

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Norprexanil 5 mg/5 mg tablete
Norprexanil 5 mg/10 mg tablete
Norprexanil 10 mg/5 mg tablete
Norprexanil 10 mg/10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Norprexanil 5 mg/5 mg tablete : Jedna tableta sadrži 5 mg perindoprilarginina što odgovara 3,395 mg perindoprila i 6,935 mg amlodipinbesilata što odgovara 5 mg amlodipina.

Norprexanil 5 mg/10 mg tablete: Jedna tableta sadrži 5 mg perindoprilarginina što odgovara 3,395 mg perindoprila i 13,870 mg amlodipinbesilata što odgovara 10 mg amlodipina.

Norprexanil 10 mg/5 mg tablete: Jedna tableta sadrži 10 mg perindoprilarginina što odgovara 6,790 mg perindoprila i 6,935 mg amlodipinbesilata što odgovara 5 mg amlodipina.

Norprexanil 10 mg/10 mg tablete: Jedna tableta sadrži 10 mg perindoprilarginina što odgovara 6,790 mg perindoprila i 13,870 mg amlodipinbesilata što odgovara 10 mg amlodipina.


Pomoćne tvari s poznatim učinkom:


laktoza hidrat (65,23 mg u Norprexanil 5 mg/5 mg, 135,47 mg u Norprexanil 5 mg/10 mg, 137,40 mg u Norprexanil 10 mg/5 mg, 130,466 mg u Norprexanil 10 mg/10 mg)


Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.


3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Norprexanil 5 mg/5 mg tablete : Bijela tableta ovalnog oblika, s otisnutim “5/5” na jednoj strani i  na drugoj strani, dimenzija 8,5 mm x 4,5 mm.

Norprexanil 5 mg/10 mg tablete: Bijela tableta četvrtastog oblika, s otisnutim “5/10” na jednoj strani i  na drugoj strani, dimenzija 8,0 mm x 8,0 mm.

Norprexanil 10 mg/5 mg tablete: Bijela tableta trokutastog oblika, s otisnutim “10/5” na jednoj strani i  na drugoj strani, dimenzija 9,5 mm x 8,8 mm x 8,8 mm.

Norprexanil 10 mg/10 mg tablete: Bijela tableta okruglog oblika, s otisnutim “10/10” na jednoj strani i  na drugoj strani, promjera 8,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Norprexanil je indiciran kao zamjenska terapija za liječenje esencijalne hipertenzije i/ili stabilne bolesti koronarnih arterija u bolesnika čija je bolest već dobro kontrolirana s istodobnom primjenom perindopрила i amlodipina u istoj dozi.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Jedna tableta jedanput na dan, najbolje ujutro prije jela.

Fiksna kombinacija doza lijeka nije prikladna za započinjanje terapije.

Ako je potrebna promjena doziranja, doza Norprexanila se može modificirati ili se može razmotriti individualno titriranje pojedinačnih komponenti.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega i starije osobe (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.)

Eliminacija perindoprilata je smanjena u starijih i u bolesnika sa zatajanjem bubrega. Stoga, uobičajeno medicinsko praćenje će uključivati učestalije kontrole kreatinina i kalija.

Norprexanil se može primijeniti u bolesnika s klirensom kreatinina ≥ 60 ml/min, a nije prikladan za bolesnike s klirensom kreatinina ≤ 60 ml/min. U tih bolesnika preporučuje se individualna titracija doze pojedinih komponenti ove fiksne kombinacije.

Amlodipin primijenjen u sličnim dozama kod starijih ili mlađih bolesnika se jednako dobro podnosi. Kod starijih bolesnika se preporučuju normalni režimi doziranja, dok je kod primjene većih doza potrebno primijeniti oprez.

Promjene plazmatskih koncentracija amlodipina ne koreliraju sa stupnjem oštećenja funkcije bubrega. Amlodipin se ne uklanja dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.)

Preporuke o doziranju u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre nisu utvrđene. Stoga se mora oprezno odabrati doza lijeka te započeti liječenje s najnižom dozom (na donjem kraju raspona doziranja) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Da bi se odredila optimalna početna doza i doza održavanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, bolesnici se moraju individualno titrirati s pojedinim komponentama ove fiksne kombinacije, tj. pojedinačno amlodipinom i perindoprilom. Farmakokinetika amlodipina nije ispitivana kod teškog oštećenja funkcije jetre. Kod bolesnika sa teškim oštećenjem jetre liječenje amlodipinom potrebno je započeti u najnižoj dozi te polagano titrirati dozu.

Pedijatrijska populacija

Norprexanil se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata jer djelotvornost i sigurnost perindopрила i amlodipina u kombinaciji nije dokazana u djece i adolescenata.

Način primjene

Primjenjuje se kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

Povezano s perindoprilom

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili na bilo koji drugi ACE inhibitor,
- povijest pojave angioedema, povezanog s ranijim uzimanjem ACE inhibitora (vidjeti dio 4.4),
- hereditarni ili idiopatski angioedem,
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.),
- istodobna primjena Norprexanila s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1),

- istodobna primjena Norprexanila sa sakubitrilom/valsartanom. Primjena Norprexanila se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze sakubitrila/valsartana (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 jednom funkcionalnom bubregu (vidjeti dio 4.4).

Povezano s amlodipinom

- teška hipotenzija
- preosjetljivost na djelatnu tvar ili na dihidropiridinske derivate,
- šok, uključujući kardiogeni šok,
- opstrukcija izlaznog trakta lijevog ventrikula (npr. stenoza aorte visokog stupnja),
- hemodinamsko nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda.

Povezano s Norprexanilom

- sve gore navedene kontraindikacije koje su povezane s bilo kojom pojedinom komponentom ovog lijeka, također se odnose i na fiksnu kombinaciju Norprexanila,
- preosjetljivost na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sva dolje navedena upozorenja povezana s primjenom pojedinih komponenti ovog lijeka, također se odnose i na fiksnu kombinaciju Norprexanila.

Povezano s perindoprilom

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.). On se može javiti bilo kada tijekom liječenja. U tim slučajevima Norprexanil se mora odmah obustaviti te započeti odgovarajuće praćenje bolesnika sve do potpunog povlačenja simptoma. U onim slučajevima gdje je oteknuće bilo ograničeno na lice i usne, stanje se općenito riješilo bez liječenja, premda su se antihistaminici pokazali korisnima u ublažavanju simptoma.

Angioedem povezan s edemom grkljana može imati smrtni ishod. Ako oteknuće zahvaća jezik, glotis ili grkljan, vjerojatno je da će izazvati opstrukciju dišnih putova, stoga se mora odmah pružiti prvu pomoć. Ona obuhvaća primjenu adrenalina i/ili održavanje prohodnosti dišnih putova. Bolesnik mora biti pod pomnim liječničkim nadzorom do potpunog nestanka simptoma.

Bolesnici s poviješću pojave angioedema koji nije povezan s ACE inhibitorima, mogu biti izloženi povećanom riziku od nastanka angioedema dok uzimaju ACE inhibitore (vidjeti dio 4.3.).

Intestinalni angioedem je rijetko zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima. Ti bolesnici se žale na bolove u abdomenu (sa ili bez mučnine i povraćanja); u nekim slučajevima i bez prethodne pojave angioedema lica i s normalnim vrijednostima C-1 esteraze. Angioedem je dijagnosticiran CT-om abdomena, ultrazvukom ili kirurškom operacijom i simptomima koji su nestali nakon prekida terapije s ACE inhibitorom. Intestinalni angioedem mora se uključiti u diferencijalnu dijagnozu bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore, a žale se na bolove u abdomenu (vidjeti dio 4.8).

Istodobna primjena Norprexanila 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 dijelove 4.3 i 4.5).

Istodobna primjena ACE inhibitora s NEP inhibitorima (npr. racekadotril), inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin)

može povećati rizik nastanka angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (vidjeti dio 4.5). Treba biti oprezan prije započinjanja liječenja racekadotrilom, inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kod bolesnika koji već uzima ACE inhibitore.

Anafilaktoidne reakcije tijekom afereze lipoproteina male gustoće (LDL)

Rijetko su zabilježene anafilaktoidne reakcije opasne po život u bolesnika koji su primali ACE inhibitore te bili na aferezi lipoproteina niske gustoće. Ove reakcije su izbjegnute s privremenim prekidom uzimanja ACE inhibitora prije svake afereze.

Anafilaktoidne reakcije za vrijeme desenzibilizacije

Uočena je pojava anafilaktoidnih reakcija u bolesnika koji su uzimali ACE inhibitore za vrijeme postupka desenzibilizacije (npr. otrovom opnokrilaca – pčela i osa). U tih su bolesnika reakcije izbjegnute privremenom obustavom ACE inhibitora, no ponovno su se javile nakon nenamjernog ponovnog kontakta s alergenom.

Neutropenija/Agranulocitoza/Trombocitopenija/Anemija

Bilo je prijava neutropenije/agranulocitoze, trombocitopenije i anemije u bolesnika koji su primali ACE inhibitore. U bolesnika s normalnom funkcijom jetre i bez ostalih komplicirajućih čimbenika, neutropenija se javlja rijetko. Perindopril se mora primjenjivati krajnje oprezno u bolesnika s kolagenskom vaskularnom bolesti, bolesnika koji primaju imunosupresijsko liječenje te onih koji uzimaju alopurinol ili prokainamid, kao i u bolesnika s kombinacijom tih komplicirajućih čimbenika, posebno ako je u anamnezi prisutno postojeće oštećenje funkcije bubrega. U nekih od tih bolesnika javile su se teške infekcije, koje u malobrojnim slučajevima 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 jednom 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 kod bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin 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 samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

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 kod njih ne preporučuje primjena ovog lijeka.

Trudnoća

Terapija s ACE-inhibitorima se ne smije započinjati za vrijeme trudnoće. Osim kada se primjena ACE-

inhibitora smatra neophodnom, u bolesnica koje planiraju trudnoću preporučuje se primjena druge skupine antihipertenziva koji se mogu sigurno primjenjivati u trudnoći. U slučaju trudnoće liječenje ACE inhibitorom mora se prekinuti i započeti s drugom alternativnom terapijom (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Mjere opreza pri uporabi

Hipotenzija

ACE inhibitori mogu uzrokovati sniženje krvnog tlaka. Simptomatska hipotenzija se rijetko javlja u bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom, vjerojatnija je u bolesnika s nedostatnim volumenom, npr. zbog liječenja diureticima, zbog ograničenog unosa soli hranom, dijalize, proljeva i povraćanja, te u bolesnika s teškom hipertenzijom ovisnom o reninu (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). U bolesnika s visokim rizikom simptomatske hipotenzije preporučuje se praćenje krvnog tlaka, renalne funkcije i serumske koncentracije kalija za vrijeme liječenja Norprexanilom.

Slično vrijedi i za bolesnike s ishemijskom bolesti srca ili s cerebrovaskularnom bolesti, u kojih bi zbog pretjeranog sniženja krvnog tlaka mogao nastupiti infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj.

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

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska / hipertrofična kardiomiopatija

Kao i svaki ACE inhibitor, i perindopril se mora oprezno davati bolesnicima sa stenozom mitralnog zaliska i opstrukcijom istjecanja krvi iz lijeve klijetke, npr. aortnom stenozom ili hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Oštećenje funkcije bubrega

U slučaju oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min) preporuča se primjena monokomponenti i individualna titracija doze (vidjeti dio 4.2).

U tih bolesnika rutinsko praćenje razine kalija i kreatinina mora biti sastavni dio uobičajene medicinske prakse (vidjeti dio 4.8).

U nekih bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kada je postojao samo jedan bubreg, pri liječenju ACE inhibitorima uočen je 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 hipertenzije i insuficijencije bubrega. U nekih bolesnika s hipertenzijom i bez jasne postojeće bolesti bubrežnih krvnih žila u anamnezi, porasla je razina uree i kreatinina u serumu, obično malo i prolazno, osobito ako se perindopril uzimao istodobno s diureticima. Ta je pojava vjerojatnija u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u anamnezi.

Zatajenje jetre

U rijetkim je slučajevima primjena ACE inhibitora bila 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 znatan porast vrijednosti jetrenih enzima, mora se prekinuti liječenje ACE inhibitorom, a bolesnike na primjeren način medicinski pratiti (vidjeti dio 4.8).

Rasa

ACE inhibitori češće uzrokuju angioedem u bolesnika crne 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

Bilo je prijava kašlja pri uzimanju ACE inhibitora. U karakterističnom slučaju, kašalj nije produktivan, traje i nestaje nakon prekida liječenja. Kašalj prouzročen uzimanjem ACE inhibitora treba uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnostici kašlja.

Kirurški zahvat/anestezija

U bolesnika koji se podvrgavaju većim kirurškim zahvatima ili tijekom anestezije s anestetima koji izazivaju hipotenziju, Norprexanil može blokirati stvaranje angiotenzina II nakon kompenzacijskog oslobađanja renina. Stoga se liječenje mora prekinuti dan prije obavljanja kirurškog zahvata. Javi li se hipotenzija i ocijeni da je nastupila opisanim mehanizmom, ona se može riješiti povećanjem volumena.

Hiperkalijemija

Porast serumske koncentracije kalija zabilježen je u nekih bolesnika koji su liječeni ACE inhibitorima, uključujući perindopril. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Učinak obično nije značajan u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Rizikni faktori za razvoj hiperkalijemije uključuju: renalnu insuficijenciju, pogoršanje renalne funkcije, dob (> 70 godina), šećernu bolest, interkurentni događaji: posebno dehidracija, akutno srčano zatajenje, metabolička acidoza, istodobno uzimanje diuretika koji čuvaju 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) te osobito antagonisti aldosterona ili blokatori angiotenzinskih receptora. Primjena pripravaka kalija, diuretika koji čuvaju 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. Diuretici koji štede kalij i blokatori angiotenzinskih receptora moraju se primjenjivati uz oprez kod bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore te se moraju nadzirati razina kalija u serumu i bubrežna funkcija. U slučaju da se smatra potrebnom istodobna primjena perindopрила s gore navedenim pripravcima, 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, treba pomno pratiti razinu glukoze tijekom prvog mjeseca uzimanja ACE inhibitora (vidjeti dio 4.5).

Povezano s amlodipinom

Mjere opreza pri uporabi

Sigurnost i djelotvornost amlodipina nije utvrđena u hipertenzivnim krizama.

Bolesnici sa zatajenjem srca

U liječenju bolesnika sa zatajenjem srca neophodan je oprez.

U dugotrajnom placebo kontroliranom ispitivanju u koje su uključeni bolesnici s teškim popuštanjem srca (NYHA stupanj III i IV) prijavljena incidencija pulmonalnog edema bila je viša u skupini liječenoj amlodipinom nego u skupini s placebom, međutim to nije ukazivalo na pogoršanje zatajenja srca (vidjeti dio 5.1). Antagonisti kalcijevih kanala, uključujući i amlodipin, moraju se primjeniti s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, budući da mogu povećati rizik budućih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

Oštećenje funkcije jetre

Poluvrijeme amlodipina je produljeno i vrijednosti AUC-a su više u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre te još nisu utvrđene preporuke za doziranje. Stoga se amlodipin mora uvoditi s najnižom dozom te uz oprez i kod samog uvođenja, kao i kod povećavanja doze. Kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre može biti potrebna polagana titracija doze i pažljivo praćenje.

Starije osobe

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

Oštećenje funkcije bubrega

Amlodipin se može kod tih bolesnika primijeniti u normalnim dozama. Promjene koncentracije amlodipina u plazmi nisu povezane sa stupnjem oštećenja bubrega. Amlodipin se ne može dijalizirati.

Povezano s Norprexanilom

Sva gore navedena upozorenja povezana s primjenom pojedinih komponenti ovog lijeka također se odnose na fiksnu kombinaciju Norprexanila.

Pomoćne tvari

Zbog prisutnosti laktoze, bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Interakcije

Ne preporučuje se istodobna primjena Norprexanila s litijem, diureticima koji čuvaju kalij, kao i nadomjescima soli koji sadržavaju kalij te dantrolenom (vidjeti dio 4.5).

4.5, Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Povezano s perindoprilom

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).

Lijekovi koji povećavaju rizik nastanka angioedema:

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika nastanka angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). 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 dijelove 4.3 i 4.4).

Istodobna primjena ACE inhibitora i racekadotriola, inhibitora mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptina (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može također povećati rizik nastanka angioedema (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji uzrokuju hiperkalijemiju

Iako kalij u serumu obično ostaje u granicama normale, kod nekih bolesnika liječenih Norprexanilom može se pojaviti hiperkalijemija. Neki lijekovi ili terapijske klase povisuju pojavu hiperkalijemije: aliskiren, soli kalija, diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, nesteroidni protuupalni lijekovi, heparini, imunosupresivi poput ciklosporina ili takrolimusa, trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da se trimetoprim može ponašati kao diuretik koji štedi kalij poput amilorida. Kombinacija ovih lijekova povisuje rizika nastanka hiperkalijemije. Shodno tome ne preporučuje se istodobna primjena Norprexanila s gore navedenim lijekovima. U slučaju da se istodobna primjena smatra potrebnom, preporučuje se oprez kao i redovito praćenje razine serumskog kalija.

Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)

Aliskiren

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

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

Aliskiren

Kod bolesnika, osim onih s dijabetesom ili s oštećenjem funkcije bubrega, povećava se rizik nastanka hiperkalijemije, pogoršanja funkcije bubrega 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 kod 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

Povećan je rizik nastanka nuspojava kao što je angioneurotski edem (angioedem).

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

Hiperkalijemija (moguće životno ugrožavajuća), osobito povezana sa oštećenjem funkcije bubrega (dodatni hiperkalemični učinak). Ne preporučuje se istodobna primjena perindoprila s gore navedenim lijekovima (vidjeti dio 4.4). Međutim, ukoliko je istodobna primjena nužna, moraju se primijeniti uz oprez i s čestim određivanjem vrijednosti serumskog kalija. Za primjenu spironolaktona kod zatajenja srca, vidjeti 'Istodobna primjena koja zahtjeva posebnu pozornost'.

Litij

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

Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pažnju

Antidijabetici (inzulini, peroralni hipoglikemijski lijekovi)

Epidemiološka ispitivanja upućuju na pretpostavku da se pri istodobnoj primjeni ACE inhibitora s antidijabeticima (inzulini, peroralni hipoglikemijski lijekovi) može pojačati učinak na sniženje razine glukoze te se javlja rizik od hipoglikemije. Čini se da je ta pojava vjerojatnija u prvim tjednima uzimanja kombinacije tih lijekova i u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Diuretici koji ne štede kalij

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 hipotenzijskog učinka može se smanjiti obustavom diuretika, povećanjem volumena ili povećanim

unosom soli prije početka primjene niskih doza perindoprila koje se potom povećavaju.

U arterijskoj hipertenziji, kada postoji mogućnost da je prethodno liječenje diuretikom uzrokovalo nedostatak volumena i/ili nedostatak soli, liječenje diuretikom mora se obustaviti prije započinjanja liječenja ACE inhibitorom, nakon čega se u terapiju može ponovno uvesti diuretik koji ne šteti kalij, ili se liječenje ACE inhibitorom započinje nižom dozom lijeka koja se postupno povisuje.

U liječenju zatajenja srca pomoću diuretika, liječenje ACE inhibitorom treba započeti u vrlo niskoj dozi, po mogućnosti nakon smanjenja doze diuretika koji ne šteti kalij.

Kod svih bolesnika, tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ACE inhibitorom mora se pratiti funkcija bubrega (razina kreatina).

Diuretici koji štede kalij (eplerenon, spironolakton)

Sa eplerenonom ili spironolaktonom pri dozama između 12,5 mg i 50 mg dnevno i s niskim dozama ACE inhibitora.

U liječenju srčanog zatajenja II. do IV. stupnja (NYHA) s ejekcijskom frakcijom <40% kod bolesnika ranije liječenih ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, povišen je rizik nastanka hiperkalijemije, potencijalno smrtonosne, osobito pri nepridržavanju preporuka vezanih uz propisivanje ove kombinacije lijekova.

Prije početka liječenja treba provjeriti postoje li hiperkalijemija i oštećenje funkcije bubrega.

Preporučuje se pomno praćenje kalijemije i kreatininemije i to u prvom mjesecu liječenja jednom tjedno, a nakon toga jednom mjesečno.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) uključujući acetilsalicilatnu kiselinu ≥ 3 g/dan

Istodobna primjena ACE-inhibitora s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. acetilsalicilatna kiselina pri protuupalnim dozama, COX-2 inhibitori, te neselektivni nesteroidni protuupalni lijekovi) može dovesti do slabljenja njihovih antihipertenzivnih učinaka. Konkomitantna primjena ACE-inhibitora i nesteroidnih protuupalnih lijekova dovodi do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući i nastanak akutne bubrežne insuficijencije te porasta razine kalija, osobito kod bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju treba primijeniti s oprezom, osobito kod starijih bolesnika. Bolesnike treba odgovarajuće hidrirati te se mora razmotriti mogućnost praćenja bubrežne funkcije nakon početka konkomitantne terapije i periodično tijekom liječenja.

Istodobna primjena koja se mora razmotriti

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzijske 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).

Povezano s amlodipinom

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Dantrolen (infuzija)

U životinja je zabilježena fatalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s

hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i intravenoznog dantrolena. Zbog rizika od nastanka hiperkalijemije, preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin kod bolesnika podložnih malignoj hipertermiji i kod liječenja maligne hipertermije.

Grejp ili sok od grejpa

Primjena amlodipina sa grejpom ili sokom od grejpa se ne preporučuje jer bioraspoloživost može biti povećana u nekih bolesnika što ima za posljedicu pojačani antihipertenzivni učinak.

Istodobna primjena koja zahtjeva posebnu pažnju

Lijekovi koji induciraju CYP3A4

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*).

Lijekovi koji inhibiraju CYP3A4

Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antifungici, makrolidi kao npr. eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) mogu 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.

Povećan je rizik od nastanka hipotenzije kod bolesnika koji istodobno uzimaju klaritromicin s amlodipinom. Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika kod istodobne primjene amlodipina s klaritromicinom.

Istodobna primjena koja se mora razmotriti

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

Takrolimus

Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje zajedno s amlodipinom. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, kod istodobne primjene s amlodipinom, potrebno je pratiti razinu takrolimusa u krvi i ako je potrebno prilagoditi dozu takrolimusa.

Inhibitori ciljne molekule rapamicina u sisavaca (mTOR)

Inhibitori mTOR-a, kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus, supstrati su CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Uz istodobnu primjenu inhibitora mTOR-a amlodipin može povećati izloženost inhibitorima mTOR-a.

Ciklosporin

Nisu provedena ispitivanja interakcija ciklosporina i amlodipina u zdravih dobrovoljaca ili drugim skupinama osim u bolesnika s transplantacijom bubrega u kojih je opaženo varijabilno povećanje najniže koncentracije (prosječno 0% - 40%) ciklosporina. Potrebno je razmotriti praćenje razina ciklosporina u bolesnika s transplantacijom bubrega koji primaju amlodipin te, po potrebi, smanjiti dozu ciklosporina.

Simvastatin

Istodobna primjena višekratnih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina dovela je do 77%-tnog povećanja izloženosti simvastatinu, u odnosu na simvastatin kao monoterapiju. U bolesnika koji uzimaju amlodipin, dozu simvastatina treba ograničiti na 20 mg.

Ostale kombinacije

U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije djelovao na farmakokinetiku atorvastatina,

digoksina ili varfarina.

Povezano s perindoprilom i amlodipinom (Norprexanilom)

Istodobna primjena koja zahtjeva posebnu pažnju

Baklofen

Pojačan antihipertenzivni učinak. Pratiti vrijednost krvnog tlaka i uskladiti dozu antihipertenziva ukoliko je potrebno.

Istodobna primjena koja se mora razmotriti

Antihipertenzivni lijekovi (npr. beta blokatori) i vazodilatatori

Istodobna primjena ovih lijekova može pojačati antihipertenzivne učinke perindoprila i amlodipina. Istodobna primjena s nitroglicerinom te drugih nitrata ili vazodilatatora mogu još jače sniziti vrijednosti krvnog tlaka, i shodno tome, lijek treba davati oprezno.

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

Amifostin može pojačati antihipertenzivni učinak amlodipina.

Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetiци

Pojačan antihipertenzivni učinak i povećan rizik od ortostatske hipotenzije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Uzimajući u obzir djelovanje pojedinih komponenti ove fiksne kombinacije na trudnoću i dojenje, ne preporučuje se primjena lijeka Norprexanil tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Primjena lijeka Norprexanil kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće. Primjena lijeka Norprexanil se ne preporučuje tijekom dojenja. Potrebno je donijeti odluku da li prekinuti dojenje ili terapiju lijekom Norprexanil uzimajući u obzir važnost ove terapije za majku.

Trudnoća

Povezano s perindoprilom

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).

Epidemiološka ispitivanja teratogenosti kao posljedica izloženosti ACE inhibitorima u prvom tromjesečju trudnoće nisu donijeli jasan zaključak, međutim, ne može se isključiti mali povišeni rizik. Osim u slučaju da je liječenje ACE inhibitorom neophodno, bolesnice koji planiraju trudnoću moraju liječenje zamijeniti drugim antihipertenzivom kojem je utvrđen bolji sigurnosni profil u trudnoći. Ukoliko se utvrdi trudnoća, liječenje s ACE inhibitorima treba odmah obustaviti i ako je prikladno prijeći na liječenje alternativnim lijekom.

Poznato je da izloženost ACE inhibitoru tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva u čovjeka fetotoksičnost (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnoza, usporena osifikacija kostiju lubanje) i

neonatalnu toksičnost (neonatalno zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3). U slučaju izloženosti ACE inhibitoru u razdoblju od drugog tromjesečja trudnoće nadalje nužni su pregledi ultrazvukom radi procjene bubrežne funkcije i stanja lubanje. Dojenčad čija je majka uzimala ACE inhibitore moraju se pažljivo pratiti za hipotenziju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Povezano s amlodipinom

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

Dojenje

Povezano s perindoprilom

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

Povezano s amlodipinom

Amlodipin se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3 do 7 %, uz maksimum od 15 %. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Prilikom donošenja odluke o prestanku dojenja ili prestanku liječenja s amlodipinom treba uzeti u obzir dobrobit dojenja za dijete i dobrobit liječenja amlodipinom za majku.

Plodnost

Povezano s perindoprilom

Nema učinka na reproduktivnu sposobnost ili plodnost.

Povezano s amlodipinom

U nekih bolesnika liječenih s blokatorima kalcijevih kanala zabilježene su reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermatozoa. Klinički podaci su nedostadni u vezi potencijalnog učinka amlodipina na plodnost. 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

Utjecaj Norprexanila na sposobnost upravljanja motornim vozilima i strojevima nije ispitan. Amlodipin može imati mali ili umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ukoliko bolesnici boluju od omaglice, glavobolje, iscrpljenosti, umora ili mučnine, njihova sposobnosti reagiranja može biti oštećena. Preporučuje se oprez osobito na početku liječenja.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave prijavljene za perindopril i amlodipin odvojeno su: somnolencija, omaglica, glavobolja (osobito na početku liječenja), disgeuzija, parestezija, poremećaji vida (uključujući diplopiju), tinitus, vrtoglavica, palpitacije, crvenilo uz osjećaj vrućine, hipotenzija (i učinci koji su posljedica hipotenzije), dispneja, kašalj, bolovi u abdomenu, mučnina, povraćanje, dispepsija, proljev, konstipacija, pruritus, osip, egzantema, oticanje zglobova (oticanje gležnjeva), spazam mišića, periferni edemi, umor, astenija.

Tablični popis nuspojava

Niže su navedene nuspojave uočene pri liječenju perindoprilom ili amlodipinom tijekom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka na tržište, koje su prema učestalosti klasificirane na sljedeći način: vrlo česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetke ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetke ($< 1/10000$); nepoznate (učestalost se ne može odrediti na temelju dostupnih podataka)

MEDRA Organski sustav	Nuspojava	Učestalost	
		Amlodipin	Perindopril
Infekcije i infestacije	Rinitis	Manje često	Vrlo rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Leukopenija/neutropenija (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Eozinofilija	-	Manje često*
	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
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Vrlo rijetko	Manje često
Endokrini poremećaji	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	-	Rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperglikemija	Vrlo rijetko	-
	Hiperkalijemija, koja je reverzibilna nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4)	-	Manje često*
	Hiponatrijemija	-	Manje često*
	Hipoglikemija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	-	Manje često*
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Manje često	-
	Promjene raspoloženja (uključujući anksioznost)	Manje često	Manje često
	Depresija	Manje često	Manje često*
	Poremećaji sna	-	Manje često
	Stanje konfuzije	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji živčanog sustava	Somnolencija	Često	Manje često*
	Omaglica	Često	Često
	Glavobolja	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	-
	Moždani udar, potencijalno kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio		

MEDRA Organski sustav	Nuspojava	Učestalost	
		Amlodipin	Perindopril
	4.4)		
	Ekstrapiramidalni poremećaj (ekstrapiramidalni sindrom)	Nepoznato	-
Poremećaji oka	Poremećaji vida (uključujući diplopiju)	Često	Često
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Manje često	Često
	Vrtoglavica	-	Često
Srčani poremećaji	Palpitacije	Često	Manje često*
	Tahikardija	-	Manje često*
	Angina pectoris (vidjeti dio 4.4)	-	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)	Manje često	Vrlo rijetko
Krvožilni poremećaji	Crvenilo uz osjećaj vrućine	Često	Rijetko*
	Hipotenzija (i učinci koji su posljedica hipotenzije)	Manje često -	Često
	Vaskulitis	Vrlo rijetko	Manje često*
	Raynaudov fenomen	-	Nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	Dispneja	Često	Često
	Kašalj	Manje često	Često
	Bronhospazam	-	Manje često
	Eozinofilna pneumonija	-	Vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	Hiperplazija gingive	Vrlo rijetko	-
	Bolovi u abdomenu	Često	Često
	Mučnina	Često	Često
	Povraćanje	Manje često	Često
	Dispepsija	Često	Često
	Poremećaji pražnjenja crijeva	Često	-
	Suha usta	Manje često	Manje često
	Konstipacija	Često	Često
	Proljevanje	Često	Često
	Pankreatitis	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Gastritis	Vrlo rijetko	-
Poremećaji jetre i žuči	Hepatitis	Vrlo rijetko	-
	Hepatitis - citolitički ili kolestatski (vidjeti dio 4.4)	-	Vrlo rijetko
	Žutica	Vrlo rijetko	
	Povišenje razine enzima jetre (uglavnom povezano s kolestazom)	Vrlo rijetko	-
Poremećaji	Quinckeov edem	Vrlo rijetko	-

MEDRA Organski sustav	Nuspojava	Učestalost	
		Amlodipin	Perindopril
kože i potkožnog tkiva	Angioedem lica, ekstremiteta, usnica, mukoznih membrana, jezika, glotisa i/ili larinksa (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Manje često
	Eritem multififormni	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Pogoršanje psorijaze	-	Rijetko*
	Alopecija	Manje često	-
	Purpura	Manje često	-
	Promjene boje kože	Manje često	-
	Hiperhidroza	Manje često	Manje često
	Svrbež	Manje često	Često
	Osip, egzantema	Manje često	Često
	Urtikarija	Manje često	Manje često
	Stevens-Johnsonov sindrom	Vrlo rijetko	-
	Eksfolijativni dermatitis	Vrlo rijetko	-
	Foto-osjetljivost	Vrlo rijetko	Manje često*
	Pemfigoid	-	Manje često*
	Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznato	-
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva	Oticanje zglobova (oticanje gležnjeva)	Često	-
	Artralgija	Manje često	Manje često*
	Mijalgija	Manje često	Manje često*
	Mišićni grčevi	Često	Često
	Bolovi u leđima	Manje često	-
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Poremećaji mokrenja, noćno mokrenje, učestalo mokrenje	Manje često	-
	Oštećenje bubrega	-	Manje često
	Akutno zatajenje bubrega	-	Rijetko
	Anurija/oligurija	-	Rijetko*
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Eretilna disfunkcija	Manje često	Manje često
	Ginekomastija	Manje često	-
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Edem	Vrlo često	
	Periferni edem	-	Manje često*
	Umor	Često	-
	Bolovi u prsima	Manje često	Manje često*
	Astenija	Često	Često
	Bol	Manje često	-
	Opće loše stanje	Manje često	Manje često*
	Pireksija	-	Manje često*
Pretrage	Povišenje tjelesne težine, smanjenje tjelesne težine	Manje često	-
	Porast vrijednosti ureje u plazmi		Manje često*
	Porast vrijednosti kreatinina u plazmi		Manje često*
	Porast vrijednosti serumskog bilirubina	-	Rijetko
	Porast vrijednosti jetrenih enzima	-	Rijetko
	Snižena vrijednost hemoglobina i snižena vrijednost hematokrita	-	Vrlo rijetko
Ozljede, trovanja i	Padovi	-	Manje često*

MEDRA Organski sustav	Nuspojava	Učestalost	
		Amlodipin	Perindopril
proceduralne komplikacije			

*Učestalost izračunata temeljem podataka iz kliničkih ispitivanja za nuspojave zabilježene spontanom prijavljivanjem.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9. Predoziranje

Nema podataka o predoziranju s Norprexanilom u ljudi.

Ograničeni su podaci o namjernom predoziranju amlodipinom.

Simptomi: postojeći podaci sugeriraju da bi predoziranje većim količinama lijeka moglo izazvati prekomjernu perifernu vazodilataciju s posljedičnom refleksnom tahikardijom. Zabilježeni su slučajevi značajne i vjerojatno prolongirane sustavne 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, kao i praćenje cirkulirajućeg volumena tekućine i volumena izlučenog urina.

Primjena vazokonstriktora, ukoliko 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 slučajevima je u liječenju predoziranja korisno ispiranje želuca. U zdravih dobrovoljaca upotreba medicinskog ugljena do 2 sata nakon administracije amlodipina u dozi od 10 mg pokazalo je smanjenje brzine njegove apsorpcije. S obzirom da je amlodipin u velikoj mjeri vezan za proteine plazme, nije vjerojatno da će dijaliza biti korisna.

Za perindopril, podaci o predoziranju 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, valja razmotriti i 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 neprekidno provjeravati vitalne znakove, te razinu serumskih elektrolita i kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ACE-inhibitori i blokatori kalcijevih kanala, ATK oznaka: C09BB04

Perindopril

Mehanizam djelovanja

Perindopril je inhibitor enzima koji katalizira pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II (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; dokazano je sniženje i sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka i u ležećem i u uspravnom položaju.

Perindopril smanjuje otpor u perifernim krvnim žilama, čime se snizuje 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) u pravilu ostaje nepromijenjena.

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

Krvni se tlak snizuje 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 vazodilatacijski. Poboljšava elastičnost velikih arterija i smanjuje omjer tunica media:lumen malih arterija.

Bolesnici sa stabilnom koronarnom bolesti arterija

Ispitivanje EUROPA bilo je multicentrično, međunarodno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje u trajanju od 4 godine.

Dvanaest tisuća dvjesto osamnaest (12.218) bolesnika starijih od 18 godina bilo je randomizirano na dobivanje perindopрила tert-butilamina od 8 mg (što je ekvivalentno 10 mg perindoprilarginina) (n=6.110) ili placebo (n=6.108).

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 učinkovitosti bio je sastavljen od kardiovaskularnog mortaliteta, nefatalnog srčanog infarkta i/ili srčanog zastoja poslije kojeg je bolesnik uspješno oživljen. Liječenje perindoprilom u dozi od 8 mg jedanput na dan dovelo je do značajnog apsolutnog smanjenja u pogledu primarne krajnje točke od 1,9% (smanjenje relativnog rizika za 20%, 95%CI [9,4; 28,6] – $p < 0,001$).

U bolesnika sa srčanim infarktomb i/ili revaskularizacijom u anamnezi u pogledu primarne krajnje točke zabilježeno je apsolutno smanjenje od 2,2%, što odgovara RRR-u od 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] – $p < 0,001$) u usporedbi s placebom.

Podaci iz kliničkih ispitivanja dvostruke blokade renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. 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.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. 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 (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s 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 oboje su numerički 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). Kako srčana frekvencija ostaje stabilna, opterećenje srca smanjuje potrošnju energije u miokardu i potrebe za kisikom.
- Mehanizam djelovanja amlodipina također uključuje širenje glavnih koronarnih arterija i arteriola, kako u normalnim, tako i u ishemijskim područjima. Širenjem se povećava oslobađanje kisika u miokardu u bolesnika sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina).

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

U bolesnika s anginom pektoris 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 s nikakvim nepoželjnim metaboličkim učincima ili promjenama lipida plazme, pa je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

Bolesnici s koronarnom arterijskom bolešću (KAB)

Učinkovitosti 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 enalapрила u smanjenju pojave tromboze (CAMELOT: *Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurences of Thrombosis*). Od 1997 bolesnika, 663 je liječeno s amlodipinom 5 do 10 mg, 673 bolesnika je liječeno s enalaprilom 10 do 20 mg, a 655 bolesnika je primalo placebo, u sklopu standardne terapije statinima, beta blokatorima, diureticima i acetilsalicilatnom kiselinom tijekom dvije godine. Ključni rezultati učinkovitosti su prikazani u Tablici 1. Rezultati ukazuju da je liječenje s amlodipinom povezano s manjim brojem hospitalizacija zbog angine kao i revaskularizacija kod bolesnika s KAB.

Tablica 1. Incidencija značajnih kliničkih ishoda iz ispitivanja CAMELOT					
Broj kardiovaskularnih događaja (%)				Amlodipin vs placebo	
Ishodi	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Omjer rizika (95% CI)	<i>p</i> vrijednost
Primarni cilj					
Neželjeni kardiovaskularni događaji	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54 – 0,88)	0,003
Pojedinačni ishodi					
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)	0,73 (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	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NP	0,04

zastoja					
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

Hemodinamska 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 osnovu 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 smrtnosti, odnosno kombinirane smrtnosti i pobola u bolesnika sa zatajenjem srca.

U nastavku tog ispitivanja (PRAISE-2), dugotrajnoj, placebom kontroliranoj studiji u 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 za prevenciju 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 lijekova: amlodipin 2,5 - 10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril 10 - 40 mg/dan (ACE inhibitor) kao terapija prve linije s tiazidskim diuretikom, klortalidonom u dozi 12,5 - 25 mg/dan u liječenju blage do umjerene hipertenzije. Ukupno je randomizirano 33 357 bolesnika s hipertenzijom starijih od 55 godina koji su praćeni u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni čimbenik rizika 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 bila je sastavljena od fatalne koronarne bolesti srca ili ne-fatalnog infarkta 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 udruženog kardiovaskularnog cilja 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.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Brzina i omjer apsorpcije perindoprila i amlodipina iz Norprexanila se bitno ne razlikuje, u odnosu na brzinu i omjer apsorpcije perindoprila i amlodipina iz pojedinačnih formulacija tableta.

Perindopril

Apsorpcija

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

Perindopril je predlijek. Oko 27 % ukupne količine apsorbiranog perindoprila pretvara se u djelatni metabolit perindoprilat. Osim djelatnog perindoprilata, iz perindoprila nastaje još pet metabolita koji su nedjelatni. 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 arginin treba peroralno uzimati u jednokratnoj dnevnoj dozi, ujutro prije jela.

Dokazana je linearna farmakokinetika perindoprila.

Distribucija

Volumen distribucije nevezanog perindoprilata iznosi oko 0,2 l/kg. Vežanje na proteine je slabo (na konvertazu angiotenzina veže se oko 20 % perindoprilata), ali je ovisno o koncentraciji.

Eliminacija

Perindoprilat se eliminira urinom, a vrijeme poluživota nevezane frakcije je oko 17 sati, pa se stanje ravnoteže postiže unutar 4 dana.

Posebne populacije

Starije osobe i oštećenje funkcije bubrega

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.

Oštećenje funkcije jetre

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 je otprilike 21 l/kg. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je oko 97,5 % cirkulirajućeg amlodipina vezano uz proteine plazme.

Unos hrane ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Eliminacija

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

Posebne populacije

Starije osobe

Vrijeme potrebno da se postignu vršne koncentracije amlodipina u plazmi slično je u starijih i mlađih osoba. U starijih se bolesnika klirens amlodipina smanjuje, a to uzrokuje povećanje AUC (površina ispod krivulje) i poluvrijeme izlučivanja. Preporučeno doziranje je jednako kod starijih osoba, iako se

pažljivo treba povisivati doza. Porasti u AUC-u i poluvremenu izlučivanja u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca bilo je kao očekivano 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 rezultira produljenim poluživotom i porastom AUC-a od približno 40 – 60%.

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.

Nije uočena mutagenost ni u ispitivanjima *in vitro* niti *in vivo*.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti (štakori, miševi, kunići i majmuni) nisu uputila ni na kakav znak embriotoksičnosti ni teratogenosti. No, pokazalo se da su inhibitori konvertaze angiotenzina, kao skupina, imali neželjenih učinaka na kasni fetalni razvoj, uzrokujući smrt ploda i prirodene promjene u glodavaca i kunića: uočena je pojava lezija u bubregu i povećana perinatalna i postnatalna smrtnost. Nije bilo utjecaja na plodnost mužjaka niti ženke štakora.

Dugoročnim ispitivanjima nisu uočeni znakovi kancerogenosti u štakora ni u miševa.

Amlodipin

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna ispitivanja na štakorima i miševima pokazala su produljeno trajanje trudnoće, produljeno vrijeme rađanja kao i smanjenje broja preživjelih plodova pri dozama otprilike 50 puta većim od maksimalne preporučene doze za čovjeka u mg/kg.

Učinak na plodnost

Nije bilo učinka na plodnost štakora tretiranih s amlodipinom (mužjaci tijekom 64 dana i ženke tijekom 14 dana prije parenja) s dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta* više od maksimalne preporučene doze za čovjeka od 10 mg izračun na bazi mg/m²). U drugom ispitivanju na štakorima, mužjaci su tretirani s amlodipinbesilatom tijekom 30 dana dozom koja je usporediva s ljudskom dozom, izračun na bazi mg/kg, rezultati su pokazali smanjenje koncentracije u plazmi folikul-stimulirajućeg hormona i testosterona kao i smanjenje gustoće sperme kao i smanjenje broja zrelih spermata i Sertolijevih stanica.

Kancerogenost i mutageneza

Ispitivanje na štakorima i miševima koji su tretirani s amlodipinom u prehrani tijekom 2 godine, čije koncentracije su izračunate da osiguraju dnevnu dozu od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu pokazala kancerogenost. Najviša doza (za miša slična, i za štakora 2 puta veća od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg na bazi mg/m²) je bila blizu maksimalne podnošljive doze za miša ali ne i za štakora.

Ispitivanja mutageneze nisu pokazala djelovanje lijeka na gene ili kromosome.

*bazirano na težini bolesnika od 50 kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična (E460)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat (E470B)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od vlage. Čuvati u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 tableta u polipropilenskom spremniku za tablete, opremljenom s usporivačem protoka od polietilena niske gustoće i zatvaračem od polietilena niske gustoće koji sadrži gel za sušenje. Kutija s 1 spremnikom s 30 tableta.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Servier Pharma d.o.o.
Tuškanova 37
10000 Zagreb

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

Norprexanil 5 mg/5 mg tablete : HR-H-197631019
Norprexanil 5 mg/10 mg tablete: HR-H-481735885
Norprexanil 10 mg/5 mg tablete: HR-H-713394923
Norprexanil 10 mg/10 mg tablete: HR-H-431897129

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 09. rujna 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 25. rujna 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05. srpnja 2022.