

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Viacoram®; 3,5 mg / 2,5 mg; tableta

Viacoram®; 7 mg / 5 mg; tableta

INN: perindopril / amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Viacoram, 3,5 mg/2,5 mg: Jedna tableta sadrži 2,378 mg perindoprila, što odgovara 3,5 mg perindopril-arginina i 3,4675 mg amlodipin-besilata, što odgovara 2,5 mg amlodipina.

Viacoram, 7 mg/5 mg: Jedna tableta sadrži 4,756 mg perindoprila, što odgovara 7 mg perindopril-arginina i 6,935 mg amlodipin-besilata, što odgovara 5 mg amlodipina.


Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za ostale pomoćne supstance videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Viacoram, 3,5 mg/2,5 mg: Bele, okrugle tablete, prečnika 5 mm.

Viacoram, 7 mg/5 mg: Bele, okrugle tablete, prečnika 6 mm, koje sa jedne strane imaju utisnutu oznaku .

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Viacoram je indikovano za lečenje esencijalne hipertenzije kod odraslih.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Viacoram 3,5 mg / 2,5 mg je namenjen za prvu liniju terapije kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom. Preporučena početna doza leka Viacoram je 3,5 mg / 2,5 mg jednom dnevno.

Posle najmanje četiri nedelje terapije, doza se može povećati na 7 mg / 5 mg jednom dnevno kod pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan lekom Viacoram 3,5 mg / 2,5 mg.

Posebne populacije pacijenata

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2)

Viacoram je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ispod 30 mL/min) (videti odeljak 4.3).

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina između 30 mL/min i 60 mL/min) početna preporučena doza leka Viacoram je 3,5 mg / 2,5 mg svaki drugi dan. Kod pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan, doza leka Viacoram od 3,5 mg / 2,5 mg može se uzimati jednom dnevno. Ako je neophodno, doza se može povećati kod pacijenata sa nedovoljno kontrolisanim krvnim pritiskom. Uobičajena kontrola treba da obuhvati praćenje kreatinina i kalijuma (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2)

Neophodan je oprez pri propisivanju leka Viacoram pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Starije osobe (videti odeljke 4.4 i 5.2)

Efikasnost i bezbednost leka Viacoram su utvrđene kod starijih osoba.

Neophodan je oprez pre uvođenja leka, u zavisnosti od stanja bubrežne funkcije.

Nakon započinjanja terapije, bubrežnu funkciju treba pratiti pre povećanja doze, naročito kod pacijenata starosti 75 godina i više. Uobičajena kontrola treba da obuhvati praćenje kreatinina i kalijuma.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost i bezbednost leka Viacoram kod dece ispod 18 godina nije utvrđena. Podaci nisu raspoloživi.

Način primene

Tabletu leka Viacoram treba uzeti kao jednu dozu, najbolje ujutru, pre jela.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance, na lekove iz grupe ACE inhibitora, na derivate dihidropiridina, ili na bilo koju pomoćnu supstancu leka navedenu u odeljku 6.1;
- Teško oštećenje funkcije bubrega (videti odeljke 4.2 i 4.4);
- Postojanje angioedema povezanog sa prethodnom terapijom ACE inhibitorima, u anamnezi;
- Nasledni ili idiopatski angioedem;
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6);
- Teška hipotenzija;
- Šok, uključujući i kardiogeni šok;
- Opstrukcija izlaznog trakta leve ventrikule (npr. stenoza aorte visokog stepena);
- Hemodinamski nestabilna srčana insuficijencija nakon akutnog infarkta miokarda;
- Istovremena upotreba sa aliskirenom kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (videti odeljke 4.4 i 4.5);
- Vantelesna 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).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Posebna upozorenja

Preosetljivost/angioedem

Angioedem lica, ekstremiteta, usana, mukoznih membrana, jezika, glotisa i/ili larinksa je retko prijavljivan kod pacijenata koji su primali inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima, uključujući perindopril (videti odeljak 4.8). Ovo se može dogoditi u bilo koje vreme u toku lečenja. U ovim slučajevima terapiju perindoprilom treba odmah prekinuti i sprovesti adekvatan nadzor nad pacijentom

sve dok se simptomi ne povuku. U slučajevima kada edem zahvati samo lice i usne, otok se generalno povlači bez terapije, mada se antihistaminici mogu primeniti za ublažavanje simptoma.

Angioedem povezan sa edemom larinksa može biti sa smrtnim ishodom. Kada edem zahvati jezik, glotis ili larinks, što bi moglo izazvati opstrukciju disajnih puteva, neophodno je odmah primeniti prvu pomoć. Ona može obuhvatati primenu adrenalina i/ili održavanje prohodnosti disajnih puteva pacijenta. Pacijent treba da bude pod pažljivim nadzorom lekara 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 pod većim rizikom od pojave angioedema tokom terapije lekom Viacorom (videti odeljak 4.3).

Kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima retko je prijavljivani intestinalni angioedem. Kod ovih pacijenata se javlja bol u abdomenu (sa ili bez mučnine i povraćanja); u nekim slučajevima nije bilo prethodnog facijalnog angioedema, a vrednosti C-1 esteraze su se kretale u referentnim granicama. 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).

Anafilaktoidne reakcije u toku desenzibilizacije

Pacijenti koji su dobijali ACE inhibitore u toku terapije desenzitizacije (npr. otrov opnokrilaca) imali su anafilaktoidne reakcije. Kod nekih pacijenata, ove reakcije su izbegnute 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. Viacorom 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 terapiju antibioticima. Ukoliko se Viacorom koristi kod ovakvih pacijenata, savetuje se periodično praćenje broja belih krvnih zrnaca, a pacijentima treba naglasiti da prijave bilo koji znak infekcije (bol u grlu, povišena telesna temperatura).

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena upotreba ACE inhibitora, blokatora receptora za angiotenzin II ili aliskirena povećava rizik od pojave hipotenzije, hiperkalemije i slabi bubrežnu funkciju (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema kombinacijom inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitora) sa blokatorom receptora angiotenzina II (ARB) ili sa aliskirenom nije preporučljiva (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ako se istovremena terapija smatra neophodnom, može se primenjivati samo pod nadzorom specijaliste i uz često, pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

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

Primarni aldosteronizam

Pacijenti sa primarnim hiperaldosteronizmom generalno neće odgovarati na terapiju antihipertenzivnim lekovima koji deluju inhibicijom renin-angiotenzin sistema. Stoga se upotreba ovog leka ne preporučuje.

Trudnoća

Terapija lekom Viacoram se ne sme započinjati u toku trudnoće. Osim kada se terapija lekom Viacoram smatra neophodnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđen bezbednosni profil za primenu u toku trudnoće. Kada se trudnoća potvrdi, terapija lekom Viacoram se mora odmah prekinuti i ukoliko je moguće, treba započeti alternativnu terapiju (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Primena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega

Viacoram je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ispod 30 mL/min) (videti odeljak 4.3).

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina između 30 mL/min i 60 mL/min) početna preporučena doza leka Viacoram je 3,5 mg / 2,5 mg svaki drugi dan (videti odeljak 4.2). Uobičajena kontrola treba da obuhvati praćenje vrednosti kreatinina i kalijuma (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Kod nekih pacijenata sa bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jedinog preostalog bubrega koji su lečeni ACE inhibitorima uočeno je povećanje vrednosti uree u krvi i kreatinina u serumu, koje je obično bilo reverzibilno po prekidu terapije. Veća je verovatnoća da do ovoga dođe kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom. Ukoliko je prisutna i renovaskularna hipertenzija, postoji povećan rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega. Kod nekih pacijenata sa hipertenzijom bez potvrđenog postojećeg vaskularnog oboljenja bubrega imali su obično manja i prolazna povećanja uree u krvi i kreatinina u serumu, naročito kada je perindopril davan istovremeno sa diuretikom. Veća je verovatnoća da će do toga doći kod pacijenata sa postojećim oštećenjem funkcije bubrega.

Amlodipin se može propisivati pacijentima sa renalnom insuficijencijom prema uobičajenom doznom režimu. Promene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu u vezi sa stepenom oštećenja bubrežne funkcije. Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom.

Transplantacija bubrega

S obzorom na to da nema iskustava sa upotrebom leka Viacoram kod pacijenata sa nedavnom transplantacijom bubrega, terapija ovim lekom se ne preporučuje.

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećan rizik od pojave hipotenzije i renalne insuficijencije kod pacijenata sa bilateralnom stenozom renalnih arterija ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega koji su lečeni ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3). Ovome takođe može doprineti i terapija diureticima. Gubitak bubrežne funkcije se može manifestovati samo neznatnim promenama vrednosti kreatinina u serumu čak i kod pacijenata sa unilateralnom stenozom bubrežne arterije.

Primena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre

Primena ACE inhibitora je retko bila povezana sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom, napreduje do fulminantne nekroze jetre i ponekad završi smrtnim ishodom. Mehanizam ovog sindroma nije poznat. Pacijentima kod kojih se tokom terapije lekom Viacoram javi žutica ili znatno povećanje vrednosti enzima jetre treba prekinuti terapiju ovim lekom i podvrgnuti ih odgovarajućem medicinskom nadzoru (videti odeljak 4.8).

Poluvreme eliminacije amlodipina je produženo i vrednosti PIK-a su veće kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Upotreba kod starijih osoba

Neophodan je oprez pri uvođenju terapije i povećavanju doze kod starijih pacijenata, a u zavisnosti od bubrežne funkcije.

Funkciju bubrega treba pratiti pre povećanja doze leka. Kontrola treba da uključi praćenje kalijuma i kreatinina (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Mere opreza pri upotrebi leka

Hipertenzivna kriza

Bezbednost i efikasnost primene amlodipina u hipertenzivnoj krizi nisu ustanovljene.

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom

Pacijente sa srčanom insuficijencijom treba lečiti uz oprez.

Viacoram treba koristiti uz oprez kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, jer amlodipin može povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

Hipotenzija

ACE inhibitori mogu izazvati pad krvnog pritiska. Simptomatska hipotenzija se retko viđa kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom i češće će se javiti kod pacijenata koji imaju depleciju volumena, npr. usled terapije diureticima, ograničenog unosa soli, dijalize, dijareje ili povraćanja, ili koji imaju tešku hipertenziju zavisnu od renina (videti odeljak 4.5 i 4.8). Tokom terapije lekom Viacoram kod pacijenata koji su izloženi velikom riziku od simptomatske hipotenzije, treba pažljivo kontrolisati krvni pritisak, funkciju bubrega i koncentraciju kalijuma u serumu.

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

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

Stenoza aorte i mitralnog zaliska / hipertrofična kardiomiopatija

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

Rasa

ACE inhibitori izazivaju viši procenat angioedema kod pacijenata crne rase nego kod pacijenata pripadnika drugih rasa.

ACE inhibitori mogu biti manje efikasni u snižavanju krvnog pritiska kod ljudi crne rase nego kod drugih rasa, verovatno zbog veće prevalencije stanja sa niskim vrednostima renina kod crne populacije koja ima hipertenziju.

Kašalj

Prilikom upotrebe leka Viacoram prijavljivan je kašalj. Karakteristično je da je taj kašalj neproduktivan, uporan i da se povlači po ukidanju terapije. Kašalj izazvan ACE inhibitorima treba smatrati delom diferencijalne dijagnoze kašlja.

Operacija / anestezija

Perindopril 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 lekom Viacoram treba prekinuti jedan dan pre operacije. Ukoliko se javi hipotenzija i smatra se da je posledica ovog mehanizma, može se regulisati povećanjem volumena.

Hiperkalijemija

Kod nekih pacijenata koji se leče ACE inhibitorima, uključujući i perindopril, zabeležen je porast kalijuma u serumu. Faktori rizika za nastanak hiperkalemije obuhvataju pacijente sa bubrežnom insuficijencijom, pogoršanjem bubrežne funkcije, starije pacijente (> 70 godina), pacijente sa dijabetes melitusom, povremenim epizodama, naročito dehidracije, akutne dekompenzacije srca, metaboličkom acidozom i istovremenom primenom diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid, pojedinačno ili u kombinaciji), suplemenata kalijuma ili supstituenata soli koji sadrže kalijum; ili pacijente koji uzimaju druge lekove koji se dovode u vezu sa povećanjem kalijuma u serumu (npr. heparin, drugi ACE inhibitori, antagonisti angiotenzina II, acetilsalicilna kiselina ≥ 3 g/dan, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL, imunosupresivni lekovi kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim). Upotreba 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. Hiperkalijemija može izazvati ozbiljne aritmije, ponekad sa smrtnim ishodom. Ukoliko se smatra da je opravdano istovremeno primeniti Viacoram i bilo koji gore pomenuti lek, treba ih koristiti uz oprez i uz često praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

Pacijenti sa dijabetes melitusom

U toku prvog meseca terapije lekom Viacoram kod dijabetičara koji se leče oralnim antidijabeticima ili insulinom neophodno je pažljivo praćenje glikemije (videti odeljak 4.5).

Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma, ili zamene za so koje sadrže kalijum

Ne preporučuje se kombinacija leka Viacoram sa diureticima koji štede kalijum, suplementima kalijuma i zamenama za so koje sadrže kalijum (videti odeljak 4.5).

Pomoćne supstance

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno- galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

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).

Lekovi koji indukuju hiperkalijemiju

Neki lekovi ili grupe lekova mogu povećati mogućnost pojave hiperkalijemije: aliskiren, soli kalijuma, diuretici koji štede kalijum, ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, NSAIL, heparin, imunosupresivni lekovi kao što je ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim. Kombinacija leka Viacoram sa ovim lekovima povećava rizik od hiperkalijemije.

Kontraindikovana je primena sa sledećim lekovima (videti odeljak 4.3)

Aliskiren

Kod dijabetičara ili pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega povećan je rizik od hiperkalemije, pogoršanja funkcije bubrega, kardiovaskularne bolesti i smrtnosti.

Vantelesna terapija

Vantelesna terapija koja dovodi do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama, kao što su dijaliza ili hemofiltracija određenim membranama visokog fluksa (npr. poliakrilonitrilne membrane) i afereza lipoproteina niske gustine dekstran-sulfatom zbog povećanog rizika od pojave ozbiljnih anafilaktoidnih reakcija (videti odeljak 4.3). Ako su ove vrste terapija neophodne, treba razmotriti upotrebu druge vrste membrana za dijalizu ili antihipertenziv iz druge terapijske grupe.

Ne preporučuje se primena sa sledećim lekovima (videti odeljak 4.4)

Estramustin

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

Diuretici koji štede kalijum (triamteren, amilorid), kalijum (soli)

Hiperkalemija (potencijalno sa smrtnim ishodom), naročito povezana sa oštećenjem bubrežne funkcije (dodatni hiperkalemijski efekti). ACE inhibitori se ne smeju upotrebljavati sa hiperkalemičnim supstancama, osim u hipokalemiji.

Kombinacija leka Viacoram sa gore pomenutim lekovima se ne preporučuje (videti odeljak 4.4). Ako je istovremena upotreba ipak indikovana, oni se moraju upotrebljavati sa oprezom i učestalim praćenjem koncentracije serumskog kalijuma. Za upotrebu spironolaktona kod srčane insuficijencije, videti u nastavku.

Litijum

U toku istovremene primene litijuma sa ACE inhibitorima prijavljena su reverzibilna povećanja koncentracija litijuma u serumu i toksičnost. Ne preporučuje se primena leka Viacoram sa litijumom, ali ukoliko se ispostavi da je ovakva kombinacija neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije litijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

Dantrolen (infuzija)

Kod životinja su zabeležene smrtonosne ventrikularne fibrilacije i kardiovaskularni kolaps povezani sa hiperkalemijom nakon primene verapamila i intraveske primene dantrolena. Zbog rizika od hiperkalemije, preporučuje se da se izbegava istovremena primena leka Viacoram koji sadrži amlodipin, blokator kalcijumskih kanala kod pacijenata koji su podložni malignoj hipertermiji, kao i tokom terapije maligne hipertermije.

Istovremena primena koja zahteva poseban nadzor

Antidiijabetici (insulin, hipoglikemici za oralnu upotrebu)

Epidemiološke studije su pokazale da se istovremenom upotrebom ACE inhibitora i antidiijabetika (insulini, hipoglikemici za oralnu upotrebu) može povećati hipoglikemijsko dejstvo uz rizik od pojave hipoglikemije. Verovatnije je da će se ovo desiti tokom prvih nedelja kombinovane terapije, kao i kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije.

Baklofen

Pojačavanje antihipertenzivnog dejstva. Neophodno je pratiti krvni pritisak i prilagoditi dozu antihipertenziva, po potrebi.

Diuretici koji ne štede kalijum

Kod pacijenata na terapiji diureticima, a naročito onih koji imaju depleciju volumena i/ili soli, po uvođenju terapije ACE inhibitora može doći do velikog sniženja krvnog pritiska. Mogućnost hipotenzivnog dejstva može se smanjiti prestankom uzimanja diuretika, povećavanjem volumena ili unosa soli pre uvođenja terapije lekom Viacoram.

Kod arterijske hipertenzije terapija diureticima može izazvati smanjenje koncentracije soli/volumena. Terapija diureticima mora biti obustavljena pre uvođenja leka Viacoram, i u tom slučaju diuretik koji ne štedi kalijum može biti naknadno uključen.

Funkcija bubrega (koncentracija kreatinina) mora se pratiti tokom prve nedelje terapije lekom Viacoram.

Diuretici koji štede kalijum (eplerenon, spironolakton)

Sa eplerenonom ili spironolaktonom u dozi između 12,5 mg i 50 mg na dan i niskom dozom ACE inhibitora:

U terapiji II-IV stepena srčane insuficijencije (NYHA) sa ejectionom frakcijom < 40% i prethodno lečenom ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, postoji rizik za pojavu potencijalno letalne hiperkalemije, posebno u slučaju ako se pacijent ne prati kao što je navedeno u uputstvu za primenu ove kombinacije.

Pre uvođenja kombinacije proveriti odsustvo hiperkalemije i oštećenja funkcije bubrega.

Praćenje kalemije i kreatinemije je preporučeno tokom prvog meseca terapije jednom nedeljno, a posle toga mesečno.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) uključujući i aspirin ≥ 3 g na dan

Kada se ACE inhibitori primenjuju istovremeno sa nesteroidnim antiinflamatornim lekom (npr. acetilsalicilna kiselina u dozama sa antiinflamatornim dejstvom, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL), može doći do slabljenja antihipertenzivnog dejstva. Kada se ACE inhibitori primenjuju istovremeno sa NSAIL, može doći do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega, uključujući i moguću akutnu insuficijenciju bubrega i od povećanja koncentracije kalijuma u serumu, naročito kod pacijenata sa već postojećom oslabljenom 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.

Induktori CYP3A4

Nema raspoloživih podataka o dejstvu induktora CYP3A4 na amlodipin. Istovremena primena induktora CYP3A4 (npr. rifampicin, kantarion (*Hypericum perforatum*)) može dovesti do smanjenja koncentracije amlodipina u plazmi. Neophodan je oprez pri primeni leka Viacoram sa induktorima CYP3A4.

Inhibitori CYP3A4

Istovremena primena sa jakim ili umerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azoli antifungici, makrolidni antibiotici kao što su eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može dovesti do

povećane izloženosti amlodipinu. Klinički značaj ovakvih farmakokinetičkih varijacija može biti izraženiji kod starijih pacijenata. Zato može biti neophodno kliničko praćenje i prilagođavanje doze leka Viacoram.

Istovremena primena koju treba razmotriti

Antihipertenzivi (kao što su beta-blokatori) i vazodilatatori

Istovremena primena ovih lekova može povećati hipotenzivno dejstvo leka Viacoram. Istovremena primena sa nitroglicerinom i drugim nitratima ili drugim vazodilatatorima može dovesti do daljeg pada krvnog pritiska, pa je zato treba razmotriti sa oprezom.

Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin)

Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju ACE inhibitor, povišen je rizik od pojave angioedema zbog smanjene aktivnosti dipeptidil-peptidaze IV (DPP-IV) uzrokovane gliptinom.

Triciklični antidepresivi / antipsihotici / anestetici

Može doći do dodatnog smanjenja krvnog pritiska pri istovremenoj primeni određenih anestetika, tricikličnih antidepresiva i antipsihotika sa lekom Viacoram.

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu umanjiti antihipertenzivno dejstvo leka Viacoram.

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.

Zlato

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

Grejpfрут

Ne preporučuje se uzimanje grejpfruta ili soka od grejpfruta tokom terapije lekom Viacoram, s obzirom na to da kod nekih pacijenata može doći do povećanja biološke raspoloživosti amlodipina što rezultuje izraženijim sniženjem krvnog pritiska.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Na osnovu podataka o trudnoći i dojenju pojedinačnih aktivnih supstanci koje čine ovu fiksnu kombinaciju:

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

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

Trudnoća

Povezano sa perindoprilom

Ne preporučuje se primena ACE inhibitora u toku prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Upotreba leka Viacoram je kontraindikovana u toku drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti 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 (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Povezano sa amlodipinom

Bezbednost primene amlodipina kod trudnica nije utvrđena.

U studijama na životinjama, reproduktivna toksičnost je zabeležena sa visokim dozama (videti odeljak 5.3). Upotreba u trudnoći se jedino preporučuje kada ne postoji bezbednija alternativa i kada sama bolest predstavlja veći rizik po majku i fetus.

Dojenje

Povezano sa perindoprilom

S obzirom na to 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 tokom dojenja novorođenčeta ili preveremeno rođenih beba.

Povezano sa amlodipinom

Nije poznato da li se amlodipin izlučuje u mleko majke. Odluka o tome da li će se nastaviti sa dojenjem i/ili sa terapijom amlodipinom treba da bude zasnovana na koristi za bebu od dojenja i koristi za majku od terapije amlodipinom.

Fertilitet

Povezano sa perindoprilom

Nije bilo uticaja na reproduktivnu sposobnost, ni na fertilitet.

Povezano sa amlodipinom

Kod nekih pacijenata koji su koristili blokatore kalcijumskih kanala, zabeležene su reverzibilne biohemijske promene na nivou glave spermatozoida koje mogu umanjiti mogućnost oplodjenja. Ne postoji dovoljno kliničkih podataka o potencijalnom dejstvu amlodipina na fertilitet. U jednoj studiji na pacovima zabeležena su neželjena dejstva na fertilitet kod mužjaka (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu vršena ispitivanja dejstva leka Viacoram na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

Perindopril i amlodipin mogu imati mali ili umeren uticaj na sposobnosti prilikom upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama. Ako se kod pacijenta javlja vrtoglavica, glavobolja, zamor, iznurenost ili mučnina, sposobnost za adekvatno reagovanje može biti umanjena.

Preporučuje se pažnja pri upotrebi leka Viacoram, posebno na početku terapije.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil leka Viacoram je bio procenjen u šestomesečnoj kontrolisanoj studiji koja je uključivala 1771 pacijenta, od kojih je 887 uzimalo lek Viacoram, u kontrolisanoj studiji koja je uključivala 837 pacijenata i trajala 6 nedelja, od kojih je 279 uzimalo lek Viacoram i u placebo-kontrolisanoj studiji koja je uključivala 1581 pacijenta i trajala 8 nedelja, od kojih je 249 uzimalo lek Viacoram.

U ovim kliničkim studijama, nisu zabeležene nove značajne neželjene reakcije sa ovom fiksnom kombinacijom u poređenju sa poznatim dejstvima pojedinačnih komponenti.

Sledeće neželjene reakcije su najčešće prijavljivane tokom kliničkih ispitivanja: vrtoglavica, kašalj i edem.

Neželjene reakcije ranije prijavljene tokom kliničkih ispitivanja i/ili postmarketinškog praćenja individualnih komponenti leka Viacoram (perindopila i amlodipina) navedene su u sledećoj tabeli pa se one mogu javiti i prilikom primene fiksne kombinacije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija:

U toku terapije lekom Viacoram, ili perindoprilom ili amlodipinom koji su primenjivani odvojeno zabeležena 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		
		Viacoram (perindopril / amlodipin)	Amlodipin	Perindopril
Infekcije i infestacije	Rinitis	-	Povremena	Veoma retka
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	Eozinofilija	-	-	Povremena*
	Leukopenija/neutropenija (videti odeljak 4.4)	-	Veoma retka	Veoma retka

	Agranulocitoza ili pancitopenija (videti odeljak 4.4)	-	-	Veoma retka
	Trombocitopenija (videti odeljak 4.4)	-	Veoma retka	Veoma retka
	Hemolitička anemija kod pacijenata sa urođenim deficitom G-6PDH (videti odeljak 4.4)	-	-	Veoma retka
Imunološki poremećaji	Preosetljivost	-	Veoma retka	Povremena
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hiperkalemija (videti odeljak 4.4)	Povremena	-	Povremena*
	Hiperglikemija	Povremena	Veoma retka	-
	Hiponatremija	-	-	Povremena*
	Hipoglikemija (videti odeljke 4.4 i 4.5)	-	-	Povremena*
Psihijatrijski poremećaji	Promene raspoloženja (uključujući anksioznost)	-	Povremena	Povremena
	Nesanica	-	Povremena	-
	Depresija	-	Povremena	-
	Poremećaj sna	-	-	Povremena
	Konfuzija	-	Retka	Veoma retka
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica (naročito na početku terapije)	Česta	Česta	Česta
	Glavobolja (naročito na početku terapije)	-	Česta	Česta
	Pospanost (naročito na početku terapije)	-	Česta	Povremena*
	Disgeuzija	-	Povremena	Česta
	Parestezija	-	Povremena	Česta
	Sinkopa	-	Povremena	Povremena*
	Hipoesteziya	-	Povremena	-
	Tremor	-	Povremena	-
	Hipertonija	-	Veoma retka	-
	Periferna neuropatija	-	Veoma retka	-
	Cerebrovaskularni događaji, moguće kao posledica značajne hipotenzije kod pacijenata sa povećanim rizikom (videti odeljak 4.4)	-	-	Veoma retka
	Ekstrapiramidalni poremećaj (ekstrapiramidalni sindrom)	-	Nepoznata	-
	Poremećaji na nivou oka	Poremećaj vida (uključujući diplopiju)	-	Povremena
Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu	Tinitus	-	Povremena	Česta
	Vertigo	-	-	Česta

Kardiološki poremećaji	Palpitacije	-	Česta	Povremena*
	Tahikardija	-	-	Povremena*
	Angina pectoris	-	-	Veoma retka
	Infarkt miokarda, moguće kao posledica značajne hipotenzije kod pacijenata sa visokim rizikom (videti odeljak 4.4)	-	Veoma retka	Veoma retka
	Aritmija (uključujući i bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijalnu fibrilaciju)	-	Veoma retka	Veoma retka
Vaskularni poremećaji	Crvenilo	-	Česta	-
	Hipotenzija (i reakcije u vezi sa hipotenzijom)	-	Povremena	Česta
	Vaskulitis	-	Veoma retka	Povremena*
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj	Česta	Veoma retka	Česta
	Dispneja	-	Česta	Česta
	Bronhospazam	-	-	Povremena
	Eozinofilna pneumonija	-	-	Veoma retka
Gastrointestinalni poremećaji	Bol u abdomenu	-	Česta	Česta
	Mučnina	-	Česta	Česta
	Povraćanje	-	Povremena	Česta
	Dispepsija	-	Povremena	Česta
	Dijareja	-	Povremena	Česta
	Konstipacija	-	Povremena	Česta
	Promene u ritmu pražnjenja creva	-	Povremena	-
	Suva usta	-	Povremena	Povremena
	Hiperplazija gingive	-	Veoma retka	-
	Pankreatitis	-	Veoma retka	Veoma retka
	Gastritis	-	Veoma retka	-
Hepatobilijarni poremećaji	Hepatitis, žutica	-	Veoma retka	-
	Hepatitis bilo citolitički ili holestatski (videti odeljak 4.4)	-	-	Veoma retka
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	Osip, egzantem	-	Povremena	Česta
	Pruritus	-	Povremena	Česta
	Hiperhidroza	-	Povremena	Povremena
	Alopecija	-	Povremena	-
	Purpura	-	Povremena	-
	Diskoloracija kože	-	Povremena	-
	Pemfigoid	-	-	Povremena*
	Angioedem lica, ekstremiteta, usana, mukoznih membrana, jezika, glotisa i/ili larinksa (videti odeljak 4.4)	-	Veoma retka	Povremena
	Urtikarija	-	Veoma retka	Povremena

	Reakcije fotosenzitivnosti	-	Veoma retka	Povremena*
	<i>Erythema multiforme</i>	Povremena	Veoma retka	Veoma retka
	<i>Quincke-ov edem</i>	-	Veoma retka	-
	<i>Stevens-Johnson</i> sindrom	-	Veoma retka	-
	Eksfolijativni dermatitis	-	Veoma retka	-
Poremećaji mišićno-skeletnog, koštanog i vezivnog tkiva	Bol u leđima	-	Povremena	-
	Otok zglobova	-	Česta	-
	Grčevi u mišićima	-	Povremena	Česta
	Artralgija, mijalgija	-	Povremena	Povremena*
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema	Poremećaj mikturicije, nokturija, polakiurija	-	Povremena	-
	Oštećenje funkcije bubrega	-	-	Povremena
	Akutna insuficijencija bubrega	-	-	Veoma retka
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki	Eretilna disfunkcija	-	Povremena	Povremena
	Ginekomastija	-	Povremena	-
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Edem	Česta	Česta	Povremena*
	Umor	Povremena	Česta	-
	Astenija	-	Povremena	Česta
	Bol u grudima	-	Povremena	Povremena*
	Malaksalost	-	Povremena	Povremena*
	Bol	-	Povremena	-
Laboratorijska ispitivanja	Povećanje telesne mase, smanjenje telesne mase	-	Povremena	-
	Povećanje vrednosti ureje u krvi	-	-	Povremena*
	Povećanje vrednosti bilirubina u krvi	-	-	Retka
	Povećanje vrednosti kreatinina u krvi	-	-	Povremena*
	Povećanje vrednosti enzima jetre	-	Veoma retka	Retka
	Smanjena vrednost hemoglobina i smanjen hematokrit	-	-	Veoma retka
Povrede i trovanja	Padovi	-	-	Povremena*

*Učestalost je izračunata iz kliničkih sudija za neželjene događaje zabeležene spontanom prijavljivanjem.

Dodatne informacije o fiksnoj kombinaciji perindopril/amlodipin

Randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija koja je trajala 8 nedelja pokazala je da je periferni edem, poznato neželjeno dejstvo amlodipina, bio zastupljen pri nižoj incidenci kod pacijenata koji su uzimali fiksnu kombinaciju perindopril 3,5 mg/amlodipin 2,5 mg, nego kod pacijenata koji su primali samo amlodipin 5 mg (1,6% u odnosu na 4,9%).

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 Viacorom.

Podaci o namernom predoziranju amlodipinom kod ljudi su ograničeni.

Simptomi: dostupni podaci ukazuju da predoziranje može rezultovati prekomernom perifernom vazodilatacijom i mogućom refleksnom tahikardijom. Značajna i verovatno produžena sistemska hipotenzija može dovesti do šoka sa smrtnim ishodom.

Terapija: klinički značajna hipotenzija zbog predoziranja amlodipinom zahteva kardiovaskularnu potporu uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta i praćenje cirkulatornog volumena i diureze.

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

U nekim slučajevima može biti od koristi gastrična lavaža. Kod zdravih dobrovoljaca upotreba aktivnog uglja do 2 sata nakon primene amlodipina od 10 mg smanjuje resorpciju amlodipina.

Pošto se amlodipin vezuje za proteine plazme, dijaliza se nije pokazala korisnom.

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 normalnog 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 otporne na terapiju. Treba kontinuirano pratiti vitalne znake, elektrolite u serumu i koncentracije kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: ACE inhibitori i blokatori kalcijumskih kanala

ATC šifra: C09BB04

Mehanizam dejstva:

Viacoram sadrži dve aktivne supstance sa antihipertenzivnim dejstvom i komplementarnim mehanizmima kontrole krvnog pritiska kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom: amlodipin pripada grupi antagonista kalcijumskih kanala, a perindopril inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima.

Kombinacija ove dve aktivne supstance ima aditivno antihipertenzivno dejstvo.

Farmakodinamsko dejstvo:

Perindopril:

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 (inhibicijom 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 i delom je odgovoran za neka njihova neželjena dejstva (npr. kašalj).

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

Amlodipin:

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 glatki vaskularni 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 na osnovu sledeća dva dejstva:

- Amlodipin dilatira periferne arteriole i na taj način smanjuje ukupni periferni otpor (*afterload*) nasuprot koga srce radi. Pošto srčana frekvencija ostaje stabilna, ovim rasterećenjem srca smanjuje se potrošnja energije miokarda i njegove potrebe 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 miokardalna isporuka kiseonika kod pacijenata sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijabilna angina).

Klinička efikasnost i bezbednost:

Perindopril / amlodipin

U multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj faktorijalnoj studiji paralelnih grupa koja je trajala 8 nedelja, kod 1581 pacijenta sa blagom do umerenom hipertenzijom fiksna kombinacija perindopril/amlodipin u dozi od 3,5 mg/2,5 mg dovela je do statistički i klinički značajnije redukcije sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska (22,0/13,6 mmHg) nego placebo (14,2/9,3 mmHg) i monoterapija pojedinačnim komponentama perindopril 3,5 mg (16,3/9,7 mmHg) i amlodipin 2,5 mg (16,0/10,3 mmHg) ($p < 0,001$ za sva poređenja).

U šestomesečnoj multicentričnoj, randomizovanoj, dvostuko slepoj, aktivno kontrolisanoj studiji, 1774 pacijenta sa blagom do umerenom hipertenzijom su dobijala ili perindopril/amlodipin 3,5 mg/2,5 mg, povećavajući dozu na 7 mg/5 mg, zatim na 14 mg/10 mg, kombinovano sa indapamidom od 1,5 mg, ili valsartan/amlodipin kombinaciju (valsartan 80 mg, povećavajući do 160 mg, zatim valsartan/amlodipin 160 mg/5 mg i 160 mg/10 mg).

Posle tri meseca terapije, srednje smanjenje sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska bilo je klinički i statistički značajnije u Viacoram grupi (25,9/16,9 mmHg) nego u valsartan/amlodipin grupi (23,6/15,5 mmHg) ($p < 0,001$ za sva poređenja).

Udeo pacijenata sa kontrolisanim krvnim pritiskom bio je 56,4% u perindopril/amlodipin grupi naspram 49,0% u valsartan/amlodipin grupi ($p = 0,002$) i stopa odgovora pacijenata bila je 87,4% nasuprot 81,6% ($p < 0,001$).

Superiornost leka Viacoram u odnosu na kombinaciju valsartan/amlodipin u smanjenju krvnog pritiska i stopama odgovora bila je zabeležena od prvog meseca i održavana sa svakom kontrolom tokom 6 meseci. Ovi rezultati su potvrđeni 24-časovnim, automatskim praćenjem krvnog pritiska (ABPM) sprovedenom u podgrupi od 1029 pacijenata. Posle 3, odnosno 6 meseci, smanjenje srednjeg sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska tokom 24 sata bilo je veće sa perindopril/amlodipin fiksnom kombinacijom (15,5/9,4 mmHg i 17/10,4 mmHg) nego sa valsartan/amlodipin kombinacijom (12,7/8,0 mmHg i 14,7/9,2 mmHg) ($p \leq 0,001$).

U osmomesečnom, otvorenom praćenju nakon završetka studije, u koje je uključeno 1554 pacijenta, bezbednosni profil leka Viacoram bio je u skladu sa bezbednosnim profilom perindoprila i amlodipina.

U devetomesečnoj multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, aktivno kontrolisanoj studiji, 3270 pacijenata sa blagom do umerenom hipertenzijom primali su ili perindopril/amlodipin 3,5 mg/2,5 mg, sa povećanjem doze na 7 mg/5 mg, zatim na 14 mg/5 mg i 14 mg/10 mg ili kombinaciju irbesartan, hidrohloriazid (irbesartan 150 mg, zatim irbesartan/hidrohloriazid 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg i 300 mg/25 mg).

Udeo pacijenata sa kontrolisanim krvnim pritiskom se statistički značajno povećao sa svakom terapijom fiksnom kombinacijom perindopril/amlodipin prilikom svake kontrole, tokom 6 meseci ($p < 0,001$ tokom 3 meseca i $p \leq 0,003$ za poslednji period do 6 meseci).

Posle 6 meseci terapije, srednje smanjenje krvnog pritiska bilo je slično u perindopril/amlodipin grupi i irbesartan/hidrohloriazid grupi i za sistolni ($p = 0,116$) i za dijastolni ($p = 0,050$) pritisak (22,0/10,1 mmHg sa kombinacijom perindopril/amlodipin i 22,5/9,6 mmHg sa kombinacijom irbesartan/hidrohloriazid).

Najčešća neželjena dejstva u kliničkim studijama su bila vrtoglavica, kašalj i edem (videti odeljak 4.8).

Neželjena dejstva prijavljena u kliničkim studijama su bila u skladu sa onim predviđenim na osnovu bezbednosnih profila perindoprila i amlodipina.

Dvostruka blokada 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 ciljnih 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 zabeleženi 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 brožčano 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.

5.2. Farmakokinetički podaci

Brzina i obim resorpcije perindoprila i amlodipina iz leka Viacoram ne razlikuju se znatno od brzine i obima resorpcije perindoprila i amlodipina iz tableta sa jednom aktivnom supstancom.

Perindopril

Resorpcija

Resorpcija perindoprila nakon oralne primene je brza, a maksimalna koncentracija se postiže u roku od 1 sata. Poluvreme eliminacije perindoprila iz plazme je 1 sat.

Perindopril je prolek. 27% primenjene doze perindoprila ulazi u krvotok kao aktivni metabolit perindoprilat. Perindopril, pored aktivnog perindoprilata, stvara 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, a time i bioraspoloživost, perindopril-arginin treba primenjivati oralno u obliku jedne dnevne doze, ujutru pre jela.

Utvrđen je linearan odnos između doze perindoprila i njegove koncentracije u plazmi.

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 zavisi od koncentracije.

Eliminacija

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

Amlodipin

Resorpcija, distribucija, vezivanje za proteine plazme

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

Hrana ne utiče na bioraspoloživost.

Biotransformacija, eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije iz plazme iznosi oko 35-50 sati i u skladu je sa doziranjem jednom dnevno. Amlodipin se u velikoj meri metaboliše u jetri u neaktivne metabolite. Oko 60% primenjene doze se izlučuje urinom u obliku metabolita, a 10% u neizmenjenom obliku.

Specijalne populacije pacijenata

Pedijatrijska populacija (uzrast ispod 18 godina)

Nema raspoloživih farmakokinetičkih podataka o primeni leka kod pedijatrijske populacije.

Stariji pacijenti

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 vrednosti PIK i poluvremena eliminacije.

Eliminacija perindoprilata je smanjena kod starijih pacijenata. Pre povećanja doze, treba proveriti renalnu funkciju. Dakle, uobičajeno medicinsko praćenje treba da obuhvata kontrolu vrednosti kreatinina i kalijuma (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina između 30 mL/min i 60 mL/min) početna preporučena doza leka Viacoram je 3,5 mg/2,5 mg svaki drugi dan (videti odeljak 4.2). Oštećenje funkcije bubrega ne utiče značajno na farmakokinetiku amlodipina. Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom.

Eliminacija perindopрила je smanjena kod pacijenata sa insuficijencijom srca ili bubrega.

Dakle, uobičajeno medicinsko praćenje treba da obuhvata kontrolu vrednosti kreatinina i kalijuma (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Neophodan je oprez kod pacijenata sa oboljenjima jetre (videti odeljak 4.2 i 4.4).

Veoma malo podataka je dostupno u pogledu primene amlodipina kod pacijenata sa oštećenjem jetre. Pacijenti sa insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina što rezultuje dužim poluvremenom eliminacije i porastom vrednosti PIK približno 40-60%.

Klirens perindoprilata putem dijalize iznosi 70 mL/min. Kinetika perindopрила je izmenjena kod pacijenata sa cirozom: klirens neizmenjenog leka preko jetre smanjen je za pola. Međutim, nije smanjena količina perindoprilata koji se stvara, pa zato nije potrebna korekcija doze (videti odeljke 4.2 i 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Perindopril / amlodipin

Pretklinička studija o bezbednosti leka na pacovima pokazala je da se fiksna kombinacija perindopрила i amlodipina dobro podnosi. Zaključci toksikološke studije kod pacova koja je trajala 13 nedelja bili su u skladu sa podacima za perindopril i amlodipin kada se obe supstance primenjuju pojedinačno. Nije došlo do pojave toksičnosti ili porasta toksičnosti povezanih sa pojedinačnim aktivnim supstancama leka.

Perindopril

Ispitivanja hronične toksičnosti pri peroralnoj primeni (na pacovima i majmunima) pokazala su da je ciljani organ bubreg, a da je njegovo oštećenje reverzibilno.

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

Studije reproduktivne toksičnosti (pacovi, miševi, kunići i majmuni) nisu pokazale znake embriotoksičnosti ili teratogenosti. Međutim, pokazalo se 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 kunića: uočene su renalne lezije i povećana perinatalna i postnatalna smrtnost.

U dugoročnim studijama na pacovima i miševima nije uočena karcinogenost. Fertilitet nije oštećen ni kod mužjaka ni kod ženki pacova.

Amlodipin

Reproduktivna toksičnost

U studijama reproduktivne toksičnosti kod pacova i miševa zabeleženo je odloženo rađanje mladunaca, produžen porođaj i smanjeno preživljavanje mladunaca pri dozama približno 50 puta većim od maksimalnih preporučenih doza za ljude izraženih u mg/kg.

Uticao na fertilitet

Nije zabeležen uticaj na fertilitet kod pacova tretiranih amlodipinom (mužjaci 64 dana, ženke 14 dana pre parenja) u dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta* maksimalna preporučena doza za ljude od 10 mg na mg/m²). U drugoj studiji na pacovima u kojoj su mužjaci tretirani amlodipin-besilatom 30 dana u dozi uporedivoj sa humanim dozama u mg/kg, došlo je do smanjenja folikulostimulirajućeg hormona u plazmi i testosterona, kao i smanjenje gustine sperme i broja zrelih spermatida i Sertolijevih ćelija.

Karcinogeneza i mutogeneza

Pacovi i miševi kojima je amlodipin davan u ishrani tokom dve godine, u koncentracijama preračunatim da postigne dnevni dozni nivo od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu pokazale karcinogenost. Najveća doza (za miševe jednaka, a za pacove dva puta veća od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg na mg/m²) bila je blizu maksimalne tolerisane doze za miševe ali ne i za pacove.

Ispitivanja mutagenosti nisu pokazala dejstvo leka na nivou gena ili hromozoma.

*Bazirano na telesnoj masi 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

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: 3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: 30 dana, na temperaturi do 30°C.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Uslovi čuvanja pre prvog otvaranja: Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Uslovi čuvanja nakon prvog otvaranja: Lek čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je polipropilenski kontejner za tablete sa regulatorom protoka od polietilena niske gustine (koji ima ulogu da ograniči broj tableta prilikom uzimanja leka) i zatvaračem od polietilena niske gustine koji sadrži desikant (silikagel). Polipropilenski kontejner za tablete sadrži 30 tableta.

Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija koja sadrži jedan kontejner za tablete i Uputstvo za lek.

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

Viacoram, 3,5 mg/2,5 mg: 515-01-00255-14-001

Viacoram, 7 mg/5 mg: 515-01-00254-14-001

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

Viacoram, 3,5 mg/2,5 mg: 24.12.2015.

Viacoram, 7 mg/5 mg: 24.12.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust 2019.