

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Prexanor[®], 5 mg/5 mg, tablete
Prexanor[®], 5 mg/10 mg, tablete
Prexanor[®], 10 mg/5 mg, tablete
Prexanor[®], 10 mg/10 mg, tablete

INN: perindopril/amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Prexanor, 5 mg/5 mg, tablete:

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

Prexanor, 5 mg/10 mg, tablete:

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

Prexanor, 10 mg/5 mg, tablete:

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

Prexanor, 10 mg/10 mg, tablete:

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.

Prexanor, 5 mg/5 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži 65,233 mg laktoze, monohidrat.

Prexanor, 5 mg/10 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži 135,466 mg laktoze, monohidrat.

Prexanor, 10 mg/5 mg, tablete:

Jedna tableta sadrži 137,401 mg laktoze, monohidrat.

Prexanor, 10 mg/10 mg, tablete:


Jedna tableta sadrži 130,466 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.


3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.


Prexanor, 5 mg/5 mg, tablete:

Bele, duguljaste tablete, koje sa jedne strane imaju utisnutu oznaku „5/5“, a sa druge strane logo proizvođača „“.


Prexanor, 5 mg/10 mg, tablete:

Bele tablete, u obliku kvadrata, koje sa jedne strane imaju utisnutu oznaku „5/10“, a sa druge strane logo proizvođača „“.

Prexanor, 10 mg/5 mg, tablete:

Bele tablete, u obliku trougla, koje sa jedne strane imaju utisnutu oznaku „10/5“, a sa druge strane logo proizvođača „“.

Prexanor, 10 mg/10 mg, tablete:

Bele, okrugle tablete, koje sa jedne strane imaju utisnutu oznaku „10/10“, a sa druge strane logo proizvođača „“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Prexanor je indikovano kao supstituciona terapija za lečenje esencijalne hipertenzije i/ili stabilne koronarne arterijske bolesti kod pacijenata koji su već kontrolisani perindoprilom i amlodipinom, datim u istim dozama kao u ovoj kombinaciji.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

Kombinacija fiksnih doza nije pogodna kao početna terapija.

Ukoliko je potrebno izmeniti doziranje, može se promeniti doza leka Prexanor ili se može razmotriti individualna titracija sa pojedinačnim komponentama ove kombinacije.

Način primene

Oralna upotreba.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega i stariji pacijenti (videti odeljke 4.4 i 5.2)

Eliminacija perindoprilata je smanjena kod starijih pacijenata i pacijenata sa insuficijencijom bubrega. Zato, uobičajeno medicinsko praćenje treba da obuhvati česte kontrole vrednosti 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 sa pojedinačnim komponentama.

Amlodipin koji se u sličnim dozama daje starijim i mlađim pacijentima se jednako dobro podnosi. Kod starijih pacijenata se preporučuje uobičajeni režim doziranja, ali treba biti oprezan pri povećanju doze. Promene koncentracija amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stepenom oštećenja funkcije bubrega. Amlodipin se ne uklanja dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2)

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre nisu ustanovljene preporuke za doziranje, tako da se određivanje doze mora sprovesti sa oprezom počevši od manjih vrednosti doznog raspona (videti odeljke 4.4 i 5.2). Da bi se odredila optimalna početna doza i doza održavanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, potrebna je individualna titracija sa pojedinačnim komponentama. Farmakokinetika amlodipina nije ispitivana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre amlodipin treba uvesti u najmanjoj dozi i polako titrirati.

Pedijatrijska populacija

Lek Prexanor se ne sme koristiti kod dece i adolescenata, s obzirom na to da kod dece i adolescenata nisu utvrđeni efikasnost i bezbednost perindoprila i amlodipina u kombinaciji.

4.3. Kontraindikacije

Povezano sa perindoprilom:

- Preosetljivost na aktivnu supstancu, ili na lekove iz grupe ACE inhibitora,
- Angioedem u anamnezi koji se dovodi u vezu sa prethodnom terapijom ACE inhibitorima,
- Nasledni ili idiopatski angioedem,
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6),
- Istovremena primena leka Prexanor sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73 m²) (videti odeljke 4.5 i 5.1),
- Istovremena primena sa kombinacijom sakubitril/valsartan (videti odeljke 4.4 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).

Povezano sa amlodipinom:

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

Povezano sa lekom Prexanor:

Sve kontraindikacije koje se odnose na prethodno 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 u nastavku navedena upozorenja koja se odnose na pojedinačne komponente trebalo bi primeniti i na fiksnu kombinaciju leka Prexanor.

Povezano sa perindoprilom

Posebna upozorenja

Preosetljivost/angioedem:

Angioedem lica, ekstremiteta, usana, sluzokože, jezika, glotisa i/ili larinksa retko je prijavljen kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima, uključujući perindopril (videti odeljak 4.8). Ova stanja se mogu javiti bilo kada u toku terapije. U tom slučaju, terapiju lekom Prexanor treba odmah obustaviti i sprovesti odgovarajuće praćenje pacijenata koje treba nastaviti dok ne dođe do potpunog povlačenja simptoma. Kod pacijenata kod kojih su otokom zahvaćeni samo lice i usne, ovo stanje se obično povlačilo bez terapije, iako se pokazalo da je primena antihistaminika bila od koristi u ublažavanju simptoma.

Angioedem povezan sa edemom larinksa može biti sa smrtnim ishodom. Kada su edemom zahvaćeni jezik, glotis ili larinks, što verovatno može izazvati opstrukciju disajnog puta, odmah treba primeniti hitnu terapiju. To može da uključi primenu adrenalina i/ili održavanje prohodnosti disajnih puteva. Pacijent treba da bude pod pažljivim medicinskim nadzorom sve dok ne dođe do potpunog i trajnog povlačenja simptoma.

Kod pacijenata sa angioedemom u anamnezi, koji nije bio povezan sa terapijom ACE inhibitorima, postoji povećan rizik od pojave angioedema tokom terapije ACE inhibitorima (pogledati odeljak 4.3).

Intestinalni angioedem je retko bio zabeležen kod pacijenata koji su bili na terapiji ACE inhibitorima. Kod ovih pacijenata se javlja bol u abdomenu (sa ili bez mučnine i povraćanja); a u nekim slučajevima nije bilo ranijeg angioedema lica i vrednosti C-1 esteraze su bile uobičajene. Angioedem je bio dijagnostikovao procedurama koje su uključivale kompjuterizovanu tomografiju (CT skener) abdomena ili ultrazvuk ili prilikom operacije, a simptomi su se povukli nakon ukidanja terapije ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem treba uključiti u okviru diferencijalne dijagnoze kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima kod kojih se javio bol u abdomenu (videti odeljak 4.8).

Istovremena primena perindoprila sa kombinacijom sakubitril/valsartan je kontraindikovana zbog povećanog rizika od angioedema (videti odeljak 4.3). Terapija sakubitril/valsartan ne sme se započeti pre 36 sati od poslednje doze perindoprila. Ako je terapija sa sakubitril/valsartan prekinuta, terapija perindoprilom ne sme se započeti 36 sati od poslednje doze sakubitril/valsartan (videti odeljke 4.3 i 4.5). Istovremena primena drugih NEP inhibitora (npr. racekadotril) i ACE inhibitora takođe može povećati rizik od nastanka angioedema (videti odeljak 4.5). Prema tome, potrebna je pažljiva procena odnosa koristi i rizika pre započinjanja terapije sa NEP inhibitorima (npr. racekadotrilom) kod pacijenata na terapiji perindoprilom.

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

Pacijenti koji istovremeno uzimaju terapiju mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mogu imati povećan rizik od nastanka angioedema (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (videti odeljak 4.5).

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

Kod pacijenata koji dobijaju ACE inhibitore tokom afereze lipoproteina male gustine dekstran-sulfatom, retko su se javljale životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije. Ove reakcije izbegnute su privremenim obustavljanjem terapije ACE inhibitorima pre svake afereze.

Anafilaktoidne reakcije u toku desenzitizacije:

Kod pacijenata koji su dobijali ACE inhibitore tokom terapijskog postupka desenzitizacije (npr. otrovom opnokrilaca), javljale su se anafilaktoidne reakcije. Kod ovih pacijenata, te reakcije su izbegnute privremenim obustavljanjem terapije ACE inhibitorima, ali su se ponovo javljale nakon slučajnog ponovnog uzimanja leka.

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija:

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija prijavljene su kod pacijenata koji su bili na terapiji ACE inhibitorima. Kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega i bez drugih faktora koji mogu dovesti do komplikacija, neutropenija se retko javlja. Perindopril treba primenjivati sa velikim oprezom kod pacijenata sa kolagenskim vaskularnim oboljenjima, na terapiji imunosupresivima, terapiji sa alopurinolom ili prokainamidom, ili kombinacijom ovih komplikujućih faktora, naročito ukoliko već postoji oštećenje funkcije bubrega. Kod nekih od ovih pacijenata razvile su se ozbiljne infekcije, gde u nekoliko slučajeva nije došlo do odgovora na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se perindopril primenjuje kod takvih pacijenata, preporučuje se periodično praćenje broja leukocita i pacijentima se savetuje da prijave svaki znak infekcije (npr. bol u grlu, povišenu telesnu temperaturu).

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećani rizik od hipotenzije i insuficijencije bubrega kada se pacijent sa bilateralnom stenozom renalne arterije ili stenozom arterije jedinog bubrega koji je u funkciji leči ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3). Terapija diureticima može biti otežavajući faktor. Gubitak funkcije bubrega može se manifestovati i sa neznatnim promenama u vrednostima kreatinina u serumu čak i kod pacijenata sa unilateralnom stenozom renalne arterije.

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

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik za pojavu hipotenzije, hiperkalemije i slabljenje funkcije bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega). Dvostruka blokada RAAS kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena se, zato, ne preporučuje (pogledati odeljke 4.5 i 5.1).

Ukoliko se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, treba je sprovesti samo pod nadzorom lekara specijaliste i uz redovno pažljivo praćenje funkcije bubrega, koncentracije elektrolita i vrednosti krvnog pritiska.

ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II ne treba istovremeno primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Primarni aldosteronizam

Pacijenti sa primarnim hiperaldosteronizmom generalno ne reaguju na antihipertenzivne lekove koji deluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sistema. Zbog toga se ne preporučuje upotreba ovog leka.

Trudnoća

Terapiju ACE inhibitorima ne treba započinjati tokom trudnoće. Osim ako se smatra da je kontinuirana terapija ACE inhibitorima neophodna, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na druge antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbednosni profil za primenu tokom trudnoće. Kada se utvrdi 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 je retko primećena kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom i postoji veća verovatnoća da se javi kod pacijenata sa deplecijom volumena krvi npr. usled terapije diureticima, režima ishrane sa ograničenim unosom soli, dijalize, dijareje ili povraćanja, ili kod pacijenata koji imaju tešku renin-zavisnu hipotenziju (pogledati odeljak 4.5 i 4.8). Kod pacijenata sa velikim rizikom od simptomatske hipotenzije, treba pažljivo pratiti vrednost krvnog pritiska, funkciju bubrega i koncentraciju kalijuma u serumu tokom terapije lekom Prexanor.

Slično se odnosi i na pacijente sa ishemijskom srca ili cerebrovaskularnim oboljenjem, jer kod ovih pacijenata preveliki pad krvnog pritiska može da izazove infarkt miokarda ili cerebrovaskularni ishemijski događaj.

Ukoliko dođe do hipotenzije, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj i ukoliko je neophodno, primeniti intravensku infuziju natrijum-hlorida koncentracije 9 mg/mL (0,9 % rastvor). Prolazna hipotenzija nije kontraindikacija za naredne doze i one se mogu dati uobičajeno, bez problema, kada se krvni pritisak poveća usled povećanja volumena krvi.

Stenoza aorte i mitralnog zaliska / hipertrofična kardiomiopatija:

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

Oštećenje bubrega:

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

Uobičajeno medicinsko praćenje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega treba da uključi praćenje koncentracija kalijuma i vrednosti kreatinina (videti odeljak 4.8).

Kod nekih pacijenata sa bilateralnom stenozom arterije bubrega ili stenozom arterije jednog bubrega, koji su bili na terapiji ACE inhibitorima, primećeno je povećanje koncentracija uree u krvi i kreatinina u serumu, koje je obično reverzibilno nakon prekida terapije. Ovo se naročito može očekivati kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega. Ukoliko postoji i renovaskularna hipertenzija, postoji povećan rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega. Kod nekih pacijenata sa hipertenzijom bez očigledno prethodno postojećeg renalnog vaskularnog oboljenja, javlja se obično malo i prolazno povećanje koncentracije uree u krvi i kreatinina u serumu, posebno kada se perindopril davao istovremeno sa diuretikom. Ovo se češće javlja kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre:

Retko, primena ACE inhibitora je povezana sa sindromom koji počinje sa holestatskom žuticom i progredira u fulminantnu hepatičku nekrozu i (ponekad) smrt. Mehanizam nastanka ovog sindroma je nepoznat. Kod pacijenata kod kojih dođe do nastanka žutice ili do izraženog povećanja vrednosti enzima jetre u toku terapije lekom Prexanor, treba obustaviti primenu ACE inhibitora, i te pacijente treba odgovarajuće medicinski pratiti (videti odeljak 4.8).

Etničke razlike:

ACE inhibitori češće izazivaju angioedeme kod pacijenata crne rase nego kod pacijenata drugih rasa. Kao i drugi ACE inhibitori, perindopril može biti manje efektivan u snižavanju krvnog pritiska kod pacijenata crne rase u odnosu na pacijente drugih rasa, verovatno zato što je u populaciji hipertenzivnih pacijenata crne rase veća prevalenca stanja malih vrednosti renina.

Kašalj:

Tokom primene ACE zabeleženi su slučajevi pojave kašlja. Karakteristično je da je ovaj kašalj nije bio produktivan, bio je uporan i povukao se nakon ukidanja terapije. Kašalj uzrokovan primenom ACE inhibitora mora da se uzme u obzir pri diferencijalnoj dijagnozi kašlja.

Hirurške intervencije/anestezija:

Kod pacijenata koji se podvrgavaju većoj hirurškoj intervenciji ili za vreme anestezije lekovima koji izazivaju hipotenziju, lek Prexanor može, usled kompenzatornog oslobađanja renina, da blokira stvaranje angiotenzina II. Terapiju treba prekinuti jedan dan pre hirurške intervencije. Ukoliko se pojavi hipotenzija za koju se smatra da je posledica ovog mehanizma, ona može da se koriguje povećanjem volumena tečnosti.

Hiperkalemija:

Kod nekih pacijenata koji su bili na terapiji ACE inhibitorima, uključujući i perindopril, primećeno je povećanje koncentracije kalijuma u serumu. Faktori rizika za razvoj hiperkalemije uključuju insuficijenciju bubrega, pogoršanje funkcije bubrega, životno doba (> 70 godina), dijabetes melitus, pojavu pratećih događaja, naročito dehidracije, akutnu srčanu dekompenzaciju, metaboličku acidozu i istovremenu primenu diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), suplemenata kalijuma ili zamena za kuhinjsku so koje sadrže kalijum, ili kod onih pacijenata koji uzimaju druge lekove koji su povezani sa povećanjem koncentracije kalijuma u serumu (npr. heparin, kotrimoksazol takođe poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol). Primena suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum ili zamene za kuhinjsku so koja sadrži kalijum može dovesti do znatnog povećanja kalijuma, posebno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, može da dovede do značajnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Hiperkalemija može da izazove ozbiljne, ponekad aritmije sa smrtnim ishodom. Ukoliko je istovremena primena perindoprila neophodna, treba ih koristiti uz oprez i uz često praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

Pacijenti sa dijabetes melitusom:

Kod pacijenata sa dijabetesom, koji uzimaju antidijabetik oralnim putem ili insulin, u prvom mesecu terapije nekim ACE inhibitorom treba pažljivo pratiti koncentraciju glukoze u krvi (videti odeljak 4.5).

Povezano sa amlodipinom:

Mere opreza pri primeni leka

Bezbednost i efikasnost primene amlodipina u hipertenzivnoj krizi nije utvrđena.

Insuficijencija srca:

Pacijente sa insuficijencijom srca treba lečiti uz oprez.

U dugotrajnoj, placebo kontrolisanoj studiji kod pacijenata sa teškom insuficijencijom srca (NYHA klase III i IV) prijavljena je veća incidencija edema pluća kod pacijenata koji su primali amlodipin nego kod onih koji su primali placebo (videti odeljak 5.1). Blokatori kalcijumskih kanala, uključujući amlodipin, moraju se davati sa oprezom kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom srca, s obzirom na to da mogu da povećaju rizik od pojave kardiovaskularnih događaja, kao i smrtnog ishoda.

Oštećena funkcija jetre:

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

Stariji pacijenti:

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

Oštećenje funkcije bubrega:

Amlodipin se može primenjivati uobičajenim doznim režimom kod ovih pacijenata. Promene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu u vezi sa stepenom oštećenja funkcije bubrega. Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom.

Povezano 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 intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Interakcije

Ne preporučuje se istovremena primena leka Prexanor sa litijumom, diureticima koji štede kalijum ili zamene za kuhinjsku so koje sadrže kalijum, ili dantrolenom (videti odeljak 4.5).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Povezano sa perindoprilom

Podaci dobijeni iz kliničkih studija su pokazali da dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS), nastala usled kombinovane primene ACE inhibitora, blokatora receptora za angiotenzin II ili aliskirena, češće dovode do neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i slabljenje funkcije bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega) u poređenju sa primenom samo jednog leka koji utiče na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Lekovi koji dovode do hiperkalemije:

Neki lekovi ili grupe lekova mogu povećati pojavu hiperkalemije: aliskiren, soli kalijuma, diuretici koji štede kalijum, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin-II receptora, NSAID, heparini, imunosupresivni lekovi, kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim i u fiksnim kombinacijama sa sulfometoksazolom (kotrimoksazol). Kombinacija ovih lekova povećava rizik od hiperkalemije.

Istovremena primena koja je kontraindikovana (videti odeljak 4.3):

Aliskiren:

Kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili insuficijencijom bubrega, povećan je rizik od hiperkalemije, pogoršanja funkcije bubrega i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Ekstrakorporalne terapije:

Ekstrakorporalne terapije koje dovode do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama kao što su dijaliza ili hemofiltracija sa posebnim 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 takva terapija neophodna, treba razmotriti primenu druge vrste membrane za dijalizu ili primenu druge grupe antihipertenzivnih lekova.

Sakubitril/valsartan:

Istovremena primena perindoprila sa kombinacijom sakubitril/valsartan je kontraindikovana pošto istovremena inhibicija neprilizina i ACE može povećati rizik od razvoja angioedema. Terapija sa sakubitril/valsartan ne sme se započeti pre 36 sati od poslednje doze leka perindopril. Terapija perindoprilom se ne sme započinjati pre 36 sati od uzimanja poslednje doze sakubitrila/valsartana (videti odeljke 4.3 i 4.4).

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

Aliskiren:

Kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega povećan je rizik od hiperkalemije, pogoršanja funkcije bubrega, kardiovaskularne bolesti i smrtnosti.

Istovremena primena ACE inhibitora i blokatora angiotenzin II receptora:

Postoje podaci da je kod pacijenata sa ustanovljenom aterosklerotskom bolešću, insuficijencijom srca ili dijabetesom sa terminalnim oštećenjem organa, istovremena primena sa ACE inhibitorima i blokatorima receptora angiotenzina II povezana sa većom učestalošću pojave hipotenzije, sinkope, hiperkalemije i pogoršanja funkcije bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega) u poređenju sa primenom jednog renin-angiotenzin-aldosteron agensa. Dvostruka blokada (npr. kombinovanom primenom ACE inhibitora i blokatora angiotenzin II receptora) treba da bude limitirana samo na individualne slučajeve uz redovno praćenje funkcije bubrega, koncentracije kalijuma i krvnog pritiska.

Estramustin:

Postoji rizik od povećane učestalosti neželjenih dejstva kao što je angioneurotski edem (angioedem).

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol):

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

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

Hiperkalemija (potencijalno sa smrtnim ishodom) posebno u vezi sa oštećenjem funkcije bubrega (aditivni hiperkalemijski uticaji).

Ne preporučuje se kombinacija perindoprila sa prethodno pomenutim lekovima (videti odeljak 4.4).

Ako je istovremena primena ipak neophodna, treba ih koristiti sa oprezom i uz često praćenje koncentracije kalijuma u serumu. Za upotrebu spironolaktone kod insuficijencije srca, videti u nastavku.

Litijum:

Primećeno je reverzibilno povećanje koncentracije litijuma u serumu i pojava toksičnosti prilikom istovremene primene litijuma sa ACE inhibitorima (teška neurotoksičnost). Primena kombinacije perindoprila sa litijumom se ne preporučuje. Ako se pokaže da je kombinovana primena neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije litijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena koja zahteva poseban oprez:

Antidijabetici (insulini, hipoglikemici za oralnu upotrebu):

Epidemiološke studije ukazuju da istovremena primena ACE inhibitora i antidijabetičkih lekova (insulini, hipoglikemijski lekovi za oralnu upotrebu) može izazvati povećani uticaj na smanjenje koncentracije glukoze u krvi sa rizikom od hipoglikemije. Izgleda da je ova pojava verovatnija tokom prvih nedelja kombinovane terapije kao i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Diuretici koji ne štede kalijum:

Kod pacijenata na terapiji diureticima, a posebno onih kod kojih je došlo do deplecije volumena i/ili soli, može doći do prekomernog smanjenja krvnog pritiska nakon započinjanja terapije ACE inhibitorom. Mogućnost pojave hipotenzivnih dejstava može se smanjiti obustavom primene diuretika, povećanjem unosa tečnosti ili unosa soli pre započinjanja terapije ovim lekom ili smanjenjem početne doze ACE inhibitora, koja se onda može povećavati.

Kod arterijske hipertenzije, kada je prethodna terapija diureticima mogla da dovede do deplecije volumena i/ili soli, diuretik se mora prekinuti pre nego što se započne sa primenom ACE inhibitora; u tom slučaju se može ponovo uvesti diuretik koji ne šteti kalijum, ili se ACE inhibitor mora uvesti u maloj dozi i koja se može postepeno povećavati.

U terapiji kongestivne insuficijencije srca diureticima, ACE inhibitor bi trebalo uvoditi u veoma maloj dozi i po mogućstvu nakon smanjenja doze diuretika koji ne šteti kalijum.

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

Diuretici koji štede kalijum (eplerenon, spironolakton):

Sa eplerenonom ili spironolaktonom u dozama između 12,5 mg i 50 mg na dan i uz male doze ACE inhibitora:

U terapiji insuficijencije srca klase II-IV (NYHA) sa ejakcionom frakcijom <40%, prethodno lečenom ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, postoji rizik od hiperkalemije, potencijalno smrtonosne, posebno u slučaju ne pridržavanja propisanih preporuka za ovu kombinaciju.

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

Pažljivo praćenje kalemije i kreatininemije preporučuje se jednom nedeljno na početku, tokom prvog meseca terapije pa nakon toga mesečno.

Racekadotril:

Za ACE inhibitore (npr. perindopril) je poznato da uzrokuju nastanak angioedema. Ovaj rizik može biti povećan pri istovremenoj primeni 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 acetilsalicilnu kiselinu u dozi ≥ 3 g/dan:

Kada se ACE inhibitori primenjuju istovremeno sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (tj. acetilsalicilna kiselina u dozama koje imaju antiinflamatorno dejstvo, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL), može se javiti slabljenje antihipertenzivnog dejstva. Istovremena primena ACE inhibitora i NSAIL-a može da dovede do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega, uključujući i moguću akutnu insuficijenciju bubrega, kao i povećanje koncentracije kalijuma u serumu, naročito kod pacijenta sa već postojećom oslabljenom funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju treba pažljivo primenjivati, naročito kod starijih pacijenata. Pacijente treba na odgovarajući način hidrirati, a treba razmotriti i praćenje funkcije bubrega nakon uvođenja istovremene terapije i periodično nakon toga.

Istovremena primena koju treba razmotriti:

Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin):

Kod pacijenata koji su na istovremenoj terapiji ACE inhibitorom, postoji povećan rizik od pojave angioedema jer dipeptidil peptidaza IV (DPP-IV) smanjuje aktivnost gliptina.

Simpatomimetici:

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

Zlato:

Kod pacijenata na terapiji injektabilnim zlatom (natrijum-aurotiomalat), pri istovremenoj terapiji ACE inhibitorom uključujući i perindopril, retko su prijavljivane nitritoidne reakcije (simptomi obuhvataju nalete crvenila praćene osećajem vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju).

Povezano sa amlodipinom

Istovremena primena koja se ne preporučuje:

Dantrolen (infuzija):

Kod životinja su primećeni letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani sa hiperkalemijom, posle primene verapamila i intravenske primene dantrolena. Zbog rizika od nastanka hiperkalemije, ne preporučuje se istovremena primena blokatora kalcijumskih kanala kao što je amlodipin kod pacijenata podložnih pojavi maligne hipertermije i u toku terapije maligne hipertermije.

Istovremena primena koja zahteva poseban oprez:

Induktori CYP3A4:

Nakon istovremene primene poznatih induktora CYP3A4, koncentracije amlodipina u plazmi mogu da variraju. Zbog toga je potrebno pratiti krvni pritisak i razmotriti prilagođavanje doze i tokom i nakon istovremene terapije, naročito ako ona uključuje snažne CYP3A4 induktore (npr. rifampicin, kantaron (lat. *Hypericum perforatum*)).

Inhibitori CYP3A4:

Istovremena primena amlodipina sa snažnim ili umerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, makrolidi kao što je eritromicin ili klaritromicin, verapamil i diltiazem) može dovesti do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu. Kliničke manifestacije promena mogu biti izraženije kod starijih pacijenata, tako da je potrebno kliničko praćenje i prilagođavanje doze ovog leka.

Postoji povećan rizik od hipotenzije kod pacijenata koji primaju klaritromicin sa amlodipinom. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata kada se amlodipin primenjuje istovremeno sa klaritromicinom.

Istovremena primena koju treba razmotriti:

Dejstvo amlodipina na smanjenje krvnog pritiska je aditivno na iste uticaje drugih lekova sa antihipertenzivnim dejstvom.

Takrolimus:

Postoji rizik od povećanja koncentracije takrolimusa u krvi kada se primeni istovremeno sa amlodipinom. Da bi se izbegla toksičnost takrolimusa, primena amlodipina kod pacijenata koji su na terapiji takrolimusom zahteva praćenje koncentracije takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa kada je to moguće.

mTOR inhibitori (engl. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors)

mTor inhibitori kao što su sirolimus, everolimus, temsirolimus su CYP3A supstrati. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Kod istovremene primene mTOR inhibitora, amlodipin može da poveća izloženost mTOR inhibitorima.

Ciklosporin:

Nisu sprovedene studije interakcija lekova sa ciklosporinom i amlodipinom kod zdravih dobrovoljaca ili u drugoj populaciji, sa izuzetkom pacijenata koji su imali transplantaciju bubrega, kod kojih se varijabilno povećava koncentracija (prosečno 0 - 40%) ciklosporina. Treba uzeti u obzir praćenje koncentracije ciklosporina kod pacijenata koji su imali transplantaciju bubrega i uzimaju amlodipin, a po potrebi treba smanjiti i doze ciklosporina.

Simvastatin:

Istovremena primena ponovljenih doza od 10 mg amlodipina sa 80 mg simvastatina dovela je do 77%-tnog povećanja izloženosti simvastatinu u odnosu na primenu simvastatina u monoterapiji. Dozu simvastatina kod pacijenata lečenih amlodipinom potrebno je ograničiti na 20 mg na dan.

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 na to da kod nekih pacijenata može doći do povećanja biorasploživosti amlodipina, što može da pojača dejstvo na smanjenje krvnog pritiska.

Povezano sa lekom Prexanor

Istovremena primena koja zahteva poseban oprez:

Baklofen:

Potencira antihipertenzivno dejstvo. Potrebno je kontrolisati krvni pritisak i, ukoliko je neophodno, prilagođavati dozu antihipertenziva.

Istovremena primena koju treba razmotriti:

- Antihipertenzivi (kao što su beta-blokatori) i vazodilatatori: Istovremenom primenom ovih lekova može se povećati hipotenzivno dejstvo perindoprila i amlodipina. Istovremenom primenom sa nitroglicerinom i drugim nitratima ili drugim vazodilatatorima može se dalje sniziti krvni pritisak, pa je zato treba uzeti u obzir uz oprez.
- Kortikosteroidi, 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

Zasnovano na dejstvima pojedinačnih komponenata ove kombinacije na trudnoću i dojenje:

Primena leka Prexanor se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće.

Primena leka Prexanor je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće.

Primena leka 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:

Povezano sa perindoprilom

Primena ACE inhibitora se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4).
Primena ACE inhibitora je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Epidemiološki podaci vezani za rizik od nastanka teratogenosti usled izloženosti ACE inhibitorima u toku prvog trimestra trudnoće nisu dovoljni za donošenje zaključaka, međutim malo povećanje rizika se ne može isključiti. Osim ukoliko se nastavak terapije ACE inhibitorima smatra neophodnim, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na druge antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbednosni profil

za primenu tokom trudnoće. Kada se utvrdi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i ukoliko je moguće, treba započeti sa drugom terapijom.

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

Ukoliko je do izloženosti ACE inhibitorima došlo od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučno praćenje funkcije bubrega i lobanje fetusa.

Odojčad, čije su majke uzimale ACE inhibitore tokom trudnoće, treba pažljivo pratiti zbog pojave hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Povezano sa amlodipinom:

Bezbednost primene amlodipina u trudnoći kod ljudi nije utvrđena.

U studijama na životinjama, reproduktivna toksičnost je utvrđena pri primeni velikih doza (videti odeljak 5.3). Primena tokom trudnoće se preporučuje samo ako ne postoji bezbednija druga terapija i ako oboljenje samo po sebi nosi veći rizik po majku i fetus.

Dojenje:

Povezano sa perindoprilom:

S obzirom na to da nema raspoloživih podataka vezano za primenu perindoprila tokom dojenja, primena perindoprila se ne preporučuje tokom dojenja, poželjnije je izabrati drugu terapiju lekovima sa boljim utvrđenim bezbednosnim profilom tokom dojenja, naročito prilikom dojenja novorođenčeta ili prevremeno rođene bebe.

Povezano sa amlodipinom:

Amlodipin se izlučuje u majčino mleko. Udeo doze koju dobije odojče u odnosi na dozu koju primi majka se procenjuje sa interkvartilnim rasponom na 3-7%, a maksimalno 15%. Dejstvo amlodipina na odojčad nije poznato. Odluku o tome da li da se nastavi/prekine dojenje ili da se nastavi/prekine terapija amlodipinom, treba doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije amlodipinom za majku.

Plodnost:

Povezano sa perindoprilom:

Nije bilo uticaja na reproduktivnu sposobnost ili plodnost.

Povezano sa amlodipinom:

Reverzibilne biohemijske promene u glavi spermatozoida su prijavljene kod nekih pacijenata koji su bili na terapiji blokatorima kalcijumskih kanala. Klinički podaci koji se odnose na potencijalno dejstvo amlodipina na plodnost su nedovoljni. U jednoj studiji na pacovima su primećena neželjena dejstva na plodnost kod mužjaka (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije uticaja leka Prexanor na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Amlodipin može imati mali ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ako pacijent oseti vrtoglavicu, glavobolju, umor ili mučninu, njegova sposobnost da reaguje može biti narušena. Preporučuje se oprez, naročito na početku terapije.

4.8. Neželjena dejstva

- a. Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva tokom terapije perindoprilom ili amlodipinom koji su primenjeni odvojeno su: edem, pospanost, vrtoglavica, glavobolja (naročito na početku terapije), 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 pražnjenju

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 praćenja tokom terapije perindoprilom ili amlodipinom koji su primenjeni odvojeno, primećena su sledeća neželjena dejstva, koja su navedena prema klasifikaciji MedDRA, na osnovu sistema organa i prema sledećoj učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

| MedDRA Klasa sistema organa | Neželjena dejstva | Učestalost | |
|--|--|-------------|-------------|
| | | Amlodipin | Perindopril |
| Infekcije i infestacije | Rinitis | Povremeno | Veoma retko |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | Eozinofilija | - | Povremeno* |
| | Leukopenija/neutropenija (videti odeljak 4.4) | Veoma retko | Veoma retko |
| | Agranulocitoza ili pancitopenija (videti odeljak 4.4) | - | Veoma retko |
| | Trombocitopenija (videti odeljak 4.4) | Veoma retko | Veoma retko |
| | Hemolitička anemija kod pacijenata sa urođenim deficitom G-6PDH (videti odeljak 4.4) | - | Veoma retko |
| Poremećaji imunskog sistema | Preosetljivost | Veoma retko | Povremeno |
| Poremećaj metabolizma i ishrane | Hipoglikemija (videti odeljke 4.4. i 4.5) | - | Povremeno* |
| | Hiperkalemija, reverzibilna po prestanku primene (videti odeljak 4.4) | - | Povremeno* |
| | Hiponatrijemija | - | Povremeno* |
| | Hiperglikemija | Veoma retko | - |
| Psihijatrijski poremećaji | Insomnija | Povremeno | - |
| | Promene raspoloženja (uključujući anksioznost) | Povremeno | Povremeno |
| | Depresija | Povremeno | - |
| | Poremećaji spavanja | - | Povremeno |
| Poremećaji nervnog sistema | Pospanost (naročito na početku terapije) | Često | Povremeno* |
| | Vrtoglavica (naročito na početku terapije) | Često | Često |
| | Glavobolja (naročito na početku terapije) | Često | Često |
| | Disgeuzija | Povremeno | Često |
| | Tremor | Povremeno | - |
| | Hipoestezija | Povremeno | - |
| | Parestezija | Povremeno | Često |
| | Sinkopa | Povremeno | Povremeno* |
| | Konfuzija | Retko | Veoma retko |
| | Hipertonija | Veoma retko | - |
| | Periferna neuropatija | Veoma retko | - |

| | | | |
|--|--|------------------|------------------|
| | Cerebrovaskularni događaji, moguće kao posledica značajne hipotenzije kod pacijenata sa povećanim rizikom (videti odeljak 4.4) | - | Veoma retko |
| | Ekstrapiramidalni poremećaji (ekstrapiramidalni sindrom) | Nepoznato | - |
| Poremećaji oka | Poremećaj vida | Često | Često |
| | Diplopija | Često | - |
| Poremećaji uha i labirinta | Tinitus | Povremeno | Često |
| | Vertigo | - | Često |
| Kardiološki poremećaji | Palpitacije | Često | Povremeno* |
| | Tahikardija | - | Povremeno* |
| | Angina pectoris (videti odeljak 4.4) | - | Veoma retko |
| | Infarkt miokarda, moguće kao posledica značajne hipotenzije kod pacijenata sa velikim rizikom videti odeljak 4.4) | Veoma retko | Veoma retko |
| | Aritmija (uključujući i bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijalnu fibrilaciju) | Povremeno | Veoma retko |
| Vaskularni poremećaji | Crvenilo | Često | - |
| | Hipotenzija (i reakcije u vezi sa hipotenzijom) | Povremeno | Često |
| | Vaskulitis | Veoma retko | Povremeno* |
| | <i>Raynaud</i> -ov fenomen | - | Nepoznato |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | Dispneja | Često | Često |
| | Kašalj | Povremeno | Često |
| | Bronhospazam | - | Povremeno |
| | Eozinofilna pneumonija | - | Veoma retko |
| Gastrointestinalni poremećaji | Hiperplazija desni | Veoma retko | - |
| | Bol u abdomenu | Često | Često |
| | Mučnina | Često | Često |
| | Povraćanje | Povremeno | Često |
| | Dispepsija | Često | Često |
| | Promene u pražnjenja creva | Često | - |
| | Suva usta | Povremeno | Povremeno |
| | Dijareja | Često | Često |
| | Konstipacija | Često | Često |
| | Pankreatitis | Veoma retko | Veoma retko |
| Gastritis | Veoma retko | - | |
| Hepatobilijarni poremećaji | Hepatitis, žutica Hepatitis, bilo citolitički ili holestatski (videti odeljak 4.4) | Veoma retko - | - Veoma retko |
| | Povećanje vrednosti enzima jetre (uglavnom udruženo sa holestazom) | Veoma retko | - |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | <i>Quincke</i> -ov edem | Veoma retko | - |
| | Angioedem lica, ekstremiteta, usana, sluzokože, jezika, glotisa i/ili larinksa (videti odeljak 4.4) | Veoma retko | Povremeno |
| | <i>Erythema multiforme</i> | Veoma retko | Veoma retko |
| | Alopecija | Povremeno | - |
| | Purpura | Povremeno | - |
| | Promena boje kože | Povremeno | - |
| | Hiperhidroza | Povremeno | Povremeno |
| | Pruritus | Povremeno | Često |
| | Osip, egzantem | Povremeno | Često |
| | Urtikarija (videti odeljak 4.4.) | Povremeno | Povremeno |

| | | | |
|---|--|-------------|-------------|
| | Fotosenzitivnost | Veoma retko | Povremeno* |
| | Pemfigoid | - | Povremeno* |
| | Pogoršanje psorijaze | - | Retko |
| | <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom | Veoma retko | - |
| | Eksfolijativni dermatitis | Veoma retko | - |
| | Toksična epidermalna nekroliza | Nepoznato | - |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva | Otok zglobova (otok članaka) | Često | - |
| | Atralgija | Povremeno | Povremeno* |
| | Mijalgija | Povremeno | Povremeno* |
| | Spazam mišića | Često | Često |
| | Bol u leđima | Povremeno | - |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema | Poremećaj mikturicije, nokturija, povećana učestalost mokrenja | Povremeno | - |
| | Insuficijencija bubrega | - | Povremeno |
| | Akutna insuficijencija bubrega | - | Veoma retko |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki | Eretilna disfunkcija | Povremeno | Povremeno |
| | Ginekomastija | Povremeno | - |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene | Edem | Veoma često | - |
| | Periferni edem | - | Povremeno* |
| | Umor | Često | - |
| | Bol u grudima | Povremeno | Povremeno* |
| | Astenija | Često | Često |
| | Bol | Povremeno | - |
| | Malaksalost | Povremeno | Povremeno* |
| Ispitivanja | Pireksija | - | Povremeno* |
| | Povećanje telesne mase, smanjenje telesne mase | Povremeno | - |
| | Povećanje koncentracije uree u krvi | - | Povremeno* |
| | Povećanje vrednosti kreatinina u krvi | - | Povremeno* |
| | Povećanje koncentracije bilirubina u krvi | - | Retko |
| | Povećanje vrednosti enzima jetre | - | Retko |
| Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije | Smanjenja vrednost hemoglobina i hematokrita | - | Veoma retko |
| | Padovi | - | Povremeno* |

* Učestalost je izračunata na osnovu rezultata kliničkih studija za neželjene događaje zabeležene spontanim prijavljivanjem

Slučajevi SIADH (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

Nema podataka o predoziranju lekom Prexanor kod ljudi.

Za amlodipin, iskustva sa namernim predoziranjem kod ljudi su ograničena.

Simptomi:

Dostupni podaci ukazuju da veliko predoziranje može dovesti do prekomerne periferne vazodilatacije i moguće, refleksne tahikardije. Prijavljena je izražena i verovatno produžena sistemska hipotenzija koja može uključivati i šok sa smrtnim ishodom.

Terapija: Klinički značajna hipotenzija usled predoziranja amlodipinom zahteva aktivnu potporu kardiovaskularne funkcije, uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta i praćenje volumena cirkulišuće tečnosti i izlučivanje urina.

Prilikom ponovnog uspostavljanja vaskularnog tonusa i krvnog pritiska, primena vazokonstriktora može biti od pomoći, pod uslovom da nema kontraindikacija za njegovu primenu. Intravenski primenjen 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 primene amlodipina od 10 mg smanjuje stepen resorpcije amlodipina.

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

Dostupni su ograničeni podaci o predoziranju perindoprilom kod ljudi. Simptomi povezani sa predoziranjem ACE inhibitorima mogu obuhvatati hipotenziju, cirkulatorni šok, poremećaj elektrolita, insuficijenciju bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, vrtoglavicu, anksioznost i kašalj.

Preporučena terapija predoziranja je intravenska primena 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 (videti odeljak 4.4). Terapija pejsmejkerom je indikovana kod bradikardije rezistentne na terapiju. Treba kontinuirano pratiti vitalne znake, vrednost elektrolita u serumu i koncentraciju kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa:

Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem, inhibitori ACE i blokatori kalcijumskih kanala

ATC šifra: C09BB04

Perindopril:

Mehanizam dejstva

Perindopril je inhibitor enzima koji konvertuje angiotenzin I u angiotenzin II (angiotenzin konvertujući enzim, engl. *Angiotensin Converting Enzyme*, ACE). Ovaj konvertujući enzim, ili kinaza, je egzopeptidaza koja omogućava konverziju angiotenzina I u vazokonstriktorni angiotenzin II, kao i degradaciju

vazodilatatornog bradikinina u neaktivni heptapeptid. Inhibiranje ACE dovodi do smanjenja vrednosti angiotenzina II u plazmi, što dovodi do povećane aktivnosti renina u plazmi (inhibicijom negativne povratne sprege oslobađanja renina) i smanjene sekrecije aldosterona. S obzirom na to da ACE inaktivira bradikinin, inhibicija ACE dovodi i do povećane aktivnosti cirkulišućih i lokalnih kalikrein-kininskih sistema (i time i do aktivacije prostaglandinskog sistema). Moguće je da ovaj mehanizam daje doprinos dejstvu ACE inhibitora u snižavanju krvnog pritiska i delom je odgovoran za neka njihova neželjena dejstva (npr. kašalj).

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

Klinička efikasnost i bezbednost

Hipertenzija:

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

Perindopril smanjuje periferni vaskularni otpor, što dovodi do snižavanja krvnog pritiska. Kao posledica, dolazi do povećanja protoka periferne krvi, bez uticaja na srčanu frekvencu.

Protok krvi u bubrezima se po pravilu povećava, dok brzina glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR) obično ostaje nepromenjena. Antihipertenzivno dejstvo je maksimalno 4 do 6 sati nakon pojedinačne doze i održava se najmanje 24 sata: najmanji uticaj iznosi otprilike 87-100% maksimalnog dejstva.

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 (engl. *rebound*) uticaja.

Perindopril smanjuje hipertrofiju leve komore.

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

Stabilna koronarna arterijska bolest:

Studija EUROPA bila je multicentrična, internacionalna, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana klinička studija koja je trajala 4 godine.

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

Studijska populacija je imala potvrđenu koronarnu arterijsku bolest bez dokaza o kliničkim znacima insuficijencije srca. 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 koncentracije lipida u krvi i beta-blokatore.

Primarni parametar praćenja efikasnosti se sastojao iz kardiovaskularnog mortaliteta, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i/ili srčanog zastoja sa uspešnom reanimacijom. Terapija perindopril terc-butilaminom u dozi od 8 mg (što je ekvivalentno 10 mg perindopril-arginina) jednom dnevno je dovela do značajnog apsolutnog smanjenja primarnog parametra praćenja od 1,9% (smanjenje relativnog rizika od 20%, 95% CI [9,4; 28,6] – p<0,001).

Kod pacijenata sa anamnezom infarkta miokarda i/ili revaskularizacije, uočeno je apsolutno smanjenje od 2,2% što odgovara smanjenju relativnog rizika od 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] – p<0,001) za primarni parametar praćenja, u odnosu na placebo.

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

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

ONTARGET je bila studija sprovedena kod pacijenata sa anamnezom kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti, ili *diabetes melitus*-om tipa 2 sa dokazanim oštećenjem ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bila studija kod pacijenata sa *diabetes melitus*-om tipa 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ove studije su pokazale da nema značajno korisnog dejstva na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i mortalitet, dok je uočen povećan rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom.

S obzirom na njihova slična farmakodinamska svojstva, ovi nalazi su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

Zbog toga se ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II ne smeju koristiti istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila studija dizajnirana za testiranje koristi od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II kod pacijenata sa *diabetes melitus*-om tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili obe bolesti zajedno. Studija je povremeno prekinuta zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su bili numerički učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u grupi koja je primala placebo, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od interesa (hiperkalemija, hipotenzija i disfunkcija bubrega) češće su prijavljivani u grupi koja je primala aliskiren, nego u grupi koja je primala placebo.

Amlodipin:

Mehanizam dejstva

Amlodipin je inhibitor influksa jona kalcijuma iz grupe dihidropiridina (blokator sporih kanala ili antagonista kalcijumskih jona) i inhibira transmembranski influks jona kalcijuma u srčani i vaskularni glatki mišić.

Mehanizam antihipertenzivnog dejstva amlodipina proizilazi iz direktnog relaksantnog dejstva na glatki vaskularni mišić. Precizan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije u potpunosti utvrđen, ali amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje na sledeća dva načina:

- Amlodipin dilatira periferne arteriole i na taj način smanjuje ukupni periferni otpor (engl. *afterload*) protiv kojeg radi srce. S obzirom na to da srčana frekvencija ostaje stabilna, ovo rasterećenje srca smanjuje potrošnju energije u miokardu i njegovu potrebu za kiseonikom.
- Mehanizam dejstva amlodipina takođe verovatno uključuje dilataciju glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola, kako u zdravim, tako i u delovima zahvaćenim ishemijom. Ova dilatacija povećava protok kiseonika u miokard kod pacijenata sa spazmom koronarne arterije (*Prinzmetal*-ova angina).

Klinička efikasnost i bezbednost

Kod pacijenata sa hipertenzijom, doziranje amlodipina jednom dnevno obezbeđuju klinički značajno sniženje krvnog pritiska i u ležećem i u stojećem položaju tokom perioda od 24 sata. Usled sporog početka dejstva, akutna hipotenzija nije karakteristika primene amlodipina.

Kod pacijenata sa anginom, primena amlodipina jednom dnevno produžava ukupno vreme na testu opterećenja, vreme do početka anginoznog bola i vreme do depresije ST segmenta za 1 mm, i smanjuje kako učestalost napada angine tako i upotrebu tableta gliceriltrinitrata.

Amlodipin nije povezan sa bilo kojim neželjenim metaboličkim dejstvima ili promenama u vrednostima lipida u plazmi i pogodan je za primenu kod pacijenata sa astmom, dijabetesom i gihtom.

Koronarna arterijska bolest (engl. *coronary artery disease*, CAD):

Efikasnost amlodipina u prevenciji kliničkih događaja kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću (CAD) je procenjivana u jednoj nezavisnoj, multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji sa 1997 pacijenata, pod nazivom CAMELOT (engl. *Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*). Od ovih pacijenata, 663 je lečeno amlodipinom u dozi od 5–10 mg, 673 je lečeno enalaprilom u dozi od 10–20 mg, a 655 je dobijalo placebo, kao dodatak standardnoj terapiji statinima, beta-blokatorima, diureticima i acetilsalicilnoj kiselini, tokom 2 godine. Ključni rezultati efikasnosti su prikazani u Tabeli 1. Rezultati ukazuju da je terapija amlodipinom bila povezana sa manje hospitalizacija zbog angine i postupaka revaskularizacije kod pacijenata sa CAD.

| Tabela 1. Incidenca značajnih kliničkih ishoda u CAMELOT studiji | | | | | |
|--|------------|------------|------------|-------------------------------|------------|
| Stopa kardiovaskularnih događaja, broj (%) | | | | amlodipin u odnosu na placebo | |
| Ishodi | amlodipin | placebo | enalapril | odnos rizika (95% CI) | p vrednost |
| <u>Primarni parametar praćenja</u> | | | | | |
| Neželjeni kardiovaskularni događaji | 110 (16,6) | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54-0,88) | 0,003 |
| <u>Pojedinačne 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 |
| Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda | 14 (2,1) | 19 (2,9) | 11 (1,6) | 0,73 (0,37-1,46) | 0,37 |
| Moždani udar 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 kongestivne srčane insuficijencije | 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) | 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 |

Insuficijencija srca:

Hemodinamske studije i kontrolisane kliničke studije zasnovane na testu opterećenja kod pacijenata sa insuficijencijom srca NYHA klase II-IV su pokazale da amlodipin nije dovodio do kliničkog pogoršanja merenog podnošenjem opterećenja, ejskcionom frakcijom leve komore i kliničkom simptomatologijom.

Placebo kontrolisana studija (PRAISE), dizajnirana da proceni pacijente sa insuficijencijom srca NYHA klase III-IV koji su dobijali digoksin, diuretike i ACE inhibitore, pokazala je da amlodipin ne dovodi do povećanja rizika za mortalitet ili kombinovanog rizika za mortalitet i morbiditet kod pacijenata sa insuficijencijom srca.

U dugotrajnoj, placebo kontrolisanoj studiji praćenja (PRAISE-2) sa amlodipinom kod pacijenata sa insuficijencijom srca NYHA klase III-IV bez kliničkih simptoma ili objektivnih nalaza koji ukazuju na ishemijsku bolest kao uzrok, na stabilnim dozama ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, amlodipin nije imao uticaja na ukupni kardiovaskularni mortalitet. U istoj populaciji, primena amlodipina bila je povezana sa češćom prijavom edema pluća.

Studija o terapiji za prevenciju infarkta miokarda (ALLHAT):

Randomizovana, dvostruko slepa studija morbiditeta i mortaliteta pod nazivom ALLHAT (engl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) je sprovedena da bi se izvršilo upoređivanje terapija novijim lekovima: amlodipin u dozi od 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijumskih kanala) ili lizinopril u dozi od 10-40 mg/dan (ACE inhibitor) kao terapije prve linije sa terapijom tiazidnim diuretikom hlortalidonom u dozi od 12,5-25 mg/dan kod blage do umerene hipertenzije.

Ukupno 33357 pacijenata sa hipertenzijom starosti 55 godina ili više je bilo randomizovano i praćeno tokom prosečno 4,9 godina. Pacijenti su imali bar još jedan dodatni faktor rizika za koronarnu bolest srca, uključujući prethodni infarkt miokarda ili moždani udar > 6 meseci pre uključanja u studiju ili dokumentovane druge aterosklerotske bolesti srca (ukupno 51,5%), dijabetes tipa 2 (36,1%), HDL-holesterol < 35 mg/dL (11,6%), hipertrofiju leve komore dijagnostikovanu pomoću elektrokardiograma ili ehokardiografijom (20,9%), ili su aktivni pušači (21,9%).

Primarni parametar praćenja se sastojao od koronarne bolesti srca sa smrtnim ishodom ili infarkta miokarda bez smrtnog ishoda. Nije bilo značajne razlike u primarnom parametru praćenja između terapije bazirane na amlodipinu i terapije bazirane na hlortalidonu: RR (relativni rizik) 0,98 (95% CI [0,90-1,07] p=0,65). Među sekundarnim parametrima praćenja, incidenca insuficijencije srca (komponenta složenog kombinovanog kardiovaskularnog parametra praćenja) bila je značajno veća u grupi koja je dobijala amlodipin u odnosu na grupu 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 mortalitetu usled bilo kog uzroka između terapije bazirane na amlodipinu i terapije bazirane na hlortalidonu, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

5.2. Farmakokinetički podaci

Brzina i stepen resorpcije perindoprila i amlodipina iz leka Prexanor ne razlikuju se značajno od brzine i stepena resorpcije perindoprila i amlodipina iz tableta sa individualnim formulacijama.

Perindopril:

Resorpcija

Posle oralne primene, perindopril se brzo resorbuje i maksimalna koncentracija perindoprila u plazmi se postiže u roku od 1 sata. Poluvreme eliminacije perindoprila u plazmi iznosi 1 sat.

Perindopril je prolek. Dvadeset sedam procenata primenjene doze perindoprila ulazi u krvotok kao aktivni metabolit perindoprilat. Pored aktivnog perindoprilata, perindopril daje još pet metabolita i svi su neaktivni. Maksimalna koncentracija perindoprilata u plazmi postiže se u roku od 3 do 4 sata.

S obzirom na to da hrana smanjuje konverziju u perindoprilat, a time i bioraspoloživosti, perindopril-arginin treba primenjivati oralno u vidu jedne dnevne doze ujutru, pre jela.

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

Distribucija

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

Eliminacija

Perindoprilat se eliminiše urinom, a terminalno poluvreme eliminacije nevezane frakcije iznosi približno 17 sati, što rezultuje postizanjem stanja ravnoteže u roku od 4 dana.

Stariji pacijenti, insuficijencija srca, insuficijencija bubrega

Eliminacija perindoprilata je smanjena kod starijih, kao i kod pacijenata sa insuficijencijom srca ili bubrega (videti odeljak 4.2). Zato, uobičajeno medicinsko praćenje treba da obuhvati česte kontrole vrednosti kreatinina i kalijuma.

Oštećena funkcija jetre

Klirens perindoprilata putem dijalize iznosi 70 mL/min.

Kinetika perindopriila je izmenjena kod pacijenata sa cirozom: hepatički klirens neizmenjenog leka je smanjen za pola. Međutim, količina nastalog perindoprilata nije smanjena, pa zato nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Amlodipin:

Resorpcija, distribucija, vezivanje za proteine plazme

Posle oralne primene terapijskih doza, amlodipin se dobro resorbuje i postiže maksimalne koncentracije u krvi 6-12 sati posle uzimanja doze. Procenjeno je da apsolutna bioraspoloživost iznosi između 64% i 80%. Volumen distribucije iznosi približno 21 L/kg. *In vitro* studije su pokazale da se približno 97,5% amlodipina u cirkulaciji vezuje za proteine plazme.

Unos hrane ne utiče na bioraspoloživost amlodipina.

Biotransformacija/Eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije u plazmi iznosi otprilike 35-50 sati i u skladu je sa doziranjem jednom dnevno. Amlodipin se obimno metaboliše u jetri u neaktivne metabolite, a 10% neizmenjenog leka i 60% metabolita se izlučuje urinom.

Stariji pacijenti:

Vreme za koje se postižu maksimalne koncentracije amlodipina u plazmi je slično kod starijih i mlađih ispitanika. Klirens amlodipina ima tendenciju smanjivanja, što dovodi do povećanja površine ispod krive (PIK) i produžavanja poluvremena eliminacije kod starijih pacijenata. Povećanja vrednosti PIK i poluvremena eliminacije kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom su bila u skladu sa očekivanim za starosnu grupu kojoj su pacijenti pripadali.

Oštećena funkcija jetre

Dostupni su veoma ograničeni klinički podaci o primeni amlodipina kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Pacijenti sa insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina, što rezultuje dužim poluvremenom eliminacije i povećanim vrednostima PIK od otprilike 40-60%.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Perindopril:

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

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

Studije reproduktivne toksičnosti (na pacovima, miševima, kunićima i majmunima) nisu pokazale znake embriotoksičnosti ili teratogenosti. Međutim, pokazano je da inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima, kao grupa lekova, imaju neželjena dejstva na kasni razvoj fetusa, što dovodi do smrti fetusa i kongenitalnih uticaja kod glodara i kunića: uočene su renalne lezije i povećan perinatalni i postnatalni mortalitet. Plodnost nije bila oštećena ni kod mužjaka ni kod ženki pacova.

Karcinogenost nije uočena u dugoročnim studijama na pacovima i miševima.

Amlodipin:

Reproduktivna toksičnost

Studije reprodukcije na pacovima i miševima su pokazale odložen porođaj, produženo trajanje porođaja kao i smanjeno preživljavanje mladunaca pri dozama približno 50 puta većim od maksimalnih preporučenih doza za ljude na osnovu mg/kg.

Uticaj na plodnost

Nije bilo uticaja na plodnost kod pacova tretiranih amlodipinom (mužjaci 64 dana, a ženke 14 dana pre parenja) u dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta veće* od maksimalne preporučene doze za čoveka, koja iznosi 10 mg, a preračunato na osnovu mg/m²). U drugoj studiji na pacovima u kojoj je mužjacima davan amlodipin-besilat tokom 30 dana u dozama uporedivim sa onim koje se primenjuju kod ljudi preračunato na osnovu mg/kg, primećene su smanjene vrednosti folikulostimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi, kao i smanjenje gustine sperme i broja zrelih spermatozoida i *Sertoli*-jevih ćelija.

Karcinogenost, mutagenost

Kod pacova i miševa koji su dobijali amlodipin putem hrane tokom dve godine u koncentracijama za koje je izračunato da obezbeđuju dnevne doze od 0,5; 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu uočeni dokazi o karcinogenosti. Najveća doza (za miševе slična, a za pacove dva puta veća* od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg preračunate na osnovu mg/m²) bila je blizu maksimalne podnošljive doze za miševе, ali ne i za pacove. Studije mutagenosti nisu pokazale dejstvo aktivne supstance ni na nivou gena, ni na nivou hromozoma.

* Zasnovano u odnosu na telesnu masu pacijenta od 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

Unutrašnje pakovanje je kontejner za tablete od polipropilena sa regulatorom izlaženja tableta od polietilena niske gustine i sa zatvaračem od polietilena niske gustine koji sadrži desikant. Kontejner za tablete sadrži 30 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan kontejner za tablete (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

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

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, 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

Prexanor, 5 mg/5 mg, tablete: 515-01-04345-20-001
Prexano, 5 mg/10 mg, tablete: 515-01-04346-20-001
Prexanor, 10 mg/5 mg, tablete: 515-01-04347-20-001
Prexanor, 10 mg/10 mg, tablete: 515-01-04348-20-001

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

Datum prve dozvole: 12.11.2010.
Datum poslednje obnove dozvole: 16.07.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2021.