

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Prexanor[®], 5 mg + 5 mg, 5 mg + 10 mg, 10 mg + 5 mg, 10 mg + 10 mg, tableta

INN: perindopril, amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 3,395 mg perindoprila, što odgovara 5 mg perindopril-arginina i 6,935 mg amlodipin-besilata, što odgovara 5 mg amlodipina.

Jedna tableta sadrži 3,395 mg perindoprila, što odgovara 5 mg perindopril-arginina i 13,870 mg amlodipin-besilata, što odgovara 10 mg amlodipina.

Jedna tableta sadrži 6,790 mg perindoprila, što odgovara 10 mg perindopril-arginina i 6,935 mg amlodipin-besilata, što odgovara 5 mg amlodipina.


Jedna tableta sadrži 6,790 mg perindoprila, što odgovara 10 mg perindopril-arginina i 13,870 mg amlodipin-besilata, što odgovara 10 mg amlodipina.


Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.


Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.


3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bela, duguljasta tableta, koja sa jedne strane ima utisnutu oznaku 5/5, a sa druge strane  .

Bela tableta, kvadratnog oblika, koja sa jedne strane ima utisnutu oznaku 5/10, a sa druge strane  .

Bela tableta, trouglastog oblika, koja sa jedne strane ima utisnutu oznaku 10/5, a sa druge strane  .

Bela tableta, okruglog oblika, koja sa jedne strane ima utisnutu oznaku 10/10, a sa druge strane  .

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Prexanor je indikovano kao supstitutivna terapija za lečenje esencijalne hipertenzije i/ili stabilnog oboljenja koronarnih arterija kod pacijenata koji su već kontrolisani perindoprilom i amlodipinom koji se daju istovremeno u istoj dozi.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Oralna primena.

Jedna tableta dnevno kao pojedinačna doza, najbolje je da se uzima ujutru, pre jela.

Kombinacija fiksni doza nije pogodna kao početna terapija.

Ukoliko je potrebno izmeniti doziranje, može se promeniti doza leka Prexanor ili se može razmotriti individualna titracija sa kombinacijom pojedinačnih doza.

Posebne grupe pacijenata

Oštećenje bubrega i stariji pacijenti (pogledati odeljke 4.4 i 5.2)

Eliminacija perindoprilata je smanjena kod starijih pacijenata i pacijenata sa insuficijencijom bubrega. Dakle, uobičajena kontrola treba da obuhvati često praćenje kreatinina i kalijuma.

Lek Prexanor se može davati pacijentima sa klirensom kreatinina ≥ 60 mL/min, a nije pogodan za pacijente sa klirensom kreatinina < 60 mL/min. Kod ovih pacijenata se preporučuje individualna titracija doze uz pomoć pojedinačnih komponenti.

Amlodipin koji se u jednakim dozama daje starijim i mlađim pacijentima se jednako dobro podnosi. Kod starijih pacijenata se preporučuje uobičajeni režim doziranja, ali uz pažljivo povećanje doze. Promene koncentracija amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stepenom oštećenja bubrega. Amlodipin se ne dijalizira.

Oštećenje jetre (pogledati odeljke 4.4 i 5.2)

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem jetre nisu ustanovljene preporuke za doziranje, tako da se određivanje doze mora sprovesti sa oprezom počevši od nižih vrednosti doznog opsega (pogledati odeljke 4.4 i 5.2). Da bi se odredila optimalna početna doza i doza održavanja kod pacijenata sa oštećenjem jetre, preporučuje se individualna titracija doze uz pomoć pojedinačnih komponenti. Farmakokinetika amlodipina nije ispitivana kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre amlodipin treba uvesti u najnižoj dozi i polako titrirati.

Pedijatrijska populacija

Lek Prexanor se ne sme koristiti kod dece i adolescenata pošto kod dece i adolescenata nisu utvrđeni efikasnost i podnošljivost perindopрила i amlodipina u kombinaciji.

4.3. Kontraindikacije

U vezi sa perindoprilom:

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koji drugi ACE inhibitor,
- Angioedem u anamnezi koji se dovodi u vezu sa prethodnom terapijom ACE inhibitorima,
- Nasledni ili idiopatski angioedem,
- Drugi i treći trimestar trudnoće (pogledati odeljke 4.4 i 4.6),
- Istovremena upotreba leka Prexanor sa lekovima koji sadrže aliskiren kod dijabetičara i pacijenata koji pate od renalne insuficijencije ($GFR < 60$ mL/min/1,73 m²) (pogledati odeljke 4.5 i 5.1),
- Ekstrakorporalna terapija koja dovodi do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama (videti odeljak 4.5);
- Značajna bilateralna stenoza bubrežnih arterija ili stenoza arterije jedinog funkcionalnog bubrega (videti odeljak 4.4).

U vezi sa amlodipinom:

- Teška hipotenzija,
- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na derivate dihidropiridina,
- Šok, uključujući i kardiogeni šok,
- Opstrukcija izlaznog trakta leve komore (pr. stenoza aorte visokog stepena),
- Hemodinamički nestabilna srčana insuficijencija nakon akutnog infarkta miokarda.

U vezi sa lekom Prexanor:

Sve kontraindikacije koje se odnose na gore navedene pojedinačne komponente bi trebalo primeniti i na fiksnu kombinaciju leka Prexanor.

Preosetljivost na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sva niže navedena upozorenja koja se odnose na pojedinačne komponente trebalo bi primeniti i na fiksnu kombinaciju leka Prexanor.

U vezi sa perindoprilom

Posebna upozorenja

Preosetljivost/angioedem:

Kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima, uključujući i perindopril (pogledati odeljak 4.8), retko je prijavljivan angioedem lica, ekstremiteta, usana, mukoznih membrana, jezika, glotisa i/ili larinksa. Može se javiti u bilo koje doba u toku terapije. U takvim slučajevima treba hitno prekinuti terapiju lekom Prexanor i sprovesti odgovarajuće praćenje sve dok ne dođe do potpunog povlačenja simptoma. U slučajevima kada je otok bio ograničen na lice i usne, ovo stanje se obično povlačilo bez terapije, iako antihistaminici mogu biti veoma korisni za ublažavanje simptoma.

Angioedem udružen sa laringealnim edemom može biti fatalan. Kada edem zahvati jezik, glotis ili larinks, što će verovatno izazvati opstrukciju disajnog puta, treba odmah primeniti hitnu terapiju. Ona može obuhvatati davanje adrenalina i/ili održavanje prohodnosti disajnog puta pacijenta. Pacijent treba da bude pod pažljivim medicinskim nadzorom sve dok ne dođe do potpunog i trajnog povlačenja simptoma.

Pacijenti sa angioedemom u anamnezi koji nije u vezi sa terapijom ACE inhibitorima mogu biti izloženi većem riziku od angioedema tokom terapije ACE inhibitorom (pogledati odeljak 4.3).

Kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima retko je prijavljivan intestinalni angioedem. Ovi pacijenti su imali bol u abdomenu (sa ili bez mučnine i povraćanja); u nekim slučajevima nije bilo prethodnog facijalnog angioedema, a nivoi C-1 esteraze su bili normalni. Angioedem je utvrđen CT-om ili ultrazvukom abdomena ili u toku operacije, a simptomi su se povukli po ukidanju terapije ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem treba razmatrati u okviru diferencijalne dijagnoze kod pacijenata koji prijavljuju bol u abdomenu, a pri tom su na terapiji ACE inhibitorima (videti odeljak 4.8).

Istovremena primena mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Pacijenti na istovremenoj terapiji mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mogu imati povećan rizik za angioedem (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez respiratornog oštećenja) (videti odeljak 4.5).

Anafilaktoidne reakcije u toku afereze lipoproteina male gustine (LDL):

Pacijenti koji su dobijali ACE inhibitore u toku afereze lipoproteina male gustine (LDL) dekstran-sulfatom retko su imali anafilaktoidne reakcije opasne po život. Ove reakcije su izbegnute privremenim ukidanjem terapije ACE inhibitorom pre svake afereze.

Anafilaktoidne reakcije u toku desenzitizacije:

Pacijenti koji su dobijali ACE inhibitore u toku terapije desenzitizacije (pr. otrov opnokrilaca) su imali anafilaktoidne reakcije. Anafilaktoidne reakcije su izbegnute kod ovih pacijenata kada bi se privremeno obustavljali ACE inhibitori, ali bi se ponovo javljale prilikom njihovog slučajnog ponovnog uvođenja.

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija:

Kod pacijenata koji su dobijali ACE inhibitore prijavljene su neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija. Neutropenija se retko javlja kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega i bez drugih komplikujućih faktora. Perindopril treba izuzetno oprezno koristiti kod pacijenata sa kolagenom vaskularnom bolešću, na terapiji imunosupresivima, koji se leče alopurinolom ili prokainamidom, ili sa kombinacijom ovih komplikujućih faktora, naročito ukoliko već postoji oštećenje funkcije bubrega. Kod nekih od ovih pacijenata došlo je do razvoja teških infekcija, koje u nekoliko slučajeva nisu reagovala na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se kod ovakvih pacijenata koristi perindopril, savetuje se periodično praćenje broja belih krvnih zrnaca, a pacijente treba uputiti da prijave svaki znak infekcije (pr. bol u grlu, povišena temperatura).

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećani rizik od hipotenzije i bubrežne insuficijencije kada se pacijenti sa bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili sa stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega leče ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3). Terapija diureticima može biti faktor koji dodatno doprinosi ovome. Gubitak funkcije bubrega se može javiti i samo sa manjim promenama u serumskom kreatininu, čak i kod pacijenata sa unilateralnom stenozom bubrežne arterije.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS):

Postoje dokazi da istovremena upotreba ACE inhibitora, blokatora receptora za angiotenzin II ili aliskirena povećava rizik za pojavu hipotenzije, hiperkalemije i slabljenje renalne funkcije (uključujući akutnu renalnu insuficijenciju). Dvostruka blokada RAAS kombinovanom upotrebom ACE inhibitora, blokatora receptora za angiotenzin II ili aliskirena se, dakle, ne preporučuje (pogledati odeljke 4.5 i 5.1).

Ukoliko je terapija dvostrukom blokadom apsolutno neophodna, treba je sprovesti samo pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje funkcije bubrega, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitore i blokatore receptora za angiotenzin II istovremeno ne treba da uzimaju pacijenti sa dijabetičkom nefropatijom.

Primarni aldosteronizam

Pacijenti sa primarnim hiperaldosteronizmom po pravilu neće odgovarati na antihipertenzivnu terapiju koja deluje preko inhibicije sistema renin-angiotenzin. Prema tome, upotreba ovog leka nije preporučena.

Trudnoća

Terapiju ACE inhibitorima ne treba započinjati u toku trudnoće. Pacijentkinje koje planiraju trudnoću prevesti na alternativne antihipertenzivne terapije koje imaju utvrđen bezbednosni profil za primenu u toku trudnoće, osim ukoliko se ne smatra da je neophodno neprekidno koristiti ACE inhibitore. Kada se potvrdi trudnoća, odmah treba prekinuti terapiju ACE inhibitorima i ukoliko je moguće, treba započeti alternativnu terapiju (pogledati odeljak 4.3 i 4.6).

Mere opreza pri upotrebi leka

Hipotenzija:

ACE inhibitori mogu izazvati pad krvnog pritiska. Simptomatska hipotenzija se retko vidi kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom i češće će se javiti kod pacijenata koji imaju depleciju volumena, npr. zbog diuretske terapije, ograničenog unosa soli, dijalize, dijareje ili povraćanja, ili kod pacijenata koji imaju tešku renin zavisnu hipotenziju (pogledati odeljak 4.5 i 4.8). U toku terapije lekom Prexanor, pacijentima koji su izloženi velikom riziku od simptomatske hipotenzije treba pažljivo kontrolisati krvni pritisak, funkciju bubrega i kalijum u serumu.

Slično važi i za pacijente sa ishemijskim oboljenjem srca ili cerebrovaskularnim oboljenjem kod kojih bi izraziti pad krvnog pritiska mogao da dovede do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog ishemijskog događaja.

Ukoliko dođe do hipotenzije, pacijenta treba staviti u ležeći položaj i ukoliko je potrebno, dati mu intravensku infuziju rastvora natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%). Prolazna hipotenzivna reakcija ne predstavlja kontraindikaciju za naredne doze koje se obično mogu davati bez problema čim krvni pritisak poraste nakon povećanja volumena.

Stenoza aorte i mitralnog zaliska / hipertrofična kardiomiopatija:

Perindopril, kao i druge ACE inhibitore, treba davati uz oprez pacijentima sa stenozom mitralnog zaliska i opstrukcijom izlaza leve ventrikule, kao što je stenoza aorte ili hipertrofična kardiomiopatija.

Oštećenje bubrega:

U slučajevima oštećenja bubrega (klirens kreatinina < 60 mL/min) preporučuje se individualna titracija doze pojedinačnim komponentama (pogledati odeljak 4.2).

Rutinsko praćenje kalijuma i kreatinina predstavlja deo uobičajene lekarske prakse kod pacijenata sa oštećenjem bubrega (pogledati odeljak 4.8).

Kod nekih pacijenata sa bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jednog bubrega koji su lečeni ACE inhibitorima, uočeno je povećanje uree u krvi i kreatinina u serumu, što se obično povlači po prekidu terapije. Veća je verovatnoća da se to desi pacijentima sa insuficijencijom bubrega. Ukoliko postoji i renovaskularna hipertenzija, postoji povećan rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega. Neki hipertenzivni pacijenti bez vidljivog postojećeg vaskularnog oboljenja bubrega imali su obično manja i prolazna povećanja uree u krvi i kreatinina u serumu, naročito kada se perindopril davao istovremeno sa diuretikom. Veća je verovatnoća da će do toga doći kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem bubrega.

Oštećenje jetre:

ACE inhibitori su retko bili udruženi sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom i napreduje do galopirajuće nekroze jetre i (ponekad) smrti. Mehanizam ovog sindroma nije poznat. Pacijenti koji dobijaju ACE inhibitore koji dobiju žuticu ili znatna povećanja enzima jetre treba da prekinu uzimanje ACE inhibitora i treba ih ispratiti na odgovarajući način (pogledati odeljak 4.8).

Rasa:

ACE inhibitori izazivaju viši procenat angioedema kod pacijenata crne rase nego kod ostalih pacijenata. Perindopril, kao i drugi ACE inhibitori, može biti manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod ljudi crne rase nego kod drugih rasa, verovatno zbog veće prevalencije stanja niskog renina kod crne populacije sa hipertenzijom.

Kašalj:

Prilikom upotrebe ACE inhibitora prijavljivana je pojava kašlja. Karakteristično je da je taj kašalj neproduktivan, uporan i da se povlači po ukidanju terapije. Kašalj izazvan ACE inhibitorima treba razmatrati u okviru diferencijalne dijagnoze kašlja.

Operacija/anestezija:

Lek Prexanor može da blokira formiranje angiotenzina II zbog kompenzatornog oslobađanja renina kod pacijenata koji se podvrgavaju većem hirurškom zahvatu ili u toku anestezije agensima koji izazivaju hipotenziju. Terapiju treba prekinuti jedan dan pre operacije. Ukoliko se javi hipotenzija i smatra se da je posledica ovog mehanizma, može se regulisati povećanjem volumena.

Hiperkalemija:

Kod nekih pacijenata koji se leče ACE inhibitorima, uključujući i perindopril, primećen je porast kalijuma u serumu. Faktori rizika za nastanak hiperkalijemije obuhvataju bubrežnu insuficijenciju, pogoršanje bubrežne funkcije, starost (> 70 godina), dijabetes melitus, povremene epizode, naročito dehidracije, akutne dekompenzacije srca, metaboličke acidoze i istovremena primena diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), suplemenata kalijuma ili supstituenata soli koji sadrže kalijum, ili uzimanje drugih lekova koji se dovode u vezu sa povećanjem kalijuma u serumu (pr. heparin, kotrimoksazol poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol). Korišćenje suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum ili supstituenata soli koji sadrže kalijum može dovesti do znatnog povećanja kalijuma u serumu naročito kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom. Hiperkalemija može izazvati ozbiljne, ponekad fatalne aritmije. Ukoliko se smatra da je prikladno istovremeno primeniti perindopril i bilo koji gore pomenuti lek, treba ih koristiti uz oprez i uz često praćenje kalijuma u serumu (pogledati odeljak 4.5).

Pacijenti sa dijabetes melitusom:

U toku prvog meseca terapije nekim ACE inhibitorom kod dijabetičara koji se leče oralnim antidijabeticima ili insulinom treba pažljivo pratiti kontrolu glikemije (pogledati odeljak 4.5).

U vezi sa amlodipinom:

Mere opreza pri upotrebi leka

Efikasnost i bezbednost amlodipina u hipertenzivnoj krizi nije utvrđena.

Srčana insuficijencija:

Pacijente sa srčanom insuficijencijom treba lečiti uz oprez.

U dugotrajnoj, placebo kontrolisanoj studiji kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom (NYHA klase III i IV) prijavljena je veća incidencija pulmonalnog edema kod pacijenata koji su primali amlodipin nego kod onih koji su primali placebo (pogledati odeljak 5.1). Blokatore kalcijumskih kanala, uključujući amlodipin, treba oprezno davati pacijentima sa hroničnom srčanom insuficijencijom, pošto mogu povećati rizik od pojave kardiovaskularnih događaja u budućnosti, kao i mortalitet.

Oštećena funkcija jetre:

Poluvreme eliminacije amlodipina je produženo, a vrednosti PIK-a su povišene kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre; preporuke za doziranje nisu utvrđene. Amlodipin, dakle, treba uvoditi u terapiju u nižim dozama uz oprez pri uvođenju terapije i povećanju doze. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre je neophodno pažljivo praćenje i sporo titriranje doze.

Stariji pacijenti:

Kod starijih pacijenata bi trebalo oprezno povećavati dozu (pogledati odeljke 4.2 i 5.2).

Oštećena funkcija bubrega:

Amlodipin se kod ovih pacijenata može koristiti u uobičajenim dozama. Promene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu u vezi sa stepenom oštećenja bubrežne funkcije. Amlodipin se ne dijalizira.

U vezi sa lekom Prexanor

Sva upozorenja koja se odnose na pojedinačne komponente, a koja su već navedena, trebalo bi primeniti i na fiksnu kombinaciju leka Prexanor.

Mere opreza pri upotrebi leka

Pomoćne supstance:

Laktoza

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjima netolerancije na galaktozu, deficijencije Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze i galaktoze, ne treba da koriste ovaj lek.

Interakcije

Ne preporučuje se istovremena primena leka Prexanor sa litijumom, diureticima koji štede kalijum ili suplementima kalijuma, ili dantrolenom (pogledati odeljak 4.5).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

U vezi sa perindoprilom

Podaci dobijeni iz kliničkih studija su pokazali da dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS) kombinovanom upotrebom ACE inhibitora, blokatora receptora za angiotenzin II ili aliskirena rezultuje češćom pojavom neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i slabljenje funkcije bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa upotrebom samo jednog leka koji utiče na RAAS (pogledati odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Istovremena primena koja je kontraindikovana (videti odeljak 4.3):

Ekstrakorporalne terapije:

Ekstrakorporalne terapije koje dovode do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama kao što su dijaliza ili hemofiltracija sa određenim membranama visokog fluksa (npr. poliakrilonitratne membrane) i afereza lipoproteina male gustine sa dekstran sulfatom, zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (videti odeljak 4.3). Ako je ovakav tretman neophodan, potrebno je razmotriti primenu druge vrste dijalizne membrane ili primenu druge vrste antihipertenzivnog leka.

Lekovi koji indukuju hiperkalemiju:

Neki lekovi ili terapijske klase mogu povećati učestalost hiperkalemije: aliskiren, kalijumove soli, diuretici koji štede kalijum, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, NSAID, heparini, imunosupresivni agensi kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim i fiksne kombinacije sa sulfametoksazolom (Kotrimoksazol). Kombinacija ovih lekova povećava rizik od hiperkalemije.

Kontraindikovana istovremena primena (videti odeljak 4.3):

Aliskiren:

Kod pacijenata sa dijabetesom ili renalnom insuficijencijom, povećan je rizik od hiperkalemije, pogoršanja renalne funkcije i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Istovremena primena koja se ne preporučuje (videti odeljak 4.4):

Aliskiren:

Rizik od hiperkalemije, pogoršanja renalne funkcije i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta je povećan, i to ne samo kod dijabetičara i pacijenata sa renalnom insuficijencijom.

Istovremena primena ACE inhibitora i blokatora angiotenzin II receptora:

Zabeleženo je u literaturnim podacima da je kod pacijenata sa ustanovljenom aterosklerotskom bolešću, srčanom insuficijencijom ili dijabetesom sa terminalnim oštećenjem organa, istovremena primena sa ACE inhibitorima i blokatorima angiotenzinskih receptora povezana sa većom učestalošću hipotenzije, sinkope, hiperkalemije i pogoršanja bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa primenom jednog renin-angiotenzin-aldosteron agensa. Dvostruka blokada (npr. uporednom primenom ACE inhibitora i antagonistu angiotenzin II receptora) treba da bude limitirana samo na individualne slučajeve uz redovno praćenje bubrežne funkcije, nivoa kalijuma i krvnog pritiska.

Estramustin:

Rizik od povećanja neželjenih dejstava kao što je angioneurotski edem (angioedem).

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol):

Pacijenti koji istovremeno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu imati povećan rizik od hiperkalemije (videti odeljak 4.4).

Diuretici koji štede kalijum (npr. triamteren, amilorid...), soli koji sadrže kalijum:

Hiperkalemija (potencijalno letalna) naročito u kombinaciji sa bubrežnom insuficijencijom (aditivni hiperkalemijski efekti).

Kombinacija perindoprila sa gore-pomenutim lekovima nije preporučljiva (videti odeljak 4.4). Ako je i pored toga, uporedna primena ovih lekova indikovana, onda je treba sprovoditi uz oprez i uz učestalo praćenje kalijuma u serumu. Za upotrebu spironolaktone u srčanoj insuficijenciji, pogledati ispod.

Litijum:

U toku istovremene primene ACE inhibitora prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracija litijuma u serumu i toksičnosti (teška neurotoksičnost). Ne preporučuje se kombinovanje perindoprila sa litijumom. Ukoliko se ispostavi da je ovakva kombinacija neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje nivoa litijuma u serumu (pogledati odeljak 4.4).

Istovremena primena koja zahteva posebnu pažnju:

Antidijabetici (insulini, oralni hipoglikemici):

Epidemiološke studije su pokazale da konkomitantna upotreba ACE inhibitora i antidijabetika (insulini, oralni hipoglikemici) može dovesti do pojačanja hipoglikemijskog efekta sa rizikom od pojave hipoglikemije. Navedeni efekat je izraženiji u toku prvih nedelja kombinovane terapije i kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom.

Diuretici koji ne štede kalijum:

Pacijenti koji primaju diuretike, naročito oni čija je zapremina cirkulišuće tečnosti i/ili soli smanjena, mogu doživeti izrazito smanjenje krvnog pritiska nakon početka lečenja ACE inhibitorom. Mogućnost hipotenzivnog dejstva može se smanjiti prekidom davanja diuretika, povećanjem unosa tečnosti ili soli pre uzimanja leka ili smanjenjem početne doze ACE inhibitora, koja se onda može povećavati.

Kod arterijske hipertenzije, kada je prethodna terapija mogla uzrokovati smanjenje koncentracije soli i volumena, mora se isključiti diuretik pre uvođenja ACE inhibitora u kom slučaju se diuretik koji ne šteti kalijum može kasnije ponovo uvesti, ili se ACE inhibitor mora uvesti u maloj dozi i koja se može postepeno povećavati.

Kod srčane insuficijencije lečene diureticima, ACE inhibitor bi trebalo uvoditi u veoma niskoj dozi i po mogućstvu nakon smanjenja doze diuretika koji ne šteti kalijum.

U svim slučajevima, bubrežna funkcija (klirens kreatinina) se mora pratiti tokom prvih nekoliko nedelja terapije ACE inhibitorom.

Diuretici koji štede kalijum (eplerenon, spironolakton):

U slučaju terapije eplerenonom ili spironolaktonom u dozama od 12,5 mg do 50 mg na dan i niskim dozama ACE inhibitora:

U terapiji srčane insuficijencije klase II-IV (NYHA) sa ejekcionom frakcijom <40%, prethodno lečenom ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, postoji rizik od potencijalno letalne hiperkalemije naročito ako se ne primene preporuke za propisivanje ovih lekova u kombinaciji.

Pre započinjanja terapije ovom kombinacijom treba proveriti da kod pacijenta nisu prisutne hiperkalemija ni bubrežna insuficijencija.

Preporučuje se pažljivo praćenje kalemije i kreatinemije jednom nedeljno tokom prvog meseca, a kasnije jednom mesečno.

Racekadotril:

Poznato je da ACE inhibitori (npr. perindopril) dovode do angioedema. Ovaj rizik može biti povećan kada se uzimaju istovremeno sa racekadotrilom (lekom koji se koristi u terapiji akutne dijareje).

mTOR inhibitori (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Pacijenti koji su istovremeno na terapiji mTOR inhibitorima mogu imati povećan rizik za razvoj angioedema (videti odeljak 4.4).

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) uključujući i aspirin \geq 3g na dan:

Kada se ACE inhibitori primenjuju istovremeno sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (pr. acetilsalicilna kiselina u antiinflamatornim dozama, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL), može doći do smanjenja antihipertenzivnog efekta. Kada se ACE inhibitori primenjuju istovremeno sa NSAIL, može doći do povećanog rizika za pogoršanje funkcije bubrega, uključujući i moguću akutnu insuficijenciju bubrega i za povećanje kalijuma u serumu, naročito kod pacijenata sa slabom funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju treba primenjivati uz oprez, naročito kod starijih. Pacijente treba adekvatno hidrirati i treba razmotriti praćenje funkcije bubrega po uvođenju istovremene terapije i periodično nakon toga.

Istovremena primena koja zahteva pažnju:

Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin):

Postoji povećan rizik od pojave angioedema usled smanjenja aktivnosti dipeptidil peptidaze IV (DPP-IV) koju uzrokuju gliptini kod pacijenata na konkomitantnoj terapiji ACE inhibitorima.

Simpatomimetici:

Simpatomimetici mogu umanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

Zlato:

Kod pacijenata na terapiji injektabilnim zlatom (natrijum-aurotiomalat) i istovremenoj terapiji ACE inhibitorom uključujući i perindopril, retko su prijavljivane nitroidne reakcije (simptomi obuhvataju crvenilo lica, mučninu, povraćanje i hipotenziju).

U vezi sa amlodipinom

Istovremena primena koja se ne preporučuje:

Dantrolen (infuzija): Kod životinja su primećeni letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps koji se dovode u vezu sa hiperkalemijom po davanju verapamila ili intravenskog dantrolena. Usled povećanog rizika od hiperkalemije, ne preporučuje se istovremena primena blokatora kalcijumskih kanala kao što je amlodipin kod pacijenata podložnih malignoj hipertermiji i u lečenju maligne hipertermije.

Istovremena primena koja zahteva posebnu pažnju:

Induktori CYP3A4: Nema raspoloživih podataka o dejstvu induktora CYP3A4 na amlodipin. Istovremena upotreba induktora CYP3A4 (pr. rifampicin, Hypericum perforatum) može uzrokovati smanjenje nivoa amlodipina u plazmi. Amlodipin treba oprezno davati sa induktorima CYP3A4.

Inhibitori CYP3A4: Istovremena upotreba amlodipina sa jakim ili umerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, makrolidi kao što je eritromicin ili klaritromicin, verapamil i diltiazem) može dovesti do značajnog povećanja koncentracije amlodipina u plazmi. Kliničke manifestacije ovih farmakokinetičkih variranja mogu biti izraženije kod starijih pacijenata, tako da je potrebno kliničko praćenje i podešavanje doze.

Kod pacijenata koji primaju klaritromicin sa amlodipinom postoji povećan rizik od hipotenzije. Kada se amlodipin primenjuje sa klaritromicinom preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata.

Istovremena primena koju treba razmotriti:

Efekti amlodipina na smanjenje krvnog pritiska su aditivni na iste efekte drugih lekova sa antihipertenzivnim dejstvom.

Takrolimus:

Postoji rizik od povećanog nivoa takrolimusa u krvi kada se daje sa amlodipinom. Kako bi se izbegla toksičnost takrolimusa, primena amlodipina kod pacijenata koji su na terapiji takrolimusom zahteva praćenje nivoa takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa, kada je to pogodno.

Ciklosporin:

Nisu sprovedene studije interakcija lekova sa ciklosporinom i amlodipinom kod zdravih dobrovoljaca ili u drugoj populaciji, sa izuzetkom pacijenata sa renalnom transplatacijom gde su primećene promene u povećanju koncentracije ciklosporina (u proseku 0% - 40%). Trebalo bi razmotriti praćenje nivoa ciklosporina kod pacijenata sa renalnom transplatacijom koji uzimaju amlodipin, i ukoliko je neophodno trebalo bi smanjiti dozu ciklosporina.

Simvastatin:

Istovremena višedozna primena 10 mg amlodipina sa 80 mg simvastatina rezultovala je u povećanju izloćenosti simvastatinu od 77% u poređenju sa primenom samo simvastatina. Ograničiti dozu simvastatina na 20 mg kod pacijenata koji uzimaju amlodipin.

Ostale kombinacije:

U studijama kliničkih interakcija, amlodipin nije imao uticaja na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina, varfarina.

Ne preporučuje se uzimanje amlodipina sa grejpfrutom ili sokom od grejpfruta s obzirom da može doći do povećanja bioraspoloživosti kod nekih pacijenata, što može izazvati pojačani efekat na smanjenje krvnog pritiska.

U vezi sa lekom Prexanor

Istovremena primena koja zahteva posebnu pažnju:

Baklofen: Povećan antihipertenzivni efekat. Pratiti krvni pritisak i prilagoditi dozu antihipertenziva ako je potrebno.

Istovremena primena koju treba razmotriti:

- Antihipertenzivi (kao što su beta-blokatori) i vazodilatatori: Istovremenom primenom ovih lekova može se povećati hipotenzivno dejstvo perindopрила i amlodipina. Istovremenom primenom sa nitroglicerinom i drugim nitratima ili drugim vazodilatorima može se dalje sniziti krvni pritisak, pa je zato treba uzeti u obzir uz oprez.
- Kortikosteriodi, tetrakosaktid: smanjenje antihipertenzivnog dejstva (zadržavanje soli i vode uzrokovano kortikosteroidima).
- Alfa-blokatori (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, terazosin): pojačano antihipertenzivno dejstvo i povećan rizik od ortostatske hipotenzije.
- Amifostin: može pojačati antihipertenzivno dejstvo amlodipina.
- Triciklični antidepresivi/antipsihotici/anestetici: povećano antihipertenzivno dejstvo i povećan rizik od ortostatske hipotenzije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Na osnovu podataka o pojedinačnim komponentama vezano za trudnoću i dojenje:

Lek Prexanor se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće. Lek Prexanor je kontraindikovano tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće.

Lek Prexanor se ne preporučuje tokom dojenja. Potrebno je doneti odluku o prekidu dojenja ili prekidu terapije lekom Prexanor, uzimajući pritom u obzir važnost terapije za majku.

Trudnoća:

U vezi sa perindoprilom

Primena ACE inhibitora se ne preporučuje u toku prvog trimestra trudnoće (pogledati odeljak 4.4). Upotreba ACE inhibitora je kontraindikovana u toku drugog i trećeg trimestra trudnoće (pogledati odeljak 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi o riziku od teratogenosti po izlaganju ACE inhibitorima u toku prvog trimestra trudnoće nisu dali konkretan zaključak, međutim, ne može se isključiti blago povećanje rizika. Pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju za koju je potvrđena bezbednost primene u trudnoći, osim ukoliko se kontinuirana primena ACE inhibitora smatra neophodnom. Kada se potvrdi trudnoća, odmah treba prekinuti terapiju ACE inhibitorima i ako je moguće, treba započeti alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost terapiji ACE inhibitorima u toku drugog i trećeg trimestra može da izazove fetotoksičnost kod ljudi (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnion, poremećaj osifikacije lobanje) i neonatalnu toksičnost (insuficijencija bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (videti odeljak 5.3).

Ukoliko do izlaganja ACE inhibitorima dođe od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučno praćenje funkcije bubrega i lobanje.

Odojčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog hipotenzije (pogledati odeljak 4.3 i 4.4).

U vezi sa amlodipinom

Bezbednost amlodipina u trudnoći nije utvrđena kod ljudi.

U studijama na životinjama, reproduktivna toksičnost je utvrđena u višim dozama (pogledati odeljak 5.3).

Upotreba u trudnoći se preporučuje samo ako ne postoji bezbednija alternativa i ako sama bolest predstavlja veću opasnost za majku i fetus.

Dojenje:

U vezi sa perindoprilom

Obzirom da informacije u vezi upotrebe perindoprila tokom dojenja nisu dostupne, perindopril se ne preporučuje tokom dojenja, već se preporučuje alternativna terapija lekovima sa bolje utvrđenim bezbednosnim profilom, naročito prilikom dojenja novorođenčeta ili preveremeno rođene bebe.

U vezi sa amlodipinom

Nije poznato da li se amlodipin izlučuje u mleko dojilja. Odluku o nastavku/prekidanju dojenja ili o nastavku/prekidanju terapije amlodipinom treba doneti uzimajući u obzir korist dojenja za bebu i korist terapije amlodipinom za majku.

Plodnost:

U vezi sa perindoprilom

Nema efekata na reproduktivnu sposobnost ili plodnost.

U vezi sa amlodipinom

Kod nekih pacijenata koji su koristili blokatore kalcijumskih kanala, zabeležene su reverzibilne biohemijske promene u glavi spermatozoida. Klinički podaci o potencijalnom dejstvu amlodipina na plodnost su nedovoljni. U jednoj studiji na pacovima su primećena neželjena dejstva na plodnost kod mužjaka (pogledati odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu vršena ispitivanja uticaja leka Prexanor na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama. Amlodipin može imati slab ili umeren uticaj na sposobnost prilikom vožnje i upravljanja mašinama. Ako pacijent oseti vrtoglavicu, glavobolju, umor ili mučninu, njegova sposobnost da reaguje može biti smanjena. Preporučuje se oprez, naročito na početku terapije.

4.8. Neželjena dejstva

a. Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva pri upotrebi perindoprila i amlodipina pojedinačno su: edem, nesvestica, vrtoglavica, glavobolja (naročito na početku lečenja), disgeuzija, parestezija, oštećenje vida (uključujući diplopiju), tinitus, vertigo, palpitacije, crvenilo lica, hipotenzija (i događaji povezani sa hipotenzijom), dispneja, kašalj, abdominalni bol, mučnina, povraćanje, dispepsija, promene u ritmu pražnjenja creva, dijareja, konstipacija, pruritus, osip, eksantem, otok zglobova (otok gležnja), mišićni spazmi, umor, astenija.

b. Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tokom kliničkih studija i/ili postmarketinškog iskustva sa perindoprilom ili amlodipinom koji su davani odvojeno, primećena su sledeća neželjena dejstva koja su rangirana prema klasifikaciji MedDRA na osnovu sistema organa i prema sledećoj učestalosti: veoma česta ($\geq 1/10$), česta (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka (od $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retka (od $< 1/10000$); nepoznata (ne mogu se utvrditi na osnovu raspoloživih podataka).

Klasifikacija organa prema sistemu MedDRA	Neželjena dejstva	Učestalost	
		Amlodipin	Perindopri I
Infekcije i infestacije	Rinitis	Povremena	Veoma retka
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Eozinofilija	-	Povremena *
	Leukopenija/neutropenija (pogledati odeljak 4.4)	Veoma retka	Veoma retka
	Agranulocitoza ili pancitopenija (pogledati odeljak 4.4)	-	Veoma retka
	Trombocitopenija (pogledati odeljak 4.4)	Veoma retka	Veoma retka
	Enzim specifična hemolitička anemija kod pacijenata sa urođenim deficitom G-6PDH (pogledati odeljak 4.4)	-	Veoma retka
Poremećaji imunskog sistema	Hipersenzitivnost	Veoma retka	Povremena
Endokrini poremećaji	Sindrom nedovoljne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)	Veoma retka*	
Poremećaj metabolizma i ishrane	Hipoglikemija (pogledati odeljke 4.4. i 4.5)	-	Povremena *
	Hiperglikemija, reverzibilna po prestanku primene (videti odeljak 4.4)	-	Povremena *
	Hiponatrijemija	-	Povremena *
	Hiperglikemija	Veoma retka	-
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Povremena	-
	Promene raspoloženja (uključujući anksioznost)	Povremena	Povremena
	Depresija	Povremena	-
	Poremećaj sna	-	Povremena
Poremećaji nervnog sistema	Pospanost (naročito na početku terapije)	Česta	Povremena *
	Vrtoglavica (naročito na početku terapije)	Česta	Česta
	Glavobolja (naročito na početku terapije)	Česta	Česta
	Disgeuzija	Povremena	Česta
	Tremor	Povremena	-
	Hipoestezija	Povremena	-
	Parestezija	Povremena	Česta
	Sinkopa	Povremena	Povremena *
	Stanje konfuzije	Retka	Veoma retka
	Hipertonija	Veoma retka	-
	Periferna neuropatija	Veoma retka	-
	Cerebrovaskularni događaji, moguće usled izrazite hipotenzije kod visokorizičnih pacijenata (pogledati odeljak 4.4)	-	Veoma retka
	Ekstrapiramidalni poremećaji (ekstrapiramidalni sindrom)	Nepoznata	-
Poremećaji oka	Poremećaj vida	Česta	Česta

	Diplopija	Česta	-
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Povremena	Česta
	Vertigo	-	Česta
Kardiološki poremećaji	Palpitacije	Česta	Povremena *
	Tahikardija	-	Povremena *
	Angina pectoris (pogledati odeljak 4.4)	-	Veoma retka
	Infarkt miokarda, moguće usled izrazite hipotenzije kod visokorizičnih pacijenata (pogledati odeljak 4.4)	Veoma retka	Veoma retka
	Aritmija (uključujući i bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijalnu fibrilaciju)	Povremena	Veoma retka
Vaskularni poremećaji	Crvenilo	Česta	-
	Hipotenzija (i dejstva u vezi sa hipotenzijom)	Povremena	Česta
	Vaskulitis	Veoma retka	Povremena *
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Dispneja	Česta	Česta
	Kašalj	Povremena	Česta
	Bronhospazam	-	Povremena
	Eozinofilna pneumonija	-	Veoma retka
Gastrointestinalni poremećaji	Hiperplazija desni	Veoma retka	-
	Bol u abdomenu	Česta	Česta
	Mučnina	Česta	Česta
	Povraćanje	Povremena	Česta
	Dispepsija	Česta	Česta
	Promene u ritmu pražnjenja creva	Česta	-
	Suva usta	Povremena	Povremena
	Dijareja	Česta	Česta
	Konstipacija	Česta	Česta
	Pankreatitis	Veoma retka	Veoma retka
	Gastritis	Veoma retka	-
Hepatobilijarni poremećaji	Hepatitis, žutica	Veoma retka	-
	Hepatitis, bilo citolitički ili holestatski (pogledati odeljak 4.4)	-	Veoma retka
	Povećanje nivoa enzima jetre (uglavnom u skladu sa holestazom)	Veoma retka	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Kinkeov edem	Veoma retka	-
	Angioedem lica, ekstremiteta, usana, mukozne membrane, jezika, glotisa i/ili larinksa (pogledati odeljak 4.4)	Veoma retka	Povremena
	Erythema multiforme	Veoma retka	Veoma retka
	Alopecija	Povremena	-
	Purpura	Povremena	-
	Promena boje kože	Povremena	-
	Hiperhidroza	Povremena	Povremena
	Pruritus	Povremena	Česta
Osip, egzantem	Povremena	Česta	

	Urtikarija (pogledati odeljak 4.4.)	Povremena	Povremena
	Fotosenzitivne reakcije	Veoma retka	Povremena *
	Pemfigoid	-	Povremena *
	Pogoršanje psorijaze	-	Retka
	Stevens-Johnson-ov sindrom	Veoma retka	-
	Eksfolijativni dermatitis	Veoma retka	-
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Otok zglobova (otok gležnja)	Česta	-
	Atralgija	Povremena	Povremena *
	Mijalgija	Povremena	Povremena *
	Spazam mišića	Česta	Česta
	Bol u leđima	Povremena	-
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Poremećaj mikturicije, nokturija, polakiurija	Povremena	-
	Insuficijencija bubrega	-	Povremena
	Akutna insuficijencija bubrega	-	Veoma retka
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Erektilna disfunkcija	Povremena	Povremena
	Ginekomastija	Povremena	-
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Edem	Veoma česta	-
	Periferni edem	-	Povremena *
	Umor	Česta	-
	Bol u grudima	Povremena	Povremena *
	Astenija	Česta	Česta
	Bol	Povremena	-
	Malaksalost	Povremena	Povremena *
	Pireksija	-	Povremena *
Ispitivanja	Povećanje ili smanjenje telesne težine	Povremena	-
	Povećanje uree u krvi	-	Povremena *
	Povećanje kreatinina u krvi	-	Povremena *
	Povećanje bilirubina u krvi	-	Retka
	Povećanje enzima jetre	-	Retka
	Smanjenje hemoglobina i hematokrita	-	Veoma retka
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Pad	-	Povremena *

* Učestalost je izračunata na osnovu rezultata kliničkih studija za neželjena dejstva detektovana spontanom prijavljivanjem.

Slučajevi sindroma neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (engl. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, SIADH) su prijavljeni i prilikom primene drugih ACE inhibitora, SIADH može da se smatra veoma retkom, ali mogućom komplikacijom povezanom sa primenom ACE inhibitora, uključujući i perindopril.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Ne postoje podaci o predoziranju lekom Prexanor kod ljudi.

Iskustvo sa namernim predoziranjem amlodipinom je ograničeno.

Simptomi: raspoloživi podaci pokazuju da veliko predoziranje može dovesti do obimne periferne vazodilatacije i moguće, refleksne tahikardije. Prijavljena je značajna i verovatno produžena sistemska hipotenzija koja može uključivati i šok sa fatalnim ishodom.

Terapija: klinički značajna hipotenzija usled predoziranja amlodipinom zahteva aktivnu kardiovaskularnu podršku, uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta i praćenje volumena cirkulišuće tečnosti i volumena urina.

Prilikom ponovnog uspostavljanja vaskularnog tonusa i krvnog pritiska vazokonstriktor može biti koristan, pod uslovom da nema kontraindikacija za njegovu primenu. Intravenski dat kalcijum-glukonat može biti koristan prilikom otklanjanja dejstva blokade kalcijumskih kanala.

Gastrična lavaža može biti korisna u nekim slučajevima. Kod zdravih dobrovoljaca je pokazano da upotreba aktivnog uglja do 2 sata nakon uzimanja amlodipina od 10 mg smanjuje apsorpciju amlodipina.

S obzirom da se amlodipin u velikoj meri vezuje za proteine plazme, nije verovatno da bi dijaliza bila od pomoći.

Postoje ograničeni podaci o predoziranju perindoprilom kod ljudi. Simptomi koji se dovode u vezu sa predoziranjem ACE inhibitorima mogu obuhvatati hipotenziju, cirkulatorni šok, poremećaj elektrolita, insuficijenciju bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, vrtoglavicu, anksioznost i kašalj.

Preporučena terapija predoziranja sastoji se od intravenske infuzije fiziološkog rastvora. Ukoliko se javi hipotenzija, pacijenta treba staviti u šok položaj. Treba razmotriti terapiju infuzijom angiotenzina II i/ili intravenskih kateholamina, ako je dostupna. Perindopril se dijalizom može ukloniti iz sistemske cirkulacije (pogledati odeljak 4.4). Terapija pejsmejkerom je indicovana kod bradikardije otporne na terapiju. Treba kontinuirano pratiti vitalne znake, elektrolite u serumu i koncentraciju kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: ACE inhibitori i blokatori kalcijumskih kanala

ATC šifra: C09BB04

Perindopril:

Mehanizam dejstva

Perindopril je inhibitor enzima koji pretvara angiotenzin I u angiotenzin II (angiotenzin konvertujući enzim – ACE). Ovaj konvertujući enzim, ili kinaza, predstavlja egzopeptidazu koja omogućava pretvaranje angiotenzina I u vazokonstriktor angiotenzin II, a takođe izaziva razlaganje vazodilatatora bradikinin na neaktivni heptapeptid. Inhibiranje ACE dovodi do smanjenja angiotenzina II u plazmi, što dovodi do povećane aktivnosti renina u plazmi (inhibiranjem negativne povratne sprege oslobađanja renina) i smanjenog lučenja aldosterona. Pošto ACE inaktivira bradikinin, inhibicija ACE dovodi i do povećane aktivnosti cirkulišućih i lokalnih kalikrein-kininskih sistema (a time i do aktiviranja prostaglandinskog sistema). Moguće je da ovaj mehanizam daje doprinos dejstvu ACE inhibitora u snižavanju krvnog pritiska a delom je i odgovoran za neka njihova neželjena dejstva (pr. kašalj).

Perindopril deluje preko svog aktivnog metabolita perindoprilata. Ostali metaboliti ne pokazuju inhibiranje aktivnosti ACE *in vitro*.

Klinička efikasnost i bezbednost

Hipertenzija:

Perindopril je aktivan kod svih stepena hipertenzije: blage, umerene, teške; uočava se snižavanje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i u ležećem i stojećem položaju.

Perindopril smanjuje periferni vaskularni otpor, što dovodi do snižavanja krvnog pritiska. Posledica toga je povećanje protoka periferne krvi, bez uticaja na srčanu frekvencu.

Po pravilu se povećava protok krvi u bubrezima, a stepen glomerularne filtracije (GFR- glomerular filtration rate) je obično nepromenjen. Antihipertenzivno dejstvo je maksimalno od 4 do 6 sati nakon jedne doze i održava se najmanje 24 sata: dejstvo tokom vremena iznosi oko 87-100% maksimalnog.

Do snižavanja krvnog pritiska dolazi brzo. Normalizacija se kod pacijenata koji reaguju na terapiju postiže u roku od mesec dana i traje bez pojave tahifilakse.

Prekid terapije ne dovodi do povratnog efekta.

Perindopril smanjuje hipertrofiju leve komore.

Potvrđeno je da perindopril kod ljudi pokazuje vazodilatatorne osobine. Pospešuje elastičnost velikih arterija i smanjuje odnos media:lumen malih arterija.

Stabilno oboljenje koronarnih arterija:

Studija EUROPA bila je multicentrično, međunarodno, randomizovano, dvostruko slepo, placebo kontrolisano kliničko ispitivanje u trajanju od 4 godine.

Dvanaest hiljada dve stotine osamnaest (12218) pacijenata starijih od 18 godina randomizovano je da dobija 8 mg perindopril terc-butilamina (ekvivalent 10 mg perindopril-arginina) (n=6110) ili placebo (n=6108).

Studijska populacija je imala potvrđeno oboljenje koronarnih arterija bez dokaza o kliničkim znacima srčane insuficijencije. Ukupno 90% pacijenata je ranije imalo infarkt miokarda i/ili koronarnu revaskularizaciju. Većina pacijenata je dobijala studijski lek pored konvencionalne terapije koja je obuhvatala inhibitore agregacije trombocita, lekove za snižavanje lipida u krvi i beta-blokatore.

Primarni parametar efikasnosti bila je mešavina kardiovaskularne smrtnosti, nefatalnog infarkta miokarda i/ili zastoja rada srca sa uspešnim oživljavanjem. Terapija sa 8 mg perindopril terc-butilamina (ekvivalent 10 mg perindopril-arginina) dovela je do značajnog apsolutnog smanjenja primarnog ishoda od 1,9% (relativno smanjenje rizika od 20%, 95% CI [9,4; 28,6] – p<0,001).

Kod pacijenata sa infarktom miokarda i/ili revaskularizacijom uočeno je apsolutno smanjenje od 2,2% kod primarnog ishoda koje odgovara RRR od 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] – p<0,001), u odnosu na placebo.

Klinički podaci o dvostrukoj blokadi renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS):

Dve velike, randomizovane, kontrolisane studije (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) su ispitivale upotrebu kombinacije ACE inhibitora sa blokatorom receptora angiotenzina II.

ONTARGET studija je sprovedena kod pacijenata sa istorijom kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti, ili dijabetes melitusa tipa 2 sa dokazima o oštećenju perifernih organa. VA NEPHRON-D studija je sprovedena kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetičnom nefropatijom.

Ove studije nisu pokazale značajan povoljan efekat na renalne i/ili kardiovaskularne ishode i mortalitet, dok su primećeni povećani rizici od pojave hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom.

Uzevši u obzir njihove slične farmakodinamske osobine, rezultati su primenljivi na druge ACE inhibitore i blokatore receptora za angiotenzin II.

Dakle, ACE inhibitore i blokatore receptora za angiotenzin II ne treba koristiti istovremeno kod pacijenata koji pate od dijabetičke nefropatije.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bila studija dizajnirana da ispita koristi dodatka aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom receptora za angiotenzin II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću, ili obe. Studija je prekinuta ranije zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i šlog su brožano bili češći u aliskirenskoj grupi nego u placebo grupi i neželjene reakcije, ozbiljne neželjene reakcije od interesa (hiperkalemija, hipotenzija i renalna disfunkcija) su češće prijavljivane u aliskirenskoj grupi nego u placebo grupi.

Amlodipin:

Mehanizam dejstva

Amlodipin je inhibitor influksa jona kalcijuma iz grupe dihidropiridina (spori blokatori kanala ili antagonisti jona kalcijuma) i inhibira transmembranski influks jona kalcijuma u srčani i vaskularni glatki mišić.

Mehanizam antihipertenzivnog dejstva amlodipina je posledica direktnog opuštajućeg dejstva na glatki vaskularni mišić. Nije sasvim utvrđen precizni mehanizam zahvaljujući kojem amlodipin ublažava anginu, ali amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje putem sledeća dva mehanizma:

- Amlodipin dilatira periferne arteriole i na taj način smanjuje ukupni periferni otpor (naknadno opterećenje) nasuprot koga srce radi. Pošto srčana frekvencija ostaje stabilna, ovim rasterećenjem srca smanjuje se potrošnja energije miokarda i njegova potreba za kiseonikom.
- Mehanizam dejstva amlodipina verovatno obuhvata i dilataciju glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola, i u normalnim i u ishemijskim regijama. Ovom dilatacijom se povećava miokardijalna isporuka kiseonika kod pacijenata sa spazmom koronarne arterije (Princmetalova ili varijabilna angina).

Klinička efikasnost i bezbednost

Doziranje jednom dnevno kod pacijenata sa hipertenzijom obezbeđuju se klinički značajno smanjenje krvnog pritiska i u ležećem i u stojećem položaju u periodu od 24 sata. Akutna hipotenzija nije karakteristika primene amlodipina zbog sporog početka delovanja.

Primenom amlodipina jednom dnevno kod pacijenata sa anginom povećava se ukupno vreme fizičke aktivnosti, vreme do pojave angine i vreme do depresije ST segmenta od 1 mm, i smanjuje učestalost napada angine i uzimanje tableta gliceril-trinitrata.

Amlodipin nije dovođen u vezu sa neželjenim metaboličkim dejstvima ili promenama lipida u plazmi i pogodan je za primenu kod pacijenata sa astmom, dijabetesom i gihtom.

Koronarna arterijska bolest (CAD):

Efikasnost amlodipina u prevenciji kliničkih događaja kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću (CAD) je procenjivana jednom nezavisnom, multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom studijom koja je uključivala 1997 pacijenata (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis - CAMELOT). Od uključenih pacijenata, 663 je primalo 5–10 mg amlodipina, 673 je primalo 10–20 mg enalapрила, a 655 je primalo placebo, kao dodatak standardnoj terapiji koja je uključivala statine, beta-blokatore, diuretike i aspirin, tokom 2 godine. Glavni rezultati efikasnosti su prikazani u Tabeli 1. Rezultati ukazuju da je terapija amlodipinom bila povezana sa manje hospitalizacija zbog angine i sprovođenja revaskularizacija kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću.

Tabela 1. Incidenca značajnih kliničkih ishoda u CAMELOT studiji					
Ishodi	Učestalost kardiovaskularnih događaja, broj (%)			amlodipin u odnosu na placebo	
	amlodipin	placebo	enalapril	stepen sigurnosti (95% CI)	p vrednost
<u>Primarni ishod</u>					
Neželjene kardiovaskularne reakcije	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Individualne komponente</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 infarkt miokarda	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Šlog ili prolazni ishemijski napad	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 hronične srčane insuficijencije	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Zastoj rada srca sa oživljavanjem	0	4 (0,6)	1 (0,1)	Nije dostupno	0,04
Novonastala periferna vaskularna bolest	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Srčana insuficijencija:

Hemodinamske studije i kontrolisane kliničke studije bazirane na vežbanju kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom NYHA klase II do IV su pokazale da amlodipin nije dovodio do kliničkog pogoršanja merenog sposobnošću za vežbanje, ejectionom frakcijom leve komore i kliničkim simptomima.

PRAISE, placebo kontrolisana studija, dizajnirana tako da prati pacijente sa srčanom insuficijencijom NYHA klase III do IV koji uzimaju digoksin, diuretike i ACE inhibitore je pokazala da amlodipin nije doveo do porasta mortaliteta, ni kombinovanog mortaliteta i morbiditeta kod srčane insuficijencije.

U dugotrajnoj, placebo kontrolisanoj studiji praćenja, PRAISE-2, kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom NYHA klase III do IV bez kliničkih simptoma ili objektivnih nalaza koji ukazuju na prisustvo ishemijske bolesti, koji primaju stabilne doze ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, amlodipin nije imao efekta na ukupni kardiovaskularni mortalitet. Kod iste populacije, amlodipin je doveden u vezu sa češćom prijavom pulmonalnog edema.

Studija o terapiji za sprečavanje srčanog udara (ALLHAT):

Randomizovana dvostruko slepa studija morbiditeta-mortaliteta pod nazivom Ispitivanje antihipertenzivne terapije i terapije za snižavanje lipida u prevenciji srčanog udara (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial – ALLHAT) sprovedena je da bi se izvršilo upoređivanje novijih terapija lekovima: 2,5-10 mg amlodipina na dan (blokator kalcijumskih kanala) ili 10-40 mg lizinopriila na dan (ACE inhibitor) kao terapija prvog reda sa terapijom tiazidnog diuretika – 12,5-25 mg dnevno hlortalidona na dan – kod blage do umerene hipertenzije.

Ukupno je randomizovano 33.357 pacijenata sa hipertenzijom starosti 55 i više godina koji su prosečno praćeni 4,9 godina. Pacijenti su imali još najmanje jedan dodatni faktor rizika za nastanak koronarnog oboljenja srca, uključujući i: raniji infarkt miokarda ili šlog > 6 meseci pre uključivanja ili dokumentovana druga aterosklerotska kardiovaskularna oboljenja (ukupno 51,5%), dijabetes tipa 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), hipertrofiju leve ventrikule dijagnostikovanu elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), trenutno aktivno konzumiranje cigareta (21,9%).

Primarni parametar efikasnosti je bio mešavina fatalnog koronarnog oboljenja srca ili nefatalnog infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između terapije na bazi amlodipina i terapije na bazi hlortalidona: RR 0,98 (95% CI [0,90-1,07] p=0,65). Incidenca srčane insuficijencije (deo kombinovanog kardiovaskularnog ishoda) kod sekundarnih ishoda bila je znatno viša u grupi koja je dobijala amlodipin nego u grupi koja je dobijala hlortalidon (10,2% u odnosu na 7,7%, RR 1,38% (95% CI [1,25-1,52]) p<0,001). Međutim, nije bilo značajne razlike u smrtnosti bilo kog uzroka između terapije na bazi amlodipina i terapije na bazi hlortalidona, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

5.2. Farmakokinetički podaci

Brzina i stepen apsorpcije perindopriila i amlodipina iz leka Prexanor ne razlikuju se znatno od brzine i stepena apsorpcije perindopriila i amlodipina iz tableta sa individualnim formulacijama.

Perindopril:

Resorpcija

Resorpcija perindopriila nakon oralne primene je brza, a maksimalna koncentracija se postiže u roku od 1 sata. Poluvreme eliminacije perindopriila u plazmi iznosi 1 sat.

Perindopril je pro-lek. Dvadeset sedam procenata primenjene doze perindopriila ulazi u krvotok kao aktivni metabolit perindoprilat. Perindopril, pored aktivnog perindoprilata, daje još pet metabolita i svi su neaktivni. Maksimalna koncentracija perindoprilata u plazmi dostiže se u roku od 3 do 4 sata.

Pošto se konverzija u perindoprilat smanjuje uzimanjem hrane, zbog bioraspoloživosti, perindopril-arginin treba primenjivati oralno u vidu jedne dnevne doze ujutru, pre jela.

Između doze perindopriila i njegove koncentracije u plazmi utvrđen je linearan odnos.

Distribucija

Volumen distribucije iznosi oko 0,2 L/kg za nevezani perindoprilat. Vezivanje perindoprilata za proteine plazme iznosi 20%, prvenstveno za angiotenzin konvertujući enzim, ali je zavisno od koncentracije.

Eliminacija

Perindoprilat se eliminiše urinom, a terminalno poluvreme eliminacije nevezane frakcije iznosi oko 17 sati, što dovodi do uspostavljanja stabilnog stanja u roku od 4 dana.

Stariji pacijenti, srčana insuficijencija, bubrežna insuficijencija

Eliminacija perindoprilata je smanjena kod starijih, kao i kod pacijenata sa insuficijencijom srca ili bubrega (pogledati odeljak 4.2). Dakle, uobičajena kontrola će obuhvatati često praćenje kreatinina i kalijuma.

Oštećena funkcija jetre

Klirens perindoprilata putem dijalize iznosi 70 mL/min.

Kinetika perindopрила je izmenjena kod pacijenata sa cirozom: hepatički klirens matičnog molekula smanjen je za pola. Međutim, nije smanjena količina perindoprilata koji se stvara, pa zato nije potrebno podešavanje doze (pogledati odeljak 4.2 i 4.4).

Amlodipin:

Resorpcija, distribucija, vezivanje za proteine plazme

Amlodipin se dobro resorbuje nakon oralne primene terapijskih doza uz maksimalne nivoe u krvi između 6 i 12 sati nakon uzimanja doze. Utvrđeno je da apsolutna bioraspoloživost iznosi između 64% i 80%. Volumen distribucije iznosi oko 21 L/kg. Studije *in vitro* su pokazale da se oko 97,5% cirkulišućeg amlodipina vezuje za proteine iz plazme.

Hrana ne utiče na bioraspoloživost amlodipina.

Biotransformacija/Eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije iz plazme iznosi oko 35-50 sati i u skladu je sa doziranjem jednom dnevno. Amlodipin se intenzivno metaboliše u jetri u neaktivne metabolite i 10% neizmenjene aktivne supstance i 60% metabolita se izlučuje urinom.

Stariji pacijenti:

Primena kod starijih pacijenata: vreme do pojave maksimalnih koncentracija amlodipina u plazmi slično je kod starijih i mlađih ispitanika. Klirens amlodipina ima tendenciju smanjivanja kod starijih pacijenata što dovodi do povećanja PIK i poluvremena eliminacije. Povećanje PIK i poluvremena eliminacije kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom su bili u skladu sa očekivanim za starosnu grupu kojoj su pacijenti pripadali.

Oštećena funkcija jetre

Primena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre: raspoloživi klinički podaci o primeni amlodipina kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre su veoma ograničeni. Pacijenti sa insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina što rezultuje dužim poluvremenom eliminacije i povećanjem PIK od oko 40-60%.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Perindopril:

Ciljni organ u studijama hronične oralne toksičnosti (na pacovima i majmunima) jeste bubreg, sa reverzibilnim oštećenjem.

U studijama *in vitro* ili *in vivo* nije primećena mutagenost.

Studije reproduktivne toksičnosti (na pacovima, miševima, zečevima i majmunima) nisu pokazale znake embriotoksičnosti ili teratogenosti. Međutim, pokazano je da inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, kao klasa, imaju neželjena dejstva na kasni fetalni razvoj, što dovodi do fetalne smrti i urođenih mana kod glodara i zečeva: uočene su renalne lezije i povećana perinatalna i postnatalna smrtnost. Plodnost nije oštećena ni kod ženki ni kod mužjaka pacova.

U dugoročnim studijama na pacovima i miševima nije uočena karcinogenost.

Amlodipin:

Reproduktivna toksičnost

Studije reproduktivnosti na pacovima i miševima su pokazale odložen i produžen porođaj kao i smanjeno preživljavanje mladunaca pri dozama približno 50 puta većim od maksimalnih preporučenih doza za ljude preračunato na mg/kg.

Uticaj na fertilitet

Nije zabeležen uticaj na fertilitet pacova koji su primali amlodipin (64 dana pre parenja kod mužjaka i 14 dana pre parenja kod ženki) u dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta* veće od maksimalne dozvoljene doze za ljude koja iznosi 10 mg preračunato prema mg/m²). U drugoj studiji na pacovima gde su mužjaci 30 dana primali amlodipin-besilat u dozi uporedivoj sa dozom za ljude zasnovanom na mg/kg, primećeno je smanjenje koncentracije folikulostimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi, kao i smanjenje gustine i broja zrelih spermatozoida i Sertolijevih ćelija.

Karcinogenost, mutagenost

Kod pacova i miševa koji su u ishrani tokom 2 godine dobijali amlodipin u koncentracijama za koje je izračunato da obezbeđuju dnevne doze od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu pokazani kancerogeni efekti. Najveća doza (za miševе slična, a za pacove dvostruko veća* od maksimalne preporučene doze od 10 mg preračunato na mg/m²) je bila približna maksimalnoj dozi za miševе ali ne i za pacove.

Studije mutagenosti nisu pokazale efekte vezane za primenu leka ni na nivou gena, ni na nivou hromozoma.

*Zasnovano na pacijentu težine 50 kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Laktoza, monohidrat

Celuloza, mikrokristalna (E460)

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

Magnezijum-stearat (E470B)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u dobro zatvorenom kontejneru, radi zaštite od vlage.

Čuvati u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

30 tableta u kontejneru za tablete od polipropilena, opremljenim regulatorom protoka od polietilena male gustine i zatvaračem od polietilena male gustine sa desikantom.

Kutija sa 30 tableta.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

SERVIER D.O.O.

Milutina Milankovića 11a

Novi Beograd - Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole:

Prexanor 5 mg/5 mg:	6506/2010/12
	6439/2010/12
Prexanor 5 mg/10 mg:	6507/2010/12
	6494/2010/12
Prexanor 10 mg/5 mg:	6508/2010/12
	6500/2010/12
Prexanor 10 mg/10 mg:	6509/2010/12
	6503/2010/12

Broj poslednje obnove dozvole:

Prexanor 5 mg/5 mg:	515-01-01873-15-001
Prexanor 5 mg/10 mg:	515-01-01875-15-001
Prexanor 10 mg/5 mg:	515-01-01878-15-001
Prexanor 10 mg/10 mg:	515-01-01879-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 12.11.2010.

Datum poslednje obnove dozvole: 16.03.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust 2019.