

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Dalneva 4 mg/5 mg tablete
Dalneva 4 mg/10 mg tablete
Dalneva 8 mg/5 mg tablete
Dalneva 8 mg/10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Dalneva 4 mg/5 mg tablete
Svaka tableta sadrži 4 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 3,34 mg perindoprila i 5 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.

Dalneva 4 mg/10 mg tablete
Svaka tableta sadrži 4 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 3,34 mg perindoprila i 10 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.

Dalneva 8 mg/5 mg tablete
Svaka tableta sadrži 8 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 6,68 mg perindoprila i 5 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.

Dalneva 8 mg/10 mg tablete
Svaka tableta sadrži 8 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 6,68 mg perindoprila i 10 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Dalneva 4 mg/5 mg tablete
Bijele do gotovo bijele, okrugle, blago bikonveksne tablete s ukošenim rubovima, promjera 7 mm.

Dalneva 4 mg/10 mg tablete
Bijele do gotovo bijele, oblika kapsule, bikonveksne tablete s urezom s jedne strane, dimenzije 12,5 mm x 5,5 mm. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

Dalneva 8 mg/5 mg tablete
Bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete s ukošenim rubovima, promjera 9 mm.

Dalneva 8 mg/10 mg tablete
8 mg/10 mg: bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne tablete s ukošenim rubovima te urezom s jedne strane, promjera 9 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Dalneva je indiciran kao zamjenska terapija za liječenje hipertenzije i/ili stabilne koronarne bolesti u bolesnika u kojih je već postignuta kontrola bolesti istodobnom primjenom odvojenih pripravaka perindopрила i amlodipina, u odgovarajućim dozama.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Jednokratna primjena jedne tablete dnevno, preporučljivo ujutro prije obroka.

Kombinirana terapija u fiksnoj dozi nije prikladna za inicijalnu terapiju.

Ako je potrebna promjena doziranja, doza Dalneve se može modificirati ili se može razmotriti individualno titriranje pojedinačnih lijekova iz kombinacije.

Bolesnici s poremećajem rada bubrega i starije osobe (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.)

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

Dalneva nije primjerena za bolesnike s klirensom kreatinina < 60 ml/min. U ovih bolesnika preporučena je titracija pojedinačnih doza monokomponentama.

Promjene koncentracije amlodipina u plazmi ne koreliraju sa stupnjem zatajenja bubrega.

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

Za bolesnike s oštećenjem jetrene funkcije nije utvrđen način doziranja. Stoga Dalnevu treba primjenjivati s oprezom.

Pedijatrijska populacija

Dalneva se ne smije koristiti u djece i adolescenata jer za te dobne skupine nije potvrđena djelotvornost i podnošljivost perindopрила i amlodipina, pojedinačno ili u kombinaciji.

Način primjene

Za oralnu primjenu.

4.3. Kontraindikacije

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

Vežano za perindopril

- Preosjetljivost na perindopril ili bilo koji drugi ACE inhibitor.
- Pojava angioedema povezanog s prethodnom terapijom ACE inhibitorima.
- Nasljedni ili idiopatski angioedem.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).
- 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.).
- Istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje Dalnevom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4. i 4.5.).

Vežano za amlodipin

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

Vežano za Dalnevu

Sve gore navedene kontraindikacije vezane za pojedinu komponentu odnose se i na fiksnu kombinaciju sadržanu u Dalnevi.

- Preosjetljivost na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Istodobna primjena Dalneve 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.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sva dolje navedena upozorenja vezana za pojedinu komponentu odnose se i na fiksnu kombinaciju sadržanu u Dalnevi.

Vežano za perindopril

Posebna upozorenja

Preosjetljivost/angioedem

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

Angioedem grkljana može imati smrtni ishod. Ako su zahvaćeni jezik, glotis ili grkljan, što može dovesti do opstrukcije dišnih putova, treba smjesta primijeniti hitnu terapiju. Ona može uključivati primjenu adrenalina i/ili održavanje prohodnosti dišnih putova. Bolesnik treba biti pod strogim medicinskim nadzorom sve do potpunog i trajnog prestanka simptoma.

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

U bolesnika liječenih ACE inhibitorima rijetko je prijavljivian angioedem crijeva. Ovi bolesnici imali su bol u trbuhu (s ili bez mučnine ili povraćanja); u nekim slučajevima bez prethodne pojave angioedem lica i s normalnim vrijednostima C-1 esteraza. Angioedem je dijagnosticiran pomoću CT-a abdomena, pomoću ultrazvuka ili na operaciji, a simptomi su se povukli nakon prekida terapije ACE inhibitorom.

Na angioedem crijeva treba posumnjati u diferencijalnoj dijagnozi bolova u trbuhu u bolesnika koji primaju ACE inhibitore (vidjeti dio 4.8.).

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitriplom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitriplom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze perindopрила. Liječenje perindoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitripla/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja dišnih putova ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja (vidjeti dio 4.5.). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

Anafilaktoidne reakcije tijekom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL)

U bolesnika koji su primali ACE inhibitore, u rijetkim slučajevima su tijekom afereze lipoproteina niske gustoće s dekstranom nastale životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije. Ove reakcije mogu se izbjeći privremenom obustavom terapije ACE inhibitorom prije svake afereze.

Anafilaktoidne reakcije tijekom desenzibilizacije

Bolesnici koji su primali ACE inhibitore tijekom desenzibilizacijskog tretmana (npr. na otrov opnokrilaca – osa, pčela) razvili su anafilaktoidne reakcije. U istih bolesnika ove su reakcije bile izbjegnute ako je terapija ACE inhibitorima bila privremeno obustavljena, ali su se ponovo javile nakon nehotičnog ponovnog uvođenja terapije.

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija prijavljivane su u bolesnika koji su primali ACE inhibitore. U bolesnika s urednom funkcijom bubrega i bez drugih komplicirajućih faktora, neutropenija se rijetko javlja. Perindopril treba koristiti uz izniman oprez u bolesnika s vaskularnim kolagenskim bolestima, na imunosupresivnoj terapiji, na terapiji alopurinolom ili prokainamidom, ili u bolesnika s kombinacijom ovih komplicirajućih faktora, osobito ako uz to boluju od ranije dijagnosticiranog poremećaja rada bubrega. U nekih od ovih bolesnika razvile su se ozbiljne infekcije, koje u nekoliko primjera nisu reagirale na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ako se perindopril koristi u ovih bolesnika, savjetuje se povremeno (periodično) praćenje broja leukocita, a bolesnike treba podučiti da prijave bilo koji znak infekcije.

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 u bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije.

Trudnoća

ACE inhibitore ne treba koristiti tijekom trudnoće. Ako se nastavak terapije ACE inhibitorom ne smatra neophodnim, u bolesnica koje planiraju trudnoću treba uvesti alternativnu antihipertenzivnu terapiju za koju je dokazana sigurna primjena u trudnoći. Ako je utvrđena trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba smjesta obustaviti i uvesti alternativnu terapiju (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

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.

Mjere opreza

Hipotenzija

ACE inhibitori mogu dovesti do pada krvnog tlaka. Simptomatska hipotenzija rijetko se viđa u bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom i veća je vjerojatnost da će se dogoditi u dehidriranih bolesnika npr. zbog terapije diureticima, smanjenog unosa soli, dijalize, proljeva ili povraćanja, ili u onih koji imaju tešku hipertenziju ovisnu o reninu (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.). U bolesnika s visokim rizikom pojave simptomatske hipotenzije treba pažljivo pratiti krvni tlak, bubrežnu funkciju i serumsku koncentraciju kalija tijekom terapije s Dalnevom.

Slično praćenje potrebno je i u bolesnika s ishemijskom bolesti srca ili cerebrovaskularnom bolesti u kojih bi značajniji pad krvnog tlaka mogao dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Ako dođe do hipotenzije, bolesnika treba staviti u ležeći položaj te ako je potrebno, primijeniti fiziološku otopinu (0,9%-tnu otopinu natrijeva klorida) intravenskom infuzijom. Prolazna epizoda hipotenzije ne predstavlja kontraindikaciju za daljnju primjenu lijeka, koji se uglavnom može bez poteškoća davati nakon povećanja tlaka uslijed povećanja intravaskularnog volumena.

Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska/hipertrofična kardiomiopatija

Kao i s drugim ACE inhibitorima, perindopril treba primjenjivati s pojačanim oprezom u osoba sa stenozom mitralnog zaliska te u osoba s opstrukcijom izlaznog trakta lijeve klijetke, poput stenozе aortalnog zaliska i hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Oštećenje funkcije bubrega

U slučaju oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 60 ml/min) preporučuje se individualna titracija pojedinih komponenata lijeka (vidjeti dio 4.2.).

Rutinsko praćenje koncentracije kalija i kreatinina dio je uobičajene medicinske skrbi za bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.8.).

U dijela bolesnika s bilateralnom stenozom renalnih arterija ili stenozom renalne arterije solitarnog bubrega, može pri liječenju ACE inhibitorima doći do porasta ureje i kreatinina u serumu, što se najčešće normalizira nakon prekidanja terapije. Ovo je posebno često u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Ako je također prisutna renovaskularna hipertenzija, povećan je rizik pojave zatajenja bubrega. U dijela bolesnika s arterijskom hipertenzijom koji nemaju od ranije poznatu bolest krvnih žila bubrega obično dolazi do malog i reverzibilnog porasta ureje i kreatinina u serumu, posebno ako se perindopril kombinira s diuretikom. Navedeno se češće događa u bolesnika s već postojećim oštećenjem funkcije bubrega.

Zatajenje jetre

ACE inhibitori su rijetko bili povezani s pojavom sindroma koji nastupa kao kolestatska žutica i progredira do fulminantne nekroze jetre i (ponekad) smrti. Mehanizam ovoga sindroma nije razjašnjen. Bolesnici koji primaju ACE inhibitore i razviju žuticu ili značajno povećanje jetrenih enzima trebaju prekinuti terapiju ACE inhibitorom i biti primjereno medicinski praćeni (vidjeti dio 4.8.).

Rasa

ACE inhibitori češće dovode do pojave angioedema u osoba crne rase. Perindopril, kao i drugi ACE inhibitori, može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u osoba crne rase, što se može objasniti višom prevalencijom niske razine renina u populaciji osoba crne rase s hipertenzijom.

Kašalj

Tijekom upotrebe ACE inhibitora zabilježen je kašalj. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, dugotrajan, ali se smiruje nakon prekida terapije. U diferencijalnoj dijagnozi kašlja treba razmotriti i kašalj uzrokovan ACE inhibitorom.

Kirurški zahvati/anestezija

U bolesnika koji su podvrgnuti većim kirurškim zahvatima ili koji su tijekom anestezije izloženi tvarima (anesteticima) koje uzrokuju hipotenziju, perindopril erbumin/amlodipin može blokirati stvaranje angiotenzina II uslijed sekundarnog kompenzatornog otpuštanja renina. Terapiju treba prekinuti jedan dan prije kirurškog zahvata. Ako nastupi hipotenzija te se procijeni da je nastala ovim mehanizmom, ona se može korigirati nadoknadom intravaskularnog volumena.

Kalij u serumu

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući

nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagonist aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do hiperkalijemije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5.).

Bolesnici s dijabetesom

U bolesnika s dijabetesom koji se liječe oralnim antidijabeticima ili inzulinom, razinu glukoze u krvi treba pažljivo pratiti tijekom prvog mjeseca liječenja ACE inhibitorom (vidjeti dio 4.5.).

Vezano za amlodipin

Mjere opreza

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Kao što je slučaj kod svih blokatora kalcijevih kanala, poluvijek eliminacije amlodipina produljen je u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Lijek stoga u ovih bolesnika treba primijeniti uz oprez i uz pažljivo praćenje jetrenih enzima.

Bolesnici sa zatajenjem srca

Bolesnike sa zatajenjem srca treba liječiti s oprezom.

U dugotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju o upotrebi amlodipina u bolesnika u NYHA III i IV funkcijskom razredu zatajenja srca neishemijske etiologije, amlodipin je bio povezan s povećanim brojem prijave edema pluća, u odnosu na placebo, iako nije bilo značajne razlike u incidenciji pogoršanja zatajenja srca u usporedbi s placebom (vidjeti dio 5.1.). Blokatore kalcijevih kanala, uključujući i amlodipin, treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, s obzirom na to da mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrti.

Starije osobe

Potreban je oprez prilikom povećanja doze amlodipina u starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Mogu se primjenjivati uobičajene doze amlodipina u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Promjene koncentracije amlodipina u plazmi nisu povezane sa stupnjem oštećenja bubrega.

Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom.

Vezano za Dalnevu

Mjere opreza

Interakcije

Istodobna primjena Dalneve s litijem, diureticima koji štede kalij ili pripravcima kalija, ili dantrolenom nije preporučljiva (vidjeti dio 4.5.).

Natrij

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vezano za perindopril

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, hiperkalijemija 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.).

Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.):

Aliskiren

U bolesnika s dijabetesom ili s oštećenjem funkcije 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.). Ako je potrebno takvo liječenje, u obzir treba uzeti mogućnost primjene drugačijeg tipa membrane za dijalizu ili nekog drugog antihipertenziva.

Sakubitril/valsartan

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Istodobna primjena se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.):

Aliskiren

U 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 u bolesnika s aterosklerotskom bolešću, zatajenjem srca ili dijabetesom s oštećenjem krajnjih organa povezana s učestalijom 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 od neželjenih učinaka poput angioedema.

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih perindoprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povisiti vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se perindopril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povisuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija perindoprila s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Takrolimus

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i takrolimusa postoji rizik od pojave hiperkalijemije.

Ciklosporin

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

Heparin

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

Litij

Reverzibilan porast serumske koncentracije litija te toksičnost (ozbiljna neurotoksičnost) opisani su tijekom istodobnog korištenja s ACE inhibitorima. Kombinacija perindopрила i litija se ne preporučuje. Ako se ova kombinacija pokaže neophodnom, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije litija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

Istodobna primjena sa sljedećim lijekovima zahtijeva poseban oprez:

Antidijetici (inzulin, hipoglikemici sa strukturom sulfonamida)

Upotreba ACE inhibitora može pojačati hipoglikemijski učinak inzulina ili hipoglikemika sa strukturom sulfonamida u bolesnika s dijabetesom. U vrlo rijetkim slučajevima mogu nastupiti epizode hipoglikemije (vjerojatno dolazi do poboljšanja tolerancije glukoze s posljedičnom smanjenom potrebom za inzulinom). Čini se da je ta pojava vjerojatnija u prvim tjednima uzimanja kombinacije tih lijekova i u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Diuretici koji ne štete kalij

U bolesnika koji primaju diuretike, a osobito onih koji su dehidrirani i/ili im nedostaje soli, nakon uvođenja terapije ACE inhibitorom može doći do izraženog smanjenja krvnog tlaka. Opasnost od hipotenzivnog učinka može se smanjiti prekidom terapije diuretikom, povećanjem volumena ili unosa soli prije postupnog uvođenja perindopрила koje se započinje niskim dozama.

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.

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

Diuretici koji štete kalij (eplerenon, spironolakton)

S 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% u 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 kombinacijom treba provjeriti postoje li hiperkalijemija i oštećenje funkcije bubrega.

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

Racekadotril i mTOR inhibitori

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4.).

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

Istodobna primjena ACE-inhibitora s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. acetilsalicilatna kiselina u protuupalnim dozama, COX-2 inhibitori, te neselektivni nesteroidni protuupalni lijekovi)

može dovesti do slabljenja njihovih antihipertenzivnih učinaka.

Upotreba NSAIL-a može dovesti do pogoršanja funkcije bubrega, uključujući akutno zatajenje bubrega, te porasta serumske koncentracije kalija, posebno u bolesnika s već postojećom oslabljenom funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju treba upotrebljavati s oprezom, osobito u starijih bolesnika. Bolesnici trebaju biti primjereno hidrirani te treba razmotriti praćenje funkcije bubrega nakon započinjanja istodobne terapije navedenim lijekovima, kao i periodično tijekom liječenja.

Istodobna primjena sa sljedećim lijekovima zahtijeva oprez:

Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin)

Povećan rizik od nastanka angioedema zbog smanjene aktivnosti dipeptidil peptidaze (DPP-IV), uz istodobnu primjenu s ACE inhibitorom.

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora.

Soli zlata

U bolesnika koji su liječeni injekcijama zlata (natrijeva aurotiomalata) uz istodobnu primjenu ACE inhibitora, uključujući perindopril, u rijetkim je slučajevima došlo do nitritoidnih reakcija (simptomi uključuju crvenilo lica, mučninu, povraćanje i pad krvnoga tlaka).

Vezano za amlodipin

Ne preporučuje se istodobna primjena sljedećih lijekova:

Dantrolen (u obliku infuzije)

U životinja su primijećene smrtonosne ventrikularne fibrilacije i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i dantrolena intravenski. Zbog rizika od nastanka hiperkalijemije, preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin u bolesnika podložnih malignoj hipertermiji i kod liječenja maligne hipertermije.

Grejp ili sok od grejpa

Primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa nije preporučljiva jer bioraspodivnost može biti povećana u nekih bolesnika što rezultira povećanim učinkom snižavanja krvnog tlaka.

Istodobna primjena sa sljedećim lijekovima zahtijeva poseban oprez:

CYP3A4 inhibitori

Pri istodobnoj primjeni amlodipina s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, makrolidi poput eritromicina ili klaritromicina, verapamil ili diltiazem) može doći do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu koje rezultira povećanim rizikom od hipotenzije. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih varijacija može biti izraženiji u starijih osoba. Stoga može biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze.

CYP3A4 induktori

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

Potrebno je razmotriti istodobnu primjenu sa sljedećim lijekovima:

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, ali

farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije potpuno poznat. 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 (mTOR)

mTOR inhibitori kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus su supstrati CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Kod istodobne primjene mTOR inhibitora, amlodipin može povećati izloženost mTOR inhibitorima.

Ciklosporin

Nisu provedena ispitivanja interakcije 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 dnevno.

Ostale kombinacije

U ispitivanjima interakcija amlodipin nije utjecao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

Vezano za Dalnevu

Istodobna primjena sa sljedećim lijekovima zahtijeva poseban oprez:

Baklofen

Pojačan antihipertenzivni učinak. Nužno je praćenje krvnog tlaka i funkcije bubrega te prilagodba doze antihipertenziva ako se pokaže potrebom.

Potrebno je razmotriti istodobnu primjenu sa sljedećim lijekovima:

Antihipertenzivni lijekovi (poput beta-blokatora) i vazodilatatori

Istodobna primjena ovih lijekova može pojačati antihipertenzivni učinak perindopрила i amlodipina. Istodobna primjena s nitroglicerinom i drugim nitratima ili drugim vazodilatatorima može dodatno sniziti krvni tlak te je stoga potreban oprez.

Kortikosteroidi, tetrakosaktidi

Smanjenje antihipertenzivnog učinka (zbog retencije soli i vode uzrokovane kortikosteroidima).

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

Povećan antihipertenzivni učinak i povećan rizik od ortostatske hipotenzije.

Amifostin

Može potencirati antihipertenzivni učinak amlodipina.

Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestetici

Povećan 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 Dalneva tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Primjena lijeka Dalneva

kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće. Primjena lijeka Dalneva se ne preporučuje tijekom dojenja. Potrebno je donijeti odluku da li prekinuti dojenje ili terapiju lijekom Dalneva uzimajući u obzir važnost ove terapije za majku.

Trudnoća

Vežano za perindopril

Upotreba ACE inhibitora ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.). Upotreba ACE inhibitora kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).
--

Epidemiološki podaci vezani uz teratogenost ACE inhibitora u prvom tromjesečju trudnoće nisu jednoznačni; međutim, mali se rizik ne može isključiti. Ako nije neophodan nastavak terapije ACE inhibitorom, u bolesnica koje planiraju trudnoću uputno je uvesti alternativnu antihipertenzivnu terapiju čija se primjena u trudnoći pokazala sigurnom. Kada se potvrdi trudnoća, potrebno je odmah prekinuti terapiju ACE inhibitorom, s mogućnošću uvođenja alternativne antihipertenzivne terapije.

Poznato je da izloženost ACE inhibitoru u drugom i trećem tromjesečju trudnoće dovodi do fetotoksičnosti (oštećenje bubrežne funkcije, oligohidramnion, usporena osifikacija lubanje) i neonatalne toksičnosti (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3.). Ako dođe do izloženosti ACE inhibitoru u drugom ili trećem tromjesečju trudnoće preporučuje se ultrazvučni pregled bubrega i lubanje. U novorođenčadi majki koje su uzimale ACE inhibitore treba pomno pratiti dolazi li do pada arterijskog tlaka (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Vežano za amlodipin

Sigurnost primjene amlodipina u trudnica nije utvrđena.

U reproduktivnim ispitivanjima na štakorima nije bilo vidljivih toksičnih učinaka osim kašnjenja termina poroda i dužeg trajanja porođaja pri dozama 50 puta većim od maksimalnih preporučenih doza u ljudi.

Primjena u trudnoći preporučuje se samo ako ne postoji sigurniji alternativni lijek i ako sama bolest predstavlja veći rizik za majku i fetus.

Dojenje

Vežano za perindopril

S obzirom na to da nema podataka o sigurnosti primjene perindoprila tijekom dojenja, primjena Dalneve se ne preporučuje te je poželjno primijeniti alternativnu terapiju čija se primjena tijekom dojenja smatra sigurnom, pogotovo u dojenju novorođenčeta ili nedonoščeta.

Vežano za amlodipin

Amlodipin se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3–7%, uz maksimum od 15%. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Odluku o prekidu/nastavku dojenja ili o prekidu/nastavku terapije amlodipinom treba donijeti uzimajući u obzir dobrobit dojenja za dijete i korist terapije 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 jednom ispitivanju 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

Nema ispitivanja vezanih uz utjecaj Dalneve na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Kod upravljanja vozilima ili strojevima treba uzeti u obzir mogućnost povremene pojave omaglice, glavobolje, mučnine ili umora. Potreban je oprez, osobito na početku liječenja.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave prijavljene za perindopril i amlodipin odvojeno su: somnolencija, omaglica, glavobolja, disgeuzija, parestezija, poremećaji vida, tinitus, vrtoglavica, palpitacije, navale crvenila, hipotenzija, dispneja, kašalj, bolovi u abdomenu, mučnina, povraćanje, dispepsija, proljev, konstipacija, pruritus, osip, oticanje gležnjeva, spazam mišića, periferni edemi, umor, astenija.

Tablični popis nuspojava

Za vrijeme zasebne primjene perindopрила i amlodipina zabilježene su sljedeće nuspojave. Učestalost nuspojava navedenih u nastavku definirana je prema sljedećim pravilima:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Za svaku učestalost pojavljivanja nuspojave su nabrojane od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

MedDRA Organski sustav	Nuspojave	Učestalost	
		Amlodipin	Perindopril
Infekcije i infestacije	Rinitis	Manje često	Vrlo rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Eozinofilija	-	Manje često*
	Leukopenija/neutropenija (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Agranulocitoza ili pancitopenija (vidjeti dio 4.4.)	-	Vrlo rijetko
	Trombocitopenija (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Hemolitička anemija u bolesnika s prirođenim manjkom G6PD-a (vidjeti dio 4.4.)	-	Vrlo rijetko
Endokrini poremećaji	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	-	Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Vrlo rijetko	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipoglikemija (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)	-	Manje često*
	Hiperkalijemija, koja je reverzibilna nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4.)	-	Manje često*
	Hiponatrijemija	-	Manje često*
	Hiperglikemija	Vrlo rijetko	-
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Manje često	-
	Promjene raspoloženja (uključujući	Manje često	Manje često

	anksioznost)		
	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 koji može biti posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4.)	-	Vrlo rijetko
	Ekstrapiramidalni poremećaj	Nepoznato	-
	Poremećaji oka	Poremećaji vida	Često
Diplopija		Često	-
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Manje često	Često
	Vrtoglavica	-	Često
Srčani poremećaji	Palpitacije	Često	Manje često*
	Tahikardija	-	Manje često *
	Angina pektoris (vidjeti dio 4.4.)	-	Vrlo rijetko
	Infarkt miokarda koji može biti posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Aritmije (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atriya)	Manje često	Vrlo rijetko
Krvožilni poremećaji	Navale crvenila	Često	Rijetko*
	Hipotenzija (i učinci povezani s hipotenzijom)	Manje često	Često
	Vaskulitis	Vrlo rijetko	Manje često*
	Raynaudov fenomen	-	Nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Dispneja	Često	Često
	Kašalj	Manje često	Često
	Bronhospazam	-	Manje često
	Eozinofilna pneumonija	-	Vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	Hiperplazija gingive	Vrlo rijetko	-
	Abdominalna bol	Često	Često
	Mučnina	Često	Često
	Povraćanje	Manje često	Često
	Dispepsija	Često	Često
	Poremećaji pražnjenja crijeva	Često	-
	Suha usta	Manje često	Manje često
	Proljev	Često	Često
	Konstipacija	Često	Često
	Pankreatitis	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Gastritis	Vrlo rijetko	-
Poremećaji jetre i žuči	Hepatitis	Vrlo rijetko	-
	Kolestatska žutica	Vrlo rijetko	-

	Hepatitis - hepatocelularni ili kolestatski (vidjeti dio 4.4.)	-	Vrlo rijetko
	Porast vrijednosti jetrenih enzima (najčešće povezani s kolestazom)	Vrlo rijetko	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Angioedem lica, udova, usana, mukoznih membrana, jezika, glotisa i/ili grkljana (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	Manje često
	Multiformni eritem	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Alopecija	Manje često	-
	Purpura	Manje često	-
	Promjene boje kože	Manje često	-
	Pojačano znojenje	Manje često	Manje često
	Svrbež	Manje često	Često
	Osip, egzantema	Manje često	Često
	Urtikarija	Manje često	Manje često
	Reakcije fotoosjetljivosti	Vrlo rijetko	Manje često*
	Pemfigoid	-	Manje često*
	Pogoršanje psorijaze	-	Rijetko*
	Stevens-Johnsonov sindrom	Vrlo rijetko	-
	Eksfolijativni dermatitis	Vrlo rijetko	-
	Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznato	-
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Oticanje gležnjeva	Često	-
	Artralgija	Manje često	Manje često*
	Mialgija	Manje često	Manje često*
	Grčevi u mišićima	Često	Često
	Bolovi u leđima	Manje često	-
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Poremećaji mokrenja, noćno mokrenje, učestalo mokrenje	Manje često	-
	Oštećenje funkcije bubrega	-	Manje često
	Akutno zatajenje bubrega	-	Rijetko
	Anurija/oligurija		Rijetko*
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Impotencija	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	-
	Malaksalost	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 serumske koncentracije bilirubina	-	Rijetko
	Porast vrijednosti jetrenih enzima	-	Rijetko
	Smanjene vrijednosti hemoglobina i hematokrita	-	Vrlo rijetko
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Padovi	-	Manje često*

* 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 radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V**.

4.9. Predoziranje

Ne postoje informacije o predoziranju s Dalnevom u ljudi.

Vezano uz amlodipin

Simptomi

Prema raspoloživim podacima, predoziranje s većim količinama lijeka moglo bi dovesti do prekomjerne periferne vazodilatacije i potencijalno do refleksne tahikardije. Prijavljeni su pojedini slučajevi izražene i vjerojatno prolongirane sistemske hipotenzije sve do šoka, uključujući i šok 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.

Terapija

Kod klinički značajne hipotenzije uzrokovane predoziranjem amlodipinom potrebno je pristupiti aktivnoj kardiovaskularnoj potpori uključujući učestalo praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje udova i pažljivo praćenje i procjenu cirkulirajućeg volumena i diureze.

Vazokonstriktor može biti od koristi u vraćanju vaskularnog tonusa i krvnog tlaka ako nema kontraindikacija za njegovu primjenu. Intravenski primijenjen kalcijev glukonat može biti koristan u poništavanju učinka blokade kalcijevih kanala.

U nekim slučajevima može biti korisno ispiranje želuca. U zdravih dobrovoljaca pokazalo se da upotreba aktivnog ugljena do 2 sata nakon primjene amlodipina od 10 mg smanjuje apsorpciju amlodipina.

S obzirom na to da je amlodipin uglavnom vezan za proteine, nije vjerojatno da će dijaliza biti od koristi.

Što se perindoprila tiče, malo se zna o predoziranju u ljudi. Simptomi vezani za predoziranje ACE inhibitorima mogu uključivati hipotenziju, cirkulatorni šok, poremećaje elektrolita, zatajenje bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, omaglicu, anksioznost, i kašalj.

Preporučena terapija predoziranja je intravenska infuzija fiziološke otopine. Nastupi li hipotenzija, bolesnika treba položiti u položaj kao u stanju šoka. Ako je dostupna, može se razmotriti i terapija infuzijom angiotenzina II i/ili intravenskim kateholaminima. Perindopril se može dijalizom odstraniti iz sistemske cirkulacije (vidjeti dio 4.4.). Uvođenje stimulatora srca (pacemakera) indicirano je u bradikardiji rezistentnoj na terapiju. Nužno je kontinuirano pratiti vitalne znakove, koncentracije elektrolita i kreatinina u serumu.

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 pretvara angiotenzin I u angiotenzin II (angiotenzin konvertirajući enzim, ACE). Ovaj konvertirajući enzim, ili kinaza, je egzopeptidaza koja omogućuje pretvorbu angiotenzina I u vazokonstriktivni angiotenzin II, kao i razgradnju vazodilatatora bradikininu u inaktivni heptapeptid. Inhibicija ACE rezultira smanjenjem plazmatske koncentracije angiotenzina II, što dovodi do povećane aktivnosti renina u plazmi (inhibicijom negativne povratne sprege oslobađanja renina) te smanjenja otpuštanja aldosterona. S obzirom da ACE inaktivira bradikinin, inhibicija ACE također će rezultirati pojačanom aktivnošću cirkulirajućeg i lokalnog kalikrein-kininskog sustava (i aktivacijom sustava prostaglandina). Moguće je da ovaj mehanizam doprinosi učinku ACE inhibitora da snižavaju krvni tlak i djelomično je odgovoran za pojedine njihove nuspojave (npr. kašalj).

Perindopril djeluje putem svog aktivnog metabolita, perindoprilata. Ostali metaboliti nisu inhibirali ACE *in vitro*.

Farmakodinamički učinci

Hipertenzija:

Perindopril djeluje na sve stupnjeve hipertenzije: blagu, umjerenu i tešku; primijećeno je smanjenje sistoličkog i dijastoličkog tlaka, kako u ležećem tako i u stojećem položaju.

Perindopril smanjuje periferni vaskularni otpor što dovodi do sniženja krvnoga tlaka. Kao posljedica toga, dolazi do porasta perifernog protoka krvi, bez promjena srčane frekvencije.

U pravilu dolazi do porasta protoka krvi kroz bubrege, dok razina glomerularne filtracije uglavnom ostaje nepromijenjena.

Antihipertenzivni učinak je maksimalan između 4 i 6 sati nakon jednokratne doze te traje najmanje 24 sata: najslabiji učinak ima oko 87-100% snage maksimalnog.

Do smanjenja krvnoga tlaka dolazi naglo. U bolesnika koji odgovaraju na terapiju, normalizacija krvnoga tlaka postiže se unutar mjesec dana te traje bez nastanka tahifilaksije.

Prekid terapije ne dovodi do povratnog (*rebound*) učinka.

Perindopril smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke.

Potvrđeno je da perindopril u ljudi ima vazodilatatorni učinak. Poboljšava elasticitet velikih arterija i smanjuje omjer medija/lumen malih arterija.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Bolesnici sa stabilnom koronarnom bolešću:

Ispitivanje EUROPA bilo je multicentrično, internacionalno, randomizirano, dvostruko slijepo i placebom kontrolirano kliničko ispitivanje koje je trajalo 4 godine.

Dvanaest tisuća dvjesto osamnaest (12 218) bolesnika starijih od 18 godina bilo je randomizirano da primaju perindopril tert-butilamin 8 mg (što je ekvivalentno perindopril argininu od 10 mg) (n=6110) ili placebo (n=6108).

Osobe uključene u ispitivanje imale su dokazanu koronarnu arterijsku bolest bez kliničkih znakova zatajenja srca. Ukupno 90% bolesnika preboljelo je infarkt miokarda i/ili su bili podvrgnuti koronarnoj revaskularizaciji. Većina bolesnika primala je ispitivani lijek povrh konvencionalne terapije koja je uključivala antiagregacijsku terapiju, hipolipemike i beta-blokatore.

Glavni kriterij učinkovitosti bio je kombinacija kardiovaskularnog mortaliteta, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i/ili srčanog aresta s uspješnom reanimacijom (resuscitacijom). Terapija perindoprilom tert-butilaminom u dozi od 8 mg (što je ekvivalentno perindopril argininu od 10 mg) jednom dnevno rezultirala je značajnim apsolutnim smanjenjem primarnog ishoda od 1,9% (smanjenje relativnog rizika od 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

U bolesnika s prethodnim infarktom miokarda i/ili revaskularizacijom, primijećeno je smanjenje primarnog ishoda od 2,2% što odgovara smanjenju relativnog rizika od 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] - $p < 0,001$) u usporedbi s placebom.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

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 (engl. *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 blokator kalcijevih kanala i sprječava transmembranski dotok iona kalcija u srčani mišić i glatke mišiće krvnih žila.

Antihipertenzivni učinak postiže izravnim relaksirajućim učinkom na glatke mišiće krvnih žila.

Precizni mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu još nije u potpunosti razjašnjen, ali smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje na sljedeća dva načina:

1. Amlodipin dovodi do dilatacije perifernih arteriola i tako smanjuje ukupni periferni otpor («naknadno» opterećenje, *afterload*). Kako srčana frekvencija ostaje stabilna, ovo rasterećenje srca smanjuje potrošnju energije u miokardu te potrebu miokarda za kisikom.

2. Mehanizam djelovanja amlodipina također uključuje dilataciju glavnih koronarnih arterija i koronarnih arteriola, kako u normalnim, tako i u ishemijskim područjima. Dilatacijom se povećava opskrba miokarda kisikom u bolesnika s napadom Prinzmetalove angine (spazam koronarnih arterija).

Farmakodinamički učinci

U bolesnika s hipertenzijom, jedna doza dnevno osigurava klinički značajno sniženje krvnog tlaka (i u ležećem i u stojećem položaju) tijekom 24 sata.

U bolesnika s anginom primjena amlodipina jednom dnevno povećava ukupno vrijeme koje se može provesti u tjelovježbi, vrijeme do početka angine i vrijeme do depresije ST segmenta od 1 mm. Amlodipin smanjuje učestalost epizoda angine i uzimanje tableta gliceril trinitrata.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Primjena u bolesnika s koronarnom arterijskom bolešću (KAB)

Djelotvornost amlodipina u prevenciji kliničkih događaja u bolesnika s koronarnom arterijskom bolešću (KAB) ispitivana je u neovisnom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju na 1997 bolesnika: usporedba amlodipina i enalapрила u smanjenju pojave tromboze (CAMELOT: *Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*). 663 bolesnika liječena su amlodipinom 5-10 mg, 673 bolesnika liječena su enalaprilom 10-20 mg, a 655 bolesnika primalo je placebo, kao dodatak standardnoj terapiji koja uključuje statine, beta blokatore, diuretike i acetilsalicilatnu kiselinu tijekom 2 godine. Ključni pokazatelji djelotvornosti prikazani su u Tablici 1. Rezultati ukazuju da je liječenje amlodipinom bilo povezano s manjim brojem hospitalizacija zbog angine i postupaka revaskularizacije u bolesnika s KAB-om.

Tablica 1. Incidencija značajnih kliničkih ishoda za CAMELOT

Ishodi	Broj kardiovaskularnih događaja (%)			Amlodipin vs. placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Omjer rizika (95% CI)	P vrijednost
Primarni cilj					
Neželjeni kardiovaskularni događaji	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Pojedinačno					
Koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizacija zbog angine	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nesmrtonosni MI	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 KZS	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Reanimacija zbog zastoja srca	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Novonastala periferna vaskularna bolest	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Kratice: KZS - kongestivno zatajenje srca; CI - interval pouzdanosti; MI - infarkt miokarda; TIA - prolazna ishemijska ataka

Primjena u bolesnika sa zatajenjem srca

Hemodinamska ispitivanja i kontrolirana klinička ispitivanja tolerancije tjelesne aktivnosti u bolesnika sa zatajenjem srca NYHA klase II-IV pokazala su da amlodipin ne dovodi do kliničkog pogoršanja, na temelju mjerenja tolerancije tjelesnih aktivnosti, ejijske frakcije lijeve klijetke i kliničkih znakova i simptoma.

U placebo kontroliranom ispitivanju (PRAISE) koje je osmišljeno za evaluaciju bolesnika sa srčanim zatajenjem NYHA klase III-IV liječenima digoksinom, diureticima i ACE inhibitorima, pokazano je da amlodipin ne dovodi do povećanja mortaliteta ili kombiniranog mortaliteta i morbiditeta u bolesnika sa zatajenjem srca.

U prospektivnom, dugotrajnom, placebo kontroliranom ispitivanju (PRAISE 2) amlodipina u bolesnika sa zatajenjem srca NYHA klase III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnih pokazatelja koji bi ukazivali na ishemijsku bolest srca, na stabilnim dozama ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, terapija amlodipinom nije utjecala na ukupnu ili kardiovaskularnu smrtnost. U navedenoj populaciji

terapija amlodipinom bila je udružena s većim brojem slučajeva edema pluća unatoč tome što nije bilo značajne razlike u incidenciji pogoršanja zatajenja srca u usporedbi s placebom.

5.2. Farmakokinetička svojstva

U formalnom bioekvivalencijskom ispitivanju na 39 zdravih dobrovoljaca pokazano je da su brzina i opseg apsorpcije perindopрила i amlodipina u Dalnevi ekvivalentni brzini i opsegu apsorpcije perindopрила i amlodipina u obliku individualnih farmaceutskih pripravaka.

Perindopril

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, apsorpcija perindopрила je brza, a vršna koncentracija se postiže unutar 1 sata.

Budući da konzumacija hrane smanjuje pretvorbu u perindoprilat, a time i bioraspoloživost, perindopril treba primjenjivati oralno jednom dnevno, ujutro prije jela.

Distribucija

Volumen distribucije slobodnog perindoprilata iznosi približno 0,2 l/kg. Vežanje perindoprilata za proteine plazme iznosi 20% i odnosi se primarno na vežanje za angiotenzin konvertirajući enzim, ali je ovisno o koncentraciji.

Biotransformacija

Perindopril je prolijek. Dvadeset sedam posto (27%) primijenjenog perindopрила dospijeva u cirkulaciju kao aktivni metabolit perindoprilat. Osim aktivnog perindoprilata, perindopril ima još pet metabolita koji su svi inaktivni. Vršna koncentracija perindoprilata u plazmi postiže se unutar 3 do 4 sata.

Eliminacija

Poluvijek eliminacije perindopрила iznosi 1 sat.

Perindoprilat se izlučuje urinom, a poluvijek eliminacije slobodne frakcije iznosi približno 17 sati, što dovodi do postizanja ravnotežnog stanja u roku od 4 dana.

Posebne populacije

Eliminacija perindoprilata usporena je u osoba starije životne dobi, a također i u bolesnika sa zatajenjem srca ili bubrega (vidjeti dio 4.2.). Stoga uobičajeno medicinsko praćenje uključuje učestalo određivanje kreatinina i kalija.

Klirens perindoprilata dijalizom iznosi 70 ml/min.

Kinetika perindopрила promijenjena je u bolesnika s cirozom: hepatalni klirens molekule je upola smanjen. Međutim, količina stvorenog perindoprilata nije smanjena i stoga nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Linearnost/nelinearnost

Ustanovljeno je kako postoji linearan odnos između doze perindopрила i količine perindopрила u plazmi.

Amlodipin

Apsorpcija

Nakon oralne primjene terapijskih doza amlodipin se dobro apsorbira i postiže vršne koncentracije 6-12 sati nakon doziranja.

Procijenjena apsolutna bioraspoloživost je između 64 i 80%.

Hrana ne utječe na bioraspoloživost.

Distribucija

Volumen distribucije iznosi približno 21 l/kg. *In vitro* ispitivanja pokazala su da je približno 97,5% cirkulirajućeg amlodipina vezano za proteine plazme.

Biotransformacija

Amlodipin se ekstenzivno metabolizira u jetri u inaktivne metabolite.

Eliminacija

Poluvijek eliminacije iznosi približno 35-50 sati i konzistentan je pri doziranju jednom dnevno. Oko 60% primjenjene doze se izlučuje mokraćom, 10% kao nepromijenjeni amlodipin.

Posebne populacije

Primjena u starijih osoba

Vrijeme do postizanja vršnih koncentracija amlodipina u plazmi u starijih je osoba slično kao i u mladim. Klirens amlodipina često je smanjen u starijih osoba, što rezultira povećanjem površine ispod krivulje (AUC) koncentracija-vrijeme i produženjem poluvijeka eliminacije. Preporučena shema doziranja u starijih osoba je ista, ali je povećavanju doze potrebno pristupiti s oprezom.

Primjena u bolesnika sa zatajenjem bubrega: vidjeti dio 4.2.

Primjena u bolesnika s poremećajem funkcije jetre

Kao što je slučaj sa svim blokatorima kalcijevih kanala, eliminacija amlodipina je produžena u bolesnika s poremećajem funkcije jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Perindopril

U ispitivanjima kronične toksičnosti s oralnom primjenom lijeka (štakori i majmuni) ciljni organ je bubreg, s reverzibilnim oštećenjem.

Mutageni učinci nisu zapaženi ni u *in vitro* ni u *in vivo* ispitivanjima.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti (štakori, miševi, zečevi i majmuni) nisu pokazala nikakvih znakova embriotoksičnosti ni teratogenosti. Međutim, za inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima, kao skupinu, pokazalo se da imaju neželjenih učinaka na kasni razvoj fetusa, rezultirajući smrću fetusa i kongenitalnim manama u glodavaca i zečeva: zapaženi su oštećenje bubrega i povećanje stope peri- i postnatalnog mortaliteta. Nije bilo utjecaja na plodnost mužjaka niti ženke štakora.

Karcinogeni učinci nisu zapaženi u dugotrajnim ispitivanjima u štakora i miševa.

Amlodipin

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna ispitivanja u štakora i miševa pokazala su produljeno trajanje trudnoće, produljeno trajanje trudova i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama približno 50 puta višim od najviših preporučenih doza za ljude na temelju mg/kg.

Utjecaj na plodnost

Nije bilo utjecaja na plodnost štakora pri dozama amlodipina (mužjaci tijekom 64 dana i ženke tijekom 14 dana prije parenja) do 10 mg/kg/dan (8 puta* viša od najviše preporučene doze za ljude od 10 mg izračunate na temelju mg/m²). Rezultati drugog ispitivanja u kojem su mužjaci štakora dobivali amlodipinbesilat tijekom 30 dana u dozama usporedivim s onima u ljudi, izračunate na temelju mg/kg,

pokazali su smanjene razine FSH i testosterona u plazmi, kao i smanjenje gustoće sperme i broja zrelih spermata i Sertolijevih stanica.

Kancerogeneza, mutogeneza

Nije dokazana kancerogenost u ispitivanju na štakorima i miševima koji su dobivali amlodipin u hrani tijekom dvije godine, u koncentracijama izračunatima kako bi osigurale dnevnu dozu od 0,5 mg; 1,25 mg i 2,5 mg/kg/dan. Najviša doza (za miševima slična, a za štakore dva puta* viša od najviše preporučene kliničke doze od 10 mg na temelju mg/m²) bila je slična najvišoj podnošljivoj dozi za miševima, ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutageneze nisu pokazala učinke lijeka na gene ili kromosome.

*Na temelju tjelesne mase bolesnika od 50 kg

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenkarbonat
celuloza, mikrokristalična (E460)
škrob, prethodno geliran
natrijev škroboglikolat, vrste A
kalcijev klorid
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat (E572)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 i 100 tableta, u pakiranju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

Dalneva 4 mg/5 mg tablete: HR-H-963289860
Dalneva 4 mg/10 mg tablete: HR-H-224301348
Dalneva 8 mg/5 mg tablete: HR-H-937284186
Dalneva 8 mg/10 mg tablete: HR-H-649255626

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. studenog 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 29. svibnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04. studenoga 2022.