

## Sažetak opisa svojstva lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Almirincomb 4 mg/5 mg tablete  
Almirincomb 4 mg/10 mg tablete  
Almirincomb 8 mg/5 mg tablete  
Almirincomb 8 mg/10 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Almirincomb 4 mg/5 mg tablete  
Jedna tableta sadrži 4 mg perindopril-tert-butilamina što odgovara 3,34 mg perindoprila i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Almirincomb 4 mg/10 mg tablete  
Jedna tableta sadrži 4 mg perindopril-tert-butilamina što odgovara 3,34 mg perindoprila i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Almirincomb 8 mg/5 mg tablete  
Jedna tableta sadrži 8 mg perindopril-tert-butilamina što odgovara 6,68 mg perindoprila i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Almirincomb 8 mg /10 mg tablete  
Jedna tableta sadrži 8 mg perindopril-tert-butilamina što odgovara 6,68 mg perindoprila i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Almirincomb 4 mg/5 mg tablete: bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete promjera 7 mm.

Almirincomb 4 mg/10 mg tablete: bijele do gotovo bijele, okrugle, plosnate tablete s otisnutim „15“ na jednoj strani, promjera 9 mm.

Almirincomb 8 mg/5 mg tablete: bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete s otisnutim „100“ s jedne te „5“ s druge strane, promjera 9 mm.

Almirincomb 8 mg/10 mg tablete: bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete s otisnutim „5“ s jedne strane, promjera 9,5 mm.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Almirincomb je indiciran kao supstitucijska terapija za liječenje hipertenzije i/ili stabilne koronarne arterijske bolesti u bolesnika u kojih je već postignuta kontrola bolesti istodobnom primjenom perindoprila i amlodipina u odgovarajućim dozama.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

##### *Odrasli*

Primjenjuje se jedna tableta dnevno, preporučljivo ujutro prije obroka.

Fiksna kombinacija doza nije namijenjena za inicijalnu terapiju.

Ako je potrebna promjena doze, odgovarajuću dozu potrebno je titrirati jednokomponentnim lijekovima s perindoprilom i amlodipinom, a zatim ponovno uvesti kombinaciju odgovarajućih jačina.

*Bolesnici s poremećajem funkcije bubrega i starije osobe (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)*

U starijih osoba i bolesnika sa zatajenjem bubrega smanjeno je izlučivanje perindoprilata. Stoga je potrebno uključiti učestalo mjerenje kreatinina i kalija u uobičajeno praćenje bolesnika.

Primjena Almirincoma u bolesnika s klirensom kreatinina <60 ml/min nije prikladna.

Promjene koncentracije amlodipina u plazmi ne koreliraju sa stupnjem zatajenja bubrega. Amlodipin se u osoba s oštećenom funkcijom bubrega može primijeniti u normalnim dozama.

*Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)*

Nije utvrđen način doziranja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, stoga Almirincomb treba primjenjivati s oprezom.

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost odvojene i kombinirane primjene perindoprila i amlodipina u pedijatrijskoj populaciji do 18 godina nisu utvrđene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1. i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju te se primjena lijeka u ovoj populaciji ne preporučuje.

#### Način primjene

Lijek se uzima peroralno.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Sve navedene kontraindikacije vezane uz pojedine djelatne tvari lijeka odnose se i na fiksnu kombinaciju sadržanu u Almirincombu.

#### *Vežano za perindopril*

- Preosjetljivost na perindopril ili bilo koji drugi ACE inhibitor.
- Pojava angioedema povezanog s prethodnom terapijom ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.4).
- Nasljedni ili idiopatski angioedem.

- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže aliskiren u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 ml/min) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
- Izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5).
- Značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jedinom funkcionalnom bubregu (vidjeti dio 4.4).

#### *Vežano za amlodipin*

- Teška hipotenzija.
- Preosjetljivost na amlodipin ili bilo koji drugi dihidropiridin.
- Šok, uključujući kardiogeni šok.
- Opstrukcija izlaznog trakta lijeve klijetke (npr. visoki stupanj stenozе aortalnog zaliska).
- Hemodinamski nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Sva navedena upozorenja i mjere opreza vezana uz pojedine djelatne tvari lijeka odnose se i na fiksnu kombinaciju sadržanu u Almirincombu.

#### Vežano za perindopril

##### ***Posebna upozorenja***

##### *Preosjetljivost/angioedem*

Angioedem lica, udova, usana, sluznica, jezika, glotisa i/ili grkljana rijetko je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući perindopril (vidjeti dio 4.8). Može se pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja. U takvim slučajevima potrebno je terapiju Almirincombom odmah prekinuti te uvesti i provoditi odgovarajuće praćenje bolesnika sve do potpunog povlačenja simptoma. U slučajevima kada je edem ograničen na lice i usne, stanje se uglavnom popravlja bez liječenja, iako su se antihistaminici pokazali korisnima u ublažavanju simptoma.

Angioedem grkljana može imati smrtni ishod. U slučaju da su zahvaćeni jezik, glotis ili grkljan, što može dovesti do opstrukcije dišnih putova, potrebno je odmah pružiti hitnu medicinsku pomoć. Ona može uključivati primjenu adrenalina i/ili održavanje prohodnosti dišnih putova. Bolesnik treba biti pod strogim medicinskim nadzorom sve do potpunog i trajnog prestanka simptoma.

Bolesnici s osobnom anamnezom angioedema nevezanog uz terapiju ACE inhibitorima mogu imati povećan rizik za pojavu angioedema uz terapiju ACE inhibitorom (vidjeti dio 4.3).

Rijetke su prijave intestinalnog angioedema u bolesnika liječenih ACE inhibitorima. U ovih bolesnika javljala se bol u abdomenu (s mučninom i povraćanjem ili bez njih); u nekim slučajevima bez prethodne pojave angioedema lica i s normalnim vrijednostima C-1 esterase. Intestinalni angioedem je dijagnostificiran pretragama među kojima su CT abdomena te ultrazvuk, ili tijekom kirurške operacije, a simptomi su se povukli nakon prekida terapije ACE inhibitorom. Intestinalni angioedem potrebno je uključiti u diferencijalnu dijagnozu bolesnika koji uzimaju ACE-inhibitore, a žale se na bolove u abdomenu (vidjeti dio 4.8).

*Istodobna primjena inhibitora mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)*

Bolesnici koji istodobno uzimaju terapiju inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mogu biti pod povećanim rizikom od angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, s oštećenjem ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (vidjeti dio 4.5).

#### *Istodobna primjena s vildagliptinom*

Istodobna primjena ACE inhibitora s vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez kod uvođenja vildagliptina u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

#### *Istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom*

Istodobna primjena lijeka sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika nastanka angioedema (vidjeti dio 4.3). Primjena sakubitrila/valsartana se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindoprila. Ako se liječenje sakubitrilom/valsartanom prekida, liječenje perindoprilom može započeti tek 36 sati nakon posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dio 4.5). Istodobna primjena drugih NEP inhibitora (npr. racekadotriila) i ACE inhibitora može također povećati rizik nastanka angioedema (vidjeti dio 4.5). Shodno tome, potrebno je procijeniti omjer koristi i rizika prije uvođenja NEP inhibitora (npr. racekadotriila) u bolesnika koji uzimaju perindopril.

#### *Anafilaktoidne reakcije tijekom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL)*

U bolesnika koji su primali ACE inhibitore rijetko su zabilježeni slučajevi životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije tijekom afereze lipoproteina niske gustoće dekstran sulfatom. Ove reakcije mogu se izbjeći privremenom obustavom liječenja ACE inhibitorima prije svake afereze.

#### *Anafilaktoidne reakcije tijekom desenzibilizacije*

Zabilježeni su slučajevi anafilaktoidnih reakcija tijekom postupka desenzibilizacije (npr. otrovom opnokrilaca, poput pčela i osa) u bolesnika koji su primali ACE inhibitore. U tih bolesnika ove su reakcije bile izbjegnute ukoliko je terapija ACE inhibitorima bila privremeno obustavljena, ali su se ponovo javile nakon nenamjernog ponovnog kontakta s alergenom.

#### *Neutropenija / agranulocitoza / trombocitopenija / anemija*

Neutropenija, agranulocitoza, trombocitopenija i anemija prijavljivane su u bolesnika koji su primali ACE inhibitore. U bolesnika s urednom funkcijom bubrega i bez drugih komplicirajućih faktora, neutropenija se rijetko javlja. Perindopril je potrebno primjenjivati krajnje oprezno u bolesnika s kolagenskom vaskularnom bolesti, bolesnika koji primaju immunosupresivno liječenje te onih koji uzimaju alopurinol ili prokainamid, kao i u bolesnika s kombinacijom tih komplicirajućih čimbenika, posebno ako je u anamnezi prisutno oštećenje funkcije bubrega. U nekih od tih bolesnika javile su se ozbiljne infekcije, koje u malom broju slučajeva nisu reagirale na intenzivno liječenje antibioticima. Ako se takvim bolesnicima daje perindopril, savjetuje se periodična provjera broja bijelih krvnih stanica, a bolesnike treba uputiti da liječnika obavijeste o pojavi bilo kojeg znaka infekcije (npr. grlobolja, vrućica).

#### *Renovaskularna hipertenzija*

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

#### *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

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

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

#### *Primarni aldosteronizam*

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

#### *Trudnoća*

Liječenje ACE-inhibitorima ne smije se uvesti za vrijeme trudnoće. Osim ako se daljnja primjena ACE-inhibitora ne smatra neophodnom, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju ovu terapiju zamijeniti nekom drugom antihipertenzivnom terapijom za koju je utvrđen povoljniji sigurnosni profil u trudnoći. U slučaju trudnoće liječenje ACE-inhibitorom potrebno je prekinuti i, ako je prikladno, započeti zamjensku terapiju (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

#### *Mjere opreza*

##### *Hipotenzija*

ACE-inhibitori mogu uzrokovati sniženje krvnog tlaka. Simptomatska hipotenzija rijetko se javlja u bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom, a vjerojatnija je u bolesnika s nedostatnim volumenom, npr. zbog liječenja diureticima, ograničenog unosa soli hranom, dijalize, proljeva ili povraćanja te u bolesnika s teškom hipertenzijom ovisnom o reninu (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). Za vrijeme liječenja Almirincombom, u bolesnika s visokim rizikom od simptomatske hipotenzije, potrebno je pratiti krvni tlak, bubrežnu funkciju i serumske koncentracije kalija.

Slično vrijedi i za bolesnike s ishemijskom bolesti srca ili cerebrovaskularnom bolesti u kojih bi značajniji pad krvnog tlaka mogao dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog događaja.

Nastupi li hipotenzija, bolesnika treba staviti u ležeći položaj i po potrebi dati mu fiziološku otopinu (0,9% otopinu natrijeva klorida) intravenskom infuzijom. Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za uzimanje slijedeće doze, pri čijoj primjeni obično nema poteškoća jednom kada se nakon povećanja intravaskularnog volumena povisi i krvni tlak.

U nekih bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca koji imaju uredan ili niži krvni tlak, tijekom primjene perindopрила sistemski krvni tlak može se dodatno sniziti. Taj je učinak predviđen i obično nije razlog za prekid liječenja. Ako hipotenzija postane simptomatska, može biti potrebno smanjiti dozu ili prekinuti primjenu perindopрила.

##### *Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska / hipertrofična kardiomiopatija:*

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

##### *Oštećena funkcija bubrega*

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <60 ml/min) potrebna je kontrola razine kalija i kreatinina tijekom uobičajenog medicinskog praćenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

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

osobito ako je perindopril primjenjivan istodobno s diureticima. Ta je pojava vjerojatnija u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u anamnezi. Može biti potrebno smanjiti dozu i/ili obustaviti primjenu diuretika i/ili perindoprila.

#### *Zatajenje jetre*

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

#### *Rasa*

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

#### *Kašalj*

Prijavljeni su slučajevi kašlja pri uzimanju ACE-inhibitora. U karakterističnom slučaju, on nije produktivan i nestaje nakon prekida liječenja. Kašalj prouzročen uzimanjem ACE-inhibitora potrebno je uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnostici kašlja.

#### *Kirurški zahvat/anestezija*

U bolesnika koji su podvrgnuti većim kirurškim zahvatima ili tijekom anestezije tvarima (anesteticima) koje uzrokuju hipotenziju, kombinacija perindoprila i amlodipina može blokirati stvaranje angiotenzina II nakon kompenzacijskog oslobađanja renina. Stoga je liječenje potrebno prekinuti dan prije kirurškog zahvata. Javi li se hipotenzija te se ocijeni da je nastupila opisanim mehanizmom, moguće ju je korigirati povećanjem volumena.

#### *Hiperkalijemija*

Porast serumske koncentracije kalija zabilježen je u nekih bolesnika koji su liječeni ACE-inhibitorima, uključujući perindopril. Rizični faktori za razvoj hiperkalijemije uključuju bubrežnu insuficijenciju, pogoršanje funkcije bubrega, dob (>70 godina), šećernu bolest, hipoaldosteronizam, interkurentne događaje, posebno dehidraciju, akutnu dekompenzaciju srca, metaboličku acidozu, istodobno uzimanje diuretika koji štede kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren i amilorid), uzimanje pripravaka kalija ili nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij; rizik postoji i u bolesnika koji uzimaju druge lijekove povezane s porastom razine serumskog kalija (npr. heparin, kotrimoksazol također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol). Primjena pripravaka kalija, diuretika koji štede kalij ili nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može uzrokovati značajan porast serumske koncentracije kalija. Hiperkalijemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad i fatalne aritmije. U slučaju da se istodobna primjena perindoprila s bilo kojim ranije navedenim pripravcima smatra potrebnom, preporučuje se oprez kao i redovito praćenje razine serumskog kalija (vidjeti dio 4.5).

#### *Bolesnici s dijabetesom*

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

#### *Bolesnici s transplantiranim bubregom:*

Nema iskustva s primjenom perindoprila u bolesnika kojima je nedavno presađen bubreg.

#### *Bolesnici na hemodijalizi:*

Anafilaktoidne reakcije zabilježene su u bolesnika na dijalizi uz korištenje visoko protočnih membrana istodobno liječenih ACE-inhibitorom. U tih je bolesnika potrebno razmotriti primjenu neke druge vrste membrane za dijalizu ili neke druge klase antihipertenzivnog lijeka.

*Stabilna bolest koronarnih arterija:*

Ako se tijekom prvog mjeseca liječenja perindoprilom javi epizoda nestabilne angine pektoris (značajnija ili ne), potrebno je pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika prije nastavka liječenja.

Vežano za amlodipin

***Mjere opreza***

Sigurnost i djelotvornost amlodipina nisu utvrđene u hipertenzivnim krizama.

*Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre poluvrijeme eliminacije amlodipina je produljeno, a vrijednosti AUC-a su povišene. Preporuke za doziranje nisu još utvrđene, stoga se amlodipin mora uvesti u najnižoj dozi. Liječenje amlodipinom u ovih se bolesnika mora provoditi uz oprez te pažljivo praćenje kod uvođenja i povećavanja doze.

*Bolesnici sa zatajenjem srca*

Liječenje bolesnika sa zatajenjem srca potrebno je provoditi s oprezom. U dugotrajnom, placebo kontroliranom ispitivanju amlodipina (PRAISE-2) u koje su bili uključeni bolesnici s teškim zatajivanjem srca (NYHA III i IV razreda) neishemijske etiologije, liječenje amlodipinom bilo je povezano s većim brojem prijave pulmonalnog edema unatoč izostanku značajne razlike u incidenciji pogoršanja zatajenja srca u usporedbi s placebo (vidjeti dio 5.1). Blokatore kalcijevih kanala, uključujući i amlodipin, potrebno je primjenjivati s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca jer mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrti.

*Starije osobe*

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

*Oštećenje funkcije bubrega:*

Promjene koncentracije amlodipina u plazmi nisu povezane sa stupnjem oštećenja bubrega. Amlodipin se u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može primijeniti u normalnim dozama. Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom.

*Interakcije*

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

*Pomoćne tvari s poznatim učinkom*

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

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Vežano za perindopril

***Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)***

*Aliskiren*

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

#### *Sakubitril/valsartan*

Istodobna primjena lijeka sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer istodobna inhibicija neprilizina (NEP) i ACE povećava rizik nastanka angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom smije započeti tek 36 sati nakon posljednje doze perindopрила. Primjena perindopрила smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

#### *Izvantjelesno liječenje*

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

#### ***Istodobna primjena koja se ne preporučuje***

##### *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

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

#### *Aliskiren*

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

#### *Istodobna primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora:*

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

#### *Estramustin*

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

#### *Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)*

Bolesnici koji istodobno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) imaju povećani rizik za nastanak hiperkalijemije (vidjeti dio 4.4).

#### *Racekadotril*

Poznato je da ACE inhibitori (npr. perindopril) mogu izazvati angioedem. Ovaj se rizik može povećati uz istodobnu primjenu s racekadotrilom (lijek za liječenje akutnog proljeva).

#### *Inhibitori mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)*

Bolesnici koji istodobno uzimaju terapiju inhibitorima mTOR-a mogu imati povećan rizik za nastanak angioedema (vidjeti dio 4.4)



### *Vildagliptin*

Istodobna primjena ACE inhibitora s vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4)

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

Premda serumski kalij obično ostaje u granicama referentnih vrijednosti, u nekih se bolesnika liječenih perindoprilom može javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren i amilorid), dodaci kalija i nadomjesci soli koji sadržavaju kalij mogu značajno povisiti razinu serumskog kalija. Stoga se kombinacija perindoprila s tim lijekovima ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako je, zbog dokazane hipokalijemije, istodobna primjena ipak indicirana, lijekove treba davati oprezno i uz čestu provjeru razine serumskog kalija.

### *Ciklosporin*

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

### *Heparin*

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

### *Litij*

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

### ***Istodobna primjena koja zahtijeva poseban oprez***

*Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) uključujući aspirin  $\geq 3$  g/dan:*

Istodobna primjena ACE-inhibitora s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. acetilsalicilatnom kiselinom u protuupalnim dozama, COX-2 inhibitorima te neselektivnim nesteroidnim protuupalnim lijekovima) može dovesti do slabljenja njihovih antihipertenzivnih učinaka. Istodobna primjena ACE-inhibitora i nesteroidnih protuupalnih lijekova može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući i moguće akutno zatajenje bubrega te do porasta razine kalija, osobito u bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju potrebno je primjenjivati s oprezom, osobito u starijih bolesnika. Bolesnike treba odgovarajuće hidrirati te je potrebno razmotriti mogućnost praćenja bubrežne funkcije nakon početka istodobne terapije i periodički tijekom liječenja.

### *Antidijabetici (inzulin, hipoglikemijski sulfonamidi):*

Uporaba inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima može povećati hipoglikemijski učinak kod dijabetičara koji primaju inzulinsku terapiju ili terapiju hipoglikemijskim sulfonamidima. Čini se da je ta pojava vjerojatnija u prvim tjednima uzimanja kombinacije tih lijekova i u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

### ***Istodobna primjena koju je potrebno razmotriti***

#### *Diuretici*

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

#### *Simpatomimetici*

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivne učinke ACE-inhibitora.

#### *Soli zlata*

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

#### Vežano za amlodipin

#### ***Istodobna primjena se ne preporučuje***

##### *Dantrolen (infuzija)*

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

#### ***Istodobna primjena koja zahtjeva poseban oprez***

##### *CYP3A4 induktori*

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

##### *CYP3A4 inhibitori*

Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antifungici, makrolidi kao npr. eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može dovesti do povećane izloženosti amlodipinu. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih varijacija može biti više naglašen u starijoj populaciji. Zbog toga može biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze. Klaritromicin je inhibitor CYP3A4. Postoji povećan rizik od hipotenzije u bolesnika koji primaju klaritromicin s amlodipinom. Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika kada se amlodipin primjenjuje istodobno s klaritromicinom.

#### *Istodobna primjena koju je potrebno razmotriti*

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

#### *Ostale kombinacije*

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

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

#### *Simvastatin*

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

#### *Takrolimus*

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

## Povezano s kombinacijom perindopрила i amlodipina

### ***Istodobna primjena koja zahtjeva poseban oprez***

#### *Baklofen*

Jačanje antihipertenzivnog učinka. Potrebna je kontrola krvnog tlaka i bubrežne funkcije te prilagodba doze antihipertenziva po potrebi.

### ***Istodobna primjena koju je potrebno razmotriti***

#### *Antihipertenzivni lijekovi (npr. beta blokatori) i vazodilatatori*

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

#### *Kortikosteroidi, tetrakosaktid*

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

#### *Alfa-blokatori (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, terazosin)*

Pojačan antihipertenzivni učinak i povećan rizik od ortostatske hipotenzije

#### *Amifostin*

Može pojačati antihipertenzivni učinak amlodipina

#### *Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetici*

Pojačan antihipertenzivni učinak i povećan rizik od ortostatske hipotenzije.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Uzimajući u obzir učinak perindopрила i amlodipina na trudnoću i dojenje, ne preporučuje se primjena ovog lijeka tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Primjena ovog lijeka kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće.

Primjena kombinacije perindopрила i amlodipina ne preporučuje se tijekom dojenja. Potrebno je donijeti odluku ili o prekidu dojenja ili o prekidu liječenja kombinacijom perindopрила i amlodipina.

### Trudnoća

*Vežano za perindopril*

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

Epidemiološki podaci vezani uz teratogenost ACE inhibitora u prvom tromjesečju trudnoće nisu jednoznačni, međutim, mali se rizik ne može isključiti. Osim u slučaju da je nastavak liječenja ACE-inhibitorom neophodan, bolesnice koji planiraju trudnoću trebaju ovu terapiju zamijeniti nekim drugim antihipertenzivnim lijekom kojem je sigurnosni profil u trudnoći utvrđen. Ako se utvrdi trudnoća, liječenje ACE-inhibitorima potrebno je odmah obustaviti te, ako je prikladno, prijeći na liječenje drugim lijekom.

Izloženost ACE-inhibitorima tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće dovodi do fetotoksičnosti u ljudi (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporena osifikacija kostiju lubanje) i neonatalnu

toksičnost (neonatalno zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija). U slučaju izloženosti ACE-inhibitorima u razdoblju od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuju se pregledi ultrazvukom radi procjene bubrežne funkcije i stanja lubanje.

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

#### *Vežano za amlodipin*

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

#### Dojenje

##### *Vežano uz perindopril*

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

##### *Vežano uz amlodipin*

Amlodipin se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Procijenjen je udio od primijenjene doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3 – 7%, uz maksimum od 15%. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja amlodipinom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

#### Plodnost

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

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

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

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

##### *Perindopril*

Sigurnosni profil perindoprila u skladu je sa sigurnosnim profilom ACE inhibitora. Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka na tržište su: omaglica, glavobolja, parestezije, vrtoglavica, poremećaji vida, tinitus, hipotenzija, kašalj, dispneja, abdominalna bol, konstipacija, proljev, disgeuzija, dispepsija, mučnina, povraćanje, svrbež, osip, grčevi mišića i astenija.

##### *Amlodipin*

Najčešće nuspojave prijavljene tijekom liječenja su somnolencija, vrtoglavica, glavobolja, palpitacije, navale vrućine, bol u trbuhu, mučnina, oticanje gležnjeva, edem i umor.

#### Tablični prikaz nuspojava

Za vrijeme primjene perindoprila ili amlodipina zabilježene su sljedeće nuspojave koje su dalje u tekstu navedene odvojeno, te klasificirane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (učestalost se ne može utvrditi na temelju dostupnih podataka).

MedDRA Organski Sustav	Nuspojava	Učestalost	
		Amlodipin	Perindopril
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Eozinofilija	-	Manje često*
	Leukopenija/neutropenija (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Agranulocitoza ili pancitopenija (vidjeti dio 4.4)	-	Vrlo rijetko
	Trombocitopenija (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Hemolitička anemija u bolesnika s kongenitalnim deficitom G-6PDH (vidjeti dio 4.4)	-	Vrlo rijetko
	Smanjenje vrijednosti hemoglobina i hematokrita	-	Vrlo rijetko
Endokrini poremećaji	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	-	Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	Alergijske reakcije	Vrlo rijetko	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperglikemija	Vrlo rijetko	-
	Hipoglikemija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	-	Manje često*
	Hiponatrijemija	-	Manje često*
	Hiperkalijemija, koja je reverzibilna nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4)	-	Manje često*
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Manje često	-
	Promjene raspoloženja (uključujući anksioznost)	Manje često	Manje često
	Depresija	Manje često	Manje često
	Poremećaji sna	-	Manje često
	Konfuzija	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji živčanog sustava	Somnolencija (osobito na početku liječenja)	Često	Manje često*
	Omaglica (osobito na početku liječenja)	Često	Često
	Glavobolja (osobito na početku liječenja)	Često	Često
	Disgeuzija	Manje često	Često
	Tremor	Manje često	-
	Hipoestezija	Manje često	-
	Parestezija	Manje često	Često
	Sinkopa	Manje često	Manje često*
	Hipertonija	Vrlo rijetko	-
	Periferna neuropatija	Vrlo rijetko	-
	Ekstrapiramidni poremećaj	Nepoznato	-
	Vrtoglavica	-	Često
Poremećaji oka	Poremećaji vida (uključujući diplopiju)	Manje često	Često
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Manje često	Često
Srčani poremećaji	Palpitacije	Često	Manje često*
	Angina pectoris	-	Vrlo rijetko
	Infarkt miokarda, moguće kao posljedica pretjerane hipotenzije u visoko rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrija)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Tahikardija	-	Manje često
Krvnožilni poremećaji	Navale crvenila	Često	Rijetko
	Hipotenzija (i učinci koji su povezani s hipotenzijom)	Manje često	Često

	Moždani udar, moguće kao posljedica pretjerane hipotenzije u visoko rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)	-	Vrlo rijetko
	Vaskulitis	Vrlo rijetko	Manje često*
	Raynaudov fenomen	-	Nepoznato
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</b>	Dispneja	Manje često	Često
	Rinitis	Manje često	Vrlo rijetko
	Kašalj	Vrlo rijetko	Često
	Bronhospazam	-	Manje često
	Eozinofilna pneumonija	-	Vrlo rijetko
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Hiperplazija gingive	Vrlo rijetko	-
	Bolovi u abdomenu, mučnina	Često	Često
	Povraćanje	Manje često	Često
	Dispepsija	Manje često	Često
	Poremećaji pražnjena crijeva	Manje često	-
	Suha usta	Manje često	Manje često
	Proljevi, konstipacija	Manje često	Često
	Pankreatitis	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Gastritis	Vrlo rijetko	-
	Disgeuzija	-	Često
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	Hepatitis, žutica	Vrlo rijetko	-
	Hepatitis – citolitički ili koestatski (vidjeti dio 4.4)	-	Vrlo rijetko
	Povišene razine enzima jetre (uglavnom povezano s kolestazom)	Vrlo rijetko	-
<b>Poremećaji kože i potkožnog sustava</b>	Quinckeov edem	Vrlo rijetko	-
	Angioedem lica, udova, usana, mukoznih membrana, jezika, glotisa i/ili grkljana (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	Manje često
	Eritem multififormni	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Alopecija	Manje često	-
	Purpura	Manje često	-
	Promjene boje kože	Manje često	-
	Pojačano znojenje	Manje često	Manje često
	Svrbež	Manje često	Često
	Osip, egzantem	Manje često	Često
	Urtikarija	Vrlo rijetko	Manje često
	Steven-Johnsonov sindrom	Vrlo rijetko	-
	Eksfolijativni dermatitis	Vrlo rijetko	-
	Foto-osjetljivost	Vrlo rijetko	Manje često*
	Pogoršanje psorijaze	-	Rijetko
	Pemfigoid	-	Manje često*
	Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznato	-
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	Oticanje gležnjeva	Često	-
	Artalgija, mialgija	Manje često	Manje često*
	Mišićni grčevi	Manje često	Često
	Bolovi u leđima	Manje često	-
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	Poremećaji mokrenja, noćno mokrenje, učestalo mokrenje	Manje često	-
	Oštećenje bubrega	-	Manje često
	Akutno zatajenje bubrega	-	Rijetko
	Anurija/oligurija	-	Rijetko
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	Impotencija	Manje često	Manje često
	Ginekomastija	Manje često	-
	Erektilna disfunkcija	-	Manje često*
<b>Opći poremećaji i</b>	Edem	Često	Manje često*

<b>reakcije na mjestu primjene</b>	Umor	Često	-
	Bolovi u prsištu	Manje često	Manje često*
	Astenija	Manje često	Često
	Bol	Manje često	-
	Malaksalost	Manje često	Manje često*
	Pireksija	-	Manje često*
<b>Pretrage</b>	Porast tjelesne težine, smanjenje tjelesne težine	Manje često	-
	Porast vrijednosti serumskog bilirubina i jetrenih enzima	-	Rijetko
	Porast vrijednosti ureje i kreatinina u serumu (vidjeti dio 4.4)	-	Manje često*
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	Padovi	-	Manje često

\*Učestalost izračunata temeljem podataka iz kliničkih ispitivanja za nuspojave zabilježene spontanim prijavljivanjem

#### *Dodatne informacije vezane uz amlodipin*

Prijavljeni su iznimni slučajevi ekstrapiramidnog sindroma tijekom primjene blokatora kalcijevih kanala.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojave

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

## 4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju kombinacijom perindopрила i amlodipina u ljudi.

Podaci o namjernom predoziranju amlodipinom su ograničeni.

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

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

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

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

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

Podaci o predoziranju perindoprilom u ljudi su ograničeni.

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

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

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamika

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav; ACE-inhibitori i blokatori kalcijevih kanala, ATK oznaka: C09BB04

Perindopril:

#### ***Mehanizam djelovanja***

Perindopril je inhibitor enzima koji pretvara angiotenzin I u angiotenzin II (angiotenzin konvertaze, engl. Angiotensin Converting Enzyme, ACE). Enzim konvertaza, ili kinaza, je egzopeptidaza koja omogućava pretvorbu angiotenzina I u vazokonstriktorski angiotenzin II, kao i pretvorbu vazodilatatora bradikininu u nedjelatni heptapeptid. Inhibicijom ACE smanjuje se razina angiotenzina II u plazmi, zbog čega raste aktivnost renina u plazmi (inhibicijom negativne povratne sprege pri oslobađanju renina), a smanjuje se lučenje aldosterona. Budući da ACE inaktivira bradikinin, inhibicijom ACE povećava se i sistemska i lokalna aktivnost sustava kalikrein-kinin (a time i aktivacija prostaglandinskog sustava). Moguće je da taj mehanizam pridonosi djelovanju inhibitora ACE na snižavanje krvnog tlaka i da je djelomice odgovoran za neke od njihovih nuspojava (npr. kašalj).

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

#### ***Klinička djelotvornost i sigurnost***

##### Hipertenzija

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

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

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

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

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

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

Perindopril smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke.

Potvrđeno je da perindopril u čovjeka djeluje vazodilacijski. Poboljšava elastičnost velikih arterija i



smanjuje omjer media: lumen malih arterija.

### Bolesnici sa stabilnom koronarnom bolesti arterija

Ispitivanje EUROPA bilo je multicentrično, međunarodno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje u trajanju od 4 godine. Dvanaest tisuća dvjesto osamnaest (12 218) bolesnika starijih od 18 godina randomizirano je na dobivanje perindoprila tert-butilamina od 8 mg (što je ekvivalentno 10 mg perindoprilarginina) (n=6110) ili placebo (n=6108). Bolesnici ispitivane populacije imali su dokazanu koronarnu arterijsku bolest bez dokazanih kliničkih znakova zatajivanja srca. Ukupno je 90% bolesnika prije preboljelo srčani infarkt i/ili se podvrglo koronarnoj revaskularizaciji. Većina bolesnika ispitivani lijek dobila je uz uobičajenu terapiju koja je uključivala antitrombocitne lijekove, hipolipemike i beta-blokatore.

Glavni kriterij djelotvornosti obuhvaćao je kardiovaskularni mortalitet, nefatalni srčani infarkt i/ili srčani zastoj poslije kojeg je bolesnik uspješno ožvijen. Liječenje perindopril tert-butilaminom u dozi od 8 mg (što odgovara 10 mg perindopril arginina) jedanput na dan dovelo je do značajnog apsolutnog smanjenja u pogledu primarnog ishoda od 1,9 % (smanjenje relativnog rizika za 20 %, 95 % CI [9,4; 28,6] – p<0,001). U bolesnika sa srčanim infarktom i/ili revaskularizacijom u anamnezi, u pogledu primarnog ishoda zabilježeno je apsolutno smanjenje od 2,2 %, što odgovara smanjenju relativnog rizika od 22,4 % (95 % CI [12,0; 31,6] – p<0,001) u usporedbi s placebo.

Dva velika randomizirana kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE-inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora. ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ova ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a u usporedbi s monoterapijom uočen je povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE-inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

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

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

### Amlodipin

#### **Mehanizam djelovanja**

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

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

- Amlodipin širi periferne arteriole i time smanjuje ukupan periferni otpor (tlačno opterećenje) koji srce

mora svladavati pri radu. Kako srčana frekvencija ostaje stabilna, ovo rasterećenje srca smanjuje potrošnju energije u miokardu i potrebu za kisikom.

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

### **Farmakodinamički učinci**

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

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

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

### **Klinička djelotvornost i sigurnost**

#### **Bolesnici s koronarnom arterijskom bolešću (KAB)**

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

<b>Incidencija značajnih kliničkih ishoda iz ispitivanja CAMELOT</b>					
Broj kardiovaskularnih događaja (%)				Amlodipin vs. placebo	
Ishodi	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Omjer rizika (95% CI)	<i>p</i>
primarni ishod					
Neželjeni kardiovaskularni događaji	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,98)	0,003
pojedinačni ishodi					
Koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizacija zbog angine	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nefatalni IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,72 (0,37-1,46)	0,37
Moždani udar ili TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15

Kardiovaskularna smrt	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizacija zbog CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Reanimacija nakon srčanog zastoja	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NP	0,04
Novonastala periferna vaskularna bolest	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

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

#### Primjena u bolesnika sa zatajenjem srca:

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

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

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

#### Ispitivanje liječenja u prevenciji infarkta miokarda (ALLHAT)

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

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

#### Pedijatrijska populacija (u dobi od 6 godina i više)

U ispitivanju u kojemu je sudjelovalo 268 djece u dobi od 6 do 17 godina s pretežno sekundarnom

hipertenzijom, uspoređivana je doza amlodipina od 2,5 i 5,0 mg s placebom. Pokazalo se da su obje doze snizile sistolički krvni tlak značajnije od placeba. Razlika između dviju doza nije bila statistički značajna.

## 5.2 Farmakokinetika

Brzina i opseg apsorpcije perindoprila i amlodipina iz ovog lijeka ne razlikuju se bitno u odnosu na brzinu i opseg apsorpcije perindoprila i amlodipina iz jedno-komponentnih formulacija tableta.

### Perindopril:

#### *Apsorpcija*

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

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

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

Dokazana je linearna farmakokinetika doze perindoprila i izloženosti u plazmi.

#### *Distribucija*

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

#### *Eliminacija*

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

#### *Posebne skupine bolesnika*

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

Klirens perindoprilata pri dijalizi iznosi 70 ml/min.

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

### Amlodipin

#### *Apsorpcija*

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

#### *Distribucija*

Volumen raspodjele iznosi otprilike 21 l/kg. *In vitro* ispitivanja su pokazala da je oko 97,5% cirkulirajućeg amlodipina vezano uz proteine plazme.

Unos hrane ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

#### *Biotransformacija/eliminacija*

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

### *Posebne populacije bolesnika*

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

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

*Pedijatrijska populacija:* provedeno je populacijsko farmakokinetičko ispitivanje u 74 djece s hipertenzijom u dobi od 1 do 17 godina (34 bolesnika u dobi od 6 do 12 godina i 28 bolesnika u dobi od 13 do 17 godina) koja su dobivala amlodipin u dozama od 1,25 do 20 mg jednom ili dvaput na dan. U djece u dobi od 6 do 12 godina i u adolescenata u dobi od 13 do 17 godina tipični oralni klirens (CL/F) iznosio je 22,5 odnosno 27,4 L/h za dječake te 16,4 odnosno 21,3 L/h za djevojčice. Uočene su značajne varijacije u izloženosti između pojedinih ispitanika. Ograničeni su podaci za djecu mlađu od 6 godina.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

### Perindopril

Ispitivanja kronične toksičnosti pri peroralnoj primjeni (štakori i majmuni) pokazala su da je ciljni organ bubreg, a njegova oštećenja reverzibilna. Ispitivanja reprodukcije u štakora pokazala su odgađanje datuma okota, produljeno trajanje okota i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama znatno višim od najviših preporučenih doza za ljude. Nije zamijećen učinak oralne primjene perindoprila na plodnost u ispitivanju provedenom na štakorima i kunićima pri dnevnim dozama do 10 mg/kg. U dugotrajnim ispitivanjima kancerogenosti provedenim na štakorima i miševima primjena perindoprila hranom u dozama do 20 puta većim (mg/kg) ili 2 do 4 puta većim (mg/m<sup>2</sup>) od maksimalne preporučene kliničke doze (8 mg/kg) nije uzrokovala kancerogenost. Veća učestalost nekih vrsta tumora u odnosu na kontrolnu grupu objašnjava se kao nalaz unutar očekivanog raspona za ove vrste životinja.

\*Temeljeno na tjelesnoj težini bolesnika od 50 kg.

Mutageni učinci nisu zapaženi u provedenim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima.

### Amlodipin

Reproduktivna ispitivanja u štakora i miševa pokazala su produljeno trajanje skotnosti, produljeno vrijeme okota kao i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama otprilike 50 puta većima od maksimalne preporučene doze za čovjeka u mg/kg. Nije bilo učinka na plodnost štakora u kojih je primijenjen amlodipinmaleat u dozama 8 puta višim od maksimalne preporučene doze za ljude na temelju mg/m<sup>2</sup>). Slični nalaz bio je i u ispitivanju u kojem je primijenjen amlodipinbesilat (u dozama do 25 mg/kg/dan).

U drugom ispitivanju provedenom u štakora u kojem je u mužjaka štakora u prepubertetskoj fazi (45 dana starosti na početku primjene) oralno primijenjen amlodipinbesilat tijekom 30 dana u dozi od 0,04 mg po štakoru (usporedivoj s dozom za ljude temeljenoj na mg/kg), nađene su smanjene količine folikulostimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi, kao i smanjena gustoća sperme te smanjen broj zrelih spermata i Sertolijevih stanica. Značaj u kliničkoj primjeni nije poznat.

U dugotrajnim ispitivanjima kancerogenosti provedenim na štakorima i miševima primjena amlodipinmaleata hranom u dozama do 2,5 mg/kg/dan nije uzrokovala kancerogenost. Najviša doza bila je za miševe slična i za štakore dva puta\* veća od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg na temelju mg/m<sup>2</sup>.

\*Temeljeno na tjelesnoj težini bolesnika od 50 kg.

Mutageni učinci nisu zapaženi u provedenim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

celuloza, mikrokristalična  
natrijev škroboglikolat, vrsta A  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

36 mjeseci

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Za jačinu lijeka 4 mg/10 mg:  
Čuvati na temperaturi ispod 30°C, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Za jačine lijeka 4 mg/5 mg, 8mg/5 mg i 8 mg/10 mg:  
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

30 tableta u PA/Al/PVC//Al blisteru, u kutiji.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

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

Almirincomb 4 mg/5 mg tablete: HR-H-203071244

Almirincomb 4 mg/10 mg tablete: HR-H-517504194  
Almirincomb 8 mg/5 mg tablete: HR-H-063616380  
Almirincomb 8 mg/10 mg tablete: HR-H-959287726

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

27. studenoga 2019./-

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

10. studenoga 2022.