

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Co-Dalneva 4 mg/1,25 mg/5 mg tablete
Co-Dalneva 4 mg/1,25 mg/10 mg tablete
Co-Dalneva 8 mg/2,5 mg/5 mg tablete
Co-Dalneva 8 mg/2,5 mg/10 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 4 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 3,34 mg perindoprila, 1,25 mg indapamida i 5 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.

Svaka tableta sadrži 4 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 3,34 mg perindoprila, 1,25 mg indapamida i 10 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.

Svaka tableta sadrži 8 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 6,68 mg perindoprila, 2,5 mg indapamida i 5 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.

Svaka tableta sadrži 8 mg perindopril-*tert*-butilamina što odgovara 6,68 mg perindoprila, 2,5 mg indapamida i 10 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Co-Dalneva 4 mg/1,25 mg/5 mg tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, blago bikonveksne, s ukošenim rubovima, promjera 7 mm.

Co-Dalneva 4 mg/1,25 mg/10 mg tablete su bijele do gotovo bijele, ovalne, bikonveksne, s urezom na jednoj strani, dužine 12 mm. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

Co-Dalneva 8 mg/2,5 mg/5 mg tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne, s ukošenim rubovima, promjera 9 mm.

Co-Dalneva 8 mg/2,5 mg/10 mg tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, bikonveksne, s urezom na jednoj strani i s ukošenim rubovima, promjera 9 mm. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Co-Dalneva je namijenjena kao zamjenska terapija za liječenje esencijalne hipertenzije u bolesnika koji su već kontrolirani istodobnom primjenom fiksne kombinacije perindoprila/indapamida te amlodipinom u istim dozama.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Jednu tabletu treba uzeti kao pojedinačnu dozu jednom dnevno.

Lijek nije namijenjen za početno liječenje hipertenzije. Odgovarajuću dozu kombinacije za kontrolu simptoma potrebno je odrediti primjenom odvojenih komponenti lijeka.

Najviša preporučena doza lijeka je 8 mg/2,5 mg/10 mg na dan.

Oštećenje funkcije bubrega i stariji (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.2.)

U starijih osoba i bolesnika sa zatajenjem funkcije bubrega usporena je eliminacija perindoprilata. Stoga je u ovih bolesnika tijekom liječenja potrebno redovito nadzirati vrijednosti kreatinina i kalija. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR<30 ml/min), liječenje s Co-Dalnevom je kontraindicirano.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR<60 ml/min) kontraindicirana je primjena Co-Dalneve u dozama perindopril-*tert*-butilamina većim od 4 mg.

Oštećenje funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.2.)

Kod teškog oštećenja funkcije jetre liječenje je kontraindicirano.

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije utvrđen režim doziranja amlodipina. Stoga se liječenje započinje nižim dozama amlodipina i prema potrebi oprezno povisuje.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđeni. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek se primjenjuje peroralno, a treba ga uzimati ujutro, prije obroka (vidjeti dio 5.2.).

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- preosjetljivost na bilo koji drugi ACE inhibitor, sulfonamid ili derivat dihidropiridina
- anamneza angioedema povezanog s liječenjem ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.4.)
- nasljedni ili idiopatski angioedem
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.)
- teško oštećenje funkcije bubrega (GFR<30 ml/min), odnosno doze veće od 4 mg perindopril-*tert*-butilamina kod umjerenog oštećenja funkcije bubrega (GFR<60 ml/min) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.)
- bolesnici na dijalizi
- teško oštećenje funkcije jetre
- hepatička encefalopatija (vidjeti dio 4.4.)
- šok (uključujući kardiogeni šok)
- neliječeno dekompenzirano zatajenje srca
- hemodinamski nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda
- opstrukcija izlaznog trakta lijeve klijetke (npr. visoki stupanj aortne stenoze)
- teška hipotenzija
- hipokalijemija
- istodobna primjena s aliskirenom u bolesnika s dijabetesom i bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR<60 ml/min) (vidjeti dio 4.5.)
- istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje perindoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4. i 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebna upozorenja

Litij

Istodobna primjena litija i kombinacije perindopрила i indapamida obično se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

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 smanjenja 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.

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija zabilježene su u bolesnika koji su primali ACE inhibitore. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i bez drugih komplicirajućih čimbenika, neutropenija se rijetko javlja. Perindopril se mora primjenjivati uz izniman oprez u bolesnika s kolagenom vaskularnom bolesti, na imunosupresivnoj terapiji, koji se liječe alopurinolom ili prokainamidom ili u bolesnika s kombinacijom ovih komplicirajućih čimbenika, osobito ako prethodno postoji oštećena funkcija bubrega. U nekih od ovih bolesnika razvile su se teške infekcije, koje u nekoliko slučajeva nisu odgovorile na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ako se perindopril primjenjuje u ovih bolesnika, savjetuje se povremeno nadzirati broj leukocita, a bolesnike treba uputiti da prijave bilo koji znak infekcije (npr. grlobolju, vrućicu).

Preosjetljivost/angioedem

Angioedem lica, udova, usana, jezika, glotisa i/ili grkljana rijetko je zabilježen u bolesnika liječenih inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima, uključujući perindopril (vidjeti dio 4.8.). Ovo se može pojaviti u bilo koje vrijeme tijekom liječenja. U takvim slučajevima, odmah se mora prekinuti primjena perindoprila te započeti odgovarajući nadzor kako bi osigurali nestanak svih simptoma prije otpuštanja bolesnika. U slučajevima kada je oteknuće ograničeno na lice i usne, stanje se uglavnom popravljiva bez liječenja, iako su se antihistaminici pokazali korisnima u ublažavanju simptoma. Angioedem povezan s laringealnim edemom može biti fatalan. Ako su zahvaćeni jezik, glotis ili grkljan, što može dovesti do opstrukcije dišnih putova, odgovarajuća terapija, koja može obuhvaćati otopinu epinefrina supkutano 1:1000 (0,3 ml do 0,5 ml) i/ili mjere koje osiguravaju prohodnost dišnih putova, mora se hitno primijeniti.

U bolesnika crne rase koji su uzimali ACE inhibitore zabilježena je veća učestalost angioedema u usporedbi s bolesnicima drugih rasa.

Bolesnici s anamnezom angioedema nevezanog uz terapiju ACE inhibitorima mogu imati povećan rizik nastanka angioedema kod primjene ACE inhibitora (vidjeti dio 4.3.).

U bolesnika liječenih ACE inhibitorima rijetko je zabilježen angioedem crijeva. Ovi su bolesnici imali bol u abdomenu (s ili bez mučnine ili povraćanja); u nekim slučajevima nije prethodio angioedem lica, a razine C-1 esteraze bile su normalne. Angioedem je dijagnosticiran postupcima koji su obuhvaćali CT snimanje abdomena ili ultrazvuk ili operativni zahvat, a simptomi su se povukli nakon prestanka primjene ACE inhibitora.

Angioedem crijeva mora biti uključen u diferencijalnu dijagnozu bolesnika koji primaju ACE inhibitore i imaju bolove u abdomenu.

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 perindoprila. 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 NEP inhibitorima (npr. racekadotrilom), mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) 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 na početku liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

Anafilaktoidne reakcije tijekom desenzibilizacije

Zabilježeni su izolirani slučajevi bolesnika u kojih su se pojavile kontinuirane životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije pri uzimanju ACE inhibitora tijekom liječenja desenzibilizacijom na otrove opnokrilaca (pčele, ose). ACE inhibitori se moraju oprezno primjenjivati u alergičnih bolesnika liječenih desenzibilizacijom te ih izbjegavati u onih koji se podvrgavaju imunoterapiji otrovima. Međutim, ove se reakcije mogu spriječiti privremenom obustavom ACE inhibitora barem 24 sata prije liječenja u bolesnika kojima su potrebni i ACE inhibitori i desenzibilizacija.

Anafilaktoidne reakcije tijekom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL)

U bolesnika koji su primali ACE inhibitore tijekom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL) s dekstran sulfatom rijetko su nastale životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije. Ove reakcije izbjegle su se privremenom obustavom terapije ACE inhibitorima prije svake afereze.

Bolesnici na hemodijalizi

Anafilaktoidne reakcije zabilježene su u bolesnika dijaliziranih visokoprotocnim membranama (npr. AN 69®) i istodobno liječenih ACE inhibitorom. U ovih se bolesnika mora razmotriti primjena drugačijeg tipa dijalizne membrane ili drugačije klase antihipertenziva.

Lijekovi koji štede kalij, dodaci kalija/nadomjestci soli koji sadrže kalij

Kombinacija perindopрила i lijekova koji štede kalij, dodataka kalija ili nadomjestaka soli koji sadrže kalij obično se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

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.).

Hepatička encefalopatija

Kod oštećenja funkcije jetre, tiazidni diuretici i tiazidima slični diuretici mogu, osobito u slučajevima neuravnoteženosti elektrolita, uzrokovati hepatičku encefalopatiju koja može prijeći u hepatičku komu. U tom slučaju potrebno je odmah prekinuti primjenu diuretika.

Fotoosjetljivost

Zabilježeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti kod primjene tiazida i tiazidima sličnih diuretika (vidjeti dio 4.8.). Ako se tijekom liječenja pojavi reakcija fotoosjetljivosti, preporučuje se prekinuti liječenje. Ako se ponovna primjena diuretika smatra potrebnom, preporučuje se zaštita izloženih područja od sunca ili umjetnih izvora UVA zraka.

Mjere opreza kod primjene

Oštećenje funkcije bubrega

U slučajevima teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min), liječenje je kontraindicirano.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 ml/min) kontraindicirana je primjena perindopri-*tert*-butilamina u dozama većim od 4 mg.

U nekih bolesnika s hipertenzijom bez prethodnog postojanja vidljivih renalnih lezija i u kojih renalne krvne pretrage pokazuju funkcionalnu insuficijenciju bubrega, liječenje se mora prekinuti te po mogućnosti ponovno započeti ili s niskom dozom ili sa samo jednim sastojkom.

U ovih bolesnika uobičajeno medicinsko praćenje obuhvaćati će čest nadzor kalija i kreatinina nakon dva tjedna liječenja, a potom svaka dva mjeseca tijekom razdoblja terapijske stabilnosti.

Zatajenje bubrega zabilježeno je uglavnom u bolesnika s teškim zatajenjem srca ili podležećim zatajenjem bubrega koje uključuje stenozu bubrežne arterije.

Lijek se obično ne preporučuje u slučaju bilateralne stenozе bubrežne arterije ili jednog funkcionalnog bubrega.

Rizik pojave arterijske hipotenzije i/ili insuficijencije bubrega (u slučaju insuficijencije srca, deplecije vode i elektrolita, itd.): izrazita stimulacija sustava renin-angiotenzin-aldosteron uočena je osobito tijekom izrazite deplecije vode i elektrolita (stroga dijeta bez natrija ili produljeno liječenje diureticima), u bolesnika čiji je krvni tlak u početku bio nizak, u slučajevima stenozе bubrežne arterije, kongestivnog zatajenja srca ili ciroze s edemom i ascitesom.

Blokiranje ovog sustava inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima može stoga uzrokovati, osobito u vrijeme prve primjene i tijekom prvа dva tjedna liječenja, iznenadno sniženje krvnog tlaka i/ili povećanje razina kreatinina u plazmi, što ukazuje na funkcionalnu insuficijenciju bubrega.

Povremeno, iako rijetko, ona može biti akutna, te s promjenjivim vremenom pojave.

U takvim slučajevima liječenje se mora započeti nižom dozom i postupno je povećavati.

Zbog rizika pojave prekomjerne hipotenzije potreban je osobit oprez u bolesnika s ishemijskom bolesti srca ili cerebralnom cirkulatornom insuficijencijom te liječenje početi niskom dozom.

Tiazidni diuretici i tiazidima slični diuretici potpuno su učinkoviti samo kada je funkcija bubrega normalna ili samo blago oštećena (razine kreatinina niže od približno 25 mg/l, tj. 220 μ mol/l za odraslu osobu).

U starijih osoba vrijednosti razina kreatinina u plazmi moraju se prilagoditi tako da se u obzir uzmu dob, tjelesna težina i spol bolesnika.

Hipovolemija nastala zbog gubitka vode i natrija, uzrokovana diuretikom na početku liječenja, uzrokuje smanjenje glomerularne filtracije, što može rezultirati povećanjem razine ureje i kreatinina u krvi. Ova prolazna funkcionalna insuficijencija bubrega nema štetne posljedice u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, ali može pogoršati već postojeće oštećenje bubrega.

Hipotenzija i deplecija vode i elektrolita

Postoji rizik nastanka iznenadne hipotenzije u prisutnosti prethodno postojeće deplecije natrija (osobito u pojedinaca sa stenozom bubrežne arterije). Stoga se moraju provesti sustavna testiranja na kliničke znakove deplecije vode i elektrolita do kojih može doći uz interkurentnu epizodu proljeva ili povraćanja. U takvih se bolesnika mora provoditi redoviti nadzor elektrolita u plazmi.

Kod izrazite hipotenzije može biti potrebna primjena intravenozne infuzije izotonične fiziološke otopine.

Prolazna hipotenzija nije kontraindikacija za nastavak liječenja. Nakon ponovne uspostave zadovoljavajućeg volumena krvi i krvnog tlaka, liječenje može opet započeti ili pri smanjenoj dozi ili sa samo jednim sastojkom.

Snižavanje razina natrija može u početku biti asimptomatsko te je stoga važno redovito provjeravanje. Određivanje razine natrija se mora provoditi češće u starijih i u bolesnika s cirozom (vidjeti dijelove 4.8. i 4.9.).

Kalij u serumu

Kombinacija perindopрила i indapamida ne sprječava nastup hipokalijemije, osobito u bolesnika s dijabetesom ili bolesnika sa zatajenjem bubrega. Kao i kod svakog antihipertenziva koji sadrži diuretik, moraju se redovito nadzirati razine kalija u plazmi.

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Čimbenici rizika za razvoj hiperkalijemije uključuju osobe s insuficijencijom bubrega, oštećenom funkcijom bubrega, dobi (>70 godina), dijabetes melitusom, interkurentnim događajima, osobito dehidracijom, akutnom dekompenzacijom srca, metaboličkom acidozom i istodobnom primjenom diuretika koji štede kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), dodacima kalija ili nadomjescima soli koje sadrže kalij; ili one bolesnike koji uzimaju druge lijekove povezane s porastom kalija u serumu (npr. heparin, trimetoprim ili kotrimoksazol također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora, acetilsalicilatna kiselina \geq 3 g/dan, COX-2 inhibitori i neselektivni nesteroidni protuupalni lijekovi, imunosupresivi poput ciklosporina ili

takrolimusa). Primjena dodataka kalija, diuretika koji štede kalij ili nadomjestaka soli koje sadrže kalij, osobito u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, može dovesti do znatnog porasta kalija u serumu. Hiperkalijemija može uzrokovati teške, ponekad fatalne aritmije. Ako se istodobna primjena gore navedenih tvari smatra prikladnom, moraju se oprezno primjenjivati i često nadzirati kalij u serumu (vidjeti dio 4.5.).

Deplecija kalija s hipokalijemijom predstavlja glavni rizik kod primjene tiazidnih diuretika i tiazidima sličnih diuretika. Hipokalijemija može uzrokovati mišićne poremećaje. Zabilježeni su slučajevi rabdomiolize, uglavnom u kontekstu ozbiljne hipokalijemije. Rizik nastanka sniženih razina kalija (<3,4 mmol/l) mora se spriječiti u nekih visokorizičnih populacija kao što su starije i/ili pothranjene osobe, bez obzira na to uzimaju li više lijekova ili ne, bolesnici s cirozom, edemom i ascitesom, srčani bolesnici i bolesnici sa zatajenjem srca. U takvim slučajevima hipokalijemija povećava toksičnost srčanih glikozida i rizik od poremećaja srčanog ritma.

Osobe s dugim QT intervalom također su rizične, bez obzira je li uzrok kongenitalan ili jatrogen. Hipokalijemija, kao i bradikardija, djeluje kao čimbenik koji pogoduje nastupu teških poremećaja ritma, osobito *torsades de pointes*, koji mogu biti fatalni.

U svim slučajevima potrebno je češće provjeravanje razina kalija. Prvo mjerenje razina kalija u plazmi mora se provesti tijekom prvog tjedna nakon početka liječenja. Ako se utvrde niske razine kalija, potrebno ih je korigirati. Hipokalijemija povezana s niskom koncentracijom magnezija u serumu može biti refraktorna na liječenje ako se ne korigira razina magnezija u serumu.

Razina magnezija u plazmi

Dokazano je da tiazidi i srodni diuretici, uključujući indapamid, povećavaju izlučivanje magnezija urinom, što može rezultirati hipomagnezijemijom (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Razine kalcija

Tiazidni diuretici i tiazidima slični diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcija urinom te uzrokovati blago i prolazno povećanje razina kalcija u plazmi. Izrazito povišene razine kalcija mogu biti povezane s nedijagnosticiranim hiperparatireoidizmom. U takvim je slučajevima liječenje potrebno prekinuti prije ispitivanja paratireoidne funkcije.

Renovaskularna hipertenzija

Renovaskularna hipertenzija liječi se revaskularizacijom. Ipak, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima mogu biti korisni u bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom koji čekaju na korektivni operativni zahvat ili kada takav operativni zahvat nije moguć.

Ako se Co-Dalneva propiše bolesnicima s poznatom ili suspektom stenozom bubrežne arterije, liječenje se mora započeti u bolnici uz nisku dozu i moraju se nadzirati funkcija bubrega i razine kalija, budući da je u nekih bolesnika nastala insuficijencija bubrega koja je zaustavljena nakon prekida liječenja.

Bolesnici s dijabetesom

U bolesnika s dijabetes mellitusom ovisnim o inzulinu (spontana sklonost prema povećanim razinama kalija), liječenje je potrebno započeti pod liječničkim nadzorom sa smanjenom početnom dozom. Glikemijske razine potrebno je pažljivo nadzirati u bolesnika s dijabetesom koji su prethodno liječeni oralnim antidijabeticima ili inzulinom, odnosno tijekom prvog mjeseca liječenja ACE inhibitorom. Praćenje glukoze u krvi važno je u bolesnika s dijabetesom, osobito kada su razine kalija niske (vidjeti dio 4.5.).

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska/hipertrofična kardiomiopatija

ACE inhibitori moraju se oprezno primjenjivati u bolesnika s opstrukcijom izlaznog trakta lijeve klijetke.

Bolesnici sa zatajenjem srca

Bolesnike sa zatajenjem srca mora se oprezno liječiti. U dugotrajnom, placebo kontroliranom ispitivanju u bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA III. i IV. klasa) zabilježena učestalost plućnog

edema bila je veća u skupini liječenoj amlodipinom nego u skupini koja je dobivala placebo (vidjeti dio 5.1.). Blokatore kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, mora se oprezno primjenjivati u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, budući da mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

U bolesnika s teškom insuficijencijom srca (IV. stupanj) liječenje je potrebno započeti pod liječničkim nadzorom sa smanjenom početnom dozom. Liječenje beta-blokatorima u bolesnika s hipertenzijom i koronarnom insuficijencijom ne smije se prekinuti: beta-blokatoru treba dodati ACE inhibitor.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre lijek je kontraindiciran. Rijetko su ACE inhibitori povezani sa sindromom koji započinje kolestatskom žuticom i napreduje do fulminantne hepatičke nekroze i (ponekad) smrti. Mehanizam ovog sindroma nije razjašnjen. U bolesnika koji primaju ACE inhibitore u kojih se razvije žutica ili izrazito povise enzimi jetre mora se prekinuti primjena ACE inhibitora te provoditi prikladno medicinsko praćenje (vidjeti dio 4.8.).

Poluvijek eliminacije amlodipina je produljen, a AUC vrijednosti su više u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre; preporučeno doziranje nije utvrđeno. Liječenje amlodipinom se stoga mora započeti nižom dozom te uz oprez na početku liječenja i kod povećanja doze.

Bolesnici s poznatom aterosklerozom

Rizik pojave hipotenzije postoji kod svih bolesnika, no posebno treba obratiti pozornost na bolesnike s ishemijskom bolešću srca i cerebrovaskularnom cirkulacijskom insuficijencijom kojima terapiju treba započeti s nižim dozama lijeka.

Mokraćna kiselina

U hiperuricemičnih bolesnika može biti povećana sklonost napadima gihta.

Kašalj

Kod primjene inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima zabilježen je suhi kašalj. Karakterizira ga dugo trajanje i nestanak nakon prekida liječenja. U slučaju ovog simptoma mora se uzeti u obzir jatrogena etiologija. Ako se i dalje preferira liječenje inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima, može se razmotriti nastavak liječenja.

Etničke razlike

Kao i kod drugih inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, perindopril je očigledno manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u osoba crne rase nego u osoba drugih rasa, moguće zbog veće prevalencije stanja niske razine renina u populaciji osoba crne rase s hipertenzijom.

Operativni zahvat/anestezija

Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima mogu uzrokovati hipotenziju u slučaju anestezije, osobito kada je primijenjeni anestetik tvar s hipotenzivnim potencijalom.

Stoga se preporučuje liječenje dugodjelujućim inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima, kao što je perindopril, prekinuti jedan dan prije operacije kada je to moguće.

Stariji bolesnici

Funkcija bubrega i razine kalija moraju se provjeriti prije početka liječenja. Početna doza naknadno se prilagođava prema odgovoru krvnog tlaka, osobito u slučajevima deplecije vode i elektrolita, kako bi se izbjegla iznenadna pojava hipotenzije.

U starijih se bolesnika doza mora pažljivo povećavati (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Djeca i adolescenti

Djelotvornost i podnošljivost perindopрила u djece i adolescenata, u monoterapiji ili u kombinaciji, nisu utvrđeni.

Sportaši

Sportaši trebaju znati da ovaj lijek sadrži djelatnu tvar koja može uzrokovati pozitivnu reakciju u doping testovima.

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutni nastup smanjene oštine vida ili bol u očima te se obično pojavljuju unutar nekoliko sati do tjedana od početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje je prekid uzimanja lijeka što je prije moguće. Može biti potrebno hitno medicinsko ili kirurško liječenje ako intraokularni tlak ostane nekontroliran. Čimbenici rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamide ili penicilin.

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

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

Kod istodobne primjene perindopрила s aliskirenom povećava se rizik nastanka hiperkalijemije, pogoršanja funkcije bubrega kao i kardiovaskularnog oboljenja i smrtnosti. Istodobna primjena Co-Dalneve s aliskirenom je stoga kontraindicirana u bolesnika s dijabetesom i umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega, dok je u ostalih bolesnika kod istodobne primjene potreban oprez.

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

Lijekovi koji induciraju torsades de pointes

Zbog rizika pojave hipokalijemije, indapamid se ne preporučuje primjenjivati s lijekovima koji induciraju *torsades de pointes*, kao što su:

- antiaritmici klase IA (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid);
- antiaritmici klase III (amiodaron, dofetilid, ibutilid, bretilium, sotalol);
- neki antipsihotici (klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamidi (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (droperidol, haloperidol), drugi neuroleptici (pimozid);
- druge tvari poput bepridila, cisaprida, difemanila, i.v. eritromicina, halofantrina, mizolastina, moksifloksacina, pentamidina, sparfloksacina, i.v. vinkamina, metadona, astemizola, terfenadina.

Sprječavanje niskih razina kalija i korekcija po potrebi: praćenje QT intervala.

Litij

Reverzibilan porast koncentracije litija u serumu i toksičnosti zabilježeni su tijekom istodobne primjene litija s ACE inhibitorima. Istodobna primjena tiazidnih diuretika s ACE inhibitorima može dodatno povećati razine litija i njegovu toksičnost. Ne preporučuje se primjena perindopрила u kombinaciji s indapamidom s litijem, ali ako je kombinacija neophodna, mora se pažljivo pratiti razina litija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

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), dodaci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu dovesti do značajnog porasta 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. Postoji rizik od potencijalno životno ugrožavajuće hiperkalijemije, osobito povezane s oštećenjem funkcije bubrega (dodatni hiperkalijemični učinak). Stoga se ne preporučuje kombinacija perindoprila s gore navedenim lijekovima (vidjeti dio 4.4.). Ako je istodobna primjena indicirana zbog potvrđene hipokalijemije, potreban je oprez i učestalo praćenje razina kalija u krvi. Za primjenu spironolaktona kod zatajenja srca, vidjeti dio „Istodobna primjena koja zahtijeva poseban oprez“.

Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)

Bolesnici koji istodobno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu biti izloženi povećanom riziku razvoja hiperkalijemije (vidjeti dio 4.4.).

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.

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema:

Estramustin

Povećan je rizik od štetnih učinaka poput angioneurotskog edema (angioedema).

Racekadotril

Poznato je da ACE inhibitori mogu izazvati angioedem. Ovaj se rizik može povećati uz istodobnu primjenu s racekadotrilom.

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

Bolesnici koji istodobno uzimaju terapiju mTOR inhibitorima, mogu biti izloženi povećanom riziku razvoja angioedema (vidjeti dio 4.4.).

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

Vildagliptin

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

Grejp ili sok od grejpa

Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer njegova bioraspoloživost može biti povećana u nekih bolesnika rezultirajući pojačanim učinkom snižavanja krvnog tlaka.

Istodobna primjena koja zahtijeva poseban oprez

Baklofen

Potenciranje antihipertenzivnog učinka. Potrebno je praćenje krvnog tlaka i funkcije bubrega te prilagodba doze antihipertenziva ako je potrebno.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) (uključujući acetilsalicilatnu kiselinu u dozi ≥ 3 g/dan)
Kada se ACE inhibitori primjenjuju istodobno s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (tj. acetilsalicilatnom kiselinom u protuupalnim dozama, COX-2 inhibitorima i neselektivnim NSAIL-ima), može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka. Istodobna primjena ACE inhibitora i NSAIL-a može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega te do porasta kalija u serumu, osobito u bolesnika s već postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinacija se mora oprezno primjenjivati, osobito u starijih. Bolesnici se moraju prikladno hidrirati i mora se obratiti pažnja na praćenje funkcije bubrega nakon početka istodobne terapije te povremeno nakon toga.

Diuretici koji ne štede kalij

U bolesnika koji primaju diuretike, a osobito u onih koji su dehidrirani i/ili imaju nedostatak soli, nakon početka terapije ACE inhibitorom može doći do prekomjernog snižavanja krvnog tlaka. Mogućnost pojave hipotenzivnih učinaka može se smanjiti prekidom primjene diuretika, povećanjem volumena ili povećanim unosom soli prije početka terapije niskim dozama perindopрила koje se zatim postupno povećavaju.

U arterijskoj hipertenziji, kada postoji mogućnost da je prethodno liječenje diuretikom uzrokovalo nedostatak volumena i/ili nedostatak soli, liječenje diuretikom mora se obustaviti prije početka 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 kreatina).

Antidijabetici (inzulin, oralni hipoglikemijski lijekovi)

Primjena inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima može povećati hipoglikemijski učinak u bolesnika s dijabetesom liječenih inzulinom ili oralnim hipoglikemicima. Vrlo rijetko nastupaju hipoglikemijske epizode (vjerojatno postoji poboljšana podnošljivost glukoze, što rezultira smanjenim potrebama za inzulinom).

Diuretici koji štede 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 treba provjeriti postoje li hiperkalijemija i oštećenje funkcije bubrega.

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

Amfotericin B (i.v. način primjene), sustavni glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sustavni način primjene), tetrakosaktid, stimulirajući laksativi

Povećan rizik pojave niskih razina kalija (aditivni učinak). Praćenje razina kalija i korekcija po potrebi. Moraju se primijeniti nestimulirajući laksativi.

Pripravci digitalisa

Hipokalijemija i/ili hipomagnezijemija stvaraju predispoziciju za toksične učinke digitalisa.

Preporučuje se praćenje razine kalija i magnezija u krvnoj plazmi, EKG-a te, po potrebi, prilagodba liječenja.

Alopurinol

Istodobna primjena s indapamidom može povećati učestalost reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Istodobna primjena koja zahtijeva umjeren oprez

Diuretici koji štede kalij (amilorid, spironolakton, triamteren)

Dok su ove kombinacije u nekih bolesnika korisne, mogu se ipak pojaviti hipokalijemija ili hiperkalijemija (pogotovo u bolesnika s bubrežnim zatajenjem ili šećernom bolešću). Potrebno je pratiti razinu kalija u plazmi i EKG, i ako je potrebno, revidirati liječenje.

CYP3A4 inhibitori

Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjerenim CYP3A4 inhibitorima (inhibitori proteaze, azolni antifungici, makrolidi poput eritromicina, klaritromicina, verapamila ili diltiazema) može pridonijeti znatnom porastu izloženosti amlodipinu, što dovodi do povećanog rizika od hipotenzije. Klinička manifestacija ovih farmakokinetičkih varijacija može biti izraženija u starijih osoba. Stoga mogu biti potrebni 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*).

Dantrolen (infuzija)

U životinja su uočeni letalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i i.v. dantrolena. Zbog rizika pojave hiperkalijemije, preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin u bolesnika podložnih malignoj hipertermiji te u liječenju maligne hipertermije.

Istodobna primjena koja zahtijeva umjeren oprez

Antidepresivi slični imipraminu (triciklici), neuroleptici

Povećan antihipertenzivni učinak i povećan rizik pojave ortostatske hipotenzije (aditivni učinak).

Antihipertenzivi i vazodilatatori

Istodobna primjena ovih tvari može povećati hipotenzivni učinak perindopрила. Pri istodobnoj primjeni s nitroglicerinom i ostalim nitratima ili ostalim vazodilatatorima, krvni se tlak može još više sniziti.

Kortikosteroidi, tetrakosaktidi (sistemska primjena)

Smanjen antihipertenzivni učinak (zadržavanje soli i vode izazvano kortikosteroidima).

Drugi antihipertenzivi

Primjena drugih antihipertenzivnih lijekova s kombinacijom perindopril/indapamid/amlodipin može rezultirati dodatnim učinkom smanjenja krvnog tlaka.

Metformin

Laktatna acidoza zbog metformina uzrokovana mogućom funkcionalnom insuficijencijom bubrega povezanom s diureticima, a osobito s diureticima Henleove petlje. Ne smije se primjenjivati metformin ako su razine kreatinina u plazmi više od 15 mg/l (135 µmol/l) u muškaraca i 12 mg/l (110 µmol/l) u žena.

Jodirano kontrastno sredstvo

U slučaju dehidracije uzrokovane diureticima postoji povećan rizik akutne insuficijencije bubrega, osobito pri primjeni visokih doza jodiranog kontrastnog sredstva. Rehidracija se mora provesti prije primjene jodiranog spoja.

Kalcij (soli)

Rizik od povećanih razina kalcija zbog smanjene eliminacije kalcija urinom.

Ciklosporin

Rizik pojave povećanih razina kreatinina zbog indapamida bez promjene razina ciklosporina u cirkulaciji, čak i kad ne postoji deplecija soli i vode.

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.

Atorvastatin, digoksin, varfarin

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

Takrolimus

Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje istodobno s amlodipinom, ali farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije potpuno razjašnjen. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, primjena amlodipina u bolesnika liječenih takrolimusom zahtijeva praćenje razine takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa kada je potrebno.

Simvastatin

Istodobna primjena višestrukih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina rezultirala je povećanjem izloženosti simvastatinu za 77% u usporedbi sa simvastatinom u monoterapiji. U bolesnika na terapiji amlodipinom potrebno je ograničiti dozu simvastatina do 20 mg dnevno.

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivne učinke ACE inhibitora.

Zlato

U bolesnika na terapiji injektibilnim zlatom (natrijev aurotiomalat) uz istodobnu primjenu terapije ACE inhibitora, uključujući perindopril, rijetko su zabilježene nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica uz osjećaj vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju).

Alopurinol, citostatici i imunosupresivi, sustavni kortikosteroidi, ili prokainamid

Istodobna primjena s ACE inhibitorima može dovesti do povećanog rizika pojave leukopenije (vidjeti dio 4.4.).

Anestetici

ACE-inhibitori mogu pojačati hipotenzivni učinak određenih anestetika (vidjeti dio 4.4.).

Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin)

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

S obzirom na učinke pojedinačnih komponenti u ovom kombiniranom lijeku na trudnoću i dojenje, Co-Dalvea se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Co-Dalvea je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće.

Primjena lijeka se ne preporučuje tijekom dojenja. Stoga se mora donijeti odluka o nastavku dojenja ili prekidu uzimanja lijeka, uzimajući u obzir važnost ove terapije za majku.

Trudnoća

Vezano za perindopril

Primjena ACE inhibitora se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.).
Primjena 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, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju se prebaciti na zamjensko liječenje antihipertenzivima koji imaju utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći.

Kada se dijagnosticira trudnoća, odmah se mora prekinuti terapija ACE inhibitorima te, ako je prikladno, početi zamjenska terapija.

Poznato je da izloženost ACE inhibitorima tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće dovodi do fetotoksičnosti u ljudi (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporavanje osifikacije lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3.).

Ako dođe do izloženosti ACE inhibitoru od drugog tromjesečja 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 indapamid

Produljena izloženost tiazidima tijekom trećeg tromjesečja trudnoće može smanjiti volumen plazme majke, kao i uteroplacentalni krvotok, što može uzrokovati fetoplacentarnu ishemiju i zaostajanje u rastu. Nakon izloženosti prije termina poroda, zabilježeni su rijetki slučajevi hipoglikemije i trombocitopenije u novorođenčadi.

Vežano za amlodipin

Nije utvrđena sigurnost primjene amlodipina u trudnoći.

U reproduktivnim ispitivanjima na štakorima nije bilo vidljivih toksičnih učinaka osim kašnjenja termina poroda i dužeg trajanja porođaja pri dozama 50 puta većima 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

Primjena lijeka se ne preporučuje tijekom dojenja.

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.

Vežano za indapamid

Indapamid je srodan tiazidnim diureticima, koji su tijekom dojenja povezani sa smanjenjem ili čak prestankom izlučivanja mlijeka. Može se pojaviti preosjetljivost na lijekove derivate sulfonamida, hipokalijemija i kernikterus.

Vežano za perindopril

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

Plodnost

Vežano za amlodipin

U nekih bolesnika koji su uzimali blokatore kalcijevih kanala zabilježene su reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija. Klinički podaci nisu dovoljni za utvrđivanje potencijalnog djelovanja amlodipina na plodnost. U ispitivanju na štakorima u kojem je u mužjaka štakora u prepubertetskoj fazi (45 dana starosti na početku primjene) oralno primijenjen amlodipinbesilat tijekom 30 dana u

dozi od 0,04 mg po štakoru (usporedivoj s dozom za ljude temeljenoj na mg/kg), nađene su smanjene količine foliklostimulirajućeg hormona i testosterona u plazmi, kao i smanjena gustoća sperme te smanjen broj zrelih spermata i Sertolijevih stanica (vidjeti dio 5.3.).

Vežano za perindopril i indapamid

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti su pokazala da nema učinka na plodnost u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3.). Ne očekuju se učinci na plodnost u ljudi.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Perindopril i inadpamid ne utječu izravno na pozornost, ali se u pojedinih bolesnika mogu pojaviti reakcije povezane s niskim tlakom, osobito pri kombiniranju više antihipertenziva. Amlodipin može malo do umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako bolesnik pati od omaglice, glavobolje, umora ili mučnine, sposobnost reagiranja može biti značajno narušena.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom terapije su hipokalijemija, somnolencija, omaglica, glavobolja, palpitacije, navale crvenila i vrućine, bol u abdomenu, mučnina, oticanje zglobova, edem i umor.

Tablični popis nuspojava

Niže su navedene nuspojave uočene pri liječenju tijekom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka u promet, koje su prema učestalosti klasificirane na sljedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA Organski sustav	Nuspojave	Učestalost		
		Perindopril	Indapamid	Amlodipin
Infekcije i infestacije	Rinitis	Vrlo rijetko	-	Manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Eozinofilija	Manje često*	-	-
	Leukopenija (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Neutropenija (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	-	-
	Agranulocitoza (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	-
	Trombocitopenija (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Aplastična anemija	-	Vrlo rijetko	-
	Pancitopenija	Vrlo rijetko	-	-
Poremećaji imunološkog sustava	Hemolitička anemija	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	-
	Preosjetljivost	-	Manje često	Vrlo rijetko
Endokrini poremećaji	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	Rijetko	-	-
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipoglikemija (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)	Manje često*	-	-
	Hiperkalijemija (vidjeti dio 4.4.)	Manje često*	-	-
	Hiponatrijemija (vidjeti dio 4.4.)	Manje često*	Manje često	-
	Hiperglikemija	-	Nepoznato	Vrlo rijetko
	Hiperkalcijemija	-	Vrlo rijetko	-
	Hipokalijemija (vidjeti dio 4.4.)	-	Često	-
	Hipokloremija	-	Rijetko	-
Hipomagnezijemija	-	Rijetko	-	

Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	-	-	Manje često
	Promjene raspoloženja (uključujući anksioznost)	Manje često	-	Manje često
	Depresija	Manje često	-	Manje često
	Poremećaji sna	Manje često	-	-
	Konfuzija	Vrlo rijetko	-	Rijetko
Poremećaji živčanog sustava	Somnolencija	Manje često*	-	Često
	Omaglica	Često	-	Često
	Glavobolja	Često	Rijetko	Često
	Tremor	-	-	Manje često
	Vrtoglavica	Često	Rijetko	-
	Disgeuzija	Često	-	Manje često
	Sinkopa	Manje često*	Nepoznato	Manje često
	Hipoestezija	-	-	Manje često
	Parestezija	Često	Rijetko	Manje često
	Hipertonija	-	-	Vrlo rijetko
	Periferna neuropatija	-	-	Vrlo rijetko
	Ekstrapiramidni sindrom	-	-	Nepoznato
	Moždani udar	Vrlo rijetko	-	-
Poremećaji oka	Poremećaji vida	Često	Nepoznato	Često
	Diplopija	-	-	Često
	Miopija	-	Nepoznato	-
	Zamućen vid	-	Nepoznato	-
	Akutni glaukom zatvorenog kuta	-	Nepoznato	-
	Efuzija žilnice	-	Nepoznato	-
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Često	-	Manje često
Srčani poremećaji	Palpitacije	Manje često*	-	Često
	Angina pectoris (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	-	-
	Tahikardija	Manje često*	-	-
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atriya)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	Manje često
	<i>Torsade de pointes</i> (potencijalno s fatalnim ishodom) (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)	-	Nepoznato	-
	Infarkt miokarda (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	-	Vrlo rijetko
Krvožilni poremećaji	Navale crvenila	Rijetko	-	Često
	Hipotenzija (vidjeti dio 4.4.)	Često	Vrlo rijetko	Manje često
	Vaskulitis	Manje često*	-	Vrlo rijetko
	Raynaudov fenomen	Nepoznato	-	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Dispneja	Često	-	Često
	Kašalj	Često	-	Manje često
	Bronhospazam	Manje često	-	-
	Eozinofilna pneumonija	Vrlo rijetko	-	-
Poremećaji probavnog sustava	Bolovi u abdomenu	Često	-	Često
	Konstipacija	Često	Rijetko	Često
	Mučnina	Često	Rijetko	Često
	Povraćanje	Često	Manje često	Često
	Dispepsija	Često	-	Često
	Poremećaji pražnjenja crijeva	-	-	Često
	Suha usta	Manje često	Rijetko	Manje često
	Proljevi	Često	-	Često
	Pankreatitis	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Gastritis	-	-	Vrlo rijetko
Hiperplazija gingive	-	-	Vrlo rijetko	

Poremećaji jetre i žuči	Žutica	-	-	Vrlo rijetko
	Hepatitis (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	Nepoznato	Vrlo rijetko
	Poremećena funkcije jetre	-	Vrlo rijetko	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Angioedem (vidjeti dio 4.4.)	Manje često	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Multiformni eritem	Vrlo rijetko	-	Vrlo rijetko
	Urtikarija (vidjeti dio 4.4.)	Manje često	Vrlo rijetko	Manje često
	Egzantem	-	-	Manje često
	Alopecija	-	-	Manje često
	Purpura	-	Manje često	Manje često
	Promjena boje kože	-	-	Manje često
	Znojenje	Manje često	-	Manje često
	Pruritus	Često	-	Manje često
	Osip	Često	-	Manje često
	Eksfolijativni dermatitis	-	-	Vrlo rijetko
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Reakcije fotosenzitivnosti	Manje često*	Nepoznato (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko
	Pogoršanje psorijaze	Rijetko	-	-
	Pemfigus	Manje često*	-	-
	Osip, makulopapulozni	-	Često	-
Toksična epidermalna nekroliza	-	Vrlo rijetko	-	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Oticanje zglobova	-	-	Često
	Artralgija	Manje često*	-	Manje često
	Mijalgija	Manje često*	-	Manje često
	Spazam mišića	Često	Nepoznato	Često
	Bol u leđima	-	-	Manje često
	Pogoršanje postojećeg sistemskog eritematoznog lupusa	-	Nepoznato	-
	Slabost mišića	-	Nepoznato	-
	Rabdomioliza	-	Nepoznato	-
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Poremećaj mokrenja	-	-	Manje često
	Polakizurija	-	-	Manje često
	Noćno mokrenje	-	-	Manje često
	Zatajivanje bubrega	Manje često	Vrlo rijetko	-
	Akutno zatajenje bubrega	Rijetko	-	-
	Anurija/oligurija	Rijetko	-	-
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Poremećaj erekcije	Manje često	Manje često	Manje često
	Ginekomastija	-	-	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Edem	-	-	Vrlo često
	Periferni edemi	Manje često*	-	-
	Umor	-	Rijetko	Često
	Bolovi u prsima	Manje često*	-	Manje često
	Astenija	Često	-	Često
	Bol	-	-	Manje često
	Opća slabost	Manje često*	-	Manje često
	Pireksija	Manje često*	-	-
Pretrage	Porast vrijednosti jetrenih enzima	Rijetko	Nepoznato	Vrlo rijetko
	Porast vrijednosti bilirubina u krvi	Rijetko	-	-
	Porast vrijednosti ureje u krvi	Manje često*	-	-
	Porast vrijednosti kreatinina u krvi	Manje često*	-	-
	Povećana tjelesna težina	-	-	Manje često
	Smanjena tjelesna težina	-	-	Manje često
	Smanjenje vrijednosti hemoglobina i hematokrita (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	-	-

	Produljen QT interval u elektrokardiogramu (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)	-	Nepoznato	-
	Povišene razine mokraćne kiseline u krvi	-	Nepoznato	-
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Padovi	Manje često*	-	-

* Učestalost izračunata iz kliničkih ispitivanja za nuspojave zabilježene iz spontanijh prijava

Opis odabranih nuspojava

Tijekom ispitivanja faze II i III u kojima su uspoređeni indapamid u dozi od 1,5 mg i 2,5 mg, analiza razine kalija u plazmi pokazala je učinak indapamida ovisan o dozi:

- Indapamid u dozi od 1,5 mg: Kalij u plazmi < 3,4 mmol/l zabilježen je u 10% bolesnika, a < 3,2 mmol/l u 4% bolesnika nakon 4 do 6 tjedana liječenja. Nakon 12 tjedana liječenja srednja vrijednost pada razine kalija u plazmi iznosila je 0,23 mmol/l.
- Indapamid u dozi od 2,5 mg: Kalij u plazmi < 3,4 mmol/l zabilježen je u 25% bolesnika, a < 3,2 mmol/l u 10% bolesnika nakon 4 do 6 tjedana liječenja. Nakon 12 tjedana liječenja srednja vrijednost pada razine kalija u plazmi iznosila je 0,41 mmol/l.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U pojedinim slučajevima (bolesnici koji su imali transplantacije bubrega, bolesnici koji su podvrgnuti hemodijalizi) vrlo je rijetko zabilježena anemija (vidjeti dio 4.4.) uz primjenu inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U slučaju insuficijencije jetre, postoji mogućnost (učestalost nepoznata) pojave hepatičke encefalopatije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Visokorizične skupine

Moždani udar ili infarkt miokarda (učestalost vrlo rijetka), potencijalno kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

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

Simptomi

Najvjerojatnija nuspojava u slučaju predoziranja je hipotenzija i moguća refleksna tahikardija, ponekad popraćena mučninom, povraćanjem, grčevima, vrtoglavicom, pospanošću, mentalnom konfuzijom, oligurijom koja može napredovati u anuriju (zbog hipovolemije). Može doći do poremećaja vode i elektrolita (hiponatrijemija, hipokalijemija).

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

Liječenje

Prve mjere koje treba poduzeti sastoje se od brze eliminacije progutanog lijeka gastričnom lavažom i/ili primjenom aktivnog ugljena, a nakon toga vraćanjem ravnoteže tekućine i elektrolita dok se ne

vrate na normalne vrijednosti.

Ako dođe do izrazite hipotenzije, ona se može liječiti postavljanjem bolesnika u ležeći položaj s glavom postavljenom niže. Ako je potrebno, može se dati intravenska infuzija izotonične otopine ili se može primijeniti neka druga metoda za povećanje intravazalnog volumena.

Perindoprilat, aktivni oblik perindoprila, može se dijalizirati. Budući da se amlodipin u velikoj mjeri veže na proteine, mala je vjerojatnost da će dijaliza biti od koristi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav; ACE inhibitori, ostale kombinacije. ATK oznaka: C09BX01.

Co-Dalneva je tableta s trenutnim oslobađanjem koja sadrži kombinaciju perindopril-*tert*-butilamina, inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, indapamida, klorosulfamoilnog diuretika i amlodipina, inhibitora dotoka kalcijevih iona iz skupine dihidropiridina. Njegova farmakološka svojstva izvedena su iz svojstava svake komponente uzete zasebno u isto vrijeme, povrh svojstva zbog sinergijskog djelovanja triju tvari komplementarnih mehanizama djelovanja.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Perindopril

Perindopril djeluje putem svog aktivnog metabolita, perindoprilata. Ostali metaboliti su inaktivni. Perindopril je inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitor), koji pretvara angiotenzin I u angiotenzin II, tvar za vazokonstrikciju; nadalje, enzim stimulira izlučivanje aldosterona iz adrenalnog korteksa i stimulira raspad bradikina, vazodilatatorne tvari, u inaktivne heptapeptide.

Ovo rezultira:

- smanjenjem izlučivanja aldosterona,
- povećanjem aktivnosti renina u plazmi, budući da aldosteron više ne aktivira negativnu povratnu spregu,
- smanjenjem ukupne periferne rezistencije, bez popratnog zadržavanja soli i vode ili refleksne tahikardije.

Antihipertenzivno djelovanje perindoprila javlja se u bolesnika s niskim ili normalnim koncentracijama renina. Antihipertenzivna aktivnost nakon jedne doze je maksimalna između 4 i 6 sati i održava se tijekom 24 sata. Postoji visok stupanj rezidualnog blokiranja angiotenzin konvertirajućeg enzima nakon 24 sata, otprilike 80%.

Perindopril smanjuje napor srca:

- vazodilatacijskim učinkom na vene, vjerojatno uzrokovanim promjenama u metabolizmu prostaglandina: smanjenje venskog pritoka krvi,
- smanjenjem ukupne periferne rezistencije: smanjenje tlačnog opterećenja.

Ispitivanja provedena u bolesnika s insuficijencijom srca pokazala su:

- smanjenje tlaka punjenja lijeve i desne klijetke,
- smanjenje ukupne periferne vaskularne rezistencije,
- povećanje minutnog volumena srca i poboljšanje srčanog indeksa,
- povećanje regionalnog protoka krvi u mišićima.

Rezultati testa opterećenja također pokazuju poboljšanje.

Indapamid

Indapamid je derivat sulfonamida s indolnim prstenom, farmakološki srodan tiazidnoj skupini diuretika. Indapamid inhibira reapsorpciju natrija u segmentu kortikalnog razrjeđenja. Povećava izlučivanje natrija i klorida urinom te u manjoj mjeri izlučivanje kalija i magnezija, povećavajući tako

stvaranje urina i djelujući antihipertenzivno.

Amlodipin

Amlodipin je antagonist kalcija i inhibira ulaz iona kalcija u glatki mišić srca i krvnih žila. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja postiže se izravnim relaksirajućim učinkom na glatke mišićne krvnih žila. Precizni mehanizam kojim amlodipin smiruje anginu još nije u potpunosti razjašnjen, ali je određen pomoću sljedeća dva djelovanja:

1. Amlodipin dilatira periferne arteriole, stoga smanjuje ukupni periferni otpor (tlačno opterećenje, *afterload*) kojega srce mora savladavati. Ovo rasterećenje srca smanjuje potrošnju energije u miokardu te potrebu miokarda za kisikom.
2. Mehanizam djelovanja amlodipina vjerojatno također uključuje dilataciju glavnih koronarnih arterija te koronarnih arteriola. Ova dilatacija povećava opskrbu miokarda kisikom u bolesnika s napadom Prinzmetalove angine.

U bolesnika s hipertenzijom, doziranje jednom dnevno pruža klinički značajno smanjenje 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.

Amlodipin nije povezan s nepoželjnim metaboličkim učincima ili promjenama razine lipida u plazmi te je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Perindopril

Perindopril je djelotvoran kod svih stupnjeva hipertenzije: blage do umjerene ili teške. Smanjenje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka dokazano je u ležećem i uspravnom položaju.

Antihipertenzivna aktivnost nakon jedne doze je maksimalna između 4 i 6 sati i održava se tijekom 24 sata. Postoji visok stupanj rezidualnog blokiranja angiotenzin konvertirajućeg enzima nakon 24 sata, otprilike 80%. U bolesnika koji reagiraju, normalizirani krvni tlak postiže se nakon jednog mjeseca i održava se bez tahifilaksije. Prekid liječenja nema povratni ('*rebound*') učinak na hipertenziju.

Po potrebi, dodatak tiazidnih diuretika dovodi do aditivne sinergije. Kombinacija inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima s tiazidnim diuretikom smanjuje rizik od hipokalijemije povezan s primjenom diuretika u monoterapiji.

Indapamid

Indapamid u monoterapiji ima antihipertenzivni učinak koji traje 24 sata. Ovaj se učinak javlja pri dozama pri kojima su diuretička svojstva minimalna.

Njegovo antihipertenzivno djelovanje proporcionalno je poboljšanju arterijske popustljivosti i smanjenju ukupne i arteriolarne periferne vaskularne rezistencije.

Indapamid smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke.

Kada se doza tiazidnog diuretika i tiazidu sličnih diuretika prekorači, antihipertenzivni učinak dostiže plato, dok se nuspojave i dalje povećavaju. Ako liječenje nije djelotvorno, doza se ne smije povećavati.

U bolesnika s hipertenzijom indapamid kratkoročno, srednjoročno i dugoročno nema učinak na metabolizam lipida (triglicerida, LDL i HDL kolesterola), niti na metabolizam ugljikohidrata, čak i u dijabetičara s hipertenzijom.

Amlodipin

Kliničko ispitivanje ALLHAT (engl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*); kliničko ispitivanje o liječenju antihipertenzivima i snižavanju lipida zbog sprječavanja srčanog udara) provedeno je kako bi se novije terapije lijekovima (amlodipin ili ACE inhibitor kao prva linija) usporedile s onom tiazidnim diureticima, kod blage i umjerene hipertenzije.

Ukupno je randomizirano 33 357 bolesnika s hipertenzijom, starijih od 55 godina, koji su praćeni u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni čimbenik rizika koronarne bolesti srca uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključivanja) ili dokumentiranu drugu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ukupno 51,5%), šećernu bolest tipa II (36,1%), HDL kolesterol <35 mg/dl (11,6%), elektrokardiogramom ili ehokardiogramom dijagnosticiranu hipertrofiju lijevog ventrikula (20,9%), aktivno pušenje (21,9%). Primarna mjera ishoda bila je sastavljena od fatalne koronarne bolesti srca ili ne-fatalnog infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između terapije koja se temeljila na amlodipinu i terapije koja se temeljila na klortalidonu: RR 0,98 (95% CI [0,90-1,07] p=0,65). Među sekundarnim ishodima, incidencija zatajivanja srca (komponenta udruženog kardiovaskularnog cilja ispitivanja), bila je značajno viša u skupini liječenoj amlodipinom u usporedbi s klortalidonskom skupinom (10,2% prema 7,7% RR 1,38, (95% CI [1,25-1,52] p<0,001)). Ipak, nije bilo značajnije razlike u smrtnosti zbog svih uzoraka između amlodipinske i klortalidonske skupine, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

Perindopril/indapamid

Tijekom kliničkih ispitivanja, istodobna primjena perindoprila i indapamida proizvela je antihipertenzivne učinke sinergijske naravi u odnosu na monoterapije, te smanjila rizik od hipokalijemije povezan s primjenom diuretika u monoterapiji.

PICXEL, multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, aktivno kontrolirano ispitivanje procijenjivalo je na ehokardiografiji učinak kombinacije perindoprila/indapamida na hipertrofiju lijeve klijetke (LVH) naspram monoterapije enalaprilom. Bolesnici s hipertenzijom i LVH (definiranom kao indeks mase lijeve klijetke (LVMI) >120 g/m² u muškaraca i >100 g/m² u žena) randomizirani su na perindopril-tert-butilamin od 2 mg (ekvivalentan perindopril argininu od 2,5 mg)/indapamid 0,625 mg ili na enalapril od 10 mg jednom na dan tijekom jednogodišnjeg liječenja. Doza je prilagođena prema kontroli krvnog tlaka, do 8 mg perindopril-tert-butilamina i 2,5 mg indapamida ili 40 mg enalapрила jednom na dan. Samo 34% ispitanika ostalo se liječiti perindopril-tert-butilaminom/indapamidom od 2 mg/0,625 mg (naspram 20% ispitanika na enalaprilu od 10 mg).

Po završetku liječenja, LVMI se znatno više smanjio u skupini koja je primala kombinaciju perindoprila/indapamida (-10,1 g/m²) nego u skupini koja je primala enalapril (-1,1 g/m²) u cijeloj randomiziranoj populaciji bolesnika. Razlika između skupina u promjeni LVMI bila je -8,3 (95% CI (-11,5 i -5,0), p < 0,0001).

Bolji učinak na LVMI postignut je uz više perindoprila/indapamida.

Vezano za krvni tlak, razlike u procijenjenoj aritmetičkoj sredini među skupinama u randomiziranoj populaciji bile su -5,8 mmHg (95% CI (-7,9 i -3,7), p < 0,0001) za sistolički krvni tlak odnosno -2,3 mmHg (95% CI (-3,6 i -0,9), p = 0,0004) za dijastolički krvni tlak, u korist skupine koja je primala perindopril/indapamid.

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

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 hiperkalijemije, 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 (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o primjeni kombinacije perindopril/indapamid/amlodipin u djece. Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja Co-Dalneve u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju hipertenzije (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Istodobna primjena fiksne kombinacije perindopрила i indapamida s amlodipinom u tabletama s trenutnim oslobađanjem ne mijenja njihova farmakokinetička svojstva u odnosu na njihovu odvojenu primjenu.

Perindopril

Apsorpcija i bioraspoloživost

Nakon peroralne primjene, apsorpcija perindopрила je brza, a vršna koncentracija postiže se za 1 sat. Poluvijek eliminacije perindopрила iz plazme iznosi 1 sat.

Budući da konzumacija hrane smanjuje pretvorbu u perindoprilat, a time i bioraspoloživost, perindopril se mora primjenjivati ujutro prije obroka.

Odnos između doze perindopрила i njegove ekspozicije u plazmi je linearan.

Distribucija

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

Biotransformacija

Perindopril je predlijek. Oko 27% primijenjene doze perindopрила dospijeva u krvotok kao djelatni metabolit perindoprilat. Osim djelatnog perindoprilata, perindopril ima još pet farmakološki inaktivnih metabolita. Vršna koncentracija perindoprilata u plazmi postiže se unutar 3 do 4 sata.

Eliminacija

Perindoprilat se izlučuje urinom, a terminalni poluvijek eliminacije slobodne frakcije iznosi približno 17 sati, rezultirajući stanjem dinamičke ravnoteže unutar 4 dana od početka primjene.

Posebne populacije

Starije osobe

Eliminacija perindoprilata usporena je u starijih osoba, a također i u bolesnika sa zatajenjem srca ili bubrega.

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagodba doziranja kod insuficijencije bubrega provodi se ovisno o stupnju oštećenja (klirens kreatinina).

Klirens perindoprilata pri dijalizi iznosi 70 ml/min.

Oštećenje funkcije jetre

Kinetika perindopрила promijenjena je u bolesnika s cirozom: hepatski klirens izvorne molekule

smanjen je na polovicu. Međutim, količina stvorenog perindoprilata nije smanjena i stoga nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.4.).

Indapamid

Apsorpcija

Indapamid se brzo i potpuno apsorbira iz probavnog trakta.

Vršna razina u plazmi postiže se otprilike jedan sat nakon peroralne primjene farmaceutskog oblika s trenutnim oslobađanjem.

Distribucija

Vežanje na proteine plazme iznosi 79%.

Biotransformacija i eliminacija

Poluvijek eliminacije iznosi između 14 i 24 sata (prosječno 18 sati). Ponovna primjena ne stvara nakupljanje. Eliminira se uglavnom urinom (70% doze) i stolicom (22%) u obliku inaktivnih metabolita.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika je nepromijenjena u bolesnika s insuficijencijom bubrega.

Amlodipin

Apsorpcija i distribucija

Nakon peroralne primjene terapijskih doza amlodipin se dobro apsorbira i postiže vršne razine u krvi između 6-12 sati nakon doziranja. Procijenjena apsolutna bioraspoloživost je između 64% i 80%.

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

Biotransformacija i eliminacija

Poluvijek eliminacije iz plazme iznosi oko 35-50 sati i konzistentan je pri doziranju jednom dnevno. Amlodipin se opsežno metabolizira u jetri u inaktivne metabolite. Oko 60% primijenjene doze izlučuje se urinom, 10% kao nepromijenjeni amlodipin.

Starije osobe

Vrijeme do postizanja vršnih koncentracija amlodipina u plazmi slično je u starijih i mlađih ispitanika. Klirens amlodipina ima tendenciju smanjivanja u starijih bolesnika, što rezultira povećanjem bioraspoloživosti i produženim poluvijekom eliminacije. Preporučeni režim doziranja za starije osobe je isti, iako se povećavanju doze mora pristupiti s oprezom.

Oštećenje funkcije bubrega

Promjene u koncentracijama amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stupnjem oštećenja funkcije bubrega. Amlodipin se ne odstranjuje dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Kao i kod svih antagonista kalcija, poluvijek amlodipina produljen je u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza s peroralnom primjenom djelatnih tvari različitim životinjskim vrstama pokazala su da je ciljani organ bubreg, a njegova oštećenja reverzibilna.

Reproduktivna toksikologija

Perindopril

Ispitivanja reprodukcije u štakora pokazala su odgađanje datuma okota, produljeno trajanje okota i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama znatno višim od najviših preporučenih doza za ljude.

Indapamid

Ispitivanja reproduksijske toksičnosti nisu pokazala nikakav embriotoksični ili teratogeni učinak u štakora i kunića.

Amlodipin

Reproduktivna ispitivanja u štakora pokazala su produljenu gestaciju, produljene trudove i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama znatno višim od najviših preporučenih doza za ljude.

Učinci na plodnost

Perindopril

Nije zamijećen učinak oralne primjene perindopila na plodnost u ispitivanju provedenom na štakorima i kunićima pri dnevnim dozama do 10 mg/kg.

Indapamid

Nije zamijećen učinak primjene indapamida na plodnost u ispitivanju provedenom na štakorima pri dozama (do 1000 mg/kg/dan) koje su znatno veće od maksimalno dopuštenih u ljudi.

Amlodipin

Nije bilo učinka na plodnost štakora u kojih je primjenjen amlodipinmaleat u dozama 8 puta višim od maksimalne preporučene doze za ljude na temelju mg/m²). Sličan ishod bio je i u ispitivanju u kojem je primijenjen amlodipinbesilat (u dozama do 25 mg/kg/dan).

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

Karcinogenost, mutagenost

U dugotrajnim ispitivanjima kancerogenosti provedenim na štakorima i miševima primjena perindopila hranom u dozama do 20 puta većim (mg/kg) ili 2 do 4 puta većim (mg/m²) od maksimalne preporučene kliničke doze (16 mg/kg) nije uzrokovala kancerogenost. Veća učestalost nekih vrsta tumora u odnosu na kontrolnu grupu objašnjava se kao nalaz unutar očekivanog raspona za ove vrste životinja.

*Temeljeno na tjelesnoj težini bolesnika od 50 kg.

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

Indapamid

U doživotnim ispitivanjima kancerogenosti oralno primijenjenog indapamida provedenom u miševa i štakora u dozama do 100 mg/kg/dan nije zamijećen kancerogeni učinak.

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

Amlodipin

U dugotrajnim ispitivanjima kancerogenosti provedenim na štakorima i miševima primjena amlodipinmaleata hranom u dozama do 2,5 mg/kg/dan nije uzrokovala kancerogenost. Najviša doza bila je za miševima slična i za štakore dva puta* veća od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg na temelju mg/m².

*Temeljeno na tjelesnoj težini bolesnika od 50 kg.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična
škrob, prethodno geliran
natrijev škroboglikolat
kalcijev klorid heksahidrat
natrijev hidrogenkarbonat
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani
magnezijev stearat

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): 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84 ili 90 tableta, u kutiji.

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

Co-Dalneva 4 mg/1,25 mg/5 mg tablete: HR-H-223376332
Co-Dalneva 4 mg/1,25 mg/10 mg tablete: HR-H-622847904
Co-Dalneva 8 mg/2,5 mg/5 mg tablete: HR-H-209243724
Co-Dalneva 8 mg/2,5 mg/10 mg tablete: HR-H-180076502

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. kolovoza 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 29. studenog 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

29. studenog 2022.