolesnika sa zatajenjem bubrega. Stoga će uobičajeno medicinsko praćenje uključivati učestalije kontrole kreatinina i kalija.

Kombinacija perindopрила i amlodipina može se primijeniti u bolesnika s klirensom kreatinina ≥ 60 ml/min, te nije prikladna u bolesnika s klirensom kreatinina < 60 ml/min. U tih se bolesnika preporučuje individualna titracija doze pojedinačnih komponenti ove fiksne kombinacije.

Stariji ili mlađi bolesnici jednako dobro podnose amlodipin primijenjen u sličnim dozama. Kod starijih se bolesnika preporučuje normalni režimi doziranja, ali je povećavanje doze potrebno provoditi s oprezom. Promjene plazmatskih koncentracija amlodipina ne koreliraju sa stupnjem oštećenja funkcije bubrega.

Amlodipin se ne uklanja dijalizom.

Oštećenje jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)

Preporuke o doziranju u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre nisu utvrđene.

Stoga je dozu lijeka potrebno oprezno odabrati te liječenje započeti s nižom dozom (sa donjeg kraja raspona doziranja) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Za određivanje optimalne početne doze i doze održavanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, pojedinačne komponente slobodne kombinacije amlodipina i perindopрила potrebno je titrirati u svakog pojedinog bolesnika. Farmakokinetika amlodipina nije ispitivana kod teškog oštećenja funkcije jetre. Kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre liječenje amlodipinom potrebno je započeti u najnižoj dozi te dozu polagano titrirati.

Pedijatrijska populacija

Kombinacija perindopрила i amlodipina ne smije se primjenjivati u djece i adolescenata jer djelotvornost i podnošljivost perindopрила i amlodipina, ili u kombinaciji, nisu dokazane kod djece i adolescenata.

Način primjene

Peroralna primjena.

4.3 Kontraindikacije

Povezano s perindoprilom

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na bilo koji drugi ACE-inhibitor
- Anamneza angioedema, povezanog s ranijim uzimanjem ACE-inhibitora (vidjeti dio 4.4)
- Hereditarni ili idiopatski angioedem
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- Istodobna primjena kombinacije perindopрила i amlodipina s lijekovima koji sadrže aliskiren u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1)
- Istodobna primjena sa liječenjem sakubitriplom/valsartanom. Kombinaciju perindopрила i amlodipina se ne smije primijeniti ranije od 36 sati nakon primjene zadnje doze sakubitripla/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5)
- Izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5)

- Značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu (vidjeti dio 4.4).

Povezano s amlodipinom

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na dihidropiridinske derivate
- Teška hipotenzija
- Šok, uključujući kardiogeni šok
- Opstrukcija izlaznog trakta lijevog ventrikula (npr. stenoza aorte visokog stupnja)
- Hemodinamično nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda.

Povezano s lijekom Articol-Am

Sve gore navedene kontraindikacije koje su povezane s bilo kojom pojedinom komponentom ovog lijeka, također se odnose i na fiksnu kombinaciju perindopрила i amlodipina.

- Preosjetljivost na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sva upozorenja navedena u nastavku teksta, a povezana s primjenom pojedinačnih komponenti ovoga lijeka, također se odnose i na fiksnu kombinaciju perindopрила i amlodipina.

Povezano s perindoprilom

Posebna upozorenja

Preosjetljivost/angioedem

Angioedem lica, udova, usana, sluznica, jezika, glotisa i /ili grkljana rijetko je zabilježen u bolesnika liječenih ACE-inhibitorima, uključujući perindopril (vidjeti dio 4.8.). On se može javiti bilo kada tijekom liječenja. U tim je slučajevima primjenu kombinacije perindopрила i amlodipina potrebno odmah obustaviti te započeti odgovarajuće praćenje bolesnika sve do potpunog povlačenja simptoma. U slučajevima u kojima je oteknuće bilo ograničeno na lice i usne, općenito se povuklo bez liječenja, premda su se antihistaminici pokazali korisnima u ublažavanju simptoma.

Angioedem povezan s edemom grkljana može imati smrtni ishod. Ako oteknuće zahvaća jezik, glotis ili grkljan, vjerojatno je da će izazvati opstrukciju dišnih putova te je stoga potrebno odmah pružiti hitnu medicinsku pomoć. Ona može obuhvatiti primjenu adrenalina i/ili održavanje prohodnosti dišnih putova. Bolesnik mora biti pod pomnim liječničkim nadzorom do potpunog i održivog nestanka simptoma.

Bolesnici s anamnezom angioedema koji nije povezan s ACE-inhibitorima mogu biti izloženi povećanom riziku od nastanka angioedema dok uzimaju ACE-inhibitore (vidjeti dio 4.3).

Intestinalni angioedem rijetko je zabilježen u bolesnika liječenih ACE-inhibitorima. Ti bolesnici se žale na bolove u abdomenu (s mučninom ili povraćanjem ili bez njih); u nekim slučajevima nije zabilježena prethodna pojava angioedema lica te su zabilježene normalne vrijednosti C-1 esteraze. Angioedem je dijagnosticiran postupcima koji uključuju CT abdomena, ultrazvuk ili kirurški zahvat, a simptomi su se povukli nakon prekida liječenja ACE-inhibitorom. Intestinalni angioedem potrebno je uključiti u diferencijalnu dijagnozu u bolesnika koji uzimaju ACE-inhibitore a žale se na bolove u abdomenu (vidjeti dio 4.8).

Kombinacija perindopрила sa sakubitriplom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika nastanka angioedema (vidjeti dio 4.3). Primjena sakubitripla/valsartana se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindopрила. Ako se liječenje sakubitriplom/valsartanom prekida, liječenje perindoprilom može započeti tek 36 sati nakon posljednje doze sakubitripla/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Istodobna primjena ACE inhibitora s NEP inhibitorima (npr. racekadotrilom), inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može dovesti do povećanja nastanka angioedema npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (vidjeti dio 4.5). Treba biti oprezan kad se počne s primjenom racekadotrila, mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptina (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) u bolesnika koji već uzimaju ACE inhibitor.

Anafilaktoidne reakcije tijekom afereze lipoproteina male gustoće (LDL)

Rijetko su zabilježene anafilaktoidne reakcije opasne po život u bolesnika koji su primali ACE-inhibitore te bili na aferezi lipoproteina niske gustoće s dekstran sulfatom. Te su reakcije izbjegnute privremenim prekidom uzimanja ACE-inhibitora prije svake afereze.

Anafilaktoidne reakcije za vrijeme desenzibilizacije

Uočena je pojava anafilaktoidnih reakcija u bolesnika koji su uzimali ACE-inhibitore za vrijeme postupka desenzibilizacije (npr. otrovom opnokrilaca, primjerice pčela i osa). U tih su bolesnika reakcije izbjegnute privremenom obustavom ACE-inhibitora, no ponovno su se javile nakon nenamjernog ponovnog uvođenja.

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Bilo je prijava neutropenije/agranulocitoze, trombocitopenije i anemije u bolesnika koji su primali ACE-inhibitore. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i bez ostalih komplicirajućih čimbenika, neutropenija se javlja rijetko. Perindopril je potrebno primjenjivati krajnje oprezno u bolesnika s kolagenskom vaskularnom bolesti, bolesnika koji primaju imunosupresijsko liječenje te onih koji uzimaju alopurinol ili prokainamid, kao i u bolesnika s kombinacijom tih čimbenika rizika, posebno ako je u anamnezi prisutno oštećenje funkcije bubrega. U nekih od tih bolesnika javile su se ozbiljne infekcije, koje u malobrojnim slučajevima nisu reagirale na intenzivno liječenje antibioticima. Ako se takvim bolesnicima daje perindopril, savjetuje se periodična provjera broja bijelih krvnih stanica, a bolesnike treba uputiti da liječnika obavijeste o pojavi bilo kojeg znaka infekcije (npr. grlobolja, vrućica).

Renovaskularna hipertenzija

U nekih bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu pri liječenju ACE inhibitorima uočen je povećan rizik nastanka hipotenzije i insuficijencije bubrega (vidjeti dio 4.3). Primjena diuretika može biti dodatni čimbenik. Gubitak funkcije bubrega se može pojaviti uz male promjene kreatinina u serumu čak i kod bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoji dokaz da istodobna primjena ACE-inhibitora, blokatora angiotenzina II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzina II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se provoditi samo pod nadzorom specijalista i uz često i pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzivne lijekove inhibitore renin – angiotenzinskog sustava. Stoga se kod njih ne preporučuje primjena ovog lijeka.

Trudnoća

Terapija ACE-inhibitorima ne smije započeti za vrijeme trudnoće. Osim ako se daljnja primjena ACE-inhibitora smatra neophodnom, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju ovo liječenje zamijeniti nekim drugim antihipertenzivnim liječenjem kojem je utvrđen sigurnosni profil u trudnoći. U slučaju

trudnoće liječenje ACE-inhibitorom potrebno je prekinuti i, ako je prikladno, započeti zamjensku terapiju (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Mjere opreza pri uporabi

Hipotenzija

ACE-inhibitori mogu uzrokovati sniženje krvnog tlaka. Simptomatska hipotenzija rijetko se javlja u bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom, vjerojatnija je u bolesnika s nedostatnim volumenom, npr. zbog liječenja diureticima, zbog ograničenog unosa soli hranom, dijalize, proljeva ili povraćanja te u bolesnika s teškom hipertenzijom ovisnom o reninu (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). U bolesnika s visokim rizikom od simptomatske hipotenzije, potrebno je praćenje krvnog tlaka, funkcije bubrega i serumske koncentracije kalija za vrijeme liječenja kombinacijom perindopрила i amlodipina.

Slično vrijedi i za bolesnike s ishemijskom bolesti srca ili s cerebrovaskularnom bolesti u kojih bi zbog pretjeranog sniženja krvnog tlaka mogao nastupiti infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj.

Nastupi li hipotenzija, bolesnika treba staviti u ležeći položaj i, ako je potrebno, dati mu 9 mg/ml (0.9%) otopinu natrijeva klorida intravenskom infuzijom. Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za uzimanje idućih doza, pri čijoj primjeni obično nema poteškoća jednom kada se tlak povisi, nakon povećanja volumena.

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska / hipertrofična kardiomiopatija

Kao i druge ACE-inhibitore i perindopril je potrebno oprezno davati bolesnicima sa stenozom mitralnog zaliska i opstrukcijom istjecanja krvi iz lijeve klijetke, npr. stenozom aorte ili hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Oštećenje bubrega

U slučaju oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min) preporučuje se primjena monokomponenti i individualna titracija doze (vidjeti dio 4.2).

U tih bolesnika rutinsko praćenje razine kalija i kreatinina je sastavni dio uobičajene medicinske prakse (vidjeti dio 4.8).

U nekih bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kada je postojao samo jedan bubreg, pri liječenju ACE-inhibitorima uočen je porast vrijednosti uree i kreatinina u serumu, obično reverzibilan nakon prekida liječenja. Ta je pojava posebno vjerojatna u bolesnika s insuficijencijom bubrega. Ako je prisutna i renovaskularna hipertenzija, povećava se rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega. U nekih bolesnika s hipertenzijom i bez jasne postojeće bolesti bubrežnih krvnih žila u anamnezi, porasla je razina uree i kreatinina u serumu, obično malo i prolazno, osobito ako je perindopril primjenjivan istodobno s diureticima. Ta je pojava vjerojatnija u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u anamnezi.

Zatajenje jetre

U rijetkim je slučajevima primjena ACE-inhibitora bila povezana s pojavom sindroma koji započinje kolestatskom žuticom i napreduje do fulminantne nekroze jetre i (katkada) smrti. Mehanizam nastanka tog sindroma nije poznat. Ako se u bolesnika koji primaju ACE-inhibitore javi žutica ili značajan porast vrijednosti jetrenih enzima, potrebno je prekinuti liječenje ACE-inhibitorom, a bolesnike na primjeren način medicinski pratiti (vidjeti dio 4.8).

Rasa

ACE-inhibitori češće uzrokuju angioedem u bolesnika crne rase negoli u bolesnika ostalih rasa. Kao i ostali ACE-inhibitori i perindopril se može pokazati manje učinkovitim u snižavanju krvnog tlaka u pripadnika crne rase negoli u pripadnika ostalih rasa, možda zbog veće prevalencije niske razine renina u pripadnika crne rase s hipertenzijom.

Kašalj

Bilo je prijava kašlja pri uzimanju ACE-inhibitora. U karakterističnom slučaju, kašalj nije produktivan, traje i nestaje nakon prekida liječenja. Kašalj prouzročen uzimanjem ACE-inhibitora potrebno je uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnostici kašlja.

Kirurški zahvat/anestezija

U bolesnika koji se podvrgavaju većim kirurškim zahvatima ili tijekom anestezije anestheticima koji izazivaju hipotenziju, kombinacija perindopрила i amlodipina može blokirati stvaranje angiotenzina II nakon kompenzacijskog oslobađanja renina. Stoga je liječenje potrebno prekinuti dan prije kirurškog zahvata. Javi li se hipotenzija i ocijeni da je nastupila opisanim mehanizmom, ona se može korigirati povećanjem volumena.

Hiperkalemija

Porast serumske koncentracije kalija zabilježen je u nekih bolesnika koji su liječeni ACE inhibitorima, uključujući perindopril. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Čimbenici rizika za razvoj hiperkalijemije uključuju renalnu insuficijenciju, pogoršanje renalne funkcije, dob (> 70 godina), šećernu bolest, interkurentne događaje, posebno dehidraciju, akutno srčano zatajenje, metaboličku acidozu, istodobno uzimanje diuretika koji čuvaju kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren i amilorid), uzimanje pripravaka kalija ili nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij; ili obuhvaćaju bolesnike koji uzimaju druge lijekove povezane s porastom razine serumskog kalija (npr. heparin, kotrimoksazol, također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol) I osobito antagonist aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora. Primjena pripravaka kalija, diuretika koji čuvaju kalij ili nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može uzrokovati značajan porast serumske koncentracije kalija.

Hiperkalemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad i fatalne aritmije. Diuretike koji čuvaju kalij i blokatore angiotenzinskih receptora treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore, te treba pratiti razinu serumskog kalija i bubrežnu funkciju. U slučaju da se smatra potrebnom istodobna primjena perindopрила s gore navedenim pripravcima, preporučuje se oprez kao i redovito praćenje razine serumskog kalija (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s dijabetesom

U bolesnika s dijabetesom, koji uzimaju peroralne antidijabetike ili inzulin, potrebno je pažljivo pratiti razinu glukoze tijekom prvog mjeseca uzimanja ACE-inhibitora. (vidjeti dio 4.5).

Povezano s amlodipinom

Mjere opreza pri uporabi

Sigurnost i djelotvornost amlodipina nisu utvrđene u hipertenzivnim krizama.

Zatajenje srca

U liječenju bolesnika sa zatajenjem srca neophodan je oprez.

U dugotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju u koje su uključeni bolesnici s teškim zatajenjem srca (NYHA stupanj III. i IV.), prijavljena incidencija pulmonalnog edema bila je viša u skupini liječenoj amlodipinom nego u skupini liječenoj placebom (vidjeti dio 5.1). Blokatore kalcijevih kanala, uključujući i amlodipin, potrebno je primjenjivati s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca jer mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

Oštećenje jetre

Poluvrijeme amlodipina je produljeno i vrijednosti AUC-a su više u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre te još nisu utvrđene preporuke za doziranje. Amlodipin je stoga potrebno uvoditi u dozi sa donjeg kraja raspona doziranja te uz oprez i kod samog uvođenja i kod povećavanja doze. Kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre može biti potrebna polagana titracija doze i pažljivo praćenje.

Stariji

Prilikom povećanja doze u starijih bolesnika neophodan je oprez (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Zatajenje bubrega

Amlodipin se može kod tih bolesnika primijeniti u normalnim dozama. Promjene koncentracije amlodipina u plazmi nisu povezane sa stupnjem oštećenja bubrega.

Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom.

Povezano s kombinacijom perindoprila i amlodipina

Sva ranije navedena upozorenja povezana s primjenom pojedinih komponenti ovog lijeka također se odnose na fiksnu kombinaciju perindoprila i amlodipina.

Mjere opreza pri primjeni

Interakcije

Ne preporučuje se istodobna primjena kombinacije perindoprila i amlodipina s litijem, diureticima koji štede kalij ili dodacima kalija te dantrolenom (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari:

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Izomalt

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Povezano s perindoprilom

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE-inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Lijekovi koji povećavaju rizik nastanka angioedema

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika nastanka angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Primjena sakubitrila/valsartana se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindoprila. Ako se liječenje sakubitrilom/valsartanom prekida, liječenje perindoprilom može započeti tek 36 sati nakon posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Istodobna primjena ACE inhibitora i racekadotriila, inhibitora mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptina (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može također povećati rizik nastanka angioedema (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji induciraju hiperkalijemiju

Iako kalij u serumu obično ostaje u granicama normale, kod nekih bolesnika liječenih perindoprilom/amlodipinom može se pojaviti hiperkalijemija. Neki lijekovi ili terapijske klase povisuju pojavu hiperkalijemije: aliskiren, soli kalija, diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, nesteroidni protuupalni lijekovi, heparini, imunosupresivi poput ciklosporina ili takrolimusa, trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da se trimetoprim može ponašati kao diuretik koji štedi kalij poput amilorida. Kombinacija ovih lijekova povisuje rizika nastanka hiperkalijemije. Shodno tome ne preporučuje se istodobna primjena perindopril/amlodipina s gore navedenim lijekovima. U

slučaju da se istodobna primjena smatra potrebnom, preporučuje se oprez kao i redovito praćenje razine serumskog kalija.

Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3):

Aliskiren

Kod bolesnika s dijabetesom ili s oštećenjem bubrega povećava se rizik nastanka hiperkalijemije, pogoršanja funkcije bubrega kao i kardiovaskularnog oboljenja i smrtnosti.

Izvantjelesno liječenje

Izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama kao kod dijalize ili hemofiltracije s određenim membranama visoke protočnosti (npr. poliakrilonitrilne membrane) te afereza lipoproteina niske gustoće s dekstran sulfatom kontraindicirani su zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti dio 4.3). Ukoliko je potrebno takvo liječenje, u obzir treba uzeti mogućnost primjene drugačijeg tipa membrane za dijalizu ili nekog drugog antihipertenziva.

Istodobna primjena koja se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4)

Aliskiren

Kod bolesnika, osim onih s dijabetesom ili s oštećenjem funkcije bubrega, povećava se rizik nastanka hiperkalijemije, pogoršanja funkcije bubrega kao i kardiovaskularnog oboljenja i smrtnosti.

Istodobna primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora

U literaturi je prijavljeno da je istodobna primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora kod bolesnika s aterosklerotskom bolešću, zatajenjem srca ili dijabetesom s oštećenjem krajnjih organa povezana s povišenom pojavom hipotenzije, sinkope, hiperkalijemije i pogoršanjem funkcije bubrega (uključujući i akutno zatajenje bubrega) u usporedbi sa samostalnom primjenom lijeka koji utječe na sustav renin-angiotenzin-aldosteron. Dvostruka blokada (npr. istodobna primjena ACE inhibitora s blokatorom angiotenzinskih receptora) treba se ograničiti na pojedinačne slučajeve s pomnim praćenjem bubrežne funkcije, razine kalija i krvnog tlaka.

Estramustin

Povećan je rizik nastanka nuspojava kao što je angioneurotski edem (angioedem).

Diuretici koji štede kalij (npr. triamteren, amilorid), soli kalija

Hiperkalijemija (moguće smrtonosna), osobito povezana sa oštećenjem funkcije bubrega (dodatni hiperkalemični učinak). Ne preporučuje se istodobna primjena perindopрила s gore navedenim lijekovima (vidjeti dio 4.4). Međutim, ukoliko je istodobna primjena nužna, moraju se primijeniti uz oprez i s čestim određivanjem vrijednosti serumskog kalija. Za primjenu spironolaktona kod zatajenja srca, vidjeti niže.

Litij

Bilo je prijava reverzibilnog porasta koncentracije serumskog litija i pojave toksičnosti (jake neurotoksičnosti) pri istodobnoj primjeni litija i ACE-inhibitora. Primjena perindopрила istodobno s litijem se ne preporučuje, no pokaže li se ta kombinacija potrebnom, potrebno je pomno pratiti razinu serumskog litija (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost

Antidijabetici (inzulini, peroralni hipoglikemijski lijekovi)

Epidemiološka ispitivanja upućuju na pretpostavku da se pri istodobnoj primjeni ACE inhibitora s antidijabeticima (inzulini, peroralni hipoglikemijski lijekovi) može pojačati učinak na sniženje razine glukoze te se javlja rizik od hipoglikemije. Čini se da je ta pojava vjerojatnija u prvim tjednima uzimanja kombinacije tih lijekova i u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Diuretici koji ne štede kalij

U bolesnika koji uzimaju diuretike, posebno u onih s nedostatnim volumenom i/ili nedostatkom soli, krvni se tlak na početku liječenja ACE inhibitorom može prekomjerno sniziti. Mogućnost hipotenzijskog učinka može se smanjiti obustavom diuretika, povećanjem volumena ili povećanim unosom soli prije početka primjene niskih doza perindopрила koje se potom povećavaju.

U *arterijskoj hipertenziji*, kada postoji mogućnost da je prethodno liječenje diuretikom uzrokovalo nedostatak volumena i/ili nedostatak soli, liječenje diuretikom mora se obustaviti prije započinjanja liječenja ACE inhibitorom, nakon čega se u terapiju može ponovno uvesti diuretik koji ne šteti kalij, ili se liječenje ACE inhibitorom započinje nižom dozom lijeka koja se postupno povisuje.

U *liječenju zatajenja srca pomoću diuretika*, liječenje ACE inhibitorom treba započeti u vrlo niskoj dozi, po mogućnosti nakon smanjenja doze diuretika koji ne šteti kalij. Kod svih bolesnika, tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ACE inhibitorom mora se pratiti funkcija bubrega (razina kreatina).

Diuretici koji štede kalij (eplerenon, spironolakton)

Sa eplerenonom ili spironolaktonom pri dozama između 12,5 mg i 50 mg dnevno i s niskim dozama ACE inhibitora. U liječenju srčanog zatajenja II. do IV. stupnja (NYHA) s ejekcijskom frakcijom < 40% kod bolesnika ranije liječenih ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, povišen je rizik nastanka hiperkalijemije, potencijalno smrtonosne, osobito pri nepridržavanju preporuka vezanih uz propisivanje ove kombinacije lijekova. Prije početka liječenja treba provjeriti postoje li hiperkalijemija i oštećenje funkcije bubrega. Preporučuje se pomno praćenje kalijemije i kreatininemije i to u prvom mjesecu liječenja jednom tjedno, a nakon toga jednom mjesečno.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) uključujući acetilsalicilatnu kiselinu ≥ 3 g/dan:

Istodobna primjena ACE-inhibitora s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. acetilsalicilatna kiselina pri protuupalnim dozama, COX-2 inhibitori, te neselektivni nesteroidni protuupalni lijekovi) može dovesti do slabljenja njihovih antihipertenzivnih učinaka. Konkomitantna primjena ACE-inhibitora i nesteroidnih protuupalnih lijekova dovodi do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući i nastanak akutne bubrežne insuficijencije te porasta razine kalija, osobito kod bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju treba primijeniti s oprezom, osobito kod starijih bolesnika. Bolesnike treba odgovarajuće hidrirati te se mora razmotriti mogućnost praćenja bubrežne funkcije nakon početka konkomitantne terapije i periodično tijekom liječenja.

Istodobna primjena koja se mora razmotriti

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivne učinke ACE-inhibitora.

Soli zlata

Nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica uz osjećaj vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju) rijetko su zabilježene pri istodobnoj primjeni parenteralnih soli zlata (natrij aurotiomalat) i ACE-inhibitora, uključujući i perindopril.

Povezano s amlodipinom

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Dantrolen (infuzija)

U životinja je zabilježena letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i intravenoznog dantrolena. Zbog rizika od nastanka hiperkalijemije, preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin kod bolesnika sklonih malignoj hipertermiji i kod liječenja maligne hipertermije.

Istodobna primjena koja zahtjeva posebnu pažnju

Lijekovi koji induciraju CYP3A4

Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može se razlikovati. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti reguliranje doze tijekom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, gospina trava (*Hypericum perforatum*)).

Lijekovi koji inhibiraju CYP3A4

Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antifungici, makrolidi kao npr. eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može dovesti do povećane izloženosti amlodipinu. Klinički značaj tih farmakokinetičkih varijacija može biti više naglašen u starijoj populaciji. Zbog toga može biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze.

Postoji povećan rizik od hipotenzije u bolesnika koji primaju klaritromicin s amlodipinom. Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika kada se amlodipin primjenjuje istodobno s klaritromicinom.

Istodobna primjena koju je potrebno uzeti u obzir

Hipotenzivni učinci amlodipina su aditivni drugim lijekovima s antihipertenzivnim djelovanjem.

Takrolimus

Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje istodobno s amlodipinom. Kako bi sa izbjegla toksičnost takrolimusa, primjena amlodipina u bolesnika liječenih takrolimusom zahtijeva praćenje razine takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa kada je potrebno.

Inhibitori ciljne molekule rapamicina u sisavaca (mTOR)

Inhibitori mTOR-a, kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus, supstrati su CYP3A. Budući je amlodipin slab inhibitor CYP3A, on može povećati izloženost inhibitorima mTOR-a kod istodobne primjene.

Ciklosporin

Nisu provedena ispitivanja interakcija ciklosporina i amlodipina u zdravih dobrovoljaca ili drugim skupinama osim u bolesnika s transplantacijom bubrega u kojih je opaženo varijabilno povećanje najniže koncentracije (prosječno 0% - 40%) ciklosporina. Potrebno je razmotriti praćenje razina ciklosporina u bolesnika s transplantacijom bubrega koji primaju amlodipin te, po potrebi, smanjiti dozu ciklosporina.

Simvastatin

Istodobna primjena višestrukih doza od 10 mg amlodipina sa 80 mg simvastatina dovela je do 77%-tnog povećanja izloženosti simvastatinu u odnosu na primjenu simvastatina u monoterapiji. Dozu simvastatina u bolesnika liječenih amlodipinom potrebno je ograničiti na 20 mg na dan.

Ostale kombinacije

U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije djelovao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer bioraspoloživost može biti povećana u nekih bolesnika, što dovodi do pojačanog snižavanja krvnog tlaka.

Povezano s kombinacijom perindopрила i amlodipina

Istodobna primjena koja zahtjeva posebnu pažnju

Baklofen

Povećava antihipertenzivni učinak. Potrebna je kontrola krvnog tlaka te prilagodba doze antihipertenziva po potrebi.

Istodobna primjena koju je potrebno uzeti u obzir

Antihipertenzivni lijekovi (npr. beta blokatori) i vazodilatatori

Istodobna primjena tih lijekova može pojačati hipotenzivne učinke perindoprila i amlodipina. Istodobna primjena s nitroglicerinom te drugim nitratima ili vazodilatatorima može još jače sniziti vrijednosti krvnog tlaka, i shodno tome, tu primjenu treba oprezno razmotriti.

Kortikosteroidi, tetrakosaktid

Smanjenje antihipertenzivnog učinka (zadržavanje vode i soli zbog primjene korikosteroida)

Alfa-blokatori (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulozin, terazosin)

Pojačan antihipertenzivni učinak i povećan rizik od ortostatske hipotenzije.

Amifostin

Može pojačati antihipertenzivni učinak amlodipina

Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetici

Pojačan antihipertenzivni učinak i povećan rizik od ortostatske hipotenzije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Uzimajući u obzir djelovanje pojedinačnih komponenti ove kombinacije na trudnoću i dojenje, ne preporučuje se primjena kombinacije perindoprila i amlodipina tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Primjena kombinacije perindoprila i amlodipina kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće

Primjena kombinacije perindoprila i amlodipina ne preporučuje se tijekom dojenja. Potrebno je donijeti odluku ili o prekidu dojenja ili o prekidu liječenja kombinacijom perindoprila i amlodipina, uzimajući u obzir važnost ove terapije za majku.

Trudnoća

Povezano s perindoprilom

Ne preporučuje se primjena ACE-inhibitora u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.4). Njihova je primjena kontraindicirana u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Na temelju epidemioloških dokaza koji se odnose na teratogeni rizik nakon izlaganja ACE-inhibitorima u prvom tromjesečju trudnoće, ne može se donijeti jasan zaključak, međutim, ne može se isključiti mali porast rizika. Osim u slučaju da je nastavak liječenja ACE-inhibitorom neophodan, bolesnice koji planiraju trudnoću trebaju ovo liječenje zamijeniti nekim drugim antihipertenzivnim liječenjem kojem je utvrđen sigurnosni profil u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, liječenje ACE-inhibitorima potrebno je odmah obustaviti i, ako je prikladno, prijeći na liječenje drugim lijekom.

Poznato je da izloženost ACE-inhibitoru tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva u čovjeka fetotoksičnost (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporena osifikacija kostiju lubanje) i neonatalnu toksičnost (neonatalno zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3). U slučaju izloženosti ACE-inhibitoru u razdoblju od drugog tromjesečja trudnoće nadalje preporučuju se pregledi ultrazvukom radi procjene bubrežne funkcije i stanja lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale ACE-inhibitore potrebno je pažljivo pratiti radi pojave hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Povezano s amlodipinom

Sigurnost primjene amlodipina u trudnica nije utvrđena.

U ispitivanjima na životinjama opažena je reproduktivna toksičnost kod visokih doza (vidjeti dio 5.3). Primjena u trudnoći preporučuje se samo ako ne postoji sigurniji drugi lijek te kada sama bolest predstavlja veći rizik za majku i fetus.

Dojenje

Povezano s perindoprilom

Budući da nema podataka o primjeni perindoprila tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja te je poželjno liječenje lijekovima koji imaju ustanovljen sigurnosni profil tijekom dojenja, osobito kod dojenja novorođenčadi i nedonoščadi.

Povezano s amlodipinom

Amlodipin se izlučuje u majčino mlijeko. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3 – 7 %, uz maksimum od 15 %. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Pri donošenju odluke o nastavku/prestanku dojenja ili nastavku/prestanku liječenja amlodipinom potrebno je uzeti u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja amlodipinom za majku.

Plodnost

Povezano s perindoprilom

Nema učinka na reproduktivnu sposobnost ili plodnost.

Povezano s amlodipinom

U nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala zabilježene su reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija. Klinički podaci o potencijalnom učinku amlodipina na plodnost su nedostatni. U jednoj studiji na štakorima zabilježeni su neželjeni učinci na plodnost kod mužjaka (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Utjecaj kombinacije perindoprila i amlodipina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nije ispitan.

Amlodipin može imati manji ili umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako bolesnici osjete omaglicu, glavobolju, umor, iscrpljenost ili mučninu, njihova sposobnosti reagiranja može biti narušena. Preporučuje se oprez, osobito na početku liječenja.

4.8 Nuspojave

a) Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave prijavljene za perindopril i amlodipin odvojeno su: edem, somnolencija, omaglica, glavobolja (osobito na početku liječenja), disgeuzija, parestezija, poremećaji vida (uključujući diplopiju), tinitus, vrtoglavica, palpitacije, crvenilo uz osjećaj vrućine, hipotenzija (i učinci koji su posljedica hipotenzije), dispneja, kašalj, bolovi u abdomenu, mučnina, povraćanje, dispepsija, poremećaji pražnjenja crijeva, proljev, konstipacija, pruritus, osip, egzantema, oticanje zglobova (oticanje gležnjeva), spazam mišića, umor, astenija.

b) Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave zabilježene su tijekom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka u promet kod perindoprila ili amlodipina uzetih pojedinačno i klasificirane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i prema sljedećoj učestalosti:

vrlo često ($\geq 1/10$) ; često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) ; rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) ; vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost	
		Amlodipin	Perindopril
Infekcije i infestacije	Rinitis	Manje često	Vrlo rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Eozinofilija	-	Manje često*
	Leukopenija/neutropenija (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Agranulocitoza ili pancitopenija (vidjeti dio 4.4)	-	Vrlo rijetko
	Trombocitopenija (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Hemolitička anemija enzimski specifična u bolesnika s kongenitalnim deficitom G-6PDH (vidjeti dio 4.4)	-	Vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Vrlo rijetko	Manje često
Endokrini poremećaji	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	-	Rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperglikemija	Vrlo rijetko	-
	Hipoglikemija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	-	Manje često*
	Hiponatrijemija	-	Manje često*
	Hiperkalijemija, koja je reverzibilna nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4)	-	Manje često*
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Manje često	-
	Promjene raspoloženja (uključujući anksioznost)	Manje često	Manje često
	Depresija	Manje često	Manje često
	Poremećaji sna	-	Manje često
Poremećaji živčanog sustava	Somnolencija (osobito na početku liječenja)	Često	Manje često*
	Omaglica (osobito na početku liječenja)	Često	Često
	Glavobolja (osobito na početku liječenja)	Često	Često
	Disgeuzija	Manje često	Često
	Tremor	Manje često	-
	Hipoestezija	Manje često	-
	Parestezija	Manje često	Često
	Sinkopa	Manje često	Manje često*
	Hipertonija	Vrlo rijetko	-
	Periferna neuropatija	Vrlo rijetko	-

	Ekstrapiramidalni poremećaj (ekstrapiramidalni sindrom)	Nepoznato	-
	Moždani udar, potencijalno kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)	-	Vrlo rijetko
	Konfuzno stanje	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji oka	Oštećenje vida	Često	Često
	Diplopija	-	Često
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Manje često	Često
	Vrtoglavica	-	Često
Srčani poremećaji	Palpitacije	Često	Manje često*
	Tahikardija	-	Manje često
	Angina pectoris (vidjeti dio 4.4)	-	Vrlo rijetko
	Infarkt miokarda, moguće kao posljedica pretjerane hipotenzije u visoko rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrijsa)	Manje često	Vrlo rijetko
Krvožilni poremećaji	Navale crvenila	Često	Rijetko
	Hipotenzija (i učinci koji su povezani s hipotenzijom)	Manje često	Često
	Vaskulitis	Vrlo rijetko	Manje često*
	Raynaudov fenomen	-	Nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Dispneja	Često	Često
	Kašalj	Manje često	Često
	Bronhospazam	-	Manje često
	Eozinofilna pneumonija	-	Vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	Hiperplazija gingive	Vrlo rijetko	-
	Bolovi u abdomenu	Često	Često
	Mučnina	Često	Često
	Povraćanje	Manje često	Često
	Dispepsija	Često	Često
	Poremećaji pražnjenja crijeva	Često	-
	Suha usta	Manje često	Manje često
	Proljevi	Često	Često
	Konstipacija	Često	Često
	Pankreatitis	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
Gastritis	Vrlo rijetko	-	
Poremećaji jetre i žuči	Hepatitis, žutica	Vrlo rijetko	-
	Hepatitis - citolitički ili kolestatski (vidjeti dio 4.4)	-	Vrlo rijetko
	Povišenje razine enzima jetre (uglavnom povezano s kolestazom)	Vrlo rijetko	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Quinckeov edem	Vrlo rijetko	-
	Angioedem lica, ekstremiteta, usana, sluznica, jezika, glotisa i/ili larinksa (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Manje često
	Eritem multififormni	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Alopecija	Manje često	-
	Purpura	Manje često	-

	Promjene boje kože	Manje često	Manje često
	Hiperhidroza	Manje često	Manje često
	Pruritus	Manje često	Često
	Osip, egzantema	Manje često	Često
	Urtikarija (vidjeti dio 4.4)	Manje često	Manje često
	Stevens-Johnsonov sindrom	Vrlo rijetko	-
	Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznato	-
	Eksfolijativni dermatitis	Vrlo rijetko	-
	Fotoosjetljive reakcije	Vrlo rijetko	Manje često*
	Pogoršanje psorijaze	-	Rijetko
	Pemfigoid	-	Manje često*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Oticanje gležnjeva	Često	-
	Artralgija	Manje često	Manje često*
	Mialgija	Manje često	Manje često*
	Mišićni grčevi	Često	Često
	Bolovi u leđima	Manje često	-
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Poremećaji mokrenja, noćno mokrenje, polakiurija	Manje često	-
	Oštećenje bubrega	-	Manje često
	Anurija/Oligurija	-	Rijetko
	Akutno bubrežno zatajenje	-	Rijetko
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Ginekomastija	Manje često	-
	Eretilna disfunkcija	Manje često	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Edem	Vrlo često	-
	Periferni edem	-	Manje često
	Umor	Često	-
	Bolovi u prsištu	Manje često	Manje često*
	Astenija	Često	Često
	Bol	Manje često	-
	Malaksalost	Manje često	Manje često*
	Pireksija	-	Manje često*
Pretrage	Porast tjelesne težine, smanjenje tjelesne težine	Manje često	-
	Porast vrijednosti bilirubina		Rijetko
	Porast jetrenih enzima	-	Rijetko
	Porast vrijednosti ureje	-	Manje često*
	Porast vrijednosti kreatinina		Manje često*
	Sniženi hemoglobin i sniženi hematokrit	-	Vrlo rijetko
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Pad		Manje često*

* Učestalost izračunata iz kliničkih ispitivanja za nuspojave otkrivene iz spontanijh prijava

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju kombinacijom perindoprila i amlodipina u ljudi.

Podaci o namjernom predoziranju amlodipinom su ograničeni.

Simptomi: postojeći podaci sugeriraju da bi predoziranje većim količinama lijeka moglo izazvati prekomjernu perifernu vazodilataciju s posljedičnim refleksnom tahikardijom. Zabilježeni su slučajevi značajne i vjerojatno prolongirane sistemske hipotenzije što dovodi do i uključuje nastanak šoka sa smrtnim ishodom.

Prijavljeni su rijetki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posljedice predoziranja amlodipinom, koji se može manifestirati s odgođenim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtijevati respiratornu potporu. Rano uvedene mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tekućinom) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti precipitirajući čimbenici.

Liječenje: Klinički značajna hipotenzija zbog predoziranja amlodipinom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu, uključujući učestalo nadziranje kardijalne i respiratorne funkcije, elevaciju ekstremiteta te praćenje cirkulirajućeg volumena tekućine i volumena izlučenog urina.

Primjena vazokonstriktora, ako nije kontraindicirana, može pomoći u očuvanju krvožilnog tonusa i krvnog tlaka. Intravensko davanje kalcijevog glukonata može biti korisno za sprječavanje učinka blokade kalcijevih kanala.

U pojedinim slučajevima je u liječenju predoziranja korisno ispiranje želuca. U zdravih dobrovoljaca upotreba medicinskog ugljena do 2 sata nakon primjene amlodipina u dozi od 10 mg smanjila je brzinu njegove apsorpcije. Budući da se amlodipin u velikoj mjeri veže na proteine plazme, nije vjerojatno da će dijaliza biti korisna.

Za perindopril, podaci o predoziranju perindoprilom u ljudi su ograničeni.

Među simptome povezane s predoziranjem ACE-inhibitorima ubrajaju se hipotenzija, cirkulacijski šok, poremećaji elektrolita, zatajenje bubrega, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, omaglica, anksioznost i kašalj.

Preporučeno liječenje pri predoziranju je intravenska infuzija fiziološke otopine. Nastupi li hipotenzija, bolesnika treba staviti u položaj predviđen za stanje šoka. Ako je moguće, valja razmotriti davanje infuzije angiotenzina II i/ili intravenskih kateholamina. Perindopril se iz sistemskog krvotoka može ukloniti hemodijalizom (vidjeti dio 4.4). Postavljanje stimulatora srca indicirano je u slučaju bradikardije koja ne reagira na liječenje. Treba kontinuirano provjeravati vitalne znakove te razinu serumskih elektrolita i kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ACE-inhibitori i blokatori kalcijevih kanala, ATK oznaka: C09BB04

Perindopril:

Mehanizam djelovanja

Perindopril je inhibitor enzima koji pretvara angiotenzin I u angiotenzin II (angiotenzin konvertaze, engl. *Angiotensin Converting Enzyme*, ACE). Enzim konvertaza, ili kinaza, je egzopeptidaza koja omogućava pretvorbu angiotenzina I u vazokonstriktorski angiotenzin II, kao i pretvorbu vazodilatatora bradikininu u nedjelatni heptapeptid. Inhibicijom ACE smanjuje se razina angiotenzina

II u plazmi, zbog čega raste aktivnost renina u plazmi (inhibicijom negativne povratne sprege pri oslobađanju renina), a smanjuje se lučenje aldosterona. Budući da ACE inaktivira bradikinin, inhibicijom ACE povećava se i sistemska i lokalna aktivnost sustava kalikrein-kinin (a time i aktivacija prostaglandinskog sustava). Moguće je da taj mehanizam pridonosi djelovanju inhibitora ACE na snižavanje krvnog tlaka i da je djelomice odgovoran za neke od njihovih nuspojava (npr. kašalj).

Perindopril djeluje putem svog djelatnog metabolita perindoprilata. Ostali metaboliti ne pokazuju sposobnost inhibicije ACE *in vitro*.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Hipertenzija

Perindopril djeluje pri svim stupnjevima hipertenzije: blagoj, umjerenoj, teškoj; primijećeno je sniženje i sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka i u ležećem i u uspravnim položaju.

Perindopril smanjuje otpor u perifernim krvnim žilama, čime se snižava krvni tlak. Posljedica toga je pojačan protok krvi kroz periferne krvne žile, bez utjecaja na puls.

Protjecanje krvi kroz bubrege u pravilu se pojačava, pri čemu glomerularna filtracija (GFR) obično ostaje nepromijenjena.

Antihipertenzivna je aktivnost najveća 4-6 sati nakon jednokratne doze, a održava se tijekom najmanje 24 sata: najslabije djelovanje iznosi oko 87-100 % vršnog djelovanja.

Krvni se tlak snižava brzo. U bolesnika koji odgovaraju na liječenje, normalizacija se postiže unutar mjesec dana i održava se bez pojave tahifilakse.

Nakon obustave lijeka ne javlja se povratni („rebound“) učinak.

Perindopril smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke.

Potvrđeno je da perindopril u ljudi djeluje vazodilatacijski. Poboljšava elastičnost velikih arterija i smanjuje omjer media:lumen malih arterija.

Stabilna koronarna bolest arterija

Ispitivanje EUROPA bilo je multicentrično, međunarodno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje u trajanju od 4 godine.

Dvanaest tisuća dvjesto osamnaest (12 218) bolesnika starijih od 18 godina randomizirano je na dobivanje perindopрила tert-butilamina od 8 mg (što je ekvivalentno 10 mg perindoprilarginina) (n=6110) ili placebo (n=6108). Bolesnici ispitivane populacije imali su dokazanu koronarnu arterijsku bolest bez dokazanih kliničkih znakova zatajivanja srca. Ukupno je 90 % bolesnika prije preboljelo srčani infarkt i/ili se podvrglo koronarnoj revaskularizaciji. Većina bolesnika ispitivani lijek dobila je uz uobičajenu terapiju koja je uključivala antitrombocitne lijekove, hipolipemike i betablokatore. Glavni kriterij djelotvornosti obuhvaćao je kardiovaskularni mortalitet, nefatalni srčani infarkt i/ili srčani zastoj poslije kojeg je bolesnik uspješno oživljen. Liječenje perindopril tert-butilaminom u dozi od 8 mg (što odgovara 10 mg perindopril arginina) jedanput na dan dovelo je do značajnog apsolutnog smanjenja u pogledu primarnog ishoda od 1,9 % (smanjenje relativnog rizika za 20 %, 95 % CI [9,4; 28,6] – p<0,001).

U bolesnika sa srčanim infarktom i/ili revaskularizacijom u anamnezi, u pogledu primarnog ishoda zabilježeno je apsolutno smanjenje od 2,2 %, što odgovara RRR-u od 22,4 % (95 % CI [12,0; 31,6] – p<0,001) u usporedbi s placebom.

Podaci iz kliničkih ispitivanja dvostruke blokade renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans*

Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE-inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE-inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE-inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Amlodipin

Mehanizam djelovanja

Amlodipin je inhibitor dotoka kalcijevih iona dihidropiridinske grupe (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona) i inhibira transmembranski dotok kalcijevih iona u srčani mišić i glatke mišiće krvnih žila.

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom učinku opuštanja glatkih mišića krvnih žila. Točan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije u potpunosti utvrđen, međutim, amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje na sljedeća dva načina:

- Amlodipin širi periferne arteriole i time smanjuje ukupan periferni otpor (tlačno opterećenje) koji srce mora svladavati pri radu. Kako srčana frekvencija ostaje stabilna, ovo rasterećenje srca smanjuje potrošnju energije u miokardu i potrebe za kisikom.
- Mehanizam djelovanja amlodipina također vjerojatno uključuje širenje glavnih koronarnih arterija i arteriola i u normalnim i u ishemijskim područjima. Širenjem se povećava oslobađanje kisika u miokardu u bolesnika sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina).

Klinička djelotvornost i sigurnost

U bolesnika s hipertenzijom jedna doza na dan osigurava klinički značajno sniženje krvnog tlaka i u ležećem i u uspravnom položaju tijekom razdoblja od 24 sata. Zbog polagana nastupa djelovanja, terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipotenzijom.

U bolesnika s anginom pectoris primjena amlodipina jednom na dan produljuje ukupno vrijeme tjelesne aktivnosti, vrijeme do nastupa angine i vrijeme do razvoja depresije ST segmenta za 1 mm te smanjuje učestalost anginoznih napadaja kao i potrošnju tableta gliceril trinitrata.

Amlodipin nije povezan niti s kakvim nepoželjnim metaboličkim učincima ili promjenama lipida plazme, pa je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

Koronarna arterijska bolest (KAB)

Učinkovitost amlodipina u sprječavanju kliničkih događaja kod bolesnika s koronarnom arterijskom bolešću (KAB-om) ispitivana je neovisnim, multicentričnim, randomiziranim, dvostruko slijepim,

placebom kontroliranim ispitivanjem na 1997 bolesnika; Usporedba amlodipina i enalapрила u smanjenju pojave tromboze (CAMELOT: *Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*). Od 1997 bolesnika, 663 je liječeno amlodipinom 5 do 10 mg, 673 bolesnika je liječeno enalaprilom 10 do 20 mg, a 655 bolesnika je primalo placebo, dodatno uz standardnu terapiju statinima, beta blokatorima, diureticima i aspirinom tijekom dvije godine. Ključni rezultati učinkovitosti su prikazani u Tablici 1. Rezultati ukazuju da je liječenje amlodipinom povezano s manjim brojem hospitalizacija zbog angine kao i revaskularizacija kod bolesnika s KAB-om.

Tablica 1. Incidencija značajnih kliničkih ishoda iz ispitivanja CAMELOT					
<u>Broj kardiovaskularnih događaja (%)</u>				<u>Amlodipin naspram placebo</u>	
Ishodi	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Omjer rizika (95 % CI)	<i>P</i> vrijednost
<u>Primarni ishod</u> Neželjeni kardiovaskularni događaji	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54 – 0,88)	0,003
<u>Pojedinačni ishodi</u>					
Koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54 – 0,98)	0,03
Hospitalizacija zbog angine	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41 – 0,82)	0,002
Nefatalni IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37 – 1,46)	0,37
Moždani udar ili TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19 – 1,32)	0,15
Kardiovaskularna smrt	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48 – 12,7)	0,27
Hospitalizacija zbog CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14 – 2,47)	0,46
Reanimacija nakon srčanog zastoja	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NP	0,04
Novonastala periferna vaskularna bolest	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50 – 13,4)	0,24

Kratice: CHF – kongestivno zatajenje srca; CI – Interval pouzdanosti; IM – infarkt miokarda; TIA – prolazna ishemijska ataka;

Zatajenje srca

Hemodinamička ispitivanja i kontrolirana klinička ispitivanja temeljena na tjelesnoj aktivnosti u bolesnika sa srčanim zatajenjem NYHA klase II-IV pokazala su da amlodipin ne uzrokuje kliničko pogoršanje na osnovi mjerenja podnošenja tjelesnih aktivnosti, istisne frakcije lijeve klijetke te kliničke simptomatologije.

U placebom kontroliranom ispitivanju (PRAISE) u kojemu su procjenjivani bolesnici sa srčanim zatajenjem NYHA klase III-IV koji su primali digoksin, diuretike i ACE-inhibitore, pokazano je da amlodipin ne dovodi do porasta rizika od smrtnosti, odnosno kombinirane smrtnosti i pobola u bolesnika sa zatajenjem srca.

U dugotrajnoj, placebom kontroliranoj studiji praćenja (PRAISE-2) u bolesnika sa zatajenjem srca NYHA klase III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza koji ukazuje na ishemijsku bolest u podlozi, a koji su uzimali stabilne doze ACE-inhibitora, digitalisa i diuretika, nije zabilježen utjecaj amlodipina na ukupnu kardiovaskularnu smrtnost. U tih bolesnika opažena je veća učestalost plućnog edema.

Ispitivanje liječenja u prevenciji infarkta miokarda (ALLHAT)

Randomizirano, dvostruko-slijepo ispitivanje morbiditeta i mortaliteta pod nazivom *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) provedeno je s ciljem usporedbe novijih terapija: amlodipin 2,5 – 10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril 10 - 40 mg/dan (ACE-inhibitor) kao terapija prve linije naspram tiazidskom diuretikumu, klortalidonu u dozi 12,5 - 25 mg/dan u liječenju blage do umjerene hipertenzije. Ukupno je randomizirano 33 357 bolesnika s hipertenzijom u dobi od 55 godina i starijih koji su praćeni u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni čimbenik rizika od razvoja koronarne bolesti srca uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar > 6 mjeseci prije uključivanja ili dokumentiranu drugu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ukupno 51,5 %), šećernu bolest tipa II (36,1 %), HDL kolesterol < 35 mg/dL (11,6 %), elektrokardiogramom ili ehokardiogramom dijagnosticirana hipertrofija lijevog ventrikula (20,9 %), aktivno pušenje (21,9 %).

Primarna mjera ishoda obuhvaćala je fatalnu koronarnu bolest srca ili ne-fatalni infarkt miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između terapije koja se temeljila na amlodipinu i terapije koja se temeljila na klortalidonu: RR 0,98 (95 % CI (0,90-1,07) p=0,65). Među sekundarnim ishodima, incidencija zatajivanja srca (komponenta kompozitnog kombiniranog kardiovaskularnog ishoda ispitivanja) bila je značajno viša u skupini liječenoj amlodipinom u usporedbi s klortalidonskom grupom (10,2 % prema 7,7 % RR 1,38 (95 % CI (1,25-1,52) p<0,001)). Ipak, nije bilo značajnije razlike u smrtnosti zbog svih uzoraka između amlodipinske i klortalidonske skupine, RR 0,96 95 % CI (0,89-1,02) p=0,20.

Pedijatrijska populacija (u dobi od 6 godina i više)

U ispitivanju u kojem je sudjelovalo 268 djece u dobi od 6 do 17 godina s pretežno sekundarnom hipertenzijom, uspoređivana je doza amlodipina od 2,5 i 5,0 mg s placebom. Pokazalo se da su obje doze snizile sistolički krvni tlak značajnije od placeba. Razlika između dviju doza nije bila statistički značajna.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Brzina i veličina apsorpcije perindoprila i amlodipina iz kombinacije perindoprila i amlodipina bitno se ne razlikuju u odnosu na brzinu i veličinu apsorpcije perindoprila i amlodipina iz monokomponentnih formulacija tableta.

Perindopril

Apsorpcija

Perindopril se nakon peroralne primjene brzo apsorbira, a vršna se koncentracija postiže za 1 sat. Poluvrijeme perindoprila u plazmi iznosi 1 sat.

Perindopril je predlijek. 27 % ukupne količine primijenjenog perindoprila dospjeva u krvotok kao aktivni metabolit perindoprilat. Osim djelatnog perindoprilata, iz perindoprila nastaje još pet metabolita koji su neaktivni. Vršna koncentracija perindoprilata u plazmi postiže se unutar 3 do 4 sata.

Budući da se uzimanjem hrane smanjuje pretvorba u perindoprilat, a time i bioraspoloživost, perindopril je potrebno peroralno uzimati jednom dnevno, ujutro prije jela.

Dokazana je linearna farmakokinetika doze perindoprila i izloženosti u plazmi.

Distribucija

Volumen distribucije nevezanog perindoprilata iznosi oko 0,2 l/kg. Na proteine plazme se veže 20 % perindoprilata, uglavnom na konvertazu angiotenzina, ali je ovisno o koncentraciji.

Eliminacija

Perindoprilat se eliminira urinom, a vrijeme poluživota nevezane frakcije je oko 17 sati, pa se stanje ravnoteže postiže unutar 4 dana.

Posebne populacije

Eliminacija perindoprilata je smanjena u starijih osoba i bolesnika sa zatajenjem srca ili bubrega (vidjeti dio 4.2). Stoga je potrebno redovito medicinsko praćenje koje uključuje češće kontroliranje vrijednosti kreatinina i kalija.

Oštećenje jetre

Klirens perindoprilata pri dijalizi iznosi 70 ml/min.

Kinetika perindoprilata promijenjena je u bolesnika s cirozom: jetreni klirens matične molekule je prepolovljen. No količina nastalog perindoprilata se ne smanjuje te dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Amlodipin

Apsorpcija, distribucija, vezanje na proteine plazme

Nakon peroralne primjene terapijske doze amlodipin se dobro apsorbira, uz vršne razine u krvi 6 do 12 sati nakon doziranja. Procijenjena apsolutna biološka raspoloživost iznosi između 64 % i 80 %.

Volumen raspodjele je otprilike 21 l/kg. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je oko 97,5 % cirkulirajućeg amlodipina vezano za proteine plazme.

Unos hrane ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Biotransformacija/eliminacija

Terminalno poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi oko 35-50 sati i sukladno je s doziranjem jednom na dan. Amlodipin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri u neaktivne metabolite, dok se 10 % matičnog spoja i 60 % metabolita izlučuje putem mokraćne.

Stariji

Vrijeme potrebno za postizanje vršne koncentracije amlodipina u plazmi slično je u starijih i mlađih osoba. U starijih se bolesnika klirens amlodipina smanjuje, a to uzrokuje povećanje AUC-a (površina ispod krivulje) i poluvremena eliminacije. Porasti AUC-a i poluvremena eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca bili su u skladu s očekivanjima za ispitanu starosnu skupinu bolesnika.

Oštećenje jetre

Dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci koji se odnose na primjenu amlodipina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici s jetrenom insuficijencijom imaju snižen klirens amlodipina što dovodi do produljenja poluživota i porasta AUC-a od približno 40 – 60 %.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Perindopril

Ispitivanja kronične toksičnosti pri peroralnoj primjeni (štakori i majmuni) pokazala su da je ciljani organ bubreg, a njegova oštećenja reverzibilna.

Nije uočena mutagenost ni u ispitivanjima *in vitro* niti *in vivo*.

Ispitivanja reprodukcije toksikologije (štakori, miševi, kunići i majmuni) nisu uputila ni na kakav znak embriotoksičnosti ni teratogenosti. No pokazalo se da su inhibitori konvertaze angiotenzina, kao skupina, imali neželjenih učinaka na kasni fetalni razvoj, uzrokujući smrt ploda i prirodene promjene u

glodavaca i kunića: uočena je pojava lezija u bubregu i povećana perinatalna i postnatalna smrtnost. Nije bilo utjecaja na plodnost mužjaka niti ženke štakora.

Dugoročnim ispitivanjima nisu uočeni znaci kancerogenosti ni u štakora niti u miševa.

Amlodipin

Reproduktivna toksikologija

Reproduktivna ispitivanja na štakorima i miševima pokazala su produljeno trajanje skotnosti, produljeno vrijeme okota kao i smanjenje broja preživjele mladunčadi pri dozama otprilike 50 puta većima od maksimalne preporučene doze za čovjeka u mg/kg.

Učinak na plodnost

Nije bilo učinka na plodnost štakora tretiranih amlodipinom (mužjaci tijekom 64 dana i ženke tijekom 14 dana prije parenja) u dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta* više od maksimalne preporučene doze za čovjeka od 10 mg izračunate na bazi mg/m^2). U drugom ispitivanju na štakorima, mužjaci su tretirani amlodipinbesilatom tijekom 30 dana dozom koja je usporediva s ljudskom dozom, izračunatom na bazi mg/kg. Rezultati su pokazali smanjenje koncentracije u plazmi folikul-stimulirajućeg hormona i testosterona kao i smanjenje gustoće sperme i broja zrelih spermata i Sertolijevih stanica.

Kancerogenost, mutageneza

Ispitivanje na štakorima i miševima koji su tretirani amlodipinom u prehrani tijekom 2 godine, čije koncentracije su izračunate da osiguraju dnevnu dozu od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan, nisu pokazala kancerogenost. Najviša je doza (za miša slična, a za štakora 2 puta veća od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg na bazi mg/m^2) bila blizu maksimalne podnošljive doze za miševu, ali ne za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu pokazala djelovanje lijeka na gene ili kromosome.

*bazirano na težini bolesnika od 50 kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenkarbonat
povidon K 30
izomalt
celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat, vrsta A
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

24 mjeseca

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage. Spremnik čuvati čvrsto zatvoren.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijeli, neprozirni, polipropilenski spremnik i bijeli, neprozirni polietilenski zatvarač s umetnutim sredstvom za sušenje opremljen zaštitnim polietilenskim reduktorom protoka s evidencijom otvaranja.

Veličine pakiranja:

5 mg/ 5 mg: 10, 30 i višestruka pakiranja koja sadrže 90 (3 pakiranja od 30) tableta

5 mg/ 10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg: 30 i višestruka pakiranja koja sadrže 90 (3 pakiranja od 30) tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25

10 000 Zagreb, Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Articel-Am 5 mg/5 mg tablete: HR-H-930223952

Articel-Am 5 mg/10 mg tablete: HR-H-193800547

Articel-Am 10 mg/5 mg tablete: HR-H-525351511

Articel-Am 10 mg/10 mg tablete: HR-H-778025008

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

14. srpnja 2021./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

02.11.2023.