

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Vazotal® Duo, 4 mg +5 mg, tablete
Vazotal® Duo, 4 mg +10 mg, tablete
Vazotal® Duo, 8 mg +5 mg, tablete
Vazotal® Duo, 8 mg +10 mg, tablete

INN: perindopril, amlodipin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Vazotal Duo, 4 mg/5 mg, tablete: Jedna tableta sadrži 4 mg perindopril terc-butilamina i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

Vazotal Duo, 4 mg/10 mg, tablete: Jedna tableta sadrži 4 mg perindopril terc-butilamina i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

Vazotal Duo, 8 mg/5 mg, tablete: Jedna tableta sadrži 8 mg perindopril terc-butilamina i 5 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

Vazotal Duo, 8 mg/10 mg, tablete: Jedna tableta sadrži 8 mg perindopril terc-butilamina i 10 mg amlodipina (u obliku amlodipin-besilata).

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Vazotal Duo, 4 mg/5 mg, tablete: ovalne, bikonveksne tablete, 5 mm x 9 mm, bele do skoro bele boje, sa utisnutom oznakom „4|5” na jednoj strani.

Vazotal Duo, 4 mg/10 mg, tablete: kvadratne, bikonveksne tablete, bele do skoro bele boje, 8 mm, sa utisnutom oznakom „4|10” na jednoj strani.

Vazotal Duo, 8 mg/5 mg, tablete: trouglaste, bikonveksne, bele do skoro bele tablete, 9 mm, sa utisnutom oznakom „8|5” na jednoj strani.

Vazotal Duo, 8 mg/10 mg, tablete: okrugle, bikonveksne, bele do skoro bele tablete, 9 mm, sa utisnutom oznakom „8|10” na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Vazotal Duo je indikovao kao supstituciono terapijo esencijalne arterijske hipertenzije i/ili stabilne koronarne arterijske bolesti, kod pacijenata kod kojih je postignuta kontrola oboljenja istovremenom primenom perindopрила i amlodipina, datih u istim dozama.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Jedna tableta dnevno kao pojedinačna doza, najbolje ujutru, pre jela.

Kombinacija sa fiksnim dozama nije pogodna za početnu terapiju.

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

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega i stariji pacijenti (videti odeljke 4.4 i 5.2)

Eliminacija perindoprilata je smanjena kod starijih pacijenata i kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega. Zbog toga, uobičajeno medicinsko praćenje uključuje često praćenje vrednosti kreatinina i kalijuma.

Lek Vazotal Duo se može primeniti kod pacijenata sa vrednošću klirensa kreatinina (Cl_{cr}) ≥ 60 mL/min, ali se ne preporučuje kod pacijenata sa vrednošću $Cl_{cr} < 60$ mL/min. Kod ovih pacijenata se preporučuje individualna titracija doze sa pojedinačnim komponentama.

Amlodipin primenjen u sličnim dozama kod starijih i mlađih pacijenata ima jednako dobru podnošljivost. Kod starijih pacijenata se preporučuje uobičajeni režim doziranja, ali uz pažljivo povećanje doze.

Promene koncentracije amlodipina u plazmi nisu bile povezane sa stepenom oštećenja funkcije bubrega. Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom.

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

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

Pedijatrijska populacija

Lek Vazotal Duo ne treba primenjivati kod dece i adolescenata, jer efikasnost i bezbednost primene perindopрила i amlodipina nisu utvrđeni u kombinaciji.

Način primene

Oralna upotreba.

4.3. Kontraindikacije

Vezane za perindopril:

- preosetljivost na perindopril ili bilo koji drugi ACE inhibitor,
- angioedem u anamnezi koji se dovodi u vezu sa prethodnom terapijom ACE inhibitorima,
- nasledni ili idiopatski angioedem,
- drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6),
- istovremena primena sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetesom ili oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 60$ mL/min/1,73 m²) (videti odeljke 4.5 i 5.1),
- istovremena primena kombinacije sakubitril/valsartan. Sa terapijom perindoprilom se ne sme započeti pre isteka perioda od 36 sati posle primene poslednje doze kombinacije sakubitril/valsartan (videti odeljke 4.4 i 4.5)

Vezane za amlodipin:

- teška hipotenzija,
- preosetljivost na amlodipin ili na bilo koji drugi dihidropiridin,
- šok, uključujući kardiogeni šok,
- opstrukcija izlaznog trakta leve komore (npr. stenoza aorte visokog stepena),
- hemodinamski nestabilna insuficijencija srca nakon akutnog infarkta miokarda.

Vezane za fiksnu kombinaciju amlodipin/perindopril:

Sve kontraindikacije koje se odnose na prethodno navedene pojedinačne komponente treba primeniti i na fiksnu kombinaciju amlodipin/perindopril.

- Preosetljivost na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenu u odeljku 6.1

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upozorenja povezana sa pojedinačnim komponentama, koja su navedena u tekstu koji sledi, takođe se odnose i na fiksnu kombinaciju leka Vazotal Duo.

Povezano sa perindoprilom

Posebna upozorenja

Preosetljivost/angioedem

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

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

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

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

Istovremena primena perindoprila sa kombinacijom sakubitril/valsartan je kontraindikovana zbog povećanog rizika od angioedema. Terapija sakubitril/valsartan ne sme se započeti pre 36 sati od poslednje doze perindoprila. Ako je terapija sa sakubitril/valsartan prekinuta, terapija perindoprilom ne sme se započeti 36 sati od poslednje doze sakubitril/valsartan (*videti odeljke 4.3 i 4.5*).

Istovremena primena ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može imati veći rizik od nastanka angioedema (npr. edem disajnih puteva ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (*videti odeljak 4.5*). Potreban je oprez na početku primene racekadotrila, mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptina kod pacijenata koji već uzimaju neki ACE inhibitor.

Anafilaktoidne reakcije tokom afereze lipoproteina male gustine (engl. *low-density lipoproteins, LDL*)

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

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije

Kod pacijenata koji su dobijali ACE inhibitore tokom terapijskog postupka desenzitacije (npr. otrovom opnokrilaca), javljale su se anafilaktoidne reakcije. Ove reakcije bi se mogle izbeći kod ovih pacijenata privremenim obustavljanjem terapije ACE inhibitorima, ali bi se ponovo pojavile tokom slučajnog ponovnog uzimanja leka.

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Prijavljeni su slučajevi neutropenije/agranulocitoze, trombocitopenije i anemije kod pacijenata koji su su bili na terapiji ACE inhibitorima. Kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega i bez drugih faktora rizika, neutropenija se retko javlja.

Perindopril treba primenjivati sa velikim oprezom kod pacijenata sa kolagenim vaskularnim oboljenjima, na terapiji imunosupresivima, terapiji sa alopurinolom ili prokainamidom, ili kombinacijom ovih faktora rizika, naročito ako već postoji oštećenje funkcije bubrega.

Kod nekih od ovih pacijenata razvile su se ozbiljne infekcije, gde u nekoliko slučajeva nije došlo do odgovora na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se perindopril primenjuje kod takvih pacijenata, preporučuje se periodično praćenje broja leukocita, i pacijentima se savetuje da prijave svaki znak infekcije (zapaljenje grla, povišenu telesnu temperaturu).

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena, povećava rizik za pojavu hipotenzije, hiperkalemije i slabljenje funkcije bubrega (uključujući rizik od akutne insuficijencije bubrega). Dvostruka blokada RAAS kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena se, zbog toga, ne preporučuje (*videti odeljke 4.5 i 5.1*).

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

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

Trudnoća

Terapiju ACE inhibitorima ne treba započinjati tokom trudnoće. Osim ako se smatra da je kontinuirana terapija ACE inhibitorima neophodna, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prebaciti na druge antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbednosni profil za primenu tokom trudnoće. Kada se utvrdi trudnoća, terapiju ACE inhibitorom treba prekinuti i, ukoliko je moguće, treba započeti sa drugom terapijom (*videti odeljke 4.3 i 4.6*).

Mere opreza pri upotrebi leka

Hipotenzija

ACE inhibitori mogu izazvati pad krvnog pritiska. Simptomatska hipotenzija je retko primećena kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom i postoji veća verovatnoća da se javi kod pacijenata sa deplecijom volumena krvi npr. usled terapije diureticima, režima ishrane sa ograničenim unosom soli, dijalize, dijareje ili povraćanja, ili kod onih koji imaju tešku renin-zavisnu hipertenziju (*videti odeljke 4.5 i 4.8*). Kod pacijenata sa visokim rizikom od simptomatske hipotenzije treba pažljivo pratiti vrednost krvnog pritiska, funkciju bubrega i koncentraciju kalijuma u serumu tokom terapije lekom Vazotal Duo.

Slično se odnosi i na pacijente sa ishemijskom srca ili cerebrovaskularnim oboljenjem, jer kod ovih pacijenata preveliki pad krvnog pritiska može dovesti do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog događaja.

U slučaju pojave hipotenzije, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj i, ako je potrebno, primeniti intravensku infuziju izotoničnog rastvora natrijum-hlorida. Prolazna hipotenzija nije kontraindikacija za naredne doze i one se mogu dati uobičajeno, bez problema, kada se krvni pritisak poveća usled povećanja volumena krvi.

Stenoza aorte i mitralnog zaliska / hipertrofična kardiomiopatija:

Kao druge ACE inhibitore, perindopril treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa stenozom mitralnog zaliska i opstrukcijom izlaznog trakta leve komore kao što je stenozna aorte ili hipertrofična kardiomiopatija.

Oštećenje funkcije bubrega:

U slučajevima oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina <60 ml/min), preporučuje se individualna titracija doza sa pojedinačnim komponentama leka (*videti odeljak 4.2*).

Rutinsko praćenje koncentracije kalijuma i kreatinina je deo standardne medicinske prakse kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (*videti odeljak 4.8*).

Kod nekih pacijenata sa bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije jedinog bubrega, koji su bili na terapiji ACE inhibitorima, primećeno je povećanje koncentracija uree u krvi i kreatinina u serumu, koje je obično reverzibilno nakon prekida terapije, posebno kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega. Ako je takođe prisutna i renovaskularna hipertenzija, onda postoji povećan rizik da dođe do teške hipotenzije i renalne insuficijencije. Kod nekih hipertenzivnih pacijenata bez očigledno prethodno postojećeg renalnog vaskularnog oboljenja, javlja se obično malo i prolazno povećanje koncentracije uree u krvi i kreatinina u serumu, posebno kada se perindopril davao istovremeno sa diuretikom. Ovo se češće javlja kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem funkcije bubrega.

Insuficijencija jetre

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

Etničke razlike

Zabeležena je veća učestalost javljanja angioedema kod pripadnika crne rase koji su bili na terapiji ACE inhibitorima.

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

Kašalj

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

Hirurške intervencije/anestezija

Kod pacijenata koji se podvrgavaju većoj hirurškoj intervenciji ili za vreme anestezije lekovima koji izazivaju hipotenziju, lek Vazotal Duo može blokirati nastanak angiotenzina II što je posledica kompenzatornog oslobađanja renina. Terapiju treba prekinuti jedan dan pre operativnog zahvata. Ako se pojavi hipotenzija za koju se smatra da je posledica ovog mehanizma, ona može da se koriguje povećanjem volumena tečnosti.

Hiperkalemija

ACE inhibitori mogu izazvati hiperkalemiju usled toga što inhibiraju oslobađanje aldosterona. Ovaj uticaj obično nije značajan kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega. Međutim, kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i/ili kod pacijenata koji uzimaju suplemente kalijuma (uključujući zamene za kuhinjsku so), diuretike koji štete kalijum, trimetoprim ili ko-trimoksazol poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol i posebno antagoniste aldosterone ili blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do pojave hiperkalemije. Diuretike koji štete kalijum i blokatore angiotenzinskih receptora treba primenjivati uz oprez kod pacijenata koji uzimaju ACE inhibitore a koncentraciju kalijuma u serumu i funkciju bubrega treba pratiti (*videti odeljak 4.5*). Faktori rizika za nastanak hiperkalemije uključuju životno doba (> 70 godina), dijabetes melitus, pojavu pratećih događaja, posebno dehidraciju, akutnu srčanu dekompenzaciju, metaboličku acidozu, hipoaldosteronizam ili primenu drugih lekova koji mogu da povećaju

koncentraciju kalijuma u serumu (npr. heparin). Hiperkalemija može izazvati ozbiljne aritmije, ponekad sa smrtnim ishodom (*videti odeljak 4.5.*).

Pacijenti sa dijabetes melitusom

Kod pacijenata sa dijabetesom, koji uzimaju oralne antidijabetičke lekove ili insulin, u prvom mesecu terapije ACE inhibitorom treba pažljivo pratiti koncentraciju glukoze u krvi (*videti odeljak 4.5.*).

Povezano sa amlodipinom

Mere opreza pri primeni leka

Bezbednost i efikasnost primene amlodipina u hipertenzivnoj krizi nije utvrđena.

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom:

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom treba lečiti uz oprez.

U dugotrajnoj, placebo kontrolisanoj studiji kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom (NYHA klase III i IV) prijavljena je veća incidenca pulmonalnog edema kod pacijenata koji su dobijali amlodipin nego kod onih koji su dobijali placebo (*videti odeljak 5.1.*).

Blokatore kalcijumovih kanala, uključujući amlodipin, treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom jer mogu povećati rizik od pojave kardiovaskularnih događaja, kao i mortalitet.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre:

Poluvreme eliminacije amlodipina produženo i vrednosti PIK su veće kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre; preporuke za doziranje nisu ustanovljene. Terapiju amlodipinom zbog toga treba započeti manjim dozama uz oprez, kako kod uvođenja u terapiju, takođe i kod povećanja doze. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre neophodno je pažljivo titriranje doze i praćenje pacijenta.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata treba pažljivo povećavati dozu leka (*videti odeljke 4.2 i 5.2.*).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Amlodipin se kod ovih pacijenata može primeniti u uobičajenim dozama. Promene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stepenom oštećenja funkcije bubrega. Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom.

Povezano sa lekom Vazotal Duo

Sva upozorenja koja se odnose na pojedinačne komponente treba primeniti i na fiksnu kombinaciju.

Mere opreza pri upotrebi leka

Interakcije

Istovremena primena sa litijumom, diureticima koji štede kalijum, suplementima kalijuma ili dantrolenom se ne preporučuje (*videti odeljak 4.5.*).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Povezano sa perindoprilom

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

Lekovi koji povećavaju rizik od nastanka angioedema

Istovremena primena ACE inhibitora i kombinacije sakubitril-valsartan je kontraindikovana jer povećava rizik od nastanka angioedema (*videti odeljke 4.3 i 4.4.*).

Istovremena primena koja se ne preporučuje

Lekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Poznato je da ACE inhibitori (npr. perindopril) mogu da izazovu nastanak angioedema. Istovremena primena ACE inhibitora i racekadotriola (lek za lečenje akutne dijareje), mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptin mogu dovesti do povećanja rizika za nastanak angioedema (*videti odeljak 4.4*).

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

Iako koncentracija kalijuma u serumu obično ostaje u granicama normalnih vrednosti, hiperkalemija se može javiti kod nekih pacijenata koji su na terapiji perindoprilom. Diuretici koji štede kalijum (npr. spironolakton, triamterene ili amilorid), suplementi kalijuma ili zamene za kuhinjsku so koje sadrže kalijum mogu dovesti do značajnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Potreban je oprez pri istovremenoj primeni sa drugim lekovima koji povećavaju koncentraciju kalijuma u serumu kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim deluje kao diuretik koji štedi kalijum odnosno kao amilorid. Prema tome, kombinacija perindopriola sa pomenutim lekovima se ne preporučuje (*videti odeljak 4.4*). Ukoliko je istovremena primena indikovana, treba da bude sa oprezom i uz često praćenje kalijuma u serumu.

Litijum

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

Estramustin

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

Ciklosporin

Može se javiti hiperkalemija tokom istovremene primene ACE inhibitora sa ciklosporinom. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Heparin

Može se javiti hiperkalemija tokom istovremene primene ACE inhibitora sa heparinom. Preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Istovremena primena koja zahteva poseban oprez

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), uključujući acetilsalicilnu kiselinu u dozi ≥ 3 g/dan

Kada se ACE inhibitori primenjuju istovremeno sa NSAIL (tj. acetilsalicilna kiselina u dozama koje imaju antiinflamatorno dejstvo, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL) može doći do slabljenja antihipertenzivnog dejstva.

Istovremena primena ACE inhibitora i NSAIL može dovesti do povećanog rizika za pogoršanja funkcije bubrega, uključujući i moguću akutnu insuficijenciju bubrega, kao i povećanja koncentracije kalijuma u serumu, naročito kod pacijenta sa već postojećom oslabljenom funkcijom bubrega. Kombinaciju treba davati oprezno, posebno kod starijih pacijenata. Pacijente treba na odgovarajući način hidrirati, a treba razmotriti i praćenje renalne funkcije nakon uvođenja istovremene terapije i periodično nakon toga.

Antidijabetički lekovi (insulin, oralni hipoglikemici – derivati sulfoniluree)

Primena ACE inhibitora može da dovede do pojačanja hipoglikemijskog dejstva kod pacijenata sa dijabetesom koji su na terapiji insulinom ili hipoglikemijskim sulfonamidima. Pojava hipoglikemijskih epizoda je veoma retka (verovatno postoji poboljšanje tolerancije na glukozu sa posledičnim smanjenjem potrebe za insulinom).

Istovremena primena koju treba razmotriti:

Diuretici

Kod pacijenata na terapiji diureticima, a posebno onih kod kojih je došlo do deplecije volumena i/ili soli, može doći do prekomernog smanjenja krvnog pritiska nakon započinjanja terapije ACE inhibitorom. Mogućnost pojave hipotenzivnih dejstava se može smanjiti obustavom primene diuretika, povećanjem volumena ili unosa soli pre započinjanja terapije sa malim i progresivnim dozama perindopрила.

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu umanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.

Zlato

Nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica, mučninu, povraćanje i hipotenziju) su retko prijavljene kod pacijenata koji su bili na istovremenoj terapiji injekcijama zlata (natrijum-aurotiomalat) i ACE inhibitorima (uključujući perindopril).

Povezano sa amlodipinom

Istovremena primena koja se ne preporučuje

Dantrolen (infuzija)

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

Istovremena primena koja zahteva poseban oprez

Induktori CYP3A4

Nakon istovremene primene poznatih induktora CYP3A4 koncentracija amlodipina u plazmi može varirati. Zbog toga treba pratiti vrednosti krvnog pritiska i razmotriti prilagođavanje doze tokom i posle istovremene primene lekova, naročito ako ona uključuje snažne CYP3A4 induktore (npr. rifampicin, kantarion (lat. *Hypericum perforatum*)).

Inhibitori CYP3A4

Istovremena primena amlodipina sa snažnim ili umerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, makrolidi kao što je eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltazem) može dovesti do značajnog povećanja izloženosti amlodipina. Klinička manifestacija ovih farmakokinetičkih promena može biti izraženija kod starijih pacijenata. Zbog toga će možda biti neophodno kliničko praćenje i prilagođavanje doze lekova.

Istovremena primena koju treba razmotriti

Dejstvo amlodipina na smanjenje krvnog pritiska je aditivno sa dejstvima drugih lekova sa antihipertenzivnim osobinama.

Ostale kombinacije

U studijama kliničkih interakcija, amlodipin nije uticao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina, varfarina ili ciklosporina.

Istovremena primena amlodipin sa grejpfrutom ili sokom od grejpfruta se ne preporučuje jer se bioraspoloživost može povećati kod nekih pacijenata što može dovesti do povećanja hipotenzivnog dejstva.

Povezano sa lekom Vazotal Duo

Istovremena primena koja zahteva poseban oprez

Baklofen

Potencira antihipertenzivno dejstvo. Ako je potrebno, kontrolisati krvni pritisak i prilagoditi dozu antihipertenziva.

Istovremena primena koju treba razmotriti:

Antihipertenzivi (npr. beta blokatori) i vazodilatatori

Istovremena primena antihipertenziva može da pojača hipotenzivno dejstva perindopрила i amlodipina. Istovremena primena nitroglicerina i drugih nitrata ili drugih vazodilatatora može rezultirati daljim smanjenjem krvnog pritiska, pa ih treba primeniti s oprezom.

Kortikosteroidi, tetrakozaktidi

Smanjuju antihipertenzivno dejstvo (retencija soli i vode usled dejstva kortikosteroida).

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

Pojačavaju antihipertenzivno dejstvo i povećavaju rizik od nastanka ortostatske hipotenzije.

Amifostin

Može potencirati antihipertenzivno dejstvo amlodipina.

Triciklični antidepresivi/antipsihotici/anestetici

Pojačavaju antihipertenzivno dejstvo i povećavaju rizik od nastanka ortostatske hipotenzije.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

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

Primena leka Vazotal Duo se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće.

Primena leka Vazotal Duo je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće.

Primena leka Vazotal Duo se ne preporučuje tokom dojenja. Potrebno je doneti odluku o prekidu dojenja ili prekidu terapije lekom Vazotal Duo, uzimajući pritom u obzir važnost terapije za majku.

Trudnoća

Povezano sa perindoprilom

| |
|---|
| Primena ACE inhibitora se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (<i>videti odeljak 4.4</i>). Primena ACE inhibitora je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (<i>videti odeljak 4.3 i 4.4</i>). |
|---|

Epidemiološki podaci vezani za rizik od nastanka teratogenosti usled izloženosti ACE inhibitorima u toku prvog trimestra trudnoće nisu dovoljni za donošenje zaključaka, međutim malo povećanje rizika se ne može isključiti. Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorima smatra neophodnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na druge antihipertenzivne terapije, koje imaju utvrđen bezbednosni profil za primenu tokom trudnoće. Kada se utvrdi trudnoća, terapiju ACE inhibitorom treba odmah prekinuti i ukoliko je moguće, treba započeti sa drugom terapijom.

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

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

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

Povezano sa amlodipinom

Bezbednost primene amlodipina u trudnoći kod ljudi nije utvrđena.

U studijama na životinjama, reproduktivna toksičnost je utvrđena pri primeni velikih doza (*videti odeljak 5.3*).

Primena tokom trudnoće se preporučuje samo ako ne postoji bezbednija druga terapija i ako oboljenje samo po sebi nosi veći rizik po majku i fetus.

Dojenje

Povezano sa perindoprilom

S obzirom na to da nema raspoloživih podataka vezano za primenu perindoprila tokom dojenja, primena perindoprila se ne preporučuje tokom dojenja. Bolje je koristiti drugu vrstu terapije sa dobro utvrđenim bezbednosnim profilom tokom dojenja, posebno kod novorođenčadi ili prevremeno rođene dece.

Povezano sa amlodipinom

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

Plodnost

Povezano sa perindoprilom

Nije bilo uticaja na reproduktivnu sposobnost ili plodnost.

Povezano sa amlodipinom

Reverzibilne biohemijske promene u glavi spermatozoida su prijavljene kod nekih pacijenata koji su bili na terapiji blokatorima kalcijumskih kanala. Nema dovoljno kliničkih podataka o potencijalnom uticaju amlodipina na plodnost. U jednoj studiji sprovedenoj na pacovima, primećena su štetna dejstva na plodnost kod mužjaka (*videti odeljak 5.3*).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije uticaja fiksne kombinacije amlodipin/perindopril na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Amlodipin može imati mali ili umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ako pacijenti koji se leče amlodipinom osećaju vrtoglavicu, glavobolju, umor, slabost ili mučninu, njihova sposobnost da reaguju može biti narušena.

Preporučuje se oprez, naročito na početku terapije.

4.8. Neželjena dejstva

Sledeća neželjena dejstva su primećena u kliničkim ispitivanjima i/ili postmarketinškoj primeni perindoprila ili amlodipina odvojeno, i klasifikovana prema MedDRA sistemskoj klasifikaciji i prema njihovoj učestalosti:

Neželjena dejstva su navedena prema klasifikaciji MedDRA, na osnovu sistema organa i prema sledećoj učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

| MeDRA Klasa sistema organa | Neželjena dejstva | Učestalost | |
|-----------------------------------|--|-------------|-------------|
| | | Amlodipin | Perindopril |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema | Leukopenija/neutropenija (<i>videti odeljak 4.4</i>) | Veoma retko | Veoma retko |
| | Agranulocitoza ili pancitopenija (<i>videti odeljak 4.4</i>) | - | Veoma retko |
| | Trombocitopenija (<i>videti odeljak 4.4</i>) | Veoma retko | Veoma retko |
| | Hemolitička anemija kod pacijenata sa urođenim deficitom G-6PDH-a (<i>videti odeljak 4.4</i>) | - | Veoma retko |
| | Smanjenje vrednosti hemoglobina i hematokrita | | Veoma retko |
| Poremećaji imunskog sistema | Alergijske reakcije | Veoma retko | Povremeno |
| Poremećaji metabolizma i ishrane | Hiperglikemija | Veoma retko | - |
| | Hipoglikemija (<i>videti odeljke 4.4 i 4.5</i>) | - | Nepoznato |
| Psihijatrijski poremećaji | Nesanica | Povremeno | - |
| | Izmenjeno raspoloženje (podrazumevajući tu i anksioznost) | Povremeno | Povremeno |
| | Depresija | Povremeno | - |
| | Poremećaji sna | - | Povremeno |
| | Konfuzija | Retko | Veoma retko |
| Poremećaji nervnog sistema | Somnolencija (posebno na početku terapije) | Često | - |
| | Vrtoglavica (posebno na početku terapije) | Često | Često |
| | Glavobolja (posebno na početku terapije) | Često | Često |
| | Disgeuzija | Povremeno | Često |
| | Tremor | Povremeno | - |
| | Hipoesteziya | Povremeno | - |
| | Parestezija | Povremeno | Često |
| | Sinkopa | Povremeno | - |
| | Hipertonija | Veoma retko | - |
| | Periferna neuropatija | Veoma retko | - |
| Vrtoglavica | - | Često | |
| Poremećaji oka | Poremećaji vida (uključujući diplopiju) | Povremeno | Često |
| Poremećaji uha i labirinta | Tinitus | Povremeno | Često |
| Kardiološki poremećaji | Palpitacije | Često | - |
| | Angina pectoris | - | Veoma retko |
| | Infarkt miokarda, verovatno sekundarni, usled prekomerne hipotenzije kod pacijenata sa velikim rizikom (<i>videti odeljak 4.4</i>) | Veoma retko | Veoma retko |
| | Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijsku fibrilaciju) | Veoma retko | Veoma retko |
| Vaskularni poremećaji | Naleti crvenila | Često | - |
| | Hipotenzija (i uticaji povezani sa hipotenzijom) | Povremeno | Često |
| | Moždani udar, verovatno kao posledica izrazite | - | Veoma retko |

| | | | |
|---|--|-------------|-------------|
| | hipotenzije kod pacijenata sa visokim rizikom (<i>videti odeljak 4.4</i>) | | |
| | Vaskulitis | Veoma retko | Nepoznato |
| | Raynaud fenomen | - | Nepoznato |
| Respiratorni, torakalni, medijastinalni poremećaji | Dispneja | Povremeno | Često |
| | Rinitis | Povremeno | Veoma retko |
| | Kašalj | Veoma retko | Često |
| | Bronhospazam | - | Povremeno |
| | Eozinofilna pneumonija | - | Veoma retko |
| Gastrointestinalni poremećaji | Hiperplazija gingive | Veoma retko | - |
| | Bol u trbuhu, mučnina | Često | Često |
| | Povraćanje | Povremeno | Često |
| | Dispepsija | Povremeno | Često |
| | Promenjena pasaža creva | Povremeno | - |
| | Suva usta | Povremeno | Povremeno |
| | Dijareja, konstipacija | Povremeno | Često |
| | Pankreatitis | Veoma retko | Veoma retko |
| | Gastritis | Veoma retko | - |
| Hepatobilijarni poremećaji | Hepatitis, žutica | Veoma retko | - |
| | Citolitički ili holestatski hepatitis (<i>videti odeljak 4.4</i>) | - | Veoma retko |
| | Povećane vrednosti enzima jetre (uglavnom udruženo sa holestazom) | Veoma retko | - |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | <i>Quincke-ov</i> edem | Veoma retko | - |
| | Angioedem lica, ekstremiteta, usana, sluzokože, jezika, glotisa i/ili larinksa (<i>videti odeljak 4.4</i>) | Veoma retko | Povremeno |
| | <i>Erythema multiforme</i> | Veoma retko | Veoma retko |
| | Alopecija | Povremeno | - |
| | Purpura | Povremeno | - |
| | Promena boje kože | Povremeno | - |
| | Hiperhidroza | Povremeno | Povremeno |
| | Pruritus | Povremeno | Često |
| | Osip, egzantem | Povremeno | Često |
| | <i>Stevens-Johnson</i> sindrom | Veoma retko | - |
| | Pogoršanje psorijaze | - | Retko |
| | Eksfolijativni dermatitis | Veoma retko | - |
| | Reakcije fotosenzibilnosti | Veoma retko | - |
| | Toksična epidermalna nekroliza | Nepoznato | - |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva | Oticanje zgloba | Često | - |
| | Artralgija, mialgija | Povremeno | - |
| | Mišićni grčevi | Povremeno | Često |
| | Bol u leđima | Povremeno | - |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema | Poremećaj mokrenja, nokturija, poliurija | Povremeno | - |
| | Oštećenje funkcije bubrega | - | Povremeno |
| | Akutna insuficijencija bubrega | | Veoma retko |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki | Impotencija | Povremeno | Povremeno |
| | Ginekomastija | Povremeno | - |

| | | | |
|--|--|-----------|-----------|
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene | Edemi | Često | - |
| | Umor | Često | - |
| | Bol u grudima | Povremeno | - |
| | Astenija | Povremeno | Često |
| | Bolovi | Povremeno | - |
| | Slabost | Povremeno | - |
| Ispitivanja | Povećanje ili smanjenje telesne mase | Povremeno | - |
| | Povećane koncentracije bilirubina u serumu i povećanje vrednosti enzimi jetre | - | Retko |
| | Povećane koncentracije urea u krvi i kreatinin u serumu, hiperkalemija (<i>videti odeljak 4.4</i>) | - | Nepoznato |

Dodatne informacije u vezi amlodipina

Izuzetno su prijavljeni slučajevi ekstrapiramidalnog sindroma.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema podataka o predoziranju fiksnom kombinacijom amlodipin/perindopril kod ljudi. Za amlodipin, iskustva namernog predoziranja kod ljudi su ograničena.

Simptomi

Raspoloživi podaci za amlodipin ukazuju da kod velikog predoziranja može nastati izražena periferna vazodilatacija i da je moguća refleksna tahikardija. Bilo je prijava izražene i verovatno dugotrajne sistemske hipotenzije uključujući stanje šoka sa smrtnim ishodom.

Retko je prijavljen nekardiogeni edem pluća kao posledica predoziranja amlodipinom, koji se može manifestovati sa odloženim nastupom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtevati respiratornu podršku. Rane mere reanimacije (uključujući opterećenje tečnošću) u cilju održavanja perfuzije i minutnog volumena mogu biti precipitirajući faktori.

Terapija:

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

Prilikom ponovnog uspostavljanja vaskularnog tonusa i krvnog pritiska, primena vazokonstriktora može biti od pomoći, pod uslovom da nema kontraindikacija za njegovu primenu. Intravenski primenjen kalcijum-glukonat može biti koristan prilikom otklanjanja dejstva blokade kalcijumskih kanala.

Gastrična lavaža može biti korisna u nekim slučajevima. Kod zdravih dobrovoljaca, je pokazano da upotreba aktivnog uglja do 2 sata nakon primene amlodipina u dozi od 10 mg smanjuje stepen resorpcije amlodipina.

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

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

Preporučena terapija u slučaju predoziranja je intravenska primena fiziološkog rastvora. Ako se pojavi hipotenzija, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj. Treba razmotriti terapiju infuzijom angiotenzina II i/ili intravenskih kateholamina, ako je dostupna. Perindopril se dijalizom može ukloniti iz sistemske cirkulacije (*videti odeljak 4.4*). Pejsmejker je indikovao kod bradikardije rezistentne na terapiju. Treba kontinuirano pratiti vitalne znake, elektrolite u serumu i koncentraciju kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: C09BB04

Perindopril

Mehanizam dejstva

Perindopril je inhibitor enzima koji pretvara angiotenzin I u angiotenzin II (inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima - ACE). Konvertujući enzim, ili kininaza, je egzopeptidaza koja omogućava konverziju angiotenzina I u angiotenzin II (vazokonstriktor) i izaziva degradaciju vazodilatatora bradikininu u neaktivni heptapeptid. Inhibicija ACE indukuje smanjenje angiotenzina II u plazmi, što dovodi do povećane aktivnosti renina u plazmi (putem inhibicije negativne povratne sprege oslobađanja renina) i smanjenog lučenja aldosterona. Pošto ACE inaktivira bradikinin, inhibicija ACE takođe dovodi do povećane aktivnosti cirkulišućih i lokalnih kalikrein-kinin sistema (i na taj način aktivira i sistem prostaglandina). Moguće je da ovaj mehanizam doprinosi dejstvu na smanjenje krvnog pritiska ACE inhibitora i da je delimično odgovoran za neka neželjena dejstva ovog leka (npr. kašalj). Perindopril deluje preko svog aktivnog metabolita, perindoprilata. Ostali metaboliti ne pokazuju inhibiciju aktivnosti ACE u *in vitro* uslovima.

Hipertenzija

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

Perindopril smanjuje periferni vaskularni otpor, što dovodi do smanjenja krvnog pritiska. Samim tim se povećava periferni protok krvi, bez uticaja na rad srca.

Protok krvi kroz bubrege po pravilu se povećava, dok se brzina glomerularne filtracije (GFR) obično ne menja.

Antihipertenzivna dejstvo dostiže maksimum između 4 i 6 sati nakon primene pojedinačne doze i održava se najmanje tokom 24 sata: dejstvo tokom vremena iznosi oko 87–100% od maksimalnog dejstva.

Smanjenje krvnog pritiska nastupa brzo. Kod pacijenata koji reaguju na perindopril, normalizacija vrednosti krvnog pritiska se postiže u roku od mesec dana i održava se bez pojave tahifilakse.

Prekid terapije ne dovodi po povratnog dejstva na hipertenziju (*rebound* efekat).

Perindopril smanjuje hipertrofiju leve komore.

Kod ljudi su potvrđena vazodilataciona svojstva perindoprila. Pospešuje elastičnost velikih arterija i smanjuje odnos medija/lumena malih arterija.

Pacijenti sa stabilnim oboljenjem koronarnih arterija

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

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

Populacija uključena u ispitivanje imala je potvrđenu koronarnu arterijsku bolest bez dokaza o kliničkim znacima srčane insuficijencije. Sveukupno, 90% pacijenata je ranije imalo infarkt miokarda i/ili koronarnu revaskularizaciju. Većina pacijenata je dobijala studijski lek pored konvencionalne terapije koja je obuhvatila inhibitore agregacije trombocita, lekove za snižavanje vrednosti lipida u krvi i beta-blokatore.

Glavni kriterijum efikasnosti bio je zbir kardiovaskularnog mortaliteta, nefatalni infarkt miokarda i/ili srčani zastoj sa uspešnim oživljavanjem. Terapija perindoprilom terc-butilaminom u dozi od 8 mg (ekvivalentno 10 mg perindopril arginina) jednom dnevno dovela je do značajnog apsolutnog smanjenja primarnog parametra praćenja ishoda od 1,9% (relativno smanjenje rizika od 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - p <0,001).

Kod pacijenata sa infarktomiokarda i/ili revaskularizacijom u anamnezi, uočeno je apsolutno smanjenje od 2,2% koje odgovara relativnom smanjenju rizika (RRR) od 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] - p <0,001), za primarni parametar praćenja rizika, u odnosu na placebo grupu.

Podaci iz kliničkih ispitivanja dvostruke blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Primena kombinacije inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) sa antagonistom angiotenzinskog receptora II (ARB) analizirana je u dva velika randomizirana kontrolisana ispitivanja ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and incombination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*).

ONTARGET je studija sprovedena kod pacijenata sa istorijom kardiovaskularne bolesti ili cerebrovaskularne bolesti ili pacijenata obolelih od dijabetesa melitusa tipa 2 sa oštećenjem ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bila studija sprovedena kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetesnom nefropatijom.

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

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

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

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila studija dizajnirana tako da ispita korist dodavanja aliskirena u standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnim oboljenjem bubrega, kardiovaskularnim oboljenjem, ili sa oba. Studija je prekinuta ranije zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda.

Smrtni ishodi kardiovaskularnog porekla i moždani udari bili su češći u grupi koja je dobijala aliskiren nego u grupi koja je dobijala placebo, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od značaja (hiperkalemija,

hipotenzija i renalna disfunkcija) su češće prijavljivane u grupi koja je dobijala aliskiren nego u grupi koja je dobijala placebo.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor influksa jona kalcijuma (blokator sporih kanala ili antagonist jona kalcijuma), iz grupe dihidropiridina. Amlodipin inhibira transmembranski influks jona kalcijuma u mišićne ćelije srca i glatke mišićne ćelije krvnih sudova.

Mehanizam antihipertenzivnog dejstva amlodipina je posledica direktnog relaksantnog dejstva na glatki vaskularni mišić.

Tačan mehanizam delovanja amlodipina na anginu nije u potpunosti razjašnjen, ali amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje pomoću sledeća dva mehanizma delovanja:

1. Amlodipin dilatira periferne arteriole i na taj način smanjuje ukupni periferni otpor (naknadno opterećenje, engl. *afterload*) nasuprot koga srce radi. S obzirom na to da srčana frekvenca ostaje stabilna, ovo rasterećenje srca smanjuje potrošnju energije u miokardu i njegovu potrebu za kiseonikom.
2. Mehanizam delovanja amlodipina takođe verovatno uključuje dilataciju glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola, kako u zdravim, tako i u delovima zahvaćenim ishemijom. Ova dilatacija povećava protok kiseonika u miokard kod pacijenata sa koronarnim arterijskim spazmima (*Prinzmetal*-ova anginom ili različitim vrstama angina).

Kod pacijenata sa hipertenzijom, primena amlodipina jednom dnevno dovodi do klinički značajnog smanjenje krvnog pritiska u ležećem i u stojećem položaju tokom intervala od 24 sata. Usled sporog početka dejstva, akutna hipotenzija se ne javlja posle primene amlodipina.

Kod pacijenata sa anginom pectoris, primena amlodipina jednom dnevno produžava ukupno vreme na testu opterećenja, vreme do pojave angine i pojavu kašnjenja početka ST segmenta od 1 mm, a smanjuje kako učestalost napada angine tako i potrošnju tableta gliceriltrinitrata.

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

Efektivnost amlodipina u prevenciji kliničkih događaja kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću (CAD), procenjena je jednom nezavisnom, multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom studijom koja je uključivala 1997 pacijenata (engl. *Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis - CAMELOT*). Od ovih pacijenata, 663 je dobijalo amlodipin u dozi od 5-10 mg, 673 je dobijalo enalapril u dozi od 10-20 mg, a 655 je dobijalo placebo, kao dodatak standardnoj terapiji koja je uključivala statine, beta-blokatore, diuretike i acetilsalicilnu kiselinu, tokom 2 godine. Glavni rezultati efikasnosti su prikazani u Tabeli 1.

Rezultati ukazuju da je terapija amlodipinom bila povezana sa manje hospitalizacija zbog angine i sprovođenja revaskularizacija kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću.

| Tabela - Incidenca značajnih kliničkih ishoda u CAMELOT studiji | | | | | |
|---|------------|------------|------------|-------------------------------|-------------|
| Učestalost kardiovaskularnih događaja, broj (%) | | | | Amlodipin u odnosu na placebo | |
| Kriterijumi evaluacije | Amlodipin | Placebo | Enalapril | onos rizik (95%) | Vrednosti p |
| Primarni parametar praćenja | | | | | |
| Neželjeni kardiovaskularni događaji | 110 (16,6) | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54-0,88) | 0,003 |
| Pojedinačne komponente | | | | | |
| Koronarna revaskularizacija | 78 (11,8) | 103 (15,7) | 95 (14,1) | 0,73 (0,54-0,98) | 0,03 |
| Hospitalizacija zbog angine pectoris | 51 (7,7) | 84 (12,8) | 86 (12,8) | 0,58 (0,41-0,82) | 0,002 |

| | | | | | |
|--|----------|----------|----------|------------------|------|
| Nefatalni infarkt miokarda | 14 (2,1) | 19 (2,9) | 11 (1,6) | 0,73 (0,37-1,46) | 0,37 |
| Moždani udar ili prolazni ishemijski napad | 6 (0,9) | 12 (1,8) | 8 (1,2) | 0,50 (0,19-1,32) | 0,15 |
| Kardiovaskularni mortalitet | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 5 (0,7) | 2,46 (0,48-12,7) | 0,27 |
| Hospitalizacija zbog hronične srčane insuficijencije | 3 (0,5) | 5 (0,8) | 4 (0,6) | 0,59 (0,14-2,47) | 0,46 |
| Reanimacija posle srčanog udara | 0 | 4 (0,6) | 1 (0,1) | Nije dostupno | 0,04 |
| Pojava neke periferne vaskularne bolesti | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 8 (1,2) | 2,6 (0,50-13,4) | 0,24 |

TIA – tranzitorni ishemični atak; HSI – hronična srčana insuficijencija

Primena kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom

Hemodinamske studije i kontrolisane studije zasnovane na testu opterećenja kod pacijenata sa insuficijencijom srca NYHA klase II do IV pokazale su da amlodipin nije uzrokovao kliničko pogoršanje merenog podnošenjem opterećenja, ejskione frakcije leve komore i kliničke simptomatologije.

Placebo kontrolirana studija (PRAISE) dizajnirana za procenu pacijenata sa insuficijencijom srca NYHA klase III kod IV koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore pokazali su da se amlodipin ne povećava rizik od smrtnosti ili mortaliteta i morbiditeta u kombinaciji sa insuficijencijom srca.

U dugoročnoj placebo kontrolisanoj studiji praćenja (PRAISE-2) na amlodipinu kod pacijenata sa insuficijencijom srca klase NYHA III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnih nalaza koji ukazuju na prisustvo ishemijske bolesti, lečenih stabilnim dozama ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, amlodipin nije imao uticaj na ukupni kardiovaskularni mortalitet. Kod iste populacije, primena amlodipina bila je povezana sa češćom prijavom edema pluća.

Studija o terapiji za sprečavanje infarkta miokarda (ALLHAT)

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

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

Primarni parametar praćenja ishoda se sastojao od koronarne bolesti srca sa smrtnim ishodom ili infarkta miokarda bez smrtnog ishoda. Nije bilo značajne razlike u primarnom parametru praćenja između terapije bazirane na amlodipinu i terapije bazirane na hlortalidonu: RR (relativni rizik) 0,98 (95% CI (0,90-1,07) p = 0,65). Među sekundarnim parametrima praćenja, incidenca insuficijencije srca (komponenta kombinovanog kardiovaskularnog parametra praćenja) bila značajno veća grupi koja je dobijala amlodipin u odnosu na grupu koja je dobijala hlortalidon (10,2% u odnosu na 7,7%, RR 1,38% (95% CI [1,25-1,52]) p<0,001).

Međutim, nije bilo značajne razlike u mortalitetu usled bilo kog uzroka između terapije bazirane na amlodipinu i terapije bazirane na hlortalidonu, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p = 0,20).

5.2. Farmakokinetički podaci

Brzina i stepen resorpcije perindoprila i amlodipina iz leka Vazotal Duo se značajno ne razlikuje u odnosu na na brzinu i stepen resorpcije perindoprila i amlodipina iz tableta sa individualnim formulacijama.

Perindopril

Posle oralne primene, resorpcija perindoprila je brza i maksimalna koncentracija se postiže za 1 sat. Poluvreme eliminacije perindoprila u plazmi je 1 sat.

Perindopril je prolek. Dvadeset sedam procenata primenjene doze perindoprila dospe u krvotok u obliku aktivnog metabolita perindoprilata. Pored aktivnog perindoprilata, perindopril daje još pet metabolita, od kojih nijedan nije aktivan. Maksimalna koncentracija perindoprilata u plazmi se dostiže u roku od 3 do 4 sata.

Unos hrane smanjuje konverziju u perindoprilat, time i bioraspoloživost, zato perindopril treba primenjivati oralno u obliku pojedinačne dnevne doze, ujutru pre obroka.

Pokazano je da je odnos između doze perindoprila i njegove izloženosti u plazmi linearan.

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

Perindoprilat se izlučuje urinom, i terminalno poluvreme eliminacije nevezane frakcije iznosi približno 17 sati, što omogućava dobijanje stanja ravnoteže u roku od 4 dana.

Eliminacija perindoprilata smanjuje se kod starijih pacijenata, kao i kod pacijenata sa insuficijencijom srca ili bubrega (*videti odeljak 4.2*). Zbog toga, uobičajeno medicinsko praćenje treba da uključi često praćenje koncentracije kreatinina i kalijuma.

Klirens perindoprilata dijalizom je 70 mL/min.

Kinetika perindoprila je izmenjena kod bolesnika sa cirozom jetre: kod njih je hepatički klirens osnovnog molekula smanjen za polovinu. Međutim, količina nastalog perindoprilata nije smanjena i zbog toga nije potrebno prilagođavanje doze (*videti odeljke 4.2 i 4.4*).

Amlodipin

Posle oralne primene u terapijskim dozama, amlodipin se u potpunosti resorbuje sa maksimalnom koncentracijom u plazmi između 6 i 12 sati nakon uzimanja. Apsolutna bioraspoloživost procenjena je između 64 i 80%. Volumen distribucije je približno od 21 L/kg. Istraživanja *in vitro* pokazala su da se cirkulirajući amlodipin približno 97,5% vezuje za proteine plazme.

Unos hrane ne utiče na bioraspoloživost amlodipina.

Terminalno poluvreme eliminacije je oko 35 do 50 sati i omogućava uzimanje jedne dnevne doze. Amlodipin se gotovo potpuno metaboliše u jetri do neaktivnih metabolite, pri čemu se urinom izlučuje 10% aktivne supstance u nepromenjenom obliku i 60% metabolita.

Primena kod starijih pacijenata: vreme potrebno da se dostigne maksimalna koncentracija amlodipina u plazmi bilo je slično kod starijih i mlađih ispitanika. Klirens amlodipina ima tendenciju da se smanji, što dovodi do povećanja vrednosti PIK i produžavanja poluvremena eliminacije kod starijih pacijenata. Povećanje vrednosti PIK i poluvreme eliminacije kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom bilo je u skladu sa očekivanim za ispitivanu starosnu grupu pacijenata.

Primena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre: dostupni klinički podaci o primeni amlodipina kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre su veoma ograničeni. Pacijenti sa insuficijencijom jetre imaju

smanjen klirens amlodipina koji je praćen dužim poluvremenom eliminacije i povećanjem vrednosti PIK od približno 40-60%.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Perindopril

U studijama hronične toksičnosti nakon oralne primene (pacovi i majmuni), ciljni organ je bubreg, sa reverzibilnim oštećenjem.

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

Studije reproduktivne toksičnosti (na pacovima, miševima, kunićima i majmunima) nisu pokazale znake embriotoksičnosti ili teratogenosti. Međutim, pokazalo se da ACE inhibitori, kao grupa lekova izazivaju neželjena dejstva na kasni fetalni razvoj, što dovodi do smrti fetusa i kongenitalnih efekata kod glodara i kunića: uočene su renalne lezije i povećana perinatalna i postnatalna smrtnost.

U dugotrajnim studijama na pacovima i miševima nije uočena karcinogenost.

Amlodipin

Reproduktivna toksičnost

Studije reproduktivne toksičnosti na pacovima i miševima su pokazale odložen i produžen porođaj kao i smanjeno preživljavanje mladunaca pri primeni doza koje su približno 50 puta veće od maksimalnih preporučenih doza za ljude izraženih u mg/kg.

Uticaj na fertilitet

Nije zabeležen uticaj na fertilitet kod pacova koji su dobijali amlodipin (mužjaci tokom 64 dana pre parenja i ženke tokom 14 dana pre parenja) pri dozama do 10 mg/kg/dan (osam puta* većim od maksimalne preporučene doze kod ljudi koja iznosi 10 mg na osnovu mg/m²). U drugoj studiji na pacovima, u kojoj su mužjaci tokom 30 dana dobijali amlodipin-besilat u dozi uporedivoj sa dozom koja se primenjuje kod ljudi na osnovu mg/kg, primećeno je smanjenje koncentracije folikulostimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi, kao i smanjenje gustine sperme i broja zrelih spermatozoida i Sertolijevih ćelija.

Kancerogenost, mutagenost

Pacovi i miševi koji su putem hrane tokom 2 godine dobijali amlodipin u koncentracijama izračunatim tako da se postignu dnevne doze od 0,5; 1,25 i 2,5 mg/kg/dan, nisu pokazali karcinogenost. Najveća doza (za miševе, slično i za pacove dvostruko veća* od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg na osnovu mg/m²) je bila približna maksimalnoj dozi za miševе, ali ne i za pacove.

Studije mutagenosti nisu pokazale dejstvo aktivne supstance ni na nivou gena, ni na nivou hromozoma.

* Zasnovano u odnosu na telesnu masu pacijenta od 50 kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Natrijum- skrobglikolat (tip A);
- Gliceroldibehenat;
- Kalcijum-hidrogenfosfat;
- Trehaloza, dihidrat;
- Avicel DG (celuloza mikrokristalna i kalcijum-hidrogenfosfat);
- Magnezijum-oksidi, laki;
- Krospondon XL;
- Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage. Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je blister (Al/OPA/PVC folija sa Al folijom) koji sadrži 10 tableta. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera od po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

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

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put b.b., Vršac

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Vazotal Duo, 4 mg + 5 mg, tablete: 515-01-04308-19-001 od 22.09.2021.

Vazotal Duo, 4 mg + 10 mg, tablete: 515-01-04309-19-001 od 22.09.2021.

Vazotal Duo, 8 mg + 5 mg, tablete: 515-01-04310-19-001 od 22.09.2021.

Vazotal Duo, 8 mg + 10 mg, tablete: 515-01-04311-19-001 od 22.09.2021.

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

Datum prve dozvole: 22.09.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2024.