

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Amlewel 2 mg/5 mg/0,625 mg tablete
 Amlewel 4 mg/5 mg/1,25 mg tablete
 Amlewel 4 mg/10 mg/1,25 mg tablete
 Amlewel 8 mg/5 mg/2,5 mg tablete
 Amlewel 8 mg/10 mg/2,5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Amlewel 2 mg/5 mg/0,625 mg tablete

Ena tableta vsebuje 2 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 0,625 mg indapamida.

Amlewel 4 mg/5 mg/1,25 mg tablete

Ena tableta vsebuje 4 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 1,25 mg indapamida.

Amlewel 4 mg/10 mg/1,25 mg tablete

Ena tableta vsebuje 4 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 1,25 mg indapamida.

Amlewel 8 mg/5 mg/2,5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 2,5 mg indapamida.

Amlewel 8 mg/10 mg/2,5 mg tablete

Ena tableta vsebuje 8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata, 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 2,5 mg indapamida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Amlewel 2 mg/5 mg/0,625 mg tablete: bele do skoraj bele, ovalne, izbočene tablete z razdelilno zarezo na eni strani, dolžine 9 mm. Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

Amlewel 4 mg/5 mg/1,25 mg tablete: bele do skoraj bele, okrogle, rahlo izbočene tablete s prirezanimi robovi, premera 7 mm.

Amlewel 4 mg/10 mg/1,25 mg tablete: bele do skoraj bele, ovalne, izbočene tablete z razdelilno zarezo na eni strani, dolžine 12 mm. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka

Amlewel 8 mg/5 mg/2,5 mg tablete: bele do skoraj bele, okrogle, izbočene tablete s prirezanimi robovi, premera 9 mm.

Amlewel 8 mg/10 mg/2,5 mg tablete: bele do skoraj bele, okrogle, izbočene tablete z razdelilno zarezo na eni strani in s prirezanimi robovi, premera 9 mm. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Amlewel je indicirano kot nadomestno zdravilo za zdravljenje esencialne hipertenzije pri bolnikih, ki že imajo ustrezno urejen krvni tlak z jemanjem fiksne kombinacije perindopрила/indapamida in amlodipina v enakih jakostih kot v tem zdravilu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov ni primerno za začetno zdravljenje. Če je treba spremeniti odmerek, je treba titracijo izvesti s posameznimi učinkovinami.

Največji priporočeni odmerek zdravila Amlewel je 8 mg/10 mg/2,5 mg na dan.

Bolniki z ledvično okvaro in starejši (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Pri starejših in bolnikih z ledvično okvaro je izločanje perindoprilata zmanjšano. Običajno zdravniško spremljanje naj zato zajema pogoste meritve vrednosti kreatinina in kalija.

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek manj kot 30 ml/min) je zdravljenje z zdravilom Amlewel kontraindicirano.

Amlewel 8 mg/5 mg/2,5 mg tablete

Amlewel 8 mg/10 mg/2,5 mg tablete

Jakosti 8 mg/5 mg/2,5 mg in 8 mg/10 mg/2,5mg sta kontraindicirani pri hudi in zmerni ledvični okvari (kreatininski očistek manj kot 60 ml/min).

Zdravilo Amlewel lahko jemljejo bolniki s kreatininskim očistkom ≥ 60 ml/min. Pri teh bolnikih priporočamo prilagojeno titracijo posameznih učinkovin.

Med spremembami koncentracije amlodipina v plazmi in stopnjo ledvične okvare ni povezave. Amlodipina se z dializo ne da odstraniti.

Bolniki z jetrno okvaro (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Pri hudi jetrni okvari je zdravljenje kontraindicirano.

Odmerne sheme pri bolnikih z zmerno jetrno okvaro niso ugotavljali, zato moramo zdravilo Amlewel pri njih uporabljati previdno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Amlewel pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Ena tableta na dan v enkratnem odmerku, najbolje zjutraj pred obrokom.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na perindopril ali kateri koli drug zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE), indapamid ali kateri koli drug sulfonamid, amlodipin ali derivate dihidropiridinov ali na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- angioedem v anamnezi v povezavi z zdravljenjem z zaviralci ACE (glejte poglavje 4.4);
- dedni ali idiopatični angioedem;

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- huda hipotenzija;
- šok (vključno s kardiogenim šokom);
- zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. hujša aortna stenoza);
- hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu;
- huda ledvična okvara (kreatininski očistek manj kot 30 ml/min).

Amlewel 8 mg/5 mg/2,5 mg tablete

Amlewel 8 mg/10 mg/2,5 mg tablete

- Jakosti 8 mg/5 mg/2,5 mg in 8 mg/10 mg/2,5mg sta kontraindicirani pri hudi in zmerni ledvični okvari (kreatininski očistek manj kot 60 ml/min);
- jetrna encefalopatija;
- huda jetrna okvara;
- hipokaliemija;
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6);
- sočasna uporaba zdravila Amlewel in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1);
- sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Zdravila Amlewel se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5);
- ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabito površino (glejte poglavje 4.5);
- signifikantna obojestranska stenoza ledvične arterije ali stenoza ledvične arterije ene same delujoče ledvice (glejte poglavje 4.4).

Ker ni dovolj izkušenj pri zdravljenju, tablet Amlewel ne smejo jemati:

- bolniki na dializi,
- bolniki z nezdravljenim dekompenziranim srčnim popuščanjem.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nevtropenija/agranulocitoza trombocitopenija/anemija

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem in brez drugih oteževalnih dejavnikov se nevtropenija pojavlja redko. Izjemno previdni moramo biti pri predpisovanju perindoprila bolnikom s kolagensko žilno boleznijo, bolnikom, ki se zdravijo z imunosupresivi, ali bolnikom, ki jemljejo alopurinol ali prokainamid ali imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti ob obstoječi ledvični okvari. Pri nekaterih od teh bolnikov so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če takim bolnikom predpisujemo perindopril, je priporočljivo redno spremljanje števila levkocitov; treba pa jim je tudi naročiti, naj poročajo o vsakem znaku okužbe (npr. o vnetem grlu in povišani telesni temperaturi) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Preobčutljivost/angioedem

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.8). Do tega lahko pride kadar koli med zdravljenjem. V takih primerih je treba zdravljenje s perindoprilom takoj prekiniti in bolnika ustrezno spremljati ter zagotoviti, da pred odpustom bolnika domov simptomi popolnoma izginejo. V primerih, ko je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, so težave večinoma minile brez zdravljenja, čeprav so bili pri lažšanju simptomov koristni antihistaminiki.

Angioedem, povezan z edemom grla, je lahko smrtno nevaren. Kadar so otečeni jezik, glotis ali grlo, kar bi lahko povzročilo zaporo dihalnih poti, je treba takoj začeti z ustreznim zdravljenjem. To lahko vključuje subkutano injekcijo raztopine adrenalina v razmerju 1 : 1000 (0,3 ml do 0,5 ml) in/ali

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

vzdrževanje prehodnih dihalnih poti.

Pri bolnikih črne rase, ki so dobivali zaviralce ACE, so poročali o večji pojavnosti angioedema kot pri bolnikih drugih ras.

Pri bolnikih z angioedemom v anamnezi, ki ni bil povezan z uporabo zaviralcev ACE, je tveganje za pojav angioedema med zdravljenjem z zaviralcem ACE lahko večje (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, so v redkih primerih poročali o pojavu intestinalnega angioedema. Ti bolniki so imeli bolečine v trebuhu (z navzeo ali bruhanjem ali brez njiju); v nekaterih primerih so bili brez predhodnega angioedema obraza in z normalnimi vrednostmi C-1 esteraze.

Angioedem so diagnosticirali s pomočjo CT slikanja trebušne votline, ultrazvoka ali pri kirurškem posegu, simptomi pa so izginili po ukinitvi zaviralca ACE. Intestinalni angioedem moramo vključiti v diferencialno diagnozo pri bolnikih z bolečinami v trebuhu, ki jemljejo zaviralce ACE.

Sočasna uporaba zaviralcev mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus): pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom), se lahko poveča tveganje za angioedem (npr. otekanje dihalnih poti ali jezika, z ali brez motenj dihanja) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku perindopрила. Zdravljenja s perindoprilom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z zaviralci neprilizina (NEP) (npr. z racekadotrilom), zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR – mammalian Target of Rapamycin) (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in gliptini (npr. linagliptinom, saksagliptinom, sitagliptinom, vildagliptinom) lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotriila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in gliptinov (npr. linagliptina, saksagliptina, sitagliptina, vildagliptina) potrebna previdnost.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo

Pri bolnikih, ki so med desenzibilizacijskim zdravljenjem s strupi kožekrilcev (čebel, os) prejemali zaviralce ACE, so poročali o posameznih primerih dolgotrajnih smrtno nevarnih anafilaktoidnih reakcijah. Pri uporabi zaviralcev ACE pri bolnikih z nagnjenostjo k alergijskim reakcijam, ki prejemajo desenzibilizacijsko zdravljenje, moramo biti zato previdni, njihovemu predpisovanju pa se moramo izogniti pri tistih bolnikih, ki prestajajo imunoterapijo s strupi. Pri bolnikih, ki potrebujejo tako zaviralec ACE kot tudi desenzibilizacijo, bi tovrstne reakcije lahko preprečili z začasno odtegnitvijo zaviralca ACE najmanj 24 ur pred začetkom zdravljenja.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL)

Redko je pri bolnikih, ki so prejemali zaviralce ACE med aferezo LDL z dekstranovim sulfatom, prišlo do smrtno nevarnih anafilaktoidnih reakcij. Tem reakcijam so se izognili tako, da so pred vsako aferezo začasno prenehali zdravljenje z zaviralcem ACE.

Bolniki na hemodializi

O anafilaktoidnih reakcijah so poročali pri bolnikih, ki so bili na dializi z visokopretočnimi membranami (npr. AN 69®) in se sočasno zdravili z zaviralcem ACE. Pri takih bolnikih je treba premisliti o uporabi druge vrste dializne membrane ali pa o uporabi antihipertenzivnega zdravila iz druge skupine.

Primarni aldosteronizem:

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se običajno ne bodo odzvali na antihipertenzivna zdravila, ki delujejo preko zaviranja sistema renin-angiotenzin. Uporaba tega zdravila zato pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Zdravila, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Kombinacije perindoprila in zdravil, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, običajno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Jetrna encefalopatija

Indapamid: Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter, zlasti v primeru neravnovesja elektrolitov, lahko tiazidni in sorodni diuretiki povzročijo jetrno encefalopatijo, ki lahko napreduje v hepatično komo. V takšnem primeru mora bolnik takoj prenehati z jemanjem diuretika.

Fotosenzitivnost

Pri tiazidnih in njim sorodnih diuretikih so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem pojavi fotosenzitivna reakcija, je priporočljivo prenehati z zdravljenjem. Če je ponovna uvedba diuretika nujna, je priporočljivo izpostavljen dele telesa zaščititi pred soncem ali umetnimi UVA žarki.

Nosečnost in dojenje

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na zdravljenje z alternativnim antihipertenzivom z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in začeti alternativno zdravljenje, če je primerno (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Ledvična okvara

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (kreatininski očistek manj kot 30 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano.

Amlewel 8 mg/5 mg/2,5 mg tablete

Amlewel 8 mg/10 mg/2,5 mg tablete

Jakosti 8 mg/5 mg/2,5 mg in 8 mg/10 mg/2,5mg sta kontraindicirani pri hudi in zmerni ledvični okvari (kreatininski očistek manj kot 60 ml/min).

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez predhodne klinično zaznavne okvare ledvic, pri katerih ledvične krvne preiskave pokažejo funkcijsko ledvično popuščanje, moramo zdravljenje prekiniti in ga morda ponovno začeti bodisi z manjšim odmerkom ali le z eno od učinkovin.

Takšnim bolnikom moramo običajno pogosto meriti raven kalija in kreatinina – prvič po dveh tednih jemanja zdravila in nato vsaka dva meseca v obdobju stabiliziranega zdravljenja.

O ledvični odpovedi so poročali predvsem pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali primarno ledvično odpovedjo, vključno s stenozo ledvične arterije.

Zdravila običajno ne priporočamo v primeru obojestranske stenoze ledvične arterije ali stenoze arterije ene same delujoče ledvice.

Tiazidni in njim sorodni diuretiki so v celoti učinkoviti le, če ima bolnik normalno ali le rahlo zmanjšano ledvično delovanje (vrednosti kreatinina manj kot približno 25 mg/l (220 μmol/l) pri odraslih). Starejšim moramo prilagoditi vrednosti kreatinina v plazmi glede na starost, telesno maso in spol po Cockcroftovi formuli:

$$cl_{cr} = (140 - \text{starost}) \times \text{telesna masa} / 0,814 \times \text{vrednost kreatinina v plazmi},$$

pri čemer je: starost izražena v letih,
 telesna masa v kilogramih,
 vrednost kreatinina v plazmi v μmol/l.

Ta formula je primerna za starejše moške, za ženske pa jo prilagodimo tako, da rezultat pomnožimo z 0,85.

Hipovolemija zaradi izgube vode in natrija, ki jo povzroči diuretik na začetku zdravljenja, povzroči zmanjšanje glomerulne filtracije. To lahko povzroči povečanje koncentracije sečnine in kreatinina v krvi. Takšna prehodna okvara ledvičnega delovanja nima neželenih posledic pri bolnikih z normalnim

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

ledvičnim delovanjem, vendar lahko poslabša že obstoječo ledvično okvaro. Takšnim bolnikom moramo običajno pogosto meriti raven kalija in kreatinina – prvič po dveh tednih jemanja zdravila in nato vsaka dva meseca v obdobju stabiliziranega zdravljenja.

Hipotenzija ter izguba vode in elektrolitov

Pri bolnikih s predhodnim pomanjkanjem natrija (zlasti pri tistih, ki so imeli ob uvedbi zdravljenja nizek krvni tlak, pri bolnikih s stenozo ledvične arterije, kongestivnim srčnim popuščanjem ali cirozo z edemi in ascitesom) je nevarnost nenadne hipotenzije. Zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema lahko zato zlasti ob prvem odmerku in v prvih dveh tednih zdravljenja povzroči nenadno znižanje krvnega tlaka in/ali zvišanje vrednosti kreatinina v plazmi, kar kaže na okvaro ledvičnega delovanja. Ta lahko včasih, čeprav redko, nastopi akutno, čas do pojava pa je lahko različen.

Sistematično moramo iskati klinične znake zmanjšanja količine vode in elektrolitov, ki se lahko pojavijo pri bolnikih ob sočasni driski ali bruhanju. Pri teh bolnikih moramo redno meriti raven elektrolitov v plazmi.

Pri bolnikih z izrazito hipotenzijo je lahko potrebna intravenska infuzija izotonične fiziološke raztopine.

Prehodna hipotenzija ni kontraindikacija za nadaljevanje zdravljenja. Ko dosežemo zadovoljiv krvni volumen in krvni tlak, lahko zdravljenje ponovno začnemo bodisi z zmanjšanim odmerkom bodisi le z eno od učinkovin.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Dokazano je, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Renovaskularna hipertenzija

Bolnike z renovaskularno hipertenzijo zdravimo z revaskularizacijo. Kljub temu so zaviralci ACE lahko koristni pri tistih bolnikih z ledvičnožilno hipertenzijo, ki čakajo na korektivni kirurški poseg ali kadar takšen poseg ni mogoč.

Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije ene same delujoče ledvice, ki se zdravijo z zaviralci ACE, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo in ledvično insuficienco (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje z diuretiki lahko navedena stanja poslabša. Do izgube ledvičnega delovanja lahko pride že ob majhnih spremembah vrednosti kreatinina v serumu tudi pri bolnikih z le enostransko stenozo ledvične arterije.

Če se zdravilo Amlewel predpiše bolniku z ugotovljeno stenozo ledvične arterije ali sumom nanjo, je treba zdravljenje začeti v bolnišnici z majhnim odmerkom ter spremljati delovanje ledvic in vrednosti kalija, ker je pri nekaterih bolnikih prišlo do okvare ledvičnega delovanja, ki je bilo po ukinitvi zdravljenja reverzibilno.

Amlewel 8 mg/5 mg/2,5 mg tablete

Amlewel 8 mg/10 mg/2,5 mg tablete

Zdravljenje z jakostjo 8 mg/5 mg/2,5 mg ali 8 mg/10 mg/2,5 mg ni primerno za bolnike z ugotovljeno stenozo ledvične arterije ali s sumom nanjo, ker je treba zdravljenje začeti v bolnišnici z manjšim odmerkom, kot je 8 mg/5 mg/2,5 mg ali 8 mg/10 mg/2,5 mg.

Bolniki z ugotovljeno aterosklerozo

Pri vseh bolnikih obstaja tveganje za hipotenzijo, posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali nezadostnim možganskim krvnim pretokom. V tem primeru je potrebno

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zdravilo uvesti v majhnem odmerku.

Srčno popuščanje

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno.

Pri bolnikih s hipertenzijo in koronarno insuficienco zdravljenja z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta ne smemo prekiniti: zaviralec ACE je treba dodati zaviralcu adrenergičnih receptorjev beta.

V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po NHYA) so poročali o večji pogostnosti pojavljanja pljučnega edema v skupini, ki je prejela amlodipin, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (glejte poglavje 5.1). Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za kasnejše srčno-žilne dogodke in umrljivost.

Zožitev aortne ali mitralne zaklopke / hipertrofična kardiomiopatija

Zaviralce ACE je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zaporo v iztoku iz levega prekata.

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so odvisni od inzulina (nagnjenost k zvišanim vrednostim kalija), je treba zdravljenje začeti pod zdravniškim nadzorom in z manjšim začetnim odmerkom.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali z insulinom, je treba v prvem mesecu zdravljenja z zaviralcem ACE pozorno spremljati koncentracijo krvnega sladkorja (glejte poglavje 4.5).

Kašelj

Med zdravljenjem z zaviralci ACE so poročali o suhem kašlju, za katerega je značilno, da je trdovraten in mine po prenehanju zdravljenja. Če se pojavi, je treba upoštevati, da je lahko iatrogenega izvora. Kadar je zaviralec ACE še vedno najboljša izbira, lahko razmislimo o nadaljevanju zdravljenja.

Kirurški poseg / anestezija

Zaviralci ACE lahko med anestezijo povzročijo hipotenzijo, zlasti kadar lahko tudi dani anestetik deluje hipotenzivno.

Priporočljivo je zdravljenje z zaviralci ACE s podaljšanim delovanjem, kot je perindopril, ukiniti en dan pred kirurškim posegom.

Jetrna okvara

Med zdravljenjem z zaviralci ACE se v redkih primerih lahko pojavi sindrom, ki se začne s holestatsko zlatenico in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo in (včasih) smrt. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Če se pri bolniku med zdravljenjem z zaviralcem ACE pojavi zlatenica ali izrazito povečane vrednosti jetrnih encimov, je treba zdravljenje prekiniti in bolnika ustrezno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter lahko tiazidni in sorodni diuretiki povzročijo jetrno encefalopatijo. V takšnem primeru mora bolnik takoj prenehati z jemanjem diuretika.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za prilagoditev odmerjanja niso bila izoblikovana. Zdravljenje z amlodipinom je zato treba začeti z odmerki s spodnje meje odmernega območja ter ga uporabljati previdno, tako ob začetku zdravljenja kot ob povečevanju odmerka. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro sta lahko potrebna počasna titracija odmerka in pozorno spremljanje.

Ravnovesje vode in elektrolitov

Vrednosti natrija

Vrednosti natrija je potrebno izmeriti pred začetkom zdravljenja in meritve nato v rednih presledkih

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

ponavljati. Vsako zdravljenje z diuretikom lahko povzroči hiponatriemijo, včasih z zelo resnimi posledicami. Zmanjšanje koncentracije natrija je lahko sprva asimptomatično, zato so nujne redne preiskave, ki morajo biti pogostejše pri starejših in bolnikih s cirozo (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

Hiponatriemija s hipovolemijo lahko povzroči dehidracijo in ortostatsko hipotenzijo. Sočasna izguba kloridnih ionov lahko privede do sekundarne kompenzacijske metabolične alkaloze: pojavnost in stopnja tega učinka sta majhni.

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, so opazili zvišanje serumskega kalija. Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znoten. Dejavniki tveganja za razvoj hiperkaliemije vključujejo ledvično insuficienco, poslabšanje ledvičnega delovanja, starost (več kot 70 let), sladkorno bolezen, hipoaldosteronizem, vmesne dogodke, zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, presnovno acidozo, sočasno jemanje diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolaktone, eplerenone, triamterena ali amilorida), kalijevih dodatkov ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, in sočasno jemanje drugih zdravil, povezanih s povečanjem vrednosti kalija v serumu (npr. heparin, trimetoprim, kotrimoksazol, imenovan tudi trimetoprim/sulfametoksazol, in zlasti antagonist aldosterona ali antagonist angiotenzinskih receptorjev, acetilsalicilno kislino ≥ 3 g na dan, zaviralci COX-2 in neselektivnimi nesteroidnimi antirevmatiki, imunosupresivna zdravila kot sta ciklosporin ali takrolimus). Jemanje kalijevih dodatkov, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro privede do znatnega povečanja vrednosti kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije, včasih s smrtnim izidom. Če menite, da je sočasno jemanje katere koli izmed zgoraj navedenih učinkovin ustrezno, jih morate predpisovati previdno in pogosto spremljati vrednosti kalija v serumu. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagonist angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati vrednosti kalija v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

Hipokaliemija

Čezmerna izguba kalija s hipokaliemijo je veliko tveganje pri jemanju tiazidnih in sorodnih diuretikih. Hipokaliemija lahko povzroči motnje v delovanju mišic. Poročali so o primerih rhabdomiolize, predvsem v okviru hude hipokaliemije. Tveganje za pojav premajhnih koncentracij kalija (manj kot 3,4 mmol/l) moramo preprečiti pri določenih skupinah bolnikov z velikim tveganjem, kot so starejši in/ali podhranjeni, ne glede na to, ali jemljejo več zdravil ali ne, pri bolnikih s cirozo z edemi in ascitesom, bolnikih s koronarno boleznijo in bolnikih s srčnim popuščanjem. Pri tovrstnih bolnikih hipokaliemija poveča kardiotsičnost srčnih glikozidov in tveganje za pojav motenj srčnega ritma. Bolniki s podaljšanim intervalom QT prav tako sodijo v rizično skupino, ne glede na to, ali je motnja prirojena ali iatrogena. Hipokaliemija in bradikardija sta dejavnika nagnjenosti khudim motenjam srčnega ritma, zlasti *torsades de pointes*, ki lahko povzroči smrt.

Vsem tovrstnim bolnikom moramo vrednosti kalija meriti pogosteje, njegove prve meritve v plazmi pa opraviti v prvem tednu zdravljenja.

Če opazimo hipokaliemijo, jo moramo odpraviti. Hipokaliemija, ugotovljena v povezavi z znižano koncentracijo magnezija v serumu, je lahko neodzivna na zdravljenje, če se magnezij v serumu ne popravi.

Magnezij v plazmi

Za tiazide in njim sorodne diuretike, vključno z indapamidom, so dokazali, da povečajo izločanje magnezija z urinom, kar lahko privede do hipomagneziemije (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Vrednosti kalcija

Tiazidni in sorodni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom ter povzročijo blago in prehodno povečanje koncentracije kalcija v plazmi. Izrazito povišane vrednosti kalcija lahko kažejo na

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

neodkrit hiperparatiroidizem. Pri teh bolnikih moramo zdravljenje prekiniti pred pregledom delovanja obščitničnih žlez.

Sečna kislina

Pri bolnikih s hiperurikemijo se lahko poveča nagnjenost k napadom protina.

Litij

Sočasna uporaba litija običajno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Športniki

Športnike moramo opozoriti, da zdravilo vsebuje učinkovino (indapamid), ki lahko povzroči pozitiven izvid testov za doping.

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem

Sulfonamid ali zdravila z derivati sulfonamida, lahko povzročijo preobčutljivostno reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali očesno bolečino in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku jemanja zdravila. Nezdravljeni akutni glavkom zaprtega zakotja lahko vodi v trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čim hitrejša prekinitev jemanja zdravila. Če se očesni tlak ne uravna, je lahko potrebno takojšnje zdravljenje z zdravili ali operativno zdravljenje. Med dejavniki tveganja za pojav akutnega glavkoma zaprtega zakotja so lahko alergije na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

Etnične razlike

Kot ostali zaviralci ACE je tudi perindopril manj učinkovit pri zniževanju krvnega tlaka pri bolnikih črne rase v primerjavi z bolniki drugih ras, verjetno zaradi večje prevalence stanj z majhno koncentracijo renina pri hipertenzivnih bolnikih črne rase.

Starejši

Pred začetkom zdravljenja moramo opraviti preiskave delovanja ledvic in izmeriti vrednosti kalija. Začetni odmerek nato prilagajamo glede na odziv krvnega tlaka, zlasti pri bolnikih s hipovolemijo in pomanjkanjem elektrolitov, da bi preprečili nenaden nastop hipotenzije. Pri povečevanju odmerka je potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Učinkovitost in prenašanje zdravila Amlewel pri otrocih in mladostnikih nista bila ugotovljena.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem:

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Kombinacije sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka perindoprila.

Zdravljenja s perindoprilom se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in gliptini (npr. linagliptinom, saksagliptinom, sitagliptinom, vildagliptinom) lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki povzročajo hiperkaliemijo:

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Amlewel, lahko pojavi hiperkaliemija. Nekatera zdravila ali terapevtski razredi lahko povečajo pojavnost hiperkaliemije: aliskiren, kalijeve soli, diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidni antirevmatiki (NSAID), heparini, imunosupresivna zdravila, kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Kombinacija teh zdravil poveča tveganje za hiperkaliemijo. Kombinacija zdravila Amlewel z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

Sočasna uporaba, ki je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3):

Aliskiren

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro se poveča tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter povečano srčno-žilno obolevnost in umrljivost.

Ekstrakororealna zdravljenja

Ekstrakororealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabitimi površinami, npr. dializa ali hemofiltracija z določenimi visokopretočnimi membranami (npr. poliakrilonitrilnimi membranami) in afereza lipoproteinov majhne gostote z dekstranovim sulfatom, povečajo tveganja za hude anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.3). Če je takšno zdravljenje potrebno, je treba razmisliti o uporabi drugačne vrste dializne membrane ali druge skupine antihipertenzivov.

Kombinacije, ki jih ne priporočamo

Aliskiren

Pri bolnikih, ki nimajo sladkorne bolezni ali ledvične okvare, se poveča tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter povečano srčno-žilno obolevnost in umrljivost (glejte poglavje 4.4).

Sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina

Pri bolnikih z ugotovljeno aterosklerozo, srčnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo z okvaro tarčnih organov so v literaturi poročali, da je bilo sočasno zdravljenje z zaviralcem ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina povezano z večjo pogostnostjo hipotenzije, sinkope, hiperkaliemije in poslabšanja delovanja ledvic (vključno z akutno ledvično odpovedjo) v primerjavi z zdravljenjem s samo enim zaviralcem sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Dvojna blokada (npr. s kombinacijo zaviralca ACE in antagonista receptorjev angiotenzina II) mora biti omejena samo na individualno določene bolnike s pozornim spremljanjem delovanja ledvic, vrednosti kalija ter krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).

Estramustin

Tveganje za povečanje neželenih učinkov kot je angionevrotični edem (angioedem).

Litij

Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in toksičnosti. Uporabe kombinacije perindoprila in indapamida z litijem ne priporočamo, če pa se izkaže za nujno, je treba skrbno spremljati vrednosti litija v serumu (glejte poglavje 4.4).

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. triamteren, amilorid...), kalijeve soli:

Hiperkaliemija (potencialno smrtna), še posebej v povezavi z ledvično okvaro (dodatni hiperkaliemični učinki). Kombinacije perindopрила z naštetimi zdravili torej niso priporočljive (glejte poglavje 4.4). Če je sočasno jemanje vseeno indicirano, jih morate uporabljati previdno s pogostim merjenjem vrednosti kalija v serumu. Za uporabo spironolaktona pri srčnem popuščanju glejte odstavek "Kombinacije, ki zahtevajo posebno previdnost".

Kombinacije, ki zahtevajo posebno previdnost

Baklofen

Povečanje antihipertenzivnega učinka. Spremljati moramo krvni tlak in delovanje ledvic ter po potrebi prilagoditi odmere antihipertenziva.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (vključno z acetilsalicilno kislino $\geq 3\text{g/dan}$)

Če bolniki jemljejo zaviralce ACE sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (npr. z acetilsalicilno kislino v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralci COX-2 in neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasno jemanje zaviralcev ACE in nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko povzroči povečanje tveganja za poslabšanje ledvičnega delovanja, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, in povečanje vrednosti kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodno zmanjšanim ledvičnim delovanjem. Pri sočasnem predpisovanju moramo biti previdni, zlasti pri starejših bolnikih. Bolniki morajo popiti dovolj tekočine. Razmisliti je treba o spremljanju ledvičnega delovanja na začetku sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

Antidiabetična zdravila (inzulin, peroralni hipoglikemiki)

Epidemiološke študije nakazujejo, da sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (inzulini, peroralni hipoglikemiki) lahko povzroči povečan učinek na znižanje glukoze v krvi s tveganjem za hipoglikemijo. Ta pojav se pogosteje pojavi med prvimi tedni sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z ledvično okvaro.

Diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem

Po uvedbi zdravljenja z zaviralci ACE se lahko pri bolnikih, ki jemljejo diuretike, še posebej pri tistih s hipovolemijo in/ali pomanjkanjem soli, pojavi preveliko znižanje krvnega pritiska. Možnost pojava hipotenzivnega učinka se lahko zmanjša z ukinitvijo diuretika, povečanjem vnosa tekočin ali soli pred uvedbo zdravljenja z majhnimi ter nato postopoma večjimi odmerki perindopрила.

Pri arterijski hipertenziji, kjer je predhodno zdravljenje z diuretikom lahko povzročilo hipovolemijo in/ali pomanjkanje soli, je potrebno pred uvedbo zaviralca ACE diuretik ukiniti. Diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem, se kasneje lahko ponovno uvedejo. V nasprotnem primeru je potrebno zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku in odmere postopoma povečevati.

Pri kongestivnem srčnem popuščanju zdravljenem z diuretikom je potrebno zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku, če je mogoče po zmanjšanju odmerka sočasno uporabljenega diuretika, ki ne varčuje s kalijem.

V vseh primerih je potrebno spremljati delovanje ledvic (vrednosti kreatinina) v prvih nekaj tednih zdravljenja z zaviralcem ACE.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (eplerenon, spironolakton)

Z eplerenonom in spironolaktonom v odmerkih med 12,5 mg in 50 mg na dan in z majhnimi odmerki zaviralcev ACE: Pri zdravljenju srčnega popuščanja razreda II - IV (NYHA) z iztisnim deležem $< 40\%$ obstaja pri bolnikih, predhodno zdravljenih z zaviralci ACE in diuretiki zanke, tveganje za potencialno smrtno hiperkaliemijo, še posebej v primeru neupoštevanja priporočil glede predpisovanja te kombinacije. Pred uvedbo kombinacije teh zdravil preverite, ali ima bolnik hiperkaliemijo in ledvično okvaro.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Priporočeno je natančno spremljanje vrednosti kalija in kreatinina v serumu enkrat na teden v prvem mesecu zdravljenja in kasneje enkrat na mesec.

Zdravila, ki povzročajo torsades de pointes

Zaradi tveganja za hipokaliemijo moramo indapamid uvesti previdno, kadar gre za sočasno uporabo z zdravili, ki povzročajo *torsades de pointes*, kot so: antiaritmiki skupine IA (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid); antiaritmiki skupine III (amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretelij, sotalol); nekateri nevroleptiki (klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamidi (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (droperidol, haloperidol), drugi nevroleptiki (pimozid); druge učinkovine, kot so bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin intravensko, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, vinkamin intravensko, metadon, astemizol, terfenadin. Nizke vrednosti kalija moramo preprečiti in jih po potrebi urediti: spremljanje intervala QT.

Zdravila, ki znižujejo raven kalija (amfotericin B (intravensko), glukokortikoidi in mineralokortikoidi (sistemski), tetrakozaktid, stimulantna odvajala)

Povečano tveganje za pojav hipokaliemije (seštevanje učinka). Vrednosti kalija moramo spremljati in po potrebi urediti; posebej moramo biti pozorni pri bolnikih, ki se zdravijo s srčnimi glikozidi. Predpisovati moramo nestimulantna odvajala.

Pripravki digitalisa

Hipokaliemija in/ali hipomagneziemija povečata nagnjenost k toksičnim učinkom digitalisa. Spremljajte vrednost kalija, magnezija v plazmi in elektrokardiogram ter prilagodite zdravljenje, če je potrebno.

Alopurinol

Sočasno zdravljenje z indapamidom lahko poveča pojavnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Kombinacije, ki zahtevajo določeno previdnost

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (amilorid, spironolakton, triamteren): Smiselne kombinacije so koristne za nekatere bolnike, vendar lahko vseeno prihaja do hipokaliemije ali hiperkaliemije (zlasti pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo). Spremljajte vrednost kalija v plazmi in elektrokardiogram ter prilagodite zdravljenje, če je potrebno.

Metformin

Laktacidoza zaradi metformina, ki jo povzroči morebitna okvara ledvičnega delovanja, povezana z jemanjem diuretikov, zlasti diuretikov Henleyeve zanke. Moškim, ki imajo vrednosti kreatinina v plazmi večje od 15 mg/l (135 µmol/l) in ženskam, ki imajo vrednosti kreatina v plazmi večje od 12 mg/l (110 µmol/l) metformina ne smemo predpisovati.

Jodirana kontrastna sredstva

Pri bolnikih z dehidracijo zaradi diuretikov obstaja povečano tveganje za pojav akutne ledvične odpovedi, zlasti ob dajanju velikih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Pred dajanjem jodiranega kontrastnega sredstva moramo bolnika rehidrirati.

Kalcij (soli)

Tveganje za zvišanje ravni kalcija zaradi zmanjšane izločanja kalcija z urinom.

Ciklosporin

Tveganje za zvišanje ravni kreatinina zaradi indapamida, brez spremembe ravni ciklosporina v krvi, tudi če ni čezmerne izgube soli in vode.

Študije medsebojnega delovanja ciklosporina in amlodipina pri zdravih prostovoljcih ali drugih

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

skupinah, razen pri bolnikih po presaditvi ledvice, pri katerih so opazili spremenljivo povečanje koncentracije ciklosporina (za povprečno 0 - 40 %), niso bile izvedene. Pri bolnikih po presaditvi ledvice, ki prejemajo amlodipin, je treba razmisliti o spremljanju nivoja ciklosporina in zmanjšanju odmerka ciklosporina, če je to potrebno.

Zaviralci encima CYP3A4

Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci encima CYP3A4 (zaviralci proteaz, azolskimi antimikotiki, makrolidnimi antibiotiki, kot npr. eritromicin ali klaritromicin, verapamilom ali diltiazemom) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu, s čimer se poveča tveganje za hipotenzijo. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko bolj izrazite pri starejših bolnikih, zato sta pri njih lahko potrebna klinično spremljanje in prilagoditev odmerka.

Klaritromicin

Klaritromicin je zaviralec CYP3A4. Pri bolnikih, ki prejemajo klaritromicin v kombinaciji z amlodipinom, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo. Natančno opazovanje bolnikov je priporočljivo, kadar se amlodipin daje sočasno s klaritromicinom.

Zaviralci mehanistične tarče ramapicina (mTOR) (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci mTOR, se lahko poveča tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci mTOR so substrati CYP3A. Amlodipin je šibek zaviralec CYP3A. Ob sočasni uporabi zaviralcev mTOR lahko amlodipin poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.

Induktorji encima CYP3A4

Ob sočasnem dajanju znanih induktorjev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med in po sočasnem zdravljenju, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, *šentjanževka*), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Grenivkin sok

Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkinega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Dantrolen (infuzija)

Po dajanju verapamila in dantrolena intravensko so pri živalih opazili fibrilacijo prekatov in srčno-žilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi tveganja pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasnemu dajanju zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kot je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Takrolimus

Obstaja tveganje za zvišanje ravni takrolimusa v krvi ob sočasni uporabi z amlodipinom, vendar farmakokinetični mehanizem tega medsebojnega delovanja ni popolnoma jasen. Ob uporabi amlodipina pri bolnikih, ki se zdravijo s takrolimusom, je treba, v izogib škodljivim učinkom takrolimusa, skrbno spremljati njegovo raven v krvi in po potrebi prilagoditi njegov odmerek.

Simvastatin

Pri sočasnem dajanju večkratnih odmerkov 10 mg amlodipina in 80 mg simvastatina je prišlo do 77-odstotnega povečanja izpostavljenosti simvastatinu v primerjavi z uporabo simvastatina v monoterapiji. Pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, omejite odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina ali varfarina.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Antihipertenzivi in vazodilatatorji

Sočasno jemanje teh zdravil lahko poveča hipotenzivni učinek perindopрила. Sočasno jemanje z nitroglicerinom in preostalimi nitrati ali drugimi vazodilatatorji lahko dodatno zniža krvni tlak.

Imipraminu sorodni (triciklični) antidepresivi, nevroleptiki

Povečan antihipertenzivni učinek in tveganje za pojav ortostatske hipotenzije (seštevanje učinka).

Kortikosteroidi (sistemski), tetrakozaktid

Zmanjšanje antihipertenzivnega učinka (zadrževanje soli in vode zaradi kortikosteroidov).

Druga antihipertenzivna zdravila

Sočasna uporaba drugih antihipertenzivnih zdravil z zdravilom Amlewel ima lahko za posledico dodatno znižanje krvnega tlaka.

Alopurinol, citostatiki ali imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi ali prokainamid

Sočasno jemanje z zaviralci ACE lahko poveča tveganje za pojav levkopenije (glejte poglavje 4.4).

Anestetiki

Zaviralci ACE lahko povečajo hipotenzivni učinek nekaterih anestetikov (glejte poglavje 4.4).

Simpatomimetiki

Simpatomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.

Zlato

Pri bolnikih, zdravljenih z injekcijami zlata (natrijev avrotiomalat), ki so sočasno jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo zardevanje, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba zdravila Amlewel v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva. Zdravilo Amlewel je kontraindicirano v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti.

Povezano s perindoprilom

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, kljub temu pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na zdravljenje z alternativnim antihipertenzivom z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno.

Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in začeti alternativno zdravljenje, če je primerno.

Znano je, da lahko izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti pri človeku povzroči fetotoksične učinke (zmanjšano ledvično delovanje, oligohidramnij, zapoznelo zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvično odpoved, hipotenzijo, hiperkaliemijo) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in ledvičnega delovanja. Otroke, katerih matere so jemale zaviralce ACE,

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Povezano z indapamidom

Podatkov o uporabi indapamida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnic). Dolgotrajna izpostavljenost tiazidom v tretjem trimesečju nosečnosti lahko zmanjša materin volumen plazme kot tudi pretok krvi skozi maternico in placento, kar lahko povzroči fetoplacentalno ishemijo in zaostajanje v rasti. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Poročali so tudi o redkih primerih hipoglikemije in trombocitopenije pri novorojenčkih, ki so bili kratkotrajno izpostavljeni tiazidom

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi indapamida bolje izogibati.

Povezano z amlodipinom

Varnosti uporabe amlodipina v nosečnosti pri ljudeh niso dokazali.

Študije na živalih so pri velikih odmerkih pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Uporaba zdravila Amlewel ni priporočljiva med dojenjem. Treba je sprejeti odločitev o prekinitvi dojenja ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Amlewel, pri čemer je treba upoštevati pomen zdravljenja za mater.

Povezano s perindoprilom

Ker podatki o uporabi perindoprila med dojenjem niso na voljo, uporaba perindoprila med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem ima prednost alternativno antihipertenzivno zdravljenje z dobro uveljavljenim varnostnim profilom, še posebno če gre za novorojenčka ali nedonošenčka.

Povezano z indapamidom

Ni dovolj podatkov o izločanju indapamida/presnovkov v materino mleko. Lahko se pojavi preobčutljivost na sulfonamide, hipokaliemija in nuklearni ikterus. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Indapamid je zelo podoben tiazidnim diuretikom, ki so bili v času dojenja povezani z zmanjšanjem ali celo ustavitvijo izločanja mleka. Uporaba indapamida med dojenjem ni priporočljiva.

Povezano z amlodipinom

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3–7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan. Odločiti se je treba med nadaljevanjem/prenehanjem dojenja in nadaljevanjem/prenehanjem zdravljenja z amlodipinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja z amlodipinom za mater

Plodnost

Povezano s perindoprilom in z indapamidom

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazale učinka na plodnost pri samicah in samcih podgan (glejte poglavje 5.3). Vplivov na plodnost pri človeku ni pričakovati.

Povezano z amlodipinom

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavi semenčice. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila Amlewel na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvajali. Pri vožnji ali upravljanju strojev morate upoštevati, da se včasih lahko pojavita omotica ali utrujenost.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Perindopril zavira renin-angiotenzin-aldosteronski sistem in zmanjšuje izgubo kalija, ki jo povzroča indapamid.

Pri 2 odstotkih bolnikov, ki jemljejo kombinacijo 2 mg perindopрила in 0,625 mg indapamida, se pojavi hipokaliemija (vrednosti kalija < 3,4 mmol/l).

Pri 4 odstotkih bolnikov, ki jemljejo kombinacijo 4 mg perindopрила in 1,25 mg indapamida, se pojavi hipokaliemija (vrednosti kalija < 3,4 mmol/l).

Pri 6 odstotkih bolnikov, ki jemljejo kombinacijo 8 mg perindopрила in 2,5 mg indapamida, se pojavi hipokaliemija (vrednosti kalija < 3,4 mmol/l).

Najpogosteje poročani neželeni učinki, ki so jih opazili:

- s perindoprilom: omotica, glavobol, parestezija, disgevizija, okvara vida, vrtoglavica, tinitus, hipotenzija, kašelj, dispneja, bolečina v trebuhu, zaprtje, dispepsija, driska, navzea, bruhanje, pruritus, izpuščaj, mišični spazmi in astenija,
- z indapamidom: hipokaliemija, preobčutljivost (reakcije, predvsem dermatološke, pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijskim in astmatičnim reakcijam) in makulopapularni izpuščaj,
- z amlodipinom: zaspanost, omotica, glavobol, palpitacije, zardevanje, bolečina v trebuhu, navzea, otekanje gležnjev, edemi in utrujenost.

b. Tabelarni seznam neželenih učinkov

V kliničnih študijah in/ali pri uporabi zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so opazili naslednje neželene učinke in jih razvrstili po navedenih kategorijah pogostnosti:

- Zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
- Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
- Zelo redki ($< 1/10.000$)
- Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

MedDRA organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost		
		perindopril	indapamid	amlodipin
Infekcijske in parazitske bolezni	rinitis	zelo redki	-	občasni
	eozinofilija	občasni*	-	-
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	agranulocitoza (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki	-
	aplastična anemija	-	zelo redki	-
	pancitopenija	zelo redki	-	-
	levkopenija	zelo redki	zelo redki	zelo redki

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	nevtropenija (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-	zelo redki
	hemolitična anemija	zelo redki	zelo redki	-
	trombocitopenija (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki	zelo redki
	preobčutljivost (reakcije, predvsem dermatološke, pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijskim in astmatičnim reakcijam)	-	pogosti	zelo redki
	anemija (glejte poglavje 4.4), povzročena v povezavi z zaviralci ACE v posebnih okoliščinah (bolniki s transplantirano ledvico, bolniki na hemodializi)	zelo redki	zelo redki	
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	preobčutljivost (reakcije, predvsem dermatološke, pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijskim in astmatičnim reakcijam)	-	pogosti	zelo redki
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>	sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)	redki	-	-
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	občasni*	-	-
	hiperkaliemija, reverzibilna ob ukinitvi (glejte poglavje 4.4)	občasni*	-	-
	hiponatriemija (glejte poglavje 4.4)	občasni*	občasni	-
	hiperkalcemija	redki	redki	-
	hipokaliemija (glejte poglavje 4.4)	neznana pogostnost	pogosti	-
	hipokloremija	-	redki	-
	hipomagneziemija	-	redki	-
<i>Psihiatrične motnje</i>	nespečnost	-	-	občasni
	spremembe razpoloženja	občasni	-	občasni
	depresija	občasni	-	občasni
	motnje spanja	občasni	-	-
	zmedenost	zelo redki	-	rare
<i>Bolezni živčevja</i>	omotica	pogosti	-	pogosti
	glavobol	pogosti	redki	pogosti
	termor	-	-	občasni
	hipostezija	-	-	občasni
	parestezija	pogosti	redki	občasni
	hipertonija	-	-	zelo redki
	periferna nevropatija	-	-	zelo redki
	ekstrapiramidne motnje	-	-	neznana pogostnost

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	disgevizija	pogosti	-	občasni
	somnolenca	občasni*	-	pogosti
	sinkopa	občasni*	neznana pogostnost	občasni
	možganska kap, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4).	zelo redki	-	-
	možnost pojava jetrne encefalopatije pri bolnikih z jetrnim popuščanjem (glejte poglavji 4.3 in 4.4)	-	neznana pogostnost	-
<i>Očesne bolezni</i>	okvara vida	pogosti	neznana pogostnost	pogosti
	miopija (glejte poglavje 4.4)	-	neznana pogostnost	-
	zamegljen vid	-	neznana pogostnost	-
	akutni glavkom z zaprtim zakotjem	-	neznana pogostnost	-
	odstop žilnice	-	neznana pogostnost	-
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	vrtočevica	pogosti	redki	-
	tinitus	pogosti	-	občasni
<i>Srčne bolezni</i>	palpitacije	občasni*	-	pogosti
	tahikardija	občasni*	-	občasni
	angina pectoris (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-	-
	aritmije (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	zelo redki	zelo redki	občasni
	miokardni infarkt, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-	zelo redki
	torsade de pointes (lahko smrtno) (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	neznana pogostnost	-
<i>Žilne bolezni</i>	zardevanje	redki	-	pogosti
	hipotenzija (in učinki povezani s hipotenzijo) (glejte poglavje 4.4)	pogosti	zelo redki	občasni
	vaskulitis	občasni*	-	zelo redki
	Raynaudov pojav	neznana	-	-

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		pogostnost		
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	kašelj (glejte poglavje 4.4)	pogosti	-	občasni
	dispneja	pogosti	-	pogosti
	bronhospazem	občasni	-	-
	eozinofilna pljučnica	zelo redki	-	-
<i>Bolezni prebavil</i>	bolečine v trebuhu	pogosti	-	pogosti
	zaprtje	pogosti	redki	pogosti
	driska	pogosti	-	pogosti
	dispepsija	pogosti	-	pogosti
	spremenjene prebavne navade	-	-	pogosti
	navzea	pogosti	redki	pogosti
	bruhanje	pogosti	občasni	občasni
	suha usta	pogosti	pogosti	občasni
	pankreatitis	zelo redki	zelo redki	zelo redki
	gastritis	-	-	zelo redki
	anoreksija	pogosti	pogosti	-
	hiperplazija dlesni	-	-	zelo redki
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	hepatitis (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	neznana pogostnost	zelo redki
	zlatenica	-	-	zelo redki
	motnje delovanja jeter	-	zelo redki	-
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	Quinckejev edem	-	-	zelo redki
	angioedem (glejte poglavje 4.4)	občasni	zelo redki	zelo redki
	pruritus	pogosti	-	občasni
	izpuščaj	pogosti	-	občasni
	makulopapularni izpuščaj	-	pogosti	-
	urtikarija (glejte poglavje 4.4)	občasni	zelo redki	občasni
	eksantem	-	-	občasni
	alopecija	-	-	občasni
	purpura	-	občasni	občasni
	sprememba barve kože	-	-	občasni
	hiperhidroza	občasni	-	občasni
	fotosenzitivne reakcije	občasni*	neznana pogostnost	zelo redki
	pemfigoid	občasni*	-	-
	poslabšanje psoriaze	redki*	-	-
	multiformni eritem	zelo redki	-	zelo redki
	toksična epidermalna nekroliza	-	zelo redki	neznana pogostnost
eksfoliativni dermatitis	-	-	zelo redki	
Stevens-Johnsonov sindrom	-	zelo redki	zelo redki	
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	mišični spazmi	pogosti	neznana pogostnost	pogosti
	otekanje gležnjev	-	-	pogosti
	možno poslabšanje že obstoječega akutnega	občasni	občasni	-

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	razsejanega eritematoznega lupusa			
	artralgija	občasni*	-	občasni
	mialgija	občasni*	-	občasni
	mišična šibkost	-	neznana pogostnost	-
	rabdomioliza	-	neznana pogostnost	-
	bolečina v hrbtu	-	-	občasni
<i>Bolezni sečil</i>	ledvično popuščanje	občasni	-	-
	akutna ledvična odpoved	redki	zelo redki	-
	motnje uriniranja, nokturija, polakiurija	-	-	občasni
	zmanjšanje ali prenehanje izločanja urina	redki	-	-
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	erektilna disfunkcij	občasni	občasni	občasni
	ginekomastija	-	-	občasni
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	edem	-	-	zelo pogosti
	astenija	pogosti	-	pogosti
	bolečina v prsih	občasni*	-	občasni
	bolečina	-	-	občasni
	splošno slabo počutje	občasni*	-	občasni
	periferni edem	občasni*	-	zelo pogosti
	pireksija	občasni*	-	-
	utrujenost	-	redki	pogosti
<i>Preiskave</i>	povečane vrednosti sečnine v krvi	občasni*	-	-
	povečane vrednosti kreatinina v krvi	občasni*	-	-
	povečane vrednosti bilirubina v krvi	redki	-	-
	povečane vrednosti jetrnih encimov	redki	neznana pogostnost	zelo redki**
	znižane vrednosti natrija s hipovolemijo, ki povzročata dehidracijo in ortostatsko hipotenzijo	neznana pogostnost	neznana pogostnost	-
	znižanje hemoglobina in znižanje hematokrita (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-	-
	povečane vrednosti glukoze v krvi	-	neznana pogostnost	zelo redki
	povečane vrednosti sečne kisline v krvi	-	neznana pogostnost	-
	podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu (glejte	-	neznana pogostnost	-

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	poglavji 4.4 in 4.5)			
	povečana, zmanjšana telesna masa	-	-	občasni
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	padec	občasni*	-	-

* Pogostnost je za neželene učinke iz spontanih poročil izračunana na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj

** o tem so najpogosteje poročali v povezavi s holestazo

Opis izbranih neželenih učinkov

Med kliničnimi študijami II. in III. faze, ki so primerjale indapamid 1,5 mg in 2,5 mg, je analiza kalija v plazmi pokazala od odmerka odvisen učinek indapamida:

- indapamid 1,5 mg: kalij v plazmi < 3,4 mmol/l so opazili pri 10 % bolnikov in < 3,2 mmol/l pri 4 % bolnikov po 4 do 6 tednih zdravljenja. Po 12 tednih zdravljenja je bilo povprečno znižanje vrednosti kalija v plazmi 0,23 mmol/l.
- indapamid 2,5 mg: kalij v plazmi < 3,4 mmol/l so opazili pri 25 % bolnikov in < 3,2 mmol/l pri 10 % bolnikov po 4 do 6 tednih zdravljenja. Po 12 tednih zdravljenja je bilo povprečno znižanje vrednosti kalija v plazmi 0,41 mmol/l.

Amlodipin: Izjemoma so poročali o primerih ekstrapiramidnega sindroma.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Kombinacija perindopрила in indapamida

Simptomi

Najverjetnejši neželeni učinek pri prevelikem odmerjanju je hipotenzija in morda refleksa tahikardija, ki jo včasih spremljajo navzea, bruhanje, krči, omotica, zaspanost, zmedenost in oligurija, ki lahko napreduje v anurijo (zaradi hipovolemije). Lahko pride do motenj ravnovesja soli in vode (hiponatriemija, hipokaliemija).

Po prevelikem odmerjanju amlodipina so redko poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki se lahko pojavi kasneje (24 do 48 ur po zaužitju) in zahteva ventilacijsko podporo. Zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočino) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca so lahko sprožilni dejavniki.

Zdravljenje

Nujni začetni ukrepi so hitra odstranitev zaužitega zdravila (zdravil) z izpiranjem želodca in/ali dajanjem aktivnega oglja. Sledi naj ponovna vzpostavitev ravnovesja tekočin in elektrolitov v

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

specializirani ustanovi dokler se stanje ne normalizira.

Če se pojavi izrazita hipotenzija, bolnika namestimo v ležeč položaj s spuščeno glavo. Po potrebi uvedemo intravensko infuzijo izotonične fiziološke raztopine ali uporabimo kakršno koli drugo metodo za povečanje volumna.

Perindoprilat, aktivno obliko perindoprila, je mogoče odstraniti z dializo.

Amlodipin

Izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem amlodipina pri ljudeh so omejene.

Simptomi

Razpoložljivi podatki kažejo, da bi lahko veliko prevelik odmerek povzročil obsežno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in potencialno dolgotrajni sistemske hipotenziji, ki lahko privede do šoka s smrtnim izidom.

Zdravljenje

Klinično pomembna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina zahteva aktivno podporo kardiovaskularnega sistema, vključno s pogostim spremljanjem delovanja srca in dihal, dviganjem okončin ter spremljanjem volumna tekočine v obtoku in količine izločenega urina.

Pri ponovnem vzpostavljanju žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko pomaga vazokonstriktor, če za njegovo uporabo ni kontraindikacij. Za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov se lahko uporabi kalcijev glukonat, ki ga damo intravensko.

V nekaterih primerih je lahko učinkovito izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja do 2 uri po zaužitju 10 mg amlodipina zmanjšala stopnjo njegove absorpcije.

Ker se amlodipin v veliki meri veže na beljakovine, dializa verjetno ni koristna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci angiotenzinske konvertaze, druge kombinacije, oznaka ATC: C09BX01.

Zdravilo Amlewel je kombinacija terc-butilaminijeve soli perindoprila, ki je zaviralec ACE, indapamida, ki je klorosulfamoilski diuretik, in amlodipina, ki je zaviralec kalcijevih kanalčkov. Njegove farmakološke lastnosti izhajajo iz lastnosti posameznih učinkovin ter iz lastnosti, ki nastanejo zaradi sinergističnega delovanja vseh treh učinkovin v kombinaciji.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Perindopril

Perindopril je zaviralec angiotenzinske konvertaze, encima, ki pretvarja angiotenzin I v vazokonstriktor angiotenzin II. Ta encim spodbuja tudi izločanje aldosterona iz skorje nadledvične žleze in razgradnjo vazodilatatorja bradikinina v neaktivne heptapeptide.

To povzroča, da se:

- zmanjša izločanje aldosterona,
- poveča aktivnost renina v plazmi, ker aldosteron nima več negativnega povratnega učinka,
- zmanjša skupni periferni upor, s prednostnim delovanjem na žilno mrežje v mišičju in ledvicah, brez sočasnega zadrževanja soli in vode ali refleksne tahikardije med kroničnim zdravljenjem.

Antihipertenzivni učinek perindoprila ugotavljamo tudi pri bolnikih z nizkimi ali normalnimi koncentracijami renina.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Perindopril deluje prek svojega aktivnega presnovka, perindoprilata. Drugi presnovki so neaktivni.

Perindopril zmanjšuje delovanje srca:

- z vazodilatacijskim učinkom na vene, ki je verjetno posledica sprememb v presnovi prostaglandinov: zmanjšanje predobremenitev (preload),
- z zmanjšanjem skupnega perifernega upora: zmanjšanje poobremenitve (afterload).

Raziskave pri bolnikih s srčnim popuščanjem so pokazale:

- znižanje polnilnih tlakov levega in desnega prekata,
- zmanjšanje skupnega perifernega žilnega upora,
- povečanje minutnega volumna srca ter izboljšanje srčnega indeksa,
- povečanje regionalnega krvnega pretoka v mišičju.

Izboljšali so se tudi rezultati obremenitvenega testa.

Indapamid

Indapamid je sulfonamidni derivat z indolnim obročem in je farmakološko soroden tiazidnim diuretikom. Indapamid zavira reabsorpcijo natrija v kortikalnem dilucijskem segmentu. Povečuje izločanje natrija in kloridov z urinom ter v manjši meri tudi izločanje kalija in magnezija, s čimer povečuje izločanje urina in deluje antihipertenzivno.

Amlodipin

Amlodipin je kalcijev antagonist, ki zavira dotok kalcijevih ionov v srčno in žilno gladko mišičje. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem relaksacijskem vplivu na gladko mišičje žil. Natančni mehanizem, s katerim amlodipin olajša angino pektoris, še ni povsem pojasnjen, določata pa ga naslednja učinka:

1. Amlodipin širi periferne arteriole in s tem zmanjša skupni periferni upor (afterload), ki ga mora pri svojem delovanju premagovati srce. Taka razbremenitev srca zmanjša miokardno porabo energije in potrebo po kisiku.
2. Mehanizem delovanja amlodipina verjetno obsega tudi širitev glavnih koronarnih arterij in koronarnih arteriol. Ta širitev poveča oskrbo srčne mišice s kisikom pri bolnikih s spazmom koronarne arterije (Prinzmetalova oziroma variantna angina pektoris).

Pri bolnikih s hipertenzijo odmerjanje enkrat na dan povzroči klinično pomembno znižanje krvnega tlaka v 24-urnem intervalu tako v ležečem kot v stoječem položaju.

Pri bolnikih z angino pektoris odmerjanje amlodipina enkrat na dan podaljša čas telesne dejavnosti, čas do napada angine pektoris in čas do nastanka depresije ST-segmenta za 1 mm ter zmanjša tako pogostnost napadov angine pektoris kot porabo tablet gliceriltrinitrata.

Uporabe amlodipina niso povezovali z nobenim presnovnim neželenim učinkom ali s spremembo plazemskih lipidov, zato je primeren za uporabo pri bolnikih z astmo, s sladkorno boleznijo in protinom.

Klinična učinkovitost in varnost

Perindopril

Perindopril deluje pri bolnikih z vsemi stopnjami hipertenzije: blago, zmerno in hudo. Znižata se sistolični in diastolični krvni tlak, tako v ležečem kot v stoječem položaju.

Antihipertenzivni učinek po enkratnem odmerku je največji 4 do 6 ur po jemanju in se ohrani 24 ur.

Po 24 urah je stopnja rezidualnega zaviranja angiotenzinske konvertaze velika, približno 80 %.

Pri bolnikih, ki se odzovejo na zdravljenje, dosežemo normalizacijo krvnega tlaka po enem mesecu in

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

jo ohranimo brez tahifilaksije.

Prekinitiv zdravljenja ne povzroči povratnega učinka, tj. poslabšanja hipertenzije.

Perindopril ima vazodilatacijske lastnosti, obnavlja prožnost glavnih arterijskih debel, odpravlja histomorfometrične spremembe v uporovnih arterijah in zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Po potrebi lahko z dodatkom tiazidnega diuretika dosežemo dodaten sinergistični učinek.

S kombiniranjem zaviralca angiotenzinske konvertaze in tiazidnega diuretika zmanjšamo tveganje za pojav hipokaliemije, ki sicer obstaja pri uporabi diuretikov v monoterapiji.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi pomembni resni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Indapamid

Indapamid ima v monoterapiji antihipertenziven učinek, ki traja 24 ur. Ta učinek se pojavlja že pri odmerkih, ki imajo le majhne diuretične lastnosti.

Antihipertenzivni učinek indapamida je sorazmeren z izboljšanjem podajnosti arterij in zmanjšanjem skupnega in arteriolarnega perifernega žilnega upora.

Indapamid zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Ko je odmerek tiazidnega ali sorodnega diuretika presežen, antihipertenzivni učinek doseže plato, medtem ko se neželeni učinki še naprej povečujejo. Če zdravljenje ni učinkovito, odmerka tega zdravila ne smemo povečevati.

Indapamid pri bolnikih s hipertenzijo kratkoročno, srednjeročno in dolgoročno:

- nima nobenega vpliva na presnovo lipidov: trigliceridov, holesterola v lipoproteinih majhne gostote in holesterola v lipoproteinih velike gostote,
- ne vpliva na presnovo ogljikovih hidratov, niti pri bolnikih s hipertenzijo in sladkorno boleznijo.

Amlodipin

Študija ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) je bila narejena za primerjavo terapije z novjšimi zdravili (amlodipin ali zaviralec ACE kot zdravilo prvega izbora) s terapijo s tiazidnim diuretikom pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo.

Statistično pomembne razlike v srčno-žilnem izidu med terapijo z amlodipinom in terapijo s tiazidnim diuretikom ni bilo.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Kombinacija perindoprila in indapamida

Pri bolnikih s hipertenzijo ima kombinacija perindoprila in indapamida ne glede na starost od odmerka odvisen antihipertenzivni učinek na diastolični in sistolični krvni tlak leže ali stoje. Antihipertenzivni učinek traja 24 ur. Znižanje krvnega tlaka dosežemo v manj kot enem mesecu brez tahifilaksije. Po prekinitvi zdravljenja ni povratnega učinka. V kliničnih preizkušanjih je sočasno jemanje perindoprila in indapamida povzročilo antihipertenzivni učinek, ki je bil sinergističen v primerjavi z učinkom posameznih učinkovin v monoterapiji.

V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, primerjalni študiji PICXEL so z ehokardiografijo ocenjevali učinek kombinacije perindoprila in indapamida na hipertrofijo levega prekata v primerjavi z enalaprilom v monoterapiji.

V študiji PICXEL so bolnike s hipertenzijo in hipertrofijo levega prekata (opredeljeno kot indeks mase levega prekata $> 120 \text{ g/m}^2$ pri moških in $> 100 \text{ g/m}^2$ pri ženskah) naključno razvrstili v skupini, kjer so jemali 2 mg terc-butilaminijevega perindoprilata in 0,625 mg indapamida ali 10 mg enalapril enkrat na dan med enoletnim zdravljenjem. Odmerek so prilagajali glede na urejanje krvnega tlaka do največ 8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata in 2,5 mg indapamida ali 40 mg enalapril enkrat na dan. Samo 34 % bolnikov je vso študijo jemalo odmerek 2 mg terc-butilaminijevega perindoprilata in 0,625 mg indapamida (medtem ko je 10 mg enalapril do konca jemalo 20 % bolnikov).

Na koncu zdravljenja se je indeks mase levega prekata v celotni populaciji naključno razporejenih bolnikov signifikantno bolj zmanjšal v skupini, ki je prejela perindopril in indapamid ($-10,1 \text{ g/m}^2$) v primerjavi s skupino, ki je prejela enalapril ($-1,1 \text{ g/m}^2$). Razlika v spremembi indeksa mase levega prekata med skupinama je znašala $-8,3$ (95 % interval zaupanja $(-11,5 \text{ do } -5)$, $p < 0,0001$).

Boljši učinek na indeks mase levega prekata so dosegli z večjimi odmerki perindoprila in indapamida. Ocenjena srednja razlika v krvnem tlaku med skupinama pri naključno razporejeni populaciji je znašala $-5,8 \text{ mm Hg}$ (95 % interval zaupanja $(-7,9 \text{ do } -3,7)$, $p < 0,0001$) za sistolični in $-2,3 \text{ mm Hg}$ (95 % interval zaupanja $(-3,6 \text{ do } -0,9)$, $p = 0,0004$) za diastolični krvni tlak v korist skupine, ki je prejela perindopril in indapamid.

Pediatrična populacija

Perindopril/indapamid

Podatkov o učinkovinah perindopril/indapamid pri otrocih ni na voljo.

Amlodipin

V študiji, ki je vključevala 268 otrok, starih od 6 do 17 let, večinoma s sekundarno hipertenzijo, je primerjava odmerkov po 2,5 mg in 5 mg amlodipina s placebom pokazala, da oba odmerka znižata sistolični krvni tlak bistveno bolj kot placebo. Razlika med odmerkoma ni bila statistično pomembna. Dolgoročnih učinkov amlodipina na rast, puberteto in splošni razvoj niso proučevali. Prav tako niso dokazali dolgoročnega vpliva zdravljenja z amlodipinom v otroštvu na zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti zaradi srčno-žilnih bolezni v odrasli dobi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Perindopril

Absorpcija

Po peroralnem jemanju se perindopril hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v 1 uri. Razpolovni čas perindoprila v plazmi znaša 1 uro.

Ker uživanje hrane zmanjšuje pretvorbo v perindoprilat in zato tudi biološko uporabnost, morajo bolniki perindopril jemati peroralno v enem odmerku na dan, zjutraj pred obrokom.

Porazdelitev

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Volumen porazdelitve je pri nevezanem perindoprilatu približno 0,2 l/kg. Vezava perindoprilata na plazemske beljakovine, večinoma na angiotenzinsko konvertazo, je 20-odstotna, a je odvisna od koncentracije.

Biotransformacija

Perindopril je predzdravilo. 27 % zaužitega odmerka perindopрила vstopa v krvni obtok v obliki aktivnega presnovka, perindoprilata. Poleg aktivnega perindoprilata tvori perindopril še pet presnovkov, ki so vsi neaktivni. Perindoprilat doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3 do 4 urah.

Izločanje

Perindoprilat se iz telesa izloča z urinom, končni razpolovni čas nevezane frakcije znaša približno 17 ur, stanje dinamičnega ravnovesja pa je dosežemo v 4 dneh.

Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših in bolnikih s srčnim popuščanjem ali z ledvično odpovedjo. Pri bolnikih z ledvično odpovedjo je zaželeno prilagajanje odmerka glede na stopnjo okvare (kreatininski očistek).

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

Linearnost/nelinearnost

Dokazano je bilo linearno razmerje med odmerkom perindopрила in izpostavljenostjo v plazmi.

Posebne populacije

Starejši

Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših in bolnikih s srčnim ali ledvičnim popuščanjem.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem je zaželeno prilagajanje odmerka glede na stopnjo popuščenja (očistek kreatinina).

V primeru dialize

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

Bolniki s cirozo

Kinetika perindopрила je spremenjena pri bolnikih s cirozo, pri njih se jetrni očistek osnovne molekule zmanjša za polovico. Ker se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Indapamid

Absorpcija

Indapamid se hitro in v celoti absorbira iz prebavil.

Pri ljudeh doseže največjo koncentracijo v plazmi približno 1 uro po peroralnem jemanju.

Porazdelitev

Vezava na beljakovine v plazmi znaša 79 %.

Biotransformacija/izločanje

Razpolovna doba izločanja je med 14 in 24 ur (v povprečju 18 ur). Večkratno jemanje ne povzroča kopičenja zdravila. Indapamid se iz telesa odstranjuje pretežno z urinom (70 % odmerka) in blatom (22 %) v obliki neaktivnih presnovkov.

Posebne populacije

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Okvara ledvic

Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem se farmakokinetika indapamida ne spremeni.

Amlodipin

Absorpcija, porazdelitev

Po peroralnem vnosu terapevtskega odmerka se amlodipin dobro absorbira, največjo koncentracijo v krvi pa doseže 6 do 12 ur po vnosu. Ocenjujejo, da je absolutna biološka uporabnost amlodipina od 64- do 80-odstotna. Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina. Študije *in vitro* so pokazale, da je približno 97,5 % amlodipina v obtoku vezanega na plazemske beljakovine.

Biotransformacija/izločanje

Terminalni plazemski razpolovni čas je okrog 35 do 50 ur, kar se ujema z odmerjanjem enkrat na dan. Amlodipin se v jetih v velikem obsegu presnovi v neaktivne presnovke. Približno 60 % odmerka se izloči z urinom, od tega 10 % kot nespremenjeni amlodipin.

Starejši

Čas za doseganje največje plazemske koncentracije amlodipina je pri mlajših in starejših osebah podoben. Očistek amlodipina je pri starejših bolnikih pogosto zmanjšan, kar posledično pomeni povečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja. Priporočen režim odmerjanja je pri starejših enak, vendar je pri povečevanju odmerka potrebna previdnost.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično odpovedjo se farmakokinetika indapamida ne spremeni.

Jetrna okvara

Kinetika perindoprila je spremenjena pri bolnikih s cirozo: pri njih se jetrni očistek osnovne molekule zmanjša za polovico. Ker pa se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Kot velja za vse kalcijeve antagoniste, je razpolovni čas amlodipina pri bolnikih z okvarjenim jetrnim delovanjem podaljšan.

Pediatrična populacija

Populacijska farmakokinetična študija je zajela 74 otrok s hipertenzijo, starih od 12 mesecev do 17 let (od teh je bilo 34 bolnikov starih od 6 do 12 let in 28 bolnikov od 13 do 17 let), ki so prejeli amlodipin v odmerkih med 1,25 in 20 mg enkrat ali dvakrat na dan. Pri otrocih, starih od 6 do 12 let, in pri mladostnikih, starih od 13 do 17 let, je značilni peroralni očistek (Cl/F) znašal 22,5 oz. 27,4 l/h pri fantih in 16,4 oz. 21,3 l/h pri dekletih. Med posamezniki je bilo opaziti precejšnje razlike v izpostavljenosti. Podatki pri otrocih, mlajših od 6 let, so omejeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Perindopril

V študijah kronične peroralne toksičnosti pri podganah in opicah so bile tarčni organ ledvice, kjer so opazili reverzibilne poškodbe.

V študijah *in vivo* ter *in vitro* niso opažali mutagenosti.

Reprodukcijske toksikološke študije pri podganah, miših, kuncih in opicah niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar so za razred zaviralcev ACE dokazali, da povzročajo neželene učinke na poznejši razvoj ploda, ki so privedli do njegovega odmrtja ali do prirojenih napak pri glodavcih in kuncih: opažali so ledvične poškodbe ter povečan obporodni in poporodni pogin.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V dolgoročnih študijah pri podganah in miših niso opazili nikakršne kancerogenosti.

Indapamid

Največji odmerki, ki so jih peroralno dajali različnim živalskim vrstam (40- do 8000-kratni terapevtski odmerki) so pokazali naraščanje diuretičnih lastnosti indapamida. Poglavitna simptoma zastrupitve v študijah akutne toksičnosti indapamida, ki so ga dajali intravensko ali intraperitonealno, bradipneja in periferna vazodilatacija, sta bila povezana s farmakološkim delovanjem indapamida. Rezultati testov o mutagenih in kancerogenih lastnostih indapamida so bili negativni.

Perindopril/indapamid

Kombinacija perindopril/indapamid je nekoliko bolj toksično kot posamezni učinkovini. Pri podganah niso opazili povečanja ledvičnih znakov, je pa kombinacija toksično delovala na prebavila pri psih. Kaže tudi, da je pri podganah toksičnost za samice povečana (v primerjavi s samim perindoprilom). Vendar pa se navedeni neželeni učinki pojavljajo pri odmerkih, ki jih od terapevtskih loči zelo velika varnostna meja. Reprodukcijske toksikološke študije niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti in plodnost ni bila okvarjena.

Amlodipin

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale poznejši datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od v mg/kg izraženih največjih priporočenih odmerkov za ljudi.

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg na dan (kar je približno 8-krat* več od največjega priporočenega odmerka pri ljudeh 10 mg, preračunano na telesno površino /mg/m²/), amlodipin ni vplival na plodnost. V drugi študiji pri podganah, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinijev besilat v odmerku, podobnem odmerku pri ljudeh, preračunano na telesno maso (mg/kg), so opazili zmanjšanje ravni folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi kot tudi zmanjšanje gostote spermijev in števila zrelih spermatid in Sertolijevih celic.

Pri podganah in miših, ki so dve leti s hrano dobivale 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg amlodipina na dan, ni bilo dokazov kancerogenosti. Največji odmerek (pri miših podoben največjemu priporočenemu odmerku pri ljudeh, pri podganah pa dvakratni* največji priporočen odmerek pri ljudeh 10 mg, preračunano na telesno površino /mg/m²/) je bil blizu največjemu odmerku, ki ga miši še prenašajo, ne pa tistemu, ki ga prenašajo podgane.

V študijah mutagenosti niso opazili vpliva zdravila niti na genski niti na kromosomski ravni.

*na osnovi telesne mase bolnika, težekega 50 kg

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza (E460)
kalcijev klorid heksahidrat
predgelirani koruzni škrob (vrsta 1500)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
natrijev hidrogenkarbonat
hidratirani koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.3 Rok uporabnosti

Amlewel 4 mg/5 mg/1,25 mg tablete

Amlewel 4 mg/10 mg/1,25 mg tablete

Amlewel 8 mg/5 mg/2,5 mg tablete

Amlewel 8 mg/10 mg/2,5 mg tablete

3 leta

Amlewel 2 mg/5 mg/0,625 mg tablete

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC/Al): 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84 in 90 tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

2 mg/5 mg/0,625 mg

H/14/01901/001-009

4 mg/5 mg/1,25 mg

H/14/01901/010-018

4 mg/10 mg/1,25 mg

H/14/01901/019-027

8 mg/5 mg/2,5 mg

H/14/01901/028-036

8 mg/10 mg/2,5 mg

H/14/01901/037-045

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Datum prve odobritve: 3. 10. 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 20. 6. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. 9. 2022