

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Amlessaneo 5 mg/5 mg tableta
Amlessaneo 5 mg/10 mg tableta
Amlessaneo 10 mg/5 mg tableta
Amlessaneo 10 mg/10 mg tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Amlessaneo 5 mg/5 mg tablete
Jedna tableta sadrži 5 mg perindoprilarginina (što odgovara 3,395 mg perindoprila) i 5 mg amlodipina (kao amlodipinbesilat).

Amlessaneo mg/10 mg tablete
Jedna tableta sadrži 5 mg perindoprilarginina (što odgovara 3,395 mg perindoprila) i 10 mg amlodipina (kao amlodipinbesilat).

Amlessaneo 10 mg/5 mg tablete
Jedna tableta sadrži 10 mg perindoprilarginina (što odgovara 6,79 mg perindoprila) i 5 mg amlodipina (kao amlodipinbesilat).

Amlessaneo 10 mg/10 mg tablete
Jedna tableta sadrži 10 mg perindoprilarginina (što odgovara 6,79 mg perindoprila) i 10 mg amlodipina (kao amlodipinbesilat).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Amlessaneo 5 mg/5 mg tablete
Svijetlo smeđe-žute, okrugle, bikonveksne tablete s mogućim pojedinačnim tamnijim mrljama, s oznakom S1 na jednoj strani tablete. Dimenzije tablete: promjer cca. 7 mm.

Amlessaneo 5 mg/10 mg tablete
Bijele ili gotovo bijele, ovalne, bikonveksne tablete s oznakom S2 na jednoj strani tablete. Dimenzije tableta: cca. 13 mm x 6 mm.

Amlessaneo 10 mg/5 mg tablete
Bijele ili gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete s oznakom S3 na jednoj strani tablete. Dimenzije tablete: promjer cca. 9 mm.

Amlessaneo 10 mg/10 mg tablete
Svijetlo smeđe-žute, ovalne, bikonveksne tablete s mogućim pojedinačnim tamnijim mrljama, s urezom na jednoj strani. S jedne strane ureza označena je sa S, a s druge s 4. Dimenzije tableta: cca. 12 mm x 7 mm. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Amlessaneo je indicirana kao zamjenska terapija za liječenje esencijalne hipertenzije i/ili stabilne bolesti koronarnih arterija u bolesnika čija je bolest već dobro kontrolirana s istovremenom primjenom perindoprila i amlodipina u istoj dozi.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta dnevno.
Fiksna kombinacija doza lijeka nije prikladna za započinjanje terapije.

Ako je potrebna promjena doziranja, doza lijeka Amlessaneo se može modificirati ili se može razmotriti individualno titriranje pojedinačnih komponenti.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega i starije osobe (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)

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

Amlessaneo se može primijeniti u bolesnika s klirensom kreatinina ≥ 60 ml/min, a nije prikladan za bolesnike s klirensom kreatinina < 60 ml/min. U tih se bolesnika preporučuje individualna titracija doze pojedinih komponenti ove fiksne kombinacije.

Amlodipin primijenjen u sličnim dozama u starijih ili mlađih bolesnika jednako se dobro podnosi. U starijih se bolesnika preporučuju normalni režimi doziranja, dok je kod primjene većih doza potrebno primijeniti oprez. Promjene plazmatskih koncentracija amlodipina ne koreliraju sa stupnjem oštećenja funkcije bubrega. Amlodipin se ne uklanja dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)

Preporuke o doziranju u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre nisu utvrđene; stoga se mora oprezno odabrati doza lijeka te započeti liječenje s najnižom dozom, na donjem kraju raspona doziranja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Da bi se odredila optimalna početna doza i doza održavanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, bolesnici se moraju individualno titrirati s pojedinih komponentama ove fiksne kombinacije, tj. pojedinačno amlodipinom i perindoprilom. Farmakokinetika amlodipina nije ispitivana kod teškog oštećenja funkcije jetre. U bolesnika sa teškim oštećenjem jetre liječenje amlodipinom potrebno je započeti u najnižoj dozi te polagano titrirati dozu.

Pedijatrijska populacija

Amlessaneo se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata jer djelotvornost i sigurnost perindopriila i amlodipina u kombinaciji nije dokazana u djece i adolescenata.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.
Jedna tableta dnevno kao pojedinačna doza, najbolje ujutro i prije obroka.

4.3 Kontraindikacije

Povezano s perindoprilom

- preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koji drugi ACE-inhibitor
- povijest pojave angioedema povezanog s prethodnom terapijom ACE inhibitorima
- hereditarni ili idiopatski angioedem
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- istovremena primjena lijeka Amlessaneo s lijekovima koji sadrže aliskiren u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1)
- istovremena primjena sa sakubitrilom/valsartanom (vidjeti 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

- teška hipotenzija

- preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na dihidropiridinske derivate
- šok, uključujući kardiogeni šok
- opstrukcija izlaznog trakta lijevog ventrikula (npr. stenoza aorte visokog stepena)
- hemodinamsko nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda

Povezano s lijekom Amlessaneo

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

- preosjetljivost na aktivne supstance ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sva dolje navedena upozorenja povezana s primjenom pojedinih komponenti ovog lijeka, također se odnose i na fiksnu kombinaciju lijeka Amlessaneo.

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 tokom liječenja. U tim slučajevima Amlessaneo se mora odmah obustaviti te započeti odgovarajuće praćenje bolesnika sve do potpunog povlačenja simptoma. U onim slučajevima gdje je oteknuće bilo ograničeno na lice i usne, stanje se općenito riješilo 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, stoga se mora odmah pružiti prvu pomoć. Ona obuhvaća primjenu adrenalina i/ili održavanje prohodnosti dišnih putova. Bolesnik mora biti pod pognim ljekarskim nadzorom do potpunog nestanka simptoma.

Bolesnici s poviješću pojave 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 je rijetko zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima. Ti bolesnici se žale na bolove u abdomenu (sa ili bez mučnine i povraćanja); u nekim slučajevima i bez prethodne pojave angioedema lica i s normalnim vrijednostima C-1 esteraze. Angioedem je dijagnosticiran CT-om abdomena, ultrazvukom ili kirurškom operacijom i simptomima koji su nestali nakon prekida terapije s ACE inhibitorom. Intestinalni angioedem mora se uključiti u diferencijalnu dijagnozu bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore, a žale se na bolove u abdomenu (vidjeti dio 4.8).

Istovremena primjena perindoprila sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika nastanka angioedema (vidjeti dio 4.3). Primjena sakubitri/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 sakubitri/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Istodobna primjena ACE inhibitora s NEP inhibitorima (npr. racekadotril), mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može dovesti do povećanog rizika od angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez respiratornog oštećenja) (vidjeti dio 4.5.). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) u bolesnika koji već uzimaju ACE inhibitor.

Anafilaktoidne reakcije tokom afereze lipoproteina male gustoće (LDL)

Rijetko su bolesnici koji su primali ACE inhibitore tokom afereze lipoproteina male gustoće (LDL) s dekstran sulfatom imali po život opasne anafilaktoidne reakcije. Te su se reakcije izbjegavale privremenim obustavom terapije ACE inhibitora prije svake afereze.

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije

Uočena je pojava anafilaktoidnih reakcija u bolesnika koji su uzimali ACE inhibitore za vrijeme

postupka desenzibilizacije (npr. otrovom opnokrilaca - 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 jetre i bez ostalih komplicirajućih čimbenika, neutropenija se javlja rijetko. Perindopril se mora 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 komplicirajućih čimbenika, posebno ako je u anamnezi prisutno postojeće oštećenje funkcije bubrega. U nekih od tih bolesnika javile su se teške 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 ljekara 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 rizika. Gubitak funkcije bubrega se može pojaviti uz male promjene kreatinina u serumu čak i u bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin 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 angiotenzin 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 samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

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

Primarni aldosteronizam

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

Trudnoća

Terapija s ACE inhibitorima se ne smije započinjati za vrijeme trudnoće. Osim kada se primjena ACE inhibitora smatra neophodnom, u bolesnica koje planiraju trudnoću preporučuje se primjena druge skupine antihipertenziva koji se mogu sigurno primjenjivati u trudnoći. U slučaju trudnoće liječenje ACE inhibitorom mora se prekinuti i započeti s drugom alternativnom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Mjere opreza pri uporabi

Hipotenzija

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

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

Nastupi li hipotenzija, bolesnika treba staviti u ležeći položaj i, ako je potrebno, dati mu fiziološku otopinu (0,9% otopinu natrijeva klorida) intravenskom infuzijom. Prolazni hipotenzivni odgovor nije

kontraindikacija za uzimanje sljedećih doza, pri čijoj primjeni obično nema poteškoća jednom kada se pritisak povisi, nakon povećanja volumena.

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska/hipertrofična kardiomiopatija

Kao i svaki ACE inhibitor, i perindopril se mora oprezno davati bolesnicima sa stenozom mitralnog zaliska i opstrukcijom istjecanja krvi iz lijeve klijetke, npr. aortnom stenozom ili hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Oštećenje funkcije bubrega

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

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega rutinsko praćenje razine kalija i kreatinina mora biti 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 hipertenzije 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 se perindopril uzimao istovremeno 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 znatan porast vrijednosti jetrenih enzima, mora se prekinuti liječenje ACE inhibitorom, a bolesnike na primjeren način medicinski pratiti (vidjeti dio 4.8).

Etničke razlike

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 pritiska 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 treba uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnostici kašlja.

Hirurški zahvat/anestezija

U bolesnika koji se podvrgavaju većim hirurškim zahvatima ili tokom anestezije s anesteticiima koji izazivaju hipotenziju, Amlesane može blokirati stvaranje angiotenzina II nakon kompenzacijskog oslobađanja renina. Stoga se liječenje mora prekinuti dan prije obavljanja hirurškog zahvata. Javi li se hipotenzija i ocijeni da je nastupila opisanim mehanizmom, ona se može riješiti povećanjem volumena.

Hiperkalijemija

Povišenje kalija u serumu primijećeno je u nekih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući perindopril, ACE inhibitori mogu izazvati hiperkalemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Učinak obično nije značajan u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Faktori rizika za razvoj hiperkalijemije uključuju osobe s insuficijencijom bubrega, pogoršanje bubrežne funkcije, dob (> 70 godina), dijabetes mellitus, interkurentne događaje, osobito dehidraciju, akutnu srčanu dekompenzaciju, metaboličku acidozu i istodobnu primjenu diuretika koji štede kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), dodatke kalija ili zamjene za sol koje sadrže kalij; ili oni bolesnici koji uzimaju druge lijekove povezane s povećanjem kalija u serumu (npr. heparin, ko-trimoksazol poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol), a posebno antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora. Primjena nadomjestaka kalija, diuretika koji štede kalij ili

nadomjestaka soli koji sadrže kalij, osobito u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, može dovesti do značajnog porasta kalija u serumu. Hiperkalemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad fatalne aritmije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji primaju ACE inhibitore, a potrebno je pratiti serumski kalij i funkciju bubrega. Ako se istodobna primjena perindoprila i bilo kojeg od gore navedenih lijekova smatra prikladnom, treba ih primjenjivati s oprezom i uz često praćenje kalija u serumu (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s dijabetesom

U bolesnika s dijabetesom, koji uzimaju peroralne antidijabetike ili inzulin, treba pomno pratiti razinu glukoze tokom prvog mjeseca uzimanja ACE inhibitora (vidjeti dio 4.5).

Povezano s amlodipinom

Mjere opreza pri uporabi

Sigurnost i djelotvornost amlodipina nije utvrđena u hipertenzivnim krizama.

Zatajenje srca

U liječenju bolesnika sa zatajenjem srca neophodan je oprez.

U dugotrajnom placebo kontroliranom ispitivanju u koje su uključeni bolesnici s teškim popuštanjem srca (NYHA stupanj III i IV) prijavljena incidencija pulmonalnog edema bila je viša u skupini liječenoj amlodipinom nego u skupini s placebo (vidjeti dio 5.1). Antagonisti kalcijevih kanala, uključujući i amlodipin, moraju se primijeniti s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, budući da mogu povećati rizik budućih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Poluvrijeme amlodipina je produljeno i vrijednosti AUC-a više su u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre te još nisu utvrđene preporuke za doziranje. Stoga se amlodipin mora uvoditi s najnižom dozom te uz oprez i kod samog uvođenja, kao i kod povećavanja doze. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre može biti potrebna polagana titracija doze i pažljivo praćenje.

Stariji bolesnici

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Povezano s lijekom Amlessaneo

Sva gore navedena upozorenja povezana s primjenom pojedinih komponenti ovog lijeka također se odnose na fiksnu kombinaciju lijeka Amlessaneo.

Interakcije

Ne preporučuje se istovremena primjena lijeka Amlessaneo s litijem, diureticima koji čuvaju kalij ili nadomjescima soli koji sadržavaju kalij (vidjeti dio 4.5).

Natrij

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

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, hiperkalijemija 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 od angioedema

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Terapija sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti do 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindoprila. Terapija perindoprilom ne smije se započeti do 36 sati nakon posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4.).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može dovesti do povećanog rizika od angioedema (vidjeti dio 4.4.).

Lijekovi koji uzrokuju hiperkalijemiju

Iako kalij u serumu obično ostaje unutar normalnih granica, u nekih bolesnika liječenih Amlessaneom može se pojaviti hiperkalijemija. Neki lijekovi ili terapijske skupine mogu povećati pojavu hiperkalijemije: aliskiren, kalijeve soli, 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 trimetoprim djeluje kao diuretik koji štedi kalij poput amilorida. Kombinacija ovih lijekova povećava rizik od hiperkalijemije. Stoga se ne preporučuje kombinacija Amlessanea s gore navedenim lijekovima. Ako je indicirana istodobna primjena, treba ih primjenjivati s oprezom i uz često praćenje kalija u serumu.

Istovremena primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)

Aliskiren

U bolesnika s dijabetesom ili s oštećenjem funkcije 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). Ako je potrebno takvo liječenje, u obzir treba uzeti mogućnost primjene drugačijeg tipa membrane za dijalizu ili nekog drugog antihipertenziva.

Istovremena primjena koja se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4)

Aliskiren

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

Istovremena primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora

U literaturi je prijavljeno da je istovremena primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora u 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 sistem renin-angiotenzin-aldosteron. Dvostruka blokada (npr. istovremena primjena ACE inhibitora s blokatorom angiotenzinskih receptora) treba se ograničiti na pojedinačne slučajeve s pomnim praćenjem bubrežne funkcije, razine kalija i krvnog pritiska.

Estramustin

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

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

Hiperkalijemija (moguće životno ugrožavajuća), osobito povezana s oštećenjem funkcije bubrega (dodatni hiperkalemični učinak).

Ne preporučuje se istovremena primjena perindoprila s gore navedenim lijekovima (vidjeti dio 4.4). Međutim, ako je istovremena primjena nužna, moraju se primijeniti uz oprez i s čestim određivanjem vrijednosti serumskog kalija. Za primjenu spironolaktona kod zatajenja srca, vidjeti ispod.

Litij

Bilo je prijava reverzibilnog porasta koncentracije serumskog litija i pojave toksičnosti (teške neurotoksičnosti) pri istovremenoj primjeni litija i ACE inhibitora. Primjena perindoprila istovremeno s litijem se ne preporučuje. Pokaže li se ta kombinacija potrebnom, potrebno je pomno pratiti razinu serumskog litija (vidjeti dio 4.4).

Istovremena primjena koja zahtijeva posebnu pažnju

Antidijabetici (inzulin, peroralni hipoglikemijski lijekovi)

Epidemiološka ispitivanja upućuju da se pri istovremenoj 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 sedmicama 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, nakon uvođenja terapije ACE inhibitorom može doći do prekomjernog snižavanja krvnog pritiska. Mogućnost hipotenzijskog učinka može se smanjiti prekidom primjene diuretika, povećanjem volumena ili povećanim unosom soli prije početka primjene niskih doza perindoprila, 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.

U svih se bolesnika tokom prvih nekoliko sedmica liječenja ACE inhibitorom mora pratiti funkcija bubrega (razina kreatina).

Diuretici koji štede kalij (eplerenon, spironolakton)

S eplerenonom ili spironolaktonom pri dozama između 12,5 mg i 50 mg dnevno i s malim dozama ACE inhibitora:

U liječenju srčanog zatajenja od II. do IV. stupnja (po NYHA klasifikaciji) s ejekcijskom frakcijom <40% u 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 sedmično, a nakon toga jednom mjesečno.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL-i) uključujući acetilsalicilatnu kiselinu u dozi $\geq 3g/dan$

Kada se ACE inhibitori istovremeno primjenjuju s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. acetilsalicilatnom kiselinom u protuupalnim dozama, COX-2 inhibitorima i neselektivnim NSAIL-ima), može se pojaviti slabljenje njihovog antihipertenzivnog učinka. Istovremena primjena ACE inhibitora i NSAIL-a može dovesti do povećanog rizika pojave pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega i povećanje kalija u serumu, posebno u bolesnika s postojećom slabom bubrežnom funkcijom. Ovu kombinaciju lijekova treba primjenjivati s oprezom, posebno u starijih osoba. Bolesnike treba odgovarajuće hidrirati te obratiti pažnju na kontrolu bubrežne funkcije nakon početka istovremene terapije i periodično nakon toga.

Istovremena primjena koja se mora razmotriti

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzijske učinke ACE inhibitora.

Soli zlata

Nitroidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica uz osjećaj vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju) rijetko su zabilježene u bolesnika na terapiji injekcijskim zlatom (natrij aurotiomalat) i istovremenom primjenom ACE-inhibitora, uključujući i perindopril.

Povezano s amlodipinom

Istovremena primjena koja se ne preporučuje

Dantrolen (infuzija): U životinja je zabilježena fatalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od nastanka hiperkalijemije preporučuje se izbjegavanje istovremene primjene blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin u bolesnika podložnih malignoj hipertermiji i kod liječenja maligne hipertermije.

Istovremena primjena koja zahtjeva posebnu pažnju

Lijekovi koji induciraju CYP3A4: Pri istovremenoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može se razlikovati. Stoga je potrebno pratiti krvni pritisak i razmotriti reguliranje doze tokom i nakon istovremenog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, *Hypericum perforatum*).

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

Povećan je rizik od nastanka hipotenzije u bolesnika koji istovremeno uzimaju klaritromicin s amlodipinom. Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika kod istovremene primjene amlodipina s klaritromicinom.

Istovremena primjena koja se mora razmotriti

Učinak amlodipina na sniženje krvnog pritiska je aditivan drugim lijekovima s antihipertenzivnim djelovanjem.

Takrolimus: Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje zajedno s amlodipinom. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa kod istovremene primjene s amlodipinom, potrebno je pratiti razinu takrolimusa u krvi i ako je potrebno prilagoditi dozu takrolimusa.

Inhibitori ciljne molekule rapamicina u sisavaca (mTOR) : Inhibitori mTOR-a, kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus, supstrati su CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Uz istovremenu primjenu inhibitora mTOR-a amlodipin može povećati izloženost inhibitorima mTOR-a.

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: Istovremena primjena višekratnih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina dovela je do 77%-tnog povećanja izloženosti simvastatinu u odnosu na simvastatin kao monoterapiju. U bolesnika koji uzimaju amlodipin, dozu simvastatina treba ograničiti na 20 mg dnevno.

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 se u nekih bolesnika može povećati bioraspoloživost amlodipina dovodeći do pojačanog djelovanja na snižavanje krvnog pritiska.

Povezano s lijekom Amlessaneo

Istovremena primjena koja zahtjeva posebnu pažnju

Baklofen: Pojačan antihipertenzivni učinak. Pratiti vrijednost krvnog pritiska i uskladiti dozu antihipertenziva ukoliko je potrebno.

Istovremena primjena koja se mora razmotriti

- Antihipertenzivni lijekovi (npr. beta blokatori) i vazodilatatori: Istovremena primjena ovih lijekova može pojačati antihipertenzivne učinke perindopрила i amlodipina. Istovremena primjena s nitroglicerinom te drugih nitrata ili vazodilatatora mogu još jače sniziti vrijednosti krvnog pritiska, i shodno tome, lijek treba davati oprezno.
- Kortikosteroidi, tetrakozaktid: smanjenje antihipertenzivnog učinka (zadržavanje vode i soli zbog primjene kortikosteroida).
- Alfa-blokatori (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, terazosin): pojačan antihipertenzivni učinak i povećan rizik od ortostatske hipotenzije.
- Amifostin: može pojačati antihipertenzivni učinak amlodipina.
- Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetiци: pojačan antihipertenzivni učinak i povećan rizik od ortostatske hipotenzije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Uzimajući u obzir djelovanje pojedinih komponenti ove kombinacije na trudnoću i dojenje:

Ne preporučuje se primjena lijeka Amlessaneo tokom prvog tromjesečja trudnoće. Primjena lijeka Amlessaneo kontraindicirana je tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće.

Primjena lijeka Amlessaneo se ne preporučuje tokom dojenja. Potrebno je donijeti odluku da li prekinuti dojenje ili terapiju lijekom Amlessaneo uzimajući u obzir važnost ove terapije za majku.

Trudnoća

Povezano s perindoprilom

Primjena ACE inhibitora ne preporučuje se tokom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena ACE inhibitora kontraindicirana je tokom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
--

Epidemiološka ispitivanja teratogenosti kao posljedica izloženosti ACE inhibitorima u prvom tromjesečju trudnoće nisu donijeli jasan zaključak, međutim, ne može se isključiti mali povišeni rizik. Osim u slučaju da je liječenje ACE inhibitorom neophodno, bolesnice koji planiraju trudnoću moraju liječenje zamijeniti drugim antihipertenzivom kojem je utvrđen bolji sigurnosni profil u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, liječenje s ACE inhibitorima treba odmah obustaviti i ako je prikladno prijeći na liječenje alternativnim lijekom.

Poznato je da izloženost ACE inhibitoru tokom drugog i trećeg tromjesečja izaziva u čovjeka fetotoksičnost (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnoza, 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 nužni su pregledi ultrazvukom radi procjene bubrežne funkcije i stanja lubanje.

Dojenčad čija je majka uzimala ACE inhibitore moraju se pažljivo pratiti za hipotenziju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Povezano s amlodipinom

Sigurnost primjene amlodipina u trudnica nije utvrđena.

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

Dojenje

Povezano s perindoprilom

Budući da ne postoje podaci o primjeni perindoprila tokom dojenja, ne preporučuje se primjena lijeka Amlessaneo tokom dojenja te je poželjno liječenje započeti s lijekovima koji imaju ustanovljen bolji sigurnosni profil tijekom dojenja, osobito kod novorođenčadi i nedonoščadi.

Povezano s amlodipinom

Amlodipin se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3 do 7%, uz maksimum od 15%. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Prilikom donošenja odluke o prestanku dojenja ili prestanku liječenja s amlodipinom treba uzeti u obzir dobrobit dojenja za dijete i dobrobit liječenja amlodipinom za majku.

Plodnost

Povezano s perindoprilom

Nema učinka na reproduktivnu sposobnost ili plodnost.

Povezano s amlodipinom

U nekih bolesnika liječenih s blokatorima kalcijevih kanala zabilježene su reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermatozoa. Klinički podaci su nedostadni u vezi potencijalnog učinka amlodipina na plodnost. 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 mašinama

Utjecaj lijeka Amlessaneo na sposobnost upravljanja motornim vozilima i mašinama nije ispitan. Amlodipin može imati mali ili umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Ako bolesnici boluju od omaglice, glavobolje, iscrpljenosti, umora ili mučnine, njihova sposobnosti reagiranja može biti oštećena. Preporučuje se oprez osobito na početku liječenja.

4.8 Neželjena dejstva

a. Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća neželjena dejstva prijavljena 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, egzantem, oticanje zglobova (oticanje gležnjeva), spazam mišića, umor, astenija.

b. Tablični prikaz neželjenih dejstava:

Niže su navedena neželjena dejstva uočene tokom liječenja perindoprilom ili amlodipinom koji se daju odvojeno i klasificirani prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema 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 (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka)

Unutar svake skupine učestalosti, neželjena dejstva su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

MedDRA Organski sistem	Neželjena dejstva	Učestalost	
		Amlodipin	Perindopril
Infekcije i infestacije	Rinitis	Manje često	Vrlo rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sistema	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 u bolesnika s kongenitalnim deficitom G-6PDH (vidjeti dio 4.4)	-	Vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sistema	Preosjetljivost	Vrlo rijetko	Manje često
Endokrini poremećaji	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	-	Rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipoglikemija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	-	Manje često*
	Hiperkalijemija, koja je reverzibilna nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4)	-	Manje često*
	Hiponatrijemija	-	Manje često*
	Hiperglikemija	Vrlo rijetko	-
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Manje često	-
	Promjene raspoloženja (uključujući anksioznost)	Manje često	Manje često
	Depresija	Manje često	Manje često
	Poremećaji sna	-	Manje često
Poremećaji nervnog sistema	Somnolencija (osobito na početku liječenja)	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
	Stanje konfuzije	Rijetko	Vrlo rijetko
	Hipertonija	Vrlo rijetko	-
	Periferna neuropatija	Vrlo rijetko	-
	Cerebrovaskularni događaj, moguće kao posljedica pretjerane hipotenzije u visoko rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)	-	Vrlo rijetko
	Ekstrapiramidalni poremećaj (ekstrapiramidalni sindrom)	Nepoznato	-
Poremećaji oka	Poremećaj 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 atriya)	Manje često	Vrlo rijetko
	Crvenilo uz osjećaj vrućine	Često	Rijetko
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija (i učinci koji su posljedica hipotenzije)	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 sistema	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
	Proljev	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, mukoznih membrana, jezika, glotisa i/ili larinksa (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Manje često
	Multiformni eritem	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Alopecija	Manje često	-
	Purpura	Manje često	-
	Promjene boje kože	Manje često	-
	Hiperhidroza	Manje često	Manje često
	Svrbež	Manje često	Često
	Osip, egzantem	Manje često	Često
	Urtikarija (vidjeti dio 4.4)	Manje često	Manje često
	Reakcija fotoosjetljivosti	Vrlo rijetko	Manje često*
	Pemfigoid	-	Manje često*
	Pogoršanje psorijaze	-	Rijetko
	Stevens-Johnsonov sindrom	Vrlo rijetko	-
	Eksfolijativni dermatitis	Vrlo rijetko	-
Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznato	-	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Oticanje zglobova (oticanje gležnjeva)	Često	-
	Artralgija	Manje često	Manje često*
	Mijalgija	Manje često	Manje često*
	Mišićni grčevi	Često	Često
	Bolovi u leđima	Manje često	-
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	Poremećaji mokrenja, noćno mokrenje, učestalo mokrenje	Manje često	-
	Oštećenje bubrega	-	Manje često
	Akutno bubrežno zatajenje	-	Rijetko
	Anurija/oligurija	-	Rijetko
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Eretilna disfunkcija	Manje često	Manje često
	Ginekomastija	Manje često	-
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Edem	Vrlo često	-
	Periferni edem	-	Manje često*
	Umor	Često	-
	Bolovi u prsima	Manje često	Manje često*
	Astenija	Često	Često
	Bol	Manje često	-
Opće loše stanje	Manje često	Manje često*	

	Pireksija	-	Manje često*
Pretrage	Povećanje tjelesne težine, smanjenje tjelesne težine	Manje često	-
	Porast vrijednosti ureje u krvi	-	Manje često*
	Porast vrijednosti kreatinina u krvi	-	Manje često*
	Porast vrijednosti bilirubina u krvi	-	Rijetko
	Povećanje razine enzima jetre	-	Rijetko
	Pad vrijednosti hemoglobina i hematokrita	-	Vrlo rijetko
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Padovi	-	Manje često*

* Učestalost izračunata iz kliničkih ispitivanja za neželjena dejstva otkrivena iz spontanih prijava.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju s lijekom Amlessaneo u ljudi.

Ograničeni su podaci o namjernom predoziranju amlodipinom.

Simptomi: postojeći podaci sugeriraju da bi predoziranje većim količinama lijeka moglo izazvati prekomjernu perifernu vazodilataciju s posljedičnom refleksnom tahikardijom. Zabilježeni su slučajevi značajne i vjerojatno prolongirane sustavne 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, kao i praćenje cirkulirajućeg volumena tekućine i volumena izlučenog urina.

Primjena vazokonstriktora, ako nije kontraindicirana, može pomoći u očuvanju krvožilnog tonusa i krvnog pritiska. 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 administracije amlodipina u dozi od 10 mg pokazalo je smanjenje brzine njegove apsorpcije.

S obzirom da je amlodipin u velikoj mjeri vezan za proteine plazme, nije vjerojatno da će dijaliza biti korisna.

Za perindopril, podaci o predoziranju 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 i 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 neprekidno provjeravati vitalne znakove, te razinu serumskih elektrolita i kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sistem, ACE inhibitori i blokatori kalcijevih kanala, ATK oznaka: C09BB04.

Perindopril

Mehanizam djelovanja

Perindopril je inhibitor enzima koji katalizira pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II (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 sistema kalikrein-kinin (a time i aktivacija prostaglandinskog sistema). Moguće je da taj mehanizam pridonosi djelovanju inhibitora ACE na snižavanje krvnog pritiska i da je djelomice odgovoran za neke od njihovih neželjenih dejstava (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; dokazano je sniženje i sistoličkog i dijastoličkog krvnog pritiska i u ležećem i u uspravnom položaju.

Perindopril smanjuje otpor u perifernim krvnim žilama, čime se snižava krvni pritisak. 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) u pravilu ostaje nepromijenjena.

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

Krvni se pritisak 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 čovjeka djeluje vazodilatacijski. Poboljšava elastičnost velikih arterija i smanjuje omjer tunica media: lumen malih arterija.

Bolesnici sa stabilnom koronarnom bolesti arterija:

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

Dvanaest tisuća dvije stotine osamnaest (12 218) bolesnika starijih od 18 godina bilo je randomizirano 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 zatajavanja 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 beta blokatore.

Glavni kriterij učinkovitosti bio je sastavljen od kardiovaskularnog mortaliteta, nefatalnog srčanog infarkta i/ili srčanog zastoja poslije kojeg je bolesnik uspješno oživljen. Liječenje perindoprilom u dozi od 8 mg jedanput na dan dovelo je do značajnog apsolutnog smanjenja u pogledu primarne krajnje točke 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 primarne krajnje točke 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.

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.

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

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 hiperkalijemije, 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 istovremeno 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 s 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 (hiperkalijemija, 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). Kako srčana frekvencija ostaje stabilna, opterećenje srca smanjuje potrošnju energije u miokardu i potrebe za kisikom.

- Mehanizam djelovanja amlodipina također uključuje širenje glavnih koronarnih arterija i arteriola, kako u normalnim, tako i u ishemijskim područjima. Širenjem se povećava oslobađanje kisika u miokardu u bolesnika sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina).

U bolesnika s hipertenzijom jedna doza na dan osigurava klinički značajno sniženje krvnog pritiska i u ležećem i u uspravnom položaju tijekom 24-satnog razdoblja. 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 s nikakvim nepoželjnim metaboličkim učincima ili promjenama lipida plazme, pa je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Bolesnici s koronarnom arterijskom bolešću (KAB)

Učinkovitosti amlodipina u sprječavanju kliničkih događaja u bolesnika s koronarnom arterijskom bolešću (KAB-om) ispitivana je neovisnim, multicentričnim, randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo 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 s amlodipinom 5 do 10 mg, 673 bolesnika je liječeno s enalaprilom 10 do 20 mg, a 655 bolesnika je primalo placebo, u sklopu standardne terapije statinima, beta blokatorima, diureticima i acetilsalicilatnom kiselinom tijekom dvije godine. Ključni rezultati učinkovitosti su prikazani u Tablici 1. Rezultati ukazuju da je liječenje s amlodipinom povezano s manjim brojem hospitalizacija zbog angine kao i revaskularizacija u bolesnika s KAB-om.

Tablica 1. Incidencija značajnih kliničkih ishoda iz ispitivanja CAMELOT

Ishodi	Broj kardiovaskularnih događaja No. (%)			Amlodipin vs. placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Omjer rizika (95% CI)	P vrijednost
Primarni cilj					
Neželjeni kardiovaskularni događaji	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Pojedinačni ishodi					
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.

Primjena u bolesnika sa zatajenjem srca

Hemodinamska 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 osnovu mjerenja podnošenja tjelesnih aktivnosti, istisne frakcije lijeve klijetke te kliničke simptomatologije.

U placebo 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 smrtnosti, odnosno kombinirane smrtnosti i pobola u bolesnika sa zatajenjem srca.

U nastavku tog ispitivanja (PRAISE-2), dugotrajnoj, placebo kontroliranoj studiji 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 za prevenciju 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 lijekova: amlodipin 2,5 - 10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril 10 - 40 mg/dan (ACE inhibitor) kao terapija prve linije s tiazidskim diuretikom, klortalidonom u dozi 12,5 - 25 mg/dan u liječenju blage do umjerene hipertenzije.

Ukupno je randomizirano 33 357 bolesnika s hipertenzijom starijih od 55 godina koji su praćeni u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni čimbenik rizika 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 bila je sastavljena od fatalne koronarne bolesti srca ili ne-fatalnog infarkta 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 udruženog kardiovaskularnog cilja 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.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Brzina i omjer apsorpcije perindoprila i amlodipina iz lijeka Amlessaneo se bitno ne razlikuje, u odnosu na brzinu i omjer apsorpcije perindoprila i amlodipina iz pojedinačnih 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. Oko 27% ukupne količine apsorbiranog perindoprila pretvara se u djelatni metabolit perindoprilat. Osim djelatnog perindoprilata, iz perindoprila nastaje još pet metabolita koji su nedjelatni. Vršna koncentracija perindoprilata u plazmi postiže se unutar 3 do 4 sata.

Budući da se uzimanjem hrane smanjuje pretvorba u perindoprilat, a time i bioraspodivnost, perindopril treba peroralno uzimati u jednokratnoj dnevnoj dozi, ujutro prije jela.

Dokazan je linearni odnos između doze perindoprila i njegove izloženosti u plazmi.

Distribucija

Volumen distribucije nevezanog perindoprilata iznosi oko 0,2 l/kg. Vežanje perindoprilata na proteine iznosi 20%, uglavnom na angiotenzin konvertirajućii enzim, ali je ovisno o koncentraciji.

Eliminacija

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

Starije osobe, zatajenje srca, zatajenje bubrega

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 funkcije 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, vežanje na protein plazme

Nakon peroralne primjene terapijske doze amlodipin se dobro apsorbira, uz vršne razine u krvi koje postiže za 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 vežano na proteine plazme.

Unos hrane ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Biotransformacija/eliminacija

Terminalno poluvrijeme izlučivanja iz plazme iznosi oko 35-50 sati i sukladno je s doziranjem jednom na dan. Amlodipin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri u inaktivne metabolite, dok se 10% djelatne tvari i 60% metabolita izlučuje putem urina.

Starije osobe

Vrijeme potrebno da se postignu vršne koncentracije amlodipina u plazmi slično je u starijih i mlađih osoba. U starijih se bolesnika klirens amlodipina smanjuje, a to uzrokuje povećanje AUC (površina ispod krivulje) i poluvrijeme izlučivanja. Porasti u AUC-u i poluvremenu izlučivanja u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca bilo je kao očekivano za ispitivanu starosnu skupinu bolesnika.

Oštećenje funkcije 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 rezultira produljenim poluživotom i porastom AUC-a od približno 40 - 60%.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Perindopril

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

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

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti (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 znakovi kancerogenosti u štakora ni u miševa.

Amlodipin

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna ispitivanja na štakorima i miševima pokazala su produljeno trajanje trudnoće, produljeno vrijeme rađanja kao i smanjenje broja preživjelih plodova pri dozama otprilike 50 puta većim od maksimalne preporučene doze za čovjeka u mg/kg.

Učinak na plodnost

Nije bilo učinka na plodnost štakora tretiranih s amlodipinom (mužjaci tijekom 64 dana i ženke tijekom 14 dana prije parenja) s dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta* više od maksimalne preporučene doze za čovjeka od 10 mg izračun na bazi mg/m²). U drugom ispitivanju na štakorima, mužjaci su tretirani s amlodipinbesilatom tijekom 30 dana dozom koja je usporediva s ljudskom dozom, izračun na bazi mg/kg, rezultati su pokazali smanjenje koncentracije u plazmi folikul-stimulirajućeg hormona i testosterona kao i smanjenje gustoće sperme kao i smanjenje broja zrelih spermata i Sertolijevih stanica.

Kancerogenost, mutageneza

Ispitivanje na štakorima i miševima koji su tretirani s amlodipinom u prehrani tijekom dvije godine, čije su koncentracije izračunate da osiguraju dnevnu dozu od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu pokazala kancerogenost. Najviša doza (za miša slična, i za štakora 2 puta veća od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg na bazi mg/m²) je bila blizu maksimalne podnošljive doze za miša ali ne i za štakora.

Ispitivanja mutageneze nisu pokazala djelovanje lijeka na gene ili kromosome.

* Bazirano na tjelesnoj težini bolesnika od 50 kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

kalcijev klorid heksahidrat
celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat (vrsta A)
natrijev hidrogenkarbonat
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani
željezov oksid, žuti (E172) [*samo za 5 mg/5 mg i 10 mg/10 mg*]
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Čuvajte na temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 30 tableta, u kartonskoj kutiji.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

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

Proizvođač gotovog lijeka

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

Ime i adresa nositelja odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka

KRKA FARMA d.o.o., Sarajevo, Džemala Bijedića 125A, Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET