

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PËRMBLEDHJA E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I MEDIKAMENTIT

Amlessa® 4 mg/5 mg tableta
Amlessa® 4 mg/10 mg tableta
Amlessa® 8 mg/5 mg tableta
Amlessa® 8 mg/10 mg tableta

2. PËRBËRJA KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE

Amlessa 4 mg/5 mg tableta

1 tabletë përmban 4 mg perindopril tert-butilamin (ekuivalente me 3,34 mg perindopril) dhe 5 mg amlodipin (në formë besilati).

Amlessa 4 mg/10 mg tableta

1 tabletë përmban 4 mg perindopril tert-butilamin (ekuivalente me 3,34 mg perindopril) dhe 10 mg amlodipin (në formë besilati).

Amlessa 8 mg/5 mg tableta

1 tabletë përmban 8 mg perindopril tert-butilamin (ekuivalente me 6,68 mg perindopril) dhe 5 mg amlodipin (në formë besilati).

Amlessa 8 mg/10 mg tableta

1 tabletë përmban 8 mg perindopril tert-butilamin (ekuivalente me 6,68 mg perindopril) dhe 10 mg amlodipin (në formë besilati).

Për listën e plotë të substancave ndihmëse shih seksionin 6.1

3. FORMA FARMACEUTIKE

Tableta

Amlessa 4 mg/5 mg tableta

Të bardha deri gati të bardha, të rrumbullakëta, tableta pak bikonvekse me skaje të pjerrëta.

Amlessa 4 mg/10 mg tableta

Të bardha deri gati të bardha, në formë të kapsulës, tablete bikonvekse të shtypura në njërën anë për tu thyer më mirë që të gëlltiten më lehtë dhe jo që të ndahen në pjesë të barabarta.

Amlessa 8 mg/5 mg tableta

Të bardha deri gati të bardha, të rrumbullakëta, tableta bikonvekse me skaje të pjerrëta.

Amlessa 8 mg/10 mg tableta

Të bardha deri gati të bardha, të rrumbullakëta tableta bikonvekse me skaje të pjerrëta dhe linjë të ndarë në njërën anë. Tableta mund të ndahet në dy doza të barabarta.

4. KARAKTERISTIKAT KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Amlessa indikohet si terapi zëvendësimi për trajtimin e hipertensionit esencial dhe/ose sëmundjes stabile të arterieve koronare tek pacientët të cilët tashmë janë kontrolluar me perindopril dhe amlodipin të cilët jepen njëkohësisht në të njëjtën dozë.

4.2 Dozimi dhe mënyra e përdorimit

Dozimi

Kombinimi i dozave fikse nuk është i përshtatshëm si terapi fillestare.

Nëse nevojitet të ndryshohet dozimi, mund të shqyrtohet titrimi individual me kombinimin e dozave të vetme.

Pacientët me dëmtimin e veshkave dhe pacientët e moshuar (shih seksionet 4.4 dhe 5.2)

Eliminimi i perindoprilit është i zvogëluar tek pacientët e moshuar dhe pacientët me insuficiencë të veshkave. Pra, kontrolli i zakonshëm duhet të përfshijë përcjelljen më të shpeshtë të kreatininës dhe kaliumit.

Amlessa mund t'iu jepet pacientëve me klirensin e kreatininës ≥ 60 ml/min, ndërsa nuk është i përshtatshëm për pacientët me klirensin e kreatininës < 60 ml/min. Tek këta pacientë nuk rekomandohet titrimi individual i dozës me ndihmën komponentëve individual.

Amlodipina e përdorur në doza të ngjashme tek pacientët e moshuar ose më të rinj tolerohet po aq mirë. Regjimet normale të dozimit rekomandohen tek të moshuarit, por rritja e dozës duhet të bëhet me kujdes. Ndryshimet e përqëndrimit të amlodipinit në plazmë nuk janë në korelacion me shkallën e dëmtimit të veshkave.

Pacientët me dëmtim të mëlçisë (shih seksionet 4.4 i 5.2)

Rekomandimet e dozimit nuk janë përcaktuar tek pacientët me dëmtim të lehtë deri të moderuar të mëlçisë; prandaj zgjedhja e dozës duhet të jetë e kujdesshme dhe duhet të fillojë në fundin e poshtëm të shkallës së dozimit (shih pjesët 4.4 dhe 5.2). Për ta gjetur dozën optimale fillestare dhe dozën e mirëmbajtjes për pacientët me dëmtim të mëlçisë, pacientët duhet të titrohen individualisht duke e përdorur kombinimin e lirë të amlodipinës dhe perindoprilit. Farmakokinetika e amlodipinës nuk është studiuar tek rastet e dëmtimit të rëndë të mëlçisë. Amlodipina duhet të fillohet me dozën më të ulët dhe të titrohet ngadalë tek pacientët me dëmtim të rëndë të mëlçisë.

Popullata pediatrike

Bari Amlessa nuk guxon të përdoret tek fëmijët dhe adoleshentët pasi që te fëmijët dhe adoleshentët nuk janë vërtetuar efikasiteti dhe toleranca e perindoprilit dhe amlodipinit në kombinim.

Mënyra e përdorimit

Përdorimi Oral.

Një tabletë në ditë si dozë e vetme, preferohet të merret në mëngjes dhe para ushqimit.

4.3 Kundërindikacionet

Në lidhje me perindoprilin

- Ndjeshmëria në perindopril ose në cilin do tjetër frenues ACE,
- Angioedema në anamnezë i cili vihet në lidhje me terapinë e mëparshme me frenues ACE,
- Angioedemi trashëgimor ose idiopatik,
- Tremujori i dytë dhe i tretë i shtatzënisë (shih seksionet 4.4 dhe 4.6),
- Përdorimi i njëkohshëm i Amlessa me produkte që përmbajnë aliskiren është kundërindikuar tek pacientët me diabet mellitus ose me dëmtim të veshkave ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (shih pjesët 4.5 dhe 5.1),

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

- Përdorimi i njëkohshëm me terapinë me sacubitril/valsartan. Amlessa nuk duhet të fillohet më herët se 36 orë pas dozës së fundit të sacubitrilit/valsartanit (shih edhe pjesët 4.4 dhe 4.5),
- Trajtimet ekstrakorporale që çojnë në kontakt të gjakut me sipërfaqet e ngarkuara negativisht (shih pjesën 4.5),
- Stenoza e konsiderueshme bilaterale e arteries renale ose stenoza e arteries në një veshkë të vetme funksionale (shih pjesën 4.4).

Në lidhje me amlodipinin

- Hipotensioni i rëndë,
- Ndjeshmëria në amlodipin ose në derivatet e dihidropiridinit,
- Shoku, përfshirë edhe shokun kardiogjen,
- Opstruksioni i traktit të daljes së ventrikulit të majtë (p.sh. stenoza e aortës e shkallës së lartë),
- Insuficienca hemodinamike jostabile e zemrës pas infarktit akut të miokardit.

Në lidhje me barin Amlessa

Të gjitha kundërrindikacionet të cilat kanë të bëjnë me komponentet individuale të lartëpërmendura do të duhet të përdoren edhe në kombinimin fiks të barit Amlessa.

- ndjeshmëria në cilën do nga substancat ndihmëse të përmendura në seksionin 6.1.

4.4 Paralajmërimet e posaçme dhe masat e kujdesit gjatë përdorimit të barit

Të gjitha paralajmërimet e mëposhtme të cilat kanë të bëjnë me komponentet individuale do të duhet të përdorin edhe kombinimin fiks të barit Amlessa.

Në lidhje me perindoprilin

Paralajmërimet e posaçme

Ndjeshmëria/Angioedemi:

Tek pacientët e trajtuar me frenues ACE, përfshirë edhe perindoprilin (shih seksionin 4.8), rrallë është paraqitur angioedemi i fytyrës, ekstremiteteve, gojës, membranës së mukozës, gjuhës, glotisit dhe/ose laringut. Mund të lajmërohet në cilën do kohë gjatë terapisë. Në rastet e tilla duhet menjëherë të ndërprehet terapia me barin Amlessa dhe të kryhet përcjellja adekuate derisa nuk vjen tek tërheqja e plotë e simptomave. Në rastet kur ënjtja ka qenë e kufizuar në fytyrë dhe gojë, kjo gjendje zakonisht është tërhequr pa terapi, edhe pse antihistaminikët mund të jenë shumë të dobishëm për zbutjen e simptomave.

Angioedema e shoqëruar me edemë laringeal mund të jetë fatal. Kur edema e përfshinë gjuhën, glotisin ose laringun, e cila mund të shkaktojë opstruksionin e traktit respirator, duhet menjëherë të përdoret terapia e shpejtë. Ajo mund të përfshijë dhënien e adrenalinës dhe/ose mbajtjen e kalueshmërisë të traktit respirator të pacientit. Pacienti duhet të jetë nën mbikqyrjen e kujdesshme medicinale deri sa nuk vjen tek tërheqja e plotë afatgjate e simptomave.

Pacientët me angioedemë në anamnezë i cili nuk është në lidhje me terapinë me frenues ACE mund t'iu nënshtrohen rrezikut më të madh nga angioedema gjatë terapisë me frenues ACE (shih seksionin 4.3).

Tek pacientët e trajtuar me frenues ACE rrallë është paraqitur angioedemë intestinale. Këta pacientë kanë pasur dhimbje në abdomen (me ose pa nauze dhe të vjella); në disa raste nuk ka pasur angioedemë të mëparshëm facial, ndërsa nivelet C-1 të esterazës kanë qenë normal. Angioedema është vërtetuar me CT ose ultrazërin e abdomenit ose gjatë operacionit, ndërsa simptomat janë tërhequr pas ndërprerjes së terapisë me frenues ACE. Angioedema e zorrëve duhet të përfshihet në diagnozën diferenciale të pacientëve me frenues ACE që paraqesin dhimbje të barkut (shih pjesën 4.8).

Kombinimi i perindopilit me sacubitril/valsartan është kundërrindikuar për shkak të rrezikut të shtuar nga angioedema (shih pjesën 4.3). Sacubitrili/valsartani nuk duhet të fillohet deri në 36 orë pas marrjes

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

së dozës së fundit të terapisë me perindopril. Nëse terapia me sacubitril/valsartan ndërpritet, terapia me perindopril nuk duhet të fillohet deri 36 orë pas dozës së fundit të sacubitrilit/valsartanit (shih pjesët 4.3 dhe 4.5).

Përdorimi i njëkohshëm i frenuesve ACE me frenuesit NEP (p.sh. racecadotril), frenuesit mTOR (p.sh. sirolimus, everolimus, temsirolimus) dhe gliptinave (p.sh. linagliptina, saksagliptina, sitagliptina, vildagliptina) mund të çojë në rrezik të shtuar nga angioedema (p.sh. ënjtja e rrugëve të ajrit apo gjuhës, me ose pa dëmtim të frymëmarrjes) (shih pjesën 4.5). Duhet treguar kujdes kur e filloni trajtimin me racecadotril, frenues mTOR (p.sh. sirolimus, everolimus, temsirolimus) dhe gliptin (p.sh. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) tek ndonjë pacient që është duke marrë frenues ACE.

Reagimet anafilaktoide gjatë aferezës së lipoproteinave të intensitetit të ulët (LDL):

Pacientët të cilët kanë marrë frenues ACE gjatë aferezës lipoproteinat e dendësisë së vogël (LDL) me dekstran-sulfat rrallë kanë pasur reaksione anafilaktoide të rrezikshme për jetë. Këto reaksione janë shmangë me ndërprerjen e përkohshme të terapisë me frenues ACE para secilës aferezë.

Reaksionet anafilaktoide gjatë desenzitizimit:

Pacientët të cilët kanë marrë frenues ACE gjatë terapisë së desenzitizimit (p.sh. helmi i himenopterave) kanë pasur reaksione anafilaktoide. Reaksionet anafilaktoide janë shmangur tek këta pacientë kur janë ndërprerë përkohësisht frenuesit ACE, por do të ktheheshin përsëri me rastin e futjes së rastësishme të tyre.

Neutropenia/agranulocitoza/trombocitopenia/anemia:

Tek pacientët të cilët kanë marrë frenues ACE janë paraqitur neutropenia/agranulocitoza, trombocitopenia dhe anemia. Neutropenia rrallë lajmërohet tek pacientët me funksion normal të veshkave dhe pa faktor tjerë komplikues. Perindoprilin duhet përdorë me shumë kujdes tek pacientët me sëmundje vaskulare kolagjene, në terapi imunosupresive, të cilat trajtohen me alopurinol ose prokainamid, ose me kombinimin e këtyre faktorëve komplikues, posaçërisht nëse veç ekziston dëmtimi i funksionit të veshkave. Tek disa pacient ka ardhë deri te zhvillimi i infeksioneve të rënda, të cilat në disa raste nuk kanë reaguar në terapinë antibiotike intenzive. Nëse tek këta pacient përdoret perindopriili, këshillohet përcjellja periodike e numrit të rruzave të bardha të gjakut, ndërsa pacientët duhet të udhëzohen të raportojnë çdo shenjë të infeksionit (p.sh. dhimbja në fyt, rritja e temperaturës).

Hipertensioni renovaskular:

Ekziston një rrezik i shtuar i hipotensionit dhe insuficiencës renale kur pacientët me stenoze bilaterale të arteries renale ose stenoze të arteries në një veshkë të vetme funksionale trajtohen me frenues ACE (shih pjesën 4.3). Trajtimi me diuretikë mund të jetë një faktor kontribues. Humbja e funksionit të veshkave mund të ndodhë vetëm me ndryshime të vogla në kreatininën në serum, madje edhe tek pacientët me stenoze të njëanshme të arteries renale.

Bllokimi i dyfishtë i sistemit renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

Ekzistojnë dëshmi se përdorimi shoqëruar i frenuesve ACE, bllokuesve të receptorëve për angiotenzin II ose aliskiren rritë rrezikun për paraqitjen e hipotensionit, hiperkalemisë dhe dobësimin e funksionit renal (përfshirë insuficiencën renale akute). Bllokimi i dyfishtë RAAS i kombinuar me përdorimin e frenuesve ACE, bllokuesve të receptorëve për angiotenzin II ose aliskiren, pra, nuk rekomandohet (shih seksionin 4.5 dhe 5.1).

Nëse terapia me bllokimin e dyfishtë është absolutisht e domosdoshme, duhet të kryhet vetëm nën mbikqyrjen e mjekut specialist dhe me përcjelljen me kujdes të funksionit të veshkave, elektrolitëve dhe tensionit të gjakut.

Pacientët me nefropati diabetike nuk duhet ti marrin njëkohësisht frenuesit ACE dhe bllokuesit e receptorëve për angiotenzin II.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Aldosteronizmi primar:

Pacientët me hiperaldosteronizëm primar në përgjithësi nuk do të reagojnë ndaj barnave antihipertensive që veprojnë nëpërmjet frenimit të sistemit renin-angiotensin. Prandaj, përdorimi i këtij produkti nuk rekomandohet.

Shtatzënia:

Frenuesit ACE nuk duhet të fillohen gjatë shtatzënisë. Përveç nëse terapia e vazhdueshme me frenues ACE konsiderohet esenciale, pacientet që planifikojnë të mbesin shtatzëna duhet të kalojnë në trajtime alternative antihipertensive që kanë profil të përcaktuar të sigurisë për përdorim në shtatzëni. Kur diagnostikohet shtatzënia, trajtimi me frenuesit ACE duhet të ndërpritet menjëherë dhe, nëse është e përshtatshme, duhet të fillohet terapi alternative (shih pjesët 4.3 dhe 4.6).

Masat e kujdesit gjatë përdorimit të barit

Hipotensioni:

Frenuesit ACE mund të shkaktojnë uljen e tensionit të gjakut. Hipotensioni simptomatik rrallë shihet tek pacientët me hiperension të pakomplikuar dhe më shpesh do të lajmërohet tek pacientët të cilët e kanë zhvlerësimin e volumit, p.sh. për shkak të terapisë diuretike, futjes së kufizuar të kripës, dializës, diarresë ose vjelljes, ose tek pacientët të cilët e kanë hipotensionin e varur renin të rëndë (shih seksionin 4.5 dhe 4.8). Gjatë terapisë me barin Amlessa, pacientët të cilët janë të ekspozuar ndaj rrezikut të madhë nga hipotensioni simptomatik duhet me kujdes të kontrollojnë tensionin e gjakut, funksionin e veshkave dhe kaliumin në serum.

E njëjta vlen edhe për pacientët me sëmundjen ishemike të zemrës ose sëmundjen cerebrovaskulare tek të cilët ulja e shprehur e tensionit të gjakut mund të sjellë deri tek infarkti i miokardit ose ngjarja ishemike cerebrovaskulare.

Nëse vjen deri te hipotensioni, pacientin duhet vendosur në pozitën e shtrirë dhe nëse është e nevojshme, duhet ti jipet infuzioni intravenoz i tretjes natrium-klorid 9 mg/ml (0,9%). Reaksioni hipotensiv kalues nuk paraqet kundërpikim për dozat e ardhshme të cilat zakonisht mund të jepen pa problem sapo tensioni i gjakut të rritet pas rritjes së volumit.

Stenoza e aortës dhe valvulës mitrale / kardiomiopatia hipertrofike:

Perindoprilin, si edhe frenuesit ACE tjerë, duhet dhënë me kujdes pacientëve me stenozen e valvulës mitrale dhe opstruksionin e daljes së majtë ventrikulare, siç është stenoza e aortës ose kardiomiopatia hipertrofike.

Dëmtimi i veshkave:

Në rastet e dëmtimit të veshkave (klirensi kreatininës < 60 ml/min) rekomandohet titrimi individual i dozës me komponenta të vetme (shih seksionin 4.2).

Përcjellja rutinë e kaliumit dhe kreatininës paraqet pjesën e zakonshme të praktikës mjekësore tek pacientët me dëmtim të veshkave (shih seksionin 4.8).

Tek disa pacient me stenoze bilaterale të arteries së veshkave ose stenoze të arteries të njëjës veshkë të cilët janë trajtuar me frenues ACE, është vërejtë rritja e uresë në gjak dhe kreatininës në serum, që zakonisht tërhiqet pas ndërprerjes së terapisë. Mundësia është më e madhe që kjo ti ndodhë pacientëve me insuficiencë të veshkave. Nëse ekziston hipertensioni renovaskular, ekziston rreziku i shtuar nga hipotensioni i rëndë dhe insuficiencia e veshkave. Disa pacientë hipertensiv pa sëmundje vaskulare të dukshme ekzistuese të veshkave kanë pasur rritje të vogla kaluese të uresë në gjak dhe kreatininës në serum, posaçërisht kur perindoprili është dhënë njëkohësisht me diuretik. Mundësia është më e madhe që të vijë te kjo është tek pacientët me dëmtim ekzistues të veshkave.

Dëmtimi i mëlçisë:

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Frenuesit ACE rrallë janë shoqëruar me sindromin i cili fillon verdhëzën holestatike dhe përparon deri tek nekroza galopante e mëlçisë dhe (ndonjëherë) vdekja. Mekanizmi i këtij sindromi nuk është i njohur. Pacientët të cilët përdorin frenues ACE dhe marrin verdhëzën ose rritjen e enzimeve të mëlçisë duhet të ndërprejnë përdorimin e frenuesve ACE dhe duhet të përcillen në mënyrë adekuate (shih seksionin 4.8).

Dallimet etnike:

Frenuesit ACE shkaktojnë përqindje më të lartë të angioedemës tek pacientët e racës së zezë se sa tek pacientët tjerë. Perindopriili, si dhe frenuesit ACE, mund të jetë më pak efikas në uljen e tensionit të gjakut tek njerëzit e racës së zezë se sa tek racat tjera, sigurisht për shkak të prevalencës më të madhe të gjendjes të reninit të ulët tek popullata e zezë me hipertension.

Kollitja:

Gjatë përdorimit të frenuesve ACE është raportuar paraqitja e kollitjes. Është karakteristike se kjo kollitje është joproductive, e vazhdueshme dhe tërhiqet pas ndërprerjes së terapisë. Kollitja e shkaktuar nga frenuesit ACE duhet të shqyrtohet në kuadër të diagnozës diferenciale të kollitjes.

Operacioni/anestezioni:

Bari Amlessa mund të bllokojë formimin e angiotenzinit II për shkak të lirimit kompenzator të reninit tek pacientët të cilët iu nënshtrohen operacionit më të madh kirurgjik ose gjatë anestezisë me medikamente të cilët shkaktojnë hipotension. Terapia duhet të ndërpritet një ditë para operacionit. Nëse paraqitet hipotensioni dhe konsiderohet se është pasojë e këtij mekanizmi, mund të rregullohet me rritjen e volumit.

Hiperkalemia:

Rritje të kaliumit në serum janë vërejtur tek disa pacientë që janë trajtuar me frenues ACE, duke përfshirë perindoprilin, ndërsa frenuesit ACE mund të shkaktojnë hiperkalemi, sepse e pengojnë lirimin e aldosteronit. Efekti zakonisht nuk është i madh tek pacientët me funksion normal të veshkave. Faktorët e rrezikut për zhvillimin e hiperkalemisë përfshijnë ata me insuficiencë renale, përqendrim të funksionit të veshkave, moshë (> 70 vjeç), diabeti mellitus, reagimet interkurente, veçanërisht dehidratimi, dekompenrimi akut kardial, acidoza metabolike dhe përdorimi i njëkohshëm i diuretikëve që kursejnë kalium (p.sh. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereni ose amiloridi), suplementet e kaliumit ose zëvendësuesit e kripës që përmbajnë kalium; ose ata pacientë që marrin barna të tjera të shoqëruara me rritje të kaliumit në serum (p.sh. heparina, ko-trimoksazoli, që njihet edhe si trimetoprim/sulfametoksazol) dhe veçanërisht antagonistët e aldosteronit ose bllokuesit e receptorëve të angiotenzinës. Përdorimi i suplementeve të kaliumit, diuretikëve që kursejnë kalium ose zëvendësuesve të kripës që përmbajnë kalium, veçanërisht tek pacientët me funksion të dëmtuar të veshkave, mund të çojë në rritje të konsiderueshme të kaliumit në serum. Hiperkalemia mund të shkaktojë aritmi serioze, ndonjëherë fatale. Diuretikët që kursejnë kalium dhe bllokuesit e receptorit të angiotenzinës duhet të përdoren me kujdes tek pacientët që marrin frenues ACE, ndërsa kaliumi në serum dhe funksioni i veshkave duhet të monitorohen. Nëse përdorimi i njëkohshëm i perindoprililit dhe ndonjë prej agjentëve të lartpërmendur konsiderohet i përshtatshëm, ata duhet të përdoren me kujdes dhe me monitorim të shpeshtë të kaliumit në serum (shih pjesën 4.5).

Pacientët me diabet:

Gjatë muajit të parë të terapisë me ndonjë frenues ACE tek diabetikët të cilët trajtohen me antidiabetik oral duhet me kujdes të përcillet kontrolli i glikemisë (shih seksionin 4.5).

Në lidhje me amlodipinin:

Masat e kujdesit gjatë përdorimit të barit

Siguria dhe efikasiteti i amlodipinës në krizat hipertensive nuk është vërtetuar.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Pacientët me insuficiencë të zemrës:

Pacientët me insuficiencë të zemrës duhet të trajtohen me kujdes.

Në studimin afatgjatë, placebo të kontrolluar tek pacientët me insuficiencë të rëndë të zemrës (NYHA klasi III dhe IV) është regjistruar incidenca më e madhe e edemit pulmonal tek pacientët të cilët kanë marrë amlodipin se sa tek ata të cilët kanë marrë placebo (shih seksionin 5.1). Bllokuesit e kanaleve të kalciumit, përfshirë amlodipinin, duhet me kujdes ti jipen pacientëve me insuficiencën kronike të zemrës, pasi që mund të rrisin rrezikun nga paraqitja e ngjarjeve kardiovaskulare në të ardhmen, si dhe mortalitetin.

Pacientët me funksion të dëmtuar të mëlçisë:

Gjysma e jetës së amlodipinës zgjatet dhe vlerat e AUC janë më të larta tek pacientët me funksion të dëmtuar të mëlçisë; rekomandimet e dozës nuk janë përcaktuar. Prandaj, amlodipina duhet të fillojë në fundin e poshtëm të shkallës së dozimit dhe duhet të tregohet kujdes si gjatë trajtimit fillestar, ashtu edhe kur rritet doza. Mund të kërkohet titrim i ngadaltë i dozës dhe monitorim i kujdesshëm tek pacientët me dëmtim hepatic të rëndë.

Pacientët e moshuar

Tek pacientët e moshuar duhet me kujdes të rritet doza (shih seksionin 4.2 i 5.2).

Pacientët me dëmtim të veshkave:

Amlodipina mund të përdoret tek pacientët e tillë në doza normale. Ndryshimet në përqendrimet plazmatike të amlodipinës nuk lidhen me shkallën e dëmtimit të veshkave. Amlodipina nuk mund të dializohet.

Në lidhje me barin Amlessa

Të gjitha paralajmërimet lidhur me çdo monokomponent, siç janë renditur më sipër, duhet të zbatohen edhe për kombinimin fiks të Amlessa.

Ndërveprimi

Nuk rekomandohet përdorimi shoqërues i medikamentit Amless me litiumin, diuretikët të cilët e kursejnë kaliumin ose suplementet e kaliumit, apo dantrolenin (shih seksionin 4.5).

Natriumi

Ky bar përmban më pak se 1 mmol natrium (23 mg) për tabletë, domethënë në esencë është "pa natrium".

4.5 Ndërveprimi me medikamentet tjera dhe llojet tjera të ndërveprimit

Në lidhje me perindoprilin

Të dhënat që rrjedhin nga studimet klinike kanë treguar se bllokimi i dyfishtë i sistemit renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) i kombinuar me përdorimin e frenuesve ACE bllokuesve të receptorëve për angiotenzin II ose aliskiren rezultojnë me paraqitjen e shpeshtë të ngjarjeve të padëshiruara siç janë hipotensioni, hiperkalemia dhe dobësimi i funksionit të veshkave (përfshirë insuficiencën akute të veshkave) në krahasim me përdorimin e vetëm një bari i cili ndikon në RAAS (shih seksionin 4.3, 4.4 dhe 5.1).

Barnat që e rritin rrezikun nga angioedema:

Përdorimi i njëkohshëm i frenuesve ACE me sacubitril/valsartan është kundërrindikuar, pasi kjo e rrit rrezikun nga angioedema (shih pjesët 4.3 dhe 4.4). Sacubitrili/valsartani nuk duhet të fillohet deri në 36 orë pas marrjes së dozës së fundit të terapisë me perindopril. Terapia me perindopril nuk duhet të fillohet deri 36 orë pas dozës së fundit të sacubitrilit/valsartanit (shih pjesët 4.3 dhe 4.4).

Përdorimi i njëkohshëm i frenuesve ACE me racecadotril, frenuesve mTOR (p.sh. sirolimus,

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

everolimus, temsirolimus) dhe gliptinave (p.sh. linagliptina, saksagliptina, sitagliptina, vildagliptina) mund të çojë në rrezik të shtuar nga angioedema (shih pjesën 4.4).

Barnat që e nxisin hiperkaleminë:

Ndonëse kaliumi i serumit zakonisht mbetet brenda kufijve normalë, hiperkalemia mund të paraqitet tek disa pacientë që trajtohen me Amlessa. Disa barna ose klasa terapeutike mund ta rrisin shfaqjen e hiperkalemisë: aliskireni, kripërat e kaliumit, diuretikët që e kursejnë kaliumin (p.sh. spironolaktoni, triamtereni ose amiloridi), frenuesit ACE, antagonistët e receptorit angiotensin-II, NSAID-ët, heparinët, agjentët imunosupresantë, siç janë ciklosporina apo takrolimusi, trimetoprimi dhe kotrimoksazoli (trimetoprimi/sulfametoksazoli), pasi trimetoprimi dihet se vepron si diuretik që e kursen kaliumin si amilorid. Kombinimi i këtyre barnave e rrit rrezikun nga hiperkalemia. Prandaj, kombinimi i Amlessa me barnat e lartpërmendura nuk rekomandohet. Nëse indikohet përdorimi i njëkohshëm, ato duhet të përdoren me kujdes dhe me monitorim të shpeshtë të kaliumit në serum.

Përdorimi i njëkohshëm është kundërendikuar (shih pjesën 4.3)

Aliskireni:

Tek pacientët diabetikë ose me veshka të dëmtuara rritet rreziku nga hiperkalemia, përkeqësimi i funksionit të veshkave dhe sëmundshmëria dhe vdekshmëria kardiovaskulare.

Trajtimet ekstrakorporale:

Trajtimet ekstrakorporale që çojnë në kontakt të gjakut me sipërfaqe të ngarkuara negativisht siç është dializa ose hemofiltrimi me disa membrana me fluks të lartë (p.sh. membranat poliakrilonitrile) dhe afereza lipoproteinike me densitet të ulët me sulfat dekstran për shkak të rrezikut të shtuar nga reaksionet të rënda anafilaktoide (shih pjesën 4.3). Nëse kërkohet trajtim i tillë, duhet të merret parasysh përdorimi i një lloji tjetër të membranës së dializës ose i një klase tjetër të agjentit antihipertensiv.

Përdorimi i njëkohshëm nuk është kundërendikuar (shih pjesën 4.4)

Aliskireni:

Tek pacientët e tjerë nga pacientët diabetikë ose me veshkë të dëmtuara, rreziku nga hiperkalemia, përkeqësimi i funksionit të veshkave, sëmundshmëria kardiovaskulare dhe vdekshmëria rritet.

Terapia e njëkohshme me frenues ACE dhe bllokues të receptorëve të angiotenzinës:

Është raportuar në literaturë se tek pacientët me sëmundje ateriosklerotike të përcaktuara, dështim të zemrës ose diabet me dëmtim të organeve fundore, terapia shoqëruese me një frenues ACE dhe një bllokues të receptorit të angiotenzinës shoqërohet me shpeshtësi më të lartë të hipotensionit, sinkopës, hiperkalemisë dhe përkeqësim të funksionit renal (përfshirë dështimin akut të veshkave) në krahasim me përdorimin e një agjenti të vetëm të sistemit renin-angiotensin-aldosteron. Bllokada e dyfishtë (p.sh., duke e kombinuar një frenues ACE me një antagonist të receptorit të angiotenzinës II) duhet të kufizohet me raste të përcaktuara individualisht me monitorim të afërt të funksionit renal, niveleve të kaliumit dhe shtypjes së gjakut.

Estramustina:

Rreziku i shtruar nga efektet negative siç është edema angioneurotike (angioedema).

Diuretikët që kursejnë kalium (p.sh. triamtereni, amiloridi...), kripa e kaliumit:

Hiperkalemia (potencialisht vdekjeprurëse), veçanërisht në lidhje me dëmtimin e veshkave (efektet hiperkalemike shitesë).

Nuk rekomandohet kombinimi i perindoprilit me barnat e lartpërmendura (shih pjesën 4.4). Nëse megjithatë indikohet përdorimi i njëkohshëm, ato duhet të përdoren me kujdes dhe me monitorim të shpeshtë të kaliumit në serum. Për përdorimin e spironolaktonit në rastet e insuficiencës të zemrës,

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

shih më poshtë.

Litiumi:

Gjatë përdorimit shoqërues të frenuesve ACE janë regjistruar rritje reverzibile të përqendrimit të litiumit në serum dhe toksicitet (neurotoksiciteti i rëndë). Nuk rekomandohet kombinimi i perindoprilit me litiumin. Nëse konstatohet se ky kombinim është i domosdoshëm, rekomandohet përcjellja me kujdes e nivelit të litiumit në serum (shih seksionin 4.4)

Përdorimi i njëkohshëm për të cilin kërkohet kujdes i veçantë

Agjentët antidiabetikë (insulinat, agjentët hipoglikemikë oral):

Studimet epidemiologjike kanë sugjeruar se dhënia e njëkohshme e frenuesve ACE dhe barnave antidiabetike (insulinës, agjentëve hipoglikemikë oral) mund të shkaktojë efekt të shtuar të uljes së glukozës në gjak me rrezik të hipoglikemisë. Duket se ky fenomen ka më shumë gjasa të ndodhë gjatë javëve të para të trajtimit të kombinuar dhe tek pacientët me dëmtim të veshkave.

Diuretikët që nuk kursejnë kalium:

Pacientët që marrin diuretikë, e posaçërisht ata pa vëllim dhe/ose kripë, mund të përjetojnë rënie të tepërt të shtypjes së gjakut pas fillimit të terapisë me një frenues ACE. Mundësia e efekteve hipotensive mund të reduktohet me ndërprerjen e diuretikëve, duke e rritur vëllimin apo sasinë e kripës përpara fillimit të terapisë me doza të ulëta dhe progresive të perindoprilit.

Tek hipertensioni arterial, kur terapia e mëparshme me diuretikë mund të ketë shkaktuar zvogëlim të kripës/vëllimit, ose duhet të ndërpritet diuretiku para fillimit të përdorimit të frenuesit ACE, në të cilin rast një diuretik që nuk kursen kalium mund të ripërdoret më pas, ose frenuesi ACE duhet të fillohet me një dozë të ulët, e cila mund të rritet në mënyrë progresive.

Në insuficiencën kongjестive të zemrës të trajtuar me diuretikë, frenuesi ACE duhet të fillohet me një dozë shumë të ulët, ndoshta pas reduktimit të dozës së diuretikëve të lidhur që nuk e kursejnë kaliumin.

Në të gjitha rastet, funksioni i veshkave (nivelet e kreatininës) duhet të monitorohet gjatë javëve të para të terapisë me frenues ACE.

Diuretikët që kursejnë kalium (eplerenoni, spironolaktoni):

Me eplerenon ose spironolakton në doza nga 12,5 mg deri në 50 mg në ditë dhe me doza të ulëta të frenuesve ACE:

Në trajtimin e insuficiencës të zemrës së klasës II-IV (NYHA) me një fraksion ejeksioni prej <40% dhe të trajtuar më parë me frenues ACE dhe diuretikë të lakut, rreziku nga hiperkalemia, potencialisht vdekjeprurëse, veçanërisht në rast të mosrespektimit të rekomandimeve të recetës për këtë kombinim.

Përpara se ta filloni kombinimin, kontrolloni mungesën e hiperkalemisë dhe dëmtimit të veshkave.

Rekomandohet monitorimi i ngushtë i kalemisë dhe kreatininemisë, një herë në javë në muajin e parë të trajtimit në fillim dhe çdo muaj më pas.

Barnat anti-inflamatore jo-steroidë (NSAID), duke përfshirë acidin acetilsalicilik ≥ 3 g/ditë:

Kur frenuesit ACE administrohen njëkohësisht me barnat anti-inflamatore jo-steroidë (p.sh. acidi acetilsalicilik tek regjimet e dozimit anti-inflamator, frenuesit COX-2 dhe NSAID jo selektive), mund të ketë zbutje të efektit antihipertensiv. Përdorimi i njëkohshëm i frenuesve ACE dhe NSAID-ve mund të çojë në rrezik të shtuar nga përkeqësimi i funksionit renal, duke përfshirë dështimin e mundshëm akut të veshkave, dhe rritje të kaliumit në serum, veçanërisht tek pacientët me funksion të dobët para-

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

ekzistues të veshkave. Kombinimi duhet të administrohet me kujdes, veçanërisht tek të moshuarit. Pacientët duhet të hidratohen në mënyrë adekuate dhe vëmendje duhet t'i kushtohet monitorimit të funksionit të veshkave pas fillimit të terapisë shoqëruese dhe periodikisht më pas.

Përdorimi i njëkohshëm për të cilin kërkohet ca kujdes

Simpatomimetikët:

Simpatomimetikët mund t'i zvogëlojnë efektet antihipertensive të frenuesve ACE.

Ari:

Reagimet nitritoide (simptomat përfshijnë skuqjen e fytyrës, të përzierat, të vjellat dhe hipotensioni) janë raportuar rrallë tek pacientët që marrin terapi me ar të injektuar (aurothiomalat natriumi) dhe terapi shoqëruese me frenues ACE, duke përfshirë perindoprilin.

Lidhur me amlodipinën

Nuk rekomandohet përdorimi i njëkohshëm:

Dantroleni (infuzion): Tek kafshët, fibrilacioni ventrikular vdekjeprurës dhe kolapsi kardiovaskular janë vërejtur në lidhje me hiperkaleminë pas administrimit të verapamilit dhe dantrolenit intravenoz. Për shkak të rrezikut nga hiperkalemia, rekomandohet që të evitohet bashkadministrimi i bllokuesve të kanalit të kalciumit, siç është amlodipina, tek pacientët e ndjeshëm ndaj hipertermisë malinje dhe gjatë trajtimit të hipertermisë malinje.

Përdorimi i njëkohshëm për të cilin kërkohet kujdes i veçantë:

Induktorët e CYP3A4: Pas administrimit të njëkohshëm të induktorëve të njohur të CYP3A4, përqendrimi plazmatik i amlodipinës mund të ndryshojë. Prandaj, shtypja e gjakut duhet të monitorohet dhe rregullimi i dozës duhet të merret parasysh gjatë dhe pas mjekimit të njëkohshëm, veçanërisht me induktorë të fortë të CYP3A4 (p.sh. rifampicina, heperikum perforatumi).

Frenuesit e CYP3A4: Përdorimi i njëkohshëm i amlodipinës me frenues të fortë ose të moderuar të CYP3A4 (frenuesit e proteazës, antifungalët azole, makrolidet si eritromicina ose klaritromicina, verapamili ose diltiazemi) mund të shkaktojë rritje të konsiderueshme të ekspozimit ndaj amlodipinës. Përkthimi klinik i këtyre variacioneve farmakokinetike mund të jetë më i theksuar tek të moshuarit. Prandaj, mund të kërkohet monitorim klinik dhe përshtatje e dozës.

Përdorimi i njëkohshëm që duhet të merret parasysh:

Efektet e amlodipinës në uljen e shtypjes së gjakut i shtojnë efektet e produkteve mjekësore të tjera me veti antihipertensive në uljen e shtypjes së gjakut.

Takrolimus: Ekziston rreziku nga rritja e niveleve të takrolimusit në gjak kur administrohet së bashku me amlodipinë. Për ta shmangur toksicitetin e takrolimusit, administrimi i amlodipinës në ndonjë pacient që trajtohet me takrolimus kërkon monitorim të niveleve të takrolimusit në gjak dhe përshtatje të dozës së takrolimusit kur është e nevojshme.

Synimi mekanik i frenuesve të Rapamicinës (*mTOR*): *Frenuesit* mTOR si sirolimusi, temsirolimusi dhe everolimusi janë substrate të CYP3A. Amlodipina është frenues i dobët i CYP3A. Me përdorimin e njëkohshëm të frenuesve mTOR, amlodipina mund ta rrisë ekspozimin ndaj frenuesve mTOR.

Ciklosporina: Asnjë studim i ndërveprimit të barnave me ciklosporinën dhe amlodipinën nuk është kryer në vullnetarë të shëndetshëm ose në popullata të tjera, me përjashtim të pacientëve me transplant

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

të veshkave, tek të cilët është vënë re një rritje e ndryshueshme e koncentrimin të ulët (mesatarisht 0% - 40%) të ciklosporinës. Duhet të merret parasysh monitorimi i niveleve të ciklosporinës tek pacientët me transplant renal që marrin amlodipin, ndërsa, sipas nevojës, duhet të bëhet reduktimi i dozës së ciklosporinës.

Simvastatini: Përdorimi i njëkohshëm i dozave të shumëfishta prej 10 mg amlodipinë me 80 mg simvastatin ka rezultuar në një rritje prej 77% të ekspozimit ndaj simvastatinës krahasuar me vetëm simvastatinin. Kufizojeni dozën e simvastatinës tek pacientët që marrin amlodipin në 20 mg në ditë.

Kombinime të tjera:

Në studimet e ndërveprimeve klinike, amlodipina nuk ka ndikuar në farmakokinetikën e atorvastatinës, digoksinës, varfarinës.

Administrimi i amlodipinës me grejpfrut ose lëng grejpfruti nuk rekomandohet meqë biodisponibiliteti mund të rritet tek disa pacientë, duke rezultuar në rritjen e efekteve të uljes së shtypjes së gjakut.

Lidhur me Amlessa-n:

Përdorimi i njëkohshëm për të cilin kërkohet kujdes i veçantë:

Baklofen: Rritja e efektit antihipertensiv. Monitorojeni shtypjen e gjakut dhe përshtateni dozën antihipertensive nëse është e nevojshme.

Përdorimi i njëkohshëm që duhet të merret parasysh:

- Agjentët antihipertensivë (siç janë beta-blokuesit) dhe vazodilatatorët:

Përdorimi i njëkohshëm i këtyre agjentëve mund t'i rrisë efektet hipotensive të perindoprilin dhe amlodipinës.

Përdorimi i njëkohshëm me nitroglicerinin dhe nitratin të tjera, ose vazodilatatorë të tjerë, mund të ulë më tej shtypjen e gjakut dhe, për këtë arsye, duhet të merret parasysh me kujdes.

- Kortikosteroidet, tetrakosaktidet: reduktimi i efektit antihipertensiv (mbajtja e kripës dhe ujit për shkak të kortikosteroideve).
- Alfa-blokuesit (prazosini, alfuzosini, doksazosini, tamsulosini, terazosini): rritja e efektit antihipertensiv dhe rritja e rrezikut të hipotensionit ortostatik.
- Amifostina: mund ta forcojë efektin antihipertensiv të amlodipinës.
- Antidepresantët triciklikë/antipsikotikët/anestetikët: rritja e efektit antihipertensiv dhe rritja e rrezikut nga hipotensioni ortostatik.

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe laktacioni

Në bazë të dhënave për komponentat individuale të lidhura me shtatzëninë dhe laktacionin:

Bari Amlessa nuk rekomandohet gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë. Bari Amlessa është i kundërvenduar gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë të shtatzënisë.

Bari Amlessa nuk rekomandohet gjatë të ushqyerit me gjë. Nevojitet të merret vendimi për ndërprerjen e të ushqyerit me gjë ose ndërprerjen e terapisë me barin Amlessa, duke marrë me këtë rast parasysh rëndësinë e terapisë për nënën.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Shtatzënia

Në lidhje me perindoprilin

Përdorimi i frenuesve ACE nuk rekomandohet gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë (shih seksionin 4.4).

Përdorimi i frenuesve ACE është i kundërlindur gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë të shtatzënisë (shih seksionin 4.3 dhe 4.4).

Dëshmitë epidemiologjike për rrezikun nga teratogjeniteti pas ekspozimit ndaj frenuesve ACE gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë nuk kanë dhënë konkluzion konkret, megjithatë, nuk mund të përjashtohet rritja e butë e rizikut. Pacientet të cilat planifikojnë shtatzëni duhet të kalojnë në terapi alternative antihipertensive për të cilën është vërtetuar siguria e përdorimit në shtatzëni, përveç nëse përdorimi i vazhduar me frenues ACE konsiderohet i domosdoshëm. Kur të vërtetohet shtatzënia, menjëherë duhet të ndërprehet terapia me frenues ACE dhe nëse është mundshme, duhet të fillohet terapia alternative.

Është e njohur se ekspozimi ndaj terapisë me frenues ACE gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë mund të shkaktojë fetotoksicitet tek njerëzit (funksioni i zvogëluar i veshkave, oligohidramnion, çrregullimi i osifikimit të kafkës) dhe toksicitet neonatal (insuficienca e veshkave, hipotensioni, hiperkalemia) (shih seksionin 5.3).

Nëse vjen deri te ekspozimi ndaj frenuesve ACE prej tremujorit të dytë të shtatzënisë, rekomandohet përcjellja me ultratinguj e funksionit të veshkave dhe kafkës.

Foshnjat nënat e të cilëve kanë marrë frenues ACE duhet me kujdes të përcillen për shkak të hipotensionit (shih seksionin 4.3 i 4.4).

Në lidhje me amlodipinin

Siguria e amlodipinit në shtatzëni nuk është vërtetuar tek njerëzit.

Tek studimet në kafshë, toksiciteti riprodhues është vërejtur tek dozat e larta (shih pjesën 5.3).

Përdorimi në shtatzëni rekomandohet vetëm kur nuk ka alternativë më të sigurt dhe kur vetë sëmundja mbart rrezik më të madh për nënën dhe fetusin.

Laktacioni

Në lidhje me perindoprilin

Duke marrë parasysh se informacionet në lidhje me përdorimin e perindoprilin gjatë të ushqyerit me gji nuk janë në dispozicion, bari Amlessa nuk rekomandohet gjatë laktacionit, por preferohet terapia alternative me barna me profil të vërtetuar të sigurisë, posaçërisht gjatë të ushqyerit me gji të posalindurit ose foshnjës së lindur para kohës.

Në lidhje me amlodipinin

Amlodipini nuk sekretohet në qumështin e nënës. Përqindja e dozës së nënës të cilën e ka marrë foshnja është vlerësuar me vëllimin interkuartil prej 3-7%, maksimalisht 15%. Efekti i amlodipinit në foshnje nuk është i njohur. Vendimin për vazhdimin/ndërprerjen e të ushqyerit me gji ose për vazhdimin/ndërprerjen e terapisë me amlodipin duhet marrë duke pasur parasysh të ushqyerit me gji për fëmijën dhe dobinë e terapisë me amlodipin për nënën.

Fertiliteti

Lidhur me perindoprilin

Nuk ka pasur asnjë efekt në performancën riprodhuese ose fertilitetin.

Lidhur me amlodipinën

Ndryshime biokimike të kthyeshme në kokën e spermatozoideve janë raportuar tek disa pacientë që janë trajtuar me bllokues të kanalit të kalciumit. Të dhënat klinike për ndikimin klinik të amlodipinës

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

në fertilitet janë të pamjaftueshme. Në një studim të minjtë janë vënë re efektet e padëshirueshme në fertilitet të mashkullorët (shih seksionin 5.3).

4.7 Ndikimi në aftësi gjatë vojitjes së automjeteve dhe përdorimit të makinave

Nuk janë kryer studime për efektet e Amlessa në aftësinë për të vozitur dhe përdor makineri. Amlodipina mund të mos ketë fare ose mund të ketë ndikim të moderuar në aftësinë për të vozitur dhe për të përdorur makineri. Nëse pacientët vuajnë nga marramendja, dhimbja e kokës, plogështia, lodhja ose të vjellat, aftësia për të reaguar mund të dëmtohet. Kujdes rekomandohet posaçërisht në fillim të trajtimit.

4.8 Efektet e padëshirueshme

a. Përmbledhje e profilit të sigurisë

Reaksionet anësore më të shpeshta të raportuara me perindopril dhe amlodipine të dhëna ndaras janë: edema, përgjumja, marramendja, dhimbja e kokës (veçanërisht në fillim të trajtimit), disgeuzia, parestesia, dëmtimi i të pamurit (duke përfshirë diplopinë), tiniti (tringëllima në veshë), marramendja, palpitacionet, hipotensioni (dhe efektet e lidhura me hipotensionin), dispnea, kolla, dhimbjet e barkut, të përzierat, të vjellat, dispepsia, ndryshimet në funksionin e zorrëve, diarreja, kapsllëku, kruajtja, skuqja, ekzantema, ënjtja e kyçeve (ënjtja e kyçit të këmbës), spazma muskulore, lodhja, astenia.

b. Lista e tabeluar e reaksioneve negative:

Gjatë terapisë me perindopril ose amlodipine të cilat jepen ndaras, janë vënë re këto efekte të padëshirueshme të cilat janë ranguar sipas klasifikimit të MedDRA në baze të sistemeve të organeve dhe sipas frekuencës në vazhdim:

- Shumë shpesh ($\geq 1/10$)
- Shpesh ($\geq 1/100$ deri $< 1/10$)
- Kohë pas kohe ($\geq 1/1,000$ deri $< 1/100$)
- Rrallë ($\geq 1/10,000$ deri $< 1/1,000$)
- Shumë rrallë ($< 1/10,000$)
- Nuk dihet (nuk mund të përcaktohet në bazë të të dhënave të disponueshme)

Në kuadër të çdo grupi të frekuencës, efektet e padëshirueshme janë treguar në radhitje sipas seriozitetit:

MedDRA Organi i sistemit Klasa	Efektet e padëshirueshme	Shpeshtësia	
		Amlodipina	Perindoprili
Infeksionet dhe infektimet	Riniti	E pazakonshme	Shumë e rrallë
Çrregullimet e gjakut dhe sistemit limfatik	Eozinofilia	-	E pazakonshme*
	Neutropenia (shih pjesën 4.4)	Shumë e rrallë	Shumë e rrallë
	Agranulocitoza ose pancitopenia (shih pjesën 4.4)	-	Shumë e rrallë
	Trombocitopenia (shih pjesën 4.4)	Shumë e rrallë	Shumë e rrallë
	Anemia hemolitike tek pacientët me mungesë kongjenitale të G-6PDH (shih pjesën 4.4)	-	Shumë e rrallë
Çrregullimet e sistemit imunitar	Hipersensitiviteti	Shumë e rrallë	E pazakonshme
Çrregullimet endokrine	Sindroma e sekretimit të papërshtatshëm të hormonit antidiuretik (SIADH)	-	E rrallë

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Çrregullimet e metabolizmit dhe të ushqyerit	Hipoglikemia (shih pjesët 4.4 dhe 4.5)	-	E pazakonshme*
	Hiperkalemia, e kthyeshme pas ndërprerjes (shih pjesën 4.4)	-	E pazakonshme*
	Hiponatremia	-	E pazakonshme*
	Hiperglicemia	Shumë e rrallë	-
Çrregullimet psikiatrike	Pagjumësia	E pazakonshme	-
	Ndryshimet e disponimit (duke përfshirë ankthin)	E pazakonshme	E pazakonshme
	Depresioni	E pazakonshme	E pazakonshme
	Çrregullimet e gjumit	-	E pazakonshme
Çrregullimet e sistemit nervor	Përgjumja (veçanërisht në fillim të trajtimit)	E zakonshme	-
	Trullosja (veçanërisht në fillim të trajtimit)	E zakonshme	E zakonshme
	Dhimbja e kokës (veçanërisht në fillim të trajtimit)	E zakonshme	E zakonshme
	Disgeuzia	E pazakonshme	E zakonshme
	Dridhjet	E pazakonshme	-
	Hipoestezia	E pazakonshme	-
	Parestezia	E pazakonshme	E zakonshme
	Sinkopa	E pazakonshme	E pazakonshme
	Gjendje konfuze	E rrallë	Shumë e rrallë
	Hipertonia	Shumë e rrallë	-
	Neuropatia periferike	Shumë e rrallë	-
	Aksidenti cerebrovaskular ndoshta dytësor ndaj hipotensionit të tepërt tek pacientët në rrezik të lartë (shih pjesën 4.4)	-	Shumë e rrallë
	Çrregullimi ekstrapiramidal	E panjohur	-
Çrregullimet në sy	Të pamurit e dëmtuar	E zakonshme	E zakonshme
	Diplopia	E zakonshme	-
Çrregullimet e veshit dhe labirintit	Tiniti (tringëllima në veshë)	E pazakonshme	E zakonshme
	Marramendja	-	E zakonshme
Çrregullimet kardiake	Palpitacionet	E zakonshme	E pazakonshme*
	Takikardia	-	E pazakonshme*
	Angina pectoris (shih pjesën 4.4)	-	Shumë e rrallë
	Infarkti i miokardit me gjasë si pasojë e hipotensionit të tepërt tek pacientët me rrezik të lartë (shih pjesën 4.4)	Shumë e rrallë	Shumë e rrallë
	Aritmia (përfshirë bradikardinë, takikardinë ventrikulare dhe fibrilacionin atrial)	E pazakonshme	Shumë e rrallë
Çrregullimet vaskulare	Skuqja	E zakonshme	E rrallë
	Hipotensioni (dhe efektet që lidhen me hipotensionin)	E pazakonshme	E zakonshme
	Vaskuliti	Shumë e rrallë	E pazakonshme*
	Fenomeni Raynaud	-	E panjohur
Çrregullimet e frymëmarrjes, torakale dhe mediastinale	Dispnea	E zakonshme	E zakonshme
	Kolla	E pazakonshme	E zakonshme
	Bronkospazma	-	E pazakonshme
	Pneumonia eozinofile	-	Shumë e rrallë
Çrregullimet gastrointestinale	Hiperplazia e gingivave	Shumë e rrallë	-
	Dhimbjet e barkut	E zakonshme	E zakonshme
	Të përzierat	E zakonshme	E zakonshme

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

	Të vjellat	E pazakonshme	E zakonshme
	Dispepsia	E zakonshme	E zakonshme
	Ndryshimi i funksionit të zorrëve	E zakonshme	-
	Goja e thatë	E pazakonshme	E pazakonshme
	Diarreja	E zakonshme	E zakonshme
	Kapsllëku	E zakonshme	E zakonshme
	Pankreatiti	Shumë e rrallë	Shumë e rrallë
	Gastriti	Shumë e rrallë	-
Çrregullimet hepatobiliare	Hepatiti, verdhëza	Shumë e rrallë	-
	Hepatiti citolitik ose kolestatik (shih pjesën 4.4)	-	Shumë e rrallë
	Rritja e enzimave hepatike (kryesisht konsistente me kolestazën)	Shumë e rrallë	-
Çrregullimet e lëkurës dhe indit nënlëkuror	Edema e Quincke	Shumë e rrallë	-
	Angioedema e fytyrës, gjymtyrëve, buzëve, membranave të mukozës, gjuhës, glotisit dhe/ose laringut (shih pjesën 4.4)	Shumë e rrallë	E pazakonshme
	Eritema multiforme	Shumë e rrallë	Shumë e rrallë
	Alopecia	E pazakonshme	-
	Purpura	E pazakonshme	-
	Mavijosja e lëkurës	E pazakonshme	-
	Hiperhidroza	E pazakonshme	E pazakonshme
	Pruriti	E pazakonshme	E zakonshme
	Skuqja, ekzantema	E pazakonshme	E zakonshme
	Urtikaria (shih pjesën 4.4)	E pazakonshme	E pazakonshme
	Reaksioni i fotosensitivitetit	Shumë e rrallë	E pazakonshme*
	Pemfigoidi	-	E pazakonshme*
	Përkeqësimi i psoriazës	-	E rrallë
	Sindroma e Stevens Johnson-it	Shumë e rrallë	-
	Dermatiti eksfoliativ	Shumë e rrallë	-
	Nekroliza epidermale toksike	E panjohur	-
Çrregullimet muskuloskeletore dhe të indit lidhor	Ënjtja e kyçeve (ënjtja e kyçit të këmbës)	E zakonshme	-
	Artralgjia	E pazakonshme	E pazakonshme*
	Mialgjia	E pazakonshme	E pazakonshme*
	Ngërçet e muskujve	E zakonshme	E zakonshme
	Dhimbjet e shpinës	E pazakonshme	-
Çrregullimet renale dhe urinare	Çrregullimi i mituritjes, nokturia, pollakiuria	E pazakonshme	-
	Dëmtimi i veshkave	-	E pazakonshme
	Dështimi akut i veshkave	-	E rrallë
	Anuria/oliguria	-	E rrallë*
Çrregullimet e sistemit riprodhues dhe të gjirit	Disfunksioni erektile	E pazakonshme	E pazakonshme
	Gjinekomastia	E pazakonshme	-
Çrregullimet e përgjithshme dhe gjendja e vendit të administrimit	Edema	Shumë e zakonshme	-
	Edema periferike	-	E pazakonshme*
	Lodhja	E zakonshme	-
	Dhimbjet e gjoksit	E pazakonshme	E pazakonshme*
	Astenia	E zakonshme	E zakonshme
	Dhimbja	E pazakonshme	-
	Pafuqia	E pazakonshme	E pazakonshme*

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

	Pireksia	-	E pazakonshme*
Hetimet	Shtimi i peshës, humbja e peshës	E pazakonshme	-
	Ureja e gjakut e rritur	-	E pazakonshme*
	Kreatinina në gjak e rritur	-	E pazakonshme*
	Bilirubina e gjakut e rritur	-	E rrallë
	Enzima hepatike e rritur	-	E rrallë
	Hemoglobina u ulur dhe hematokriti i ulur	-	Shumë të rralla
Lëndimet, helmimi dhe komplikimet procedurale	Gremisja	-	E pazakonshme*

* *Shpeshtësia e llogaritur nga testet klinike të reaksioneve negative të vërejtura nga raportimi spontan.*

Paraqitja e efekteve të dyshuara të padëshirueshme

Paraqitja e dyshimeve në reagime të padëshirueshme pas marrjes së leje për barin është e rëndësishme. Në këtë mënyrë mundësohet përcjellja në kontinuitet e marrëdhënies së dobive dhe rreziqet nga medikamenti. Punëtorët shëndetësor duhet të paraqejn cdo dyshim në reagime të padëshirueshme për këtë bar nëpërmjet sistemit nacional për raportim.

4.9 Mbidozimi

Nuk ekzistojnë të dhëna rreth mbidozimit me barin Amlessa te njerëzit.

Për amlodipin, përvoja për mbidozim te njerëzit është e kufizuar. Mbidozimi i rëndë mund të sjellë deri te vazodilatimi i tepruar periferik me hipotension sistemik shtesë të shënuar dhe sigurisht të zgjatur. Çdo hipotension për shkak të marrjes së amlodipinës kërkon mbikëqyrje në njësinë kardiologjike të kujdesit intenziv. Vazokonstriktori mund të ndihmojë në kryerjen e tonit vaskular dhe tensionit të gjakut, me kusht që të mos ketë kontraindikacione për përdorimin e tij. Kalciumi intravenoz glukonat mund të jetë i dobishëm në kthimin e efektit të bllokuesve të kanaleve të kalciumit. Amlodipina nuk mund të dializohet.

Edema pulmonare jokardiogjene është raportuar rrallë si pasojë e mbidozimit të amlodipinës që mund të manifestohet me një fillim të vonuar (24-48 orë pas gëlltitjes) dhe të kërkojë mbështetje ventilatore. Masat e hershme ringjallëse (përfshirë mbingarkesën me lëngje) për ta ruajtur perfuzionin dhe daljen kardiake mund të jenë faktorë precipitues.

Ekzistojnë të dhëna të kufizuara rreth mbidozimit me perindopril te njerëzit. Simptomat të cilat sjellin deri te mbidozimi me ACE inhibitorë mund të përfshijnë hipotension, shok qarkullues, çrregullim të elektroliteve, insuficiencë të veshkave, tahikardi, palpitacion, marramendje, anksozë dhe kollitje. Terapia e rekomanduar e mbidozimit përbëhet nga infuzioni intravenoz i tretjes fiziologjike. Në qoftë se paraqitet hipotensioni, pacienti duhet të vendoset në pozitë shok. Duhet të shqyrtohet terapia me infusion të angiotenzinës II dhe/ose katekolaminës intravenoze, nëse është e disponueshme. Perindoprili mund të largohet me dializë nga qarkullimi sistemit (shihni seksionin 4.4). Terapia me pejsmejker është e indikuar te bradikardia rezistente ndaj terapisë. Duhet të përcillen shenjat vitale në kontinuitet, elektrolitët në serum dhe koncentrimi i kreatininës.

5. KARAKTERISTIKAT FARMAKOLOGJIKE

5.1 Karakteristikat farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: Barnat të cilat veprojnë në sistemin renin-angiotenzinë, ACE inhibitorë dhe bllokatorë të kanaleve të kalciumit, ATC kodi: C09BB04.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Perindoprili

Mekanizmi i veprimt

Perindoprili është inhibitor i enzimit i cili shëndruron angiotenzinën I në angiotenzinë II (angiotenzini i enzimes së konvertueshme– ACE). Ky enzim i konvertueshëm, ose kinaza paraqet ekzo-peptidazë i cili mundëson shëndrrimin e angiotenzinës I në vazokonstriktor të angiotenzinës II, kurse gjithashtu shkakton ndarje të vazodilatatorëve të bradikininës në heptapeptid joaktiv. Inhibimi ACE shkakton zvogëlim të angiotenzinës II në plazmë, që sjell deri te aktiviteti i rritur i reninës në plazmë (duke inhibuar rrugët netative kthyes të lirimt të reninës) dhe sekrecionin e zvogëluar të aldosteronit. Pasi që ACE inaktivon bradikininën, inhibicioni ACE sjell deri te aktiviteti i shtuar i sistemeve qarkulluese dhe lokale kalikrein-kinin (dhe me këtë edhe deri te aktivimi i sistemit të prostaglandinës). Është e mundur që ky mekanizëm të jap kontribut efektit të ACE inhibitorëve në zvogëlimin e tensionit të gjakut kurse për një pjesë është edhe përgjegjës për disa efekte të tyre të padëshirueshme (p.sh. kollitja).

Perindoprili vepron nëpërmjet metabolitit të vetë aktiv të perindoprilatit. Metabolitet tjera nuk tregojnë inhibim të aktivitetit ACE *in vitro*.

Efikasiteti dhe siguria klinike

Hipertensioni:

Perindoprili është aktiv te të gjitha nivelet e hipertensionit: të lehtë, mesatar, të vështirë; vihet re ulja e tensionit sistolik dhe diastolik të gjakut edhe në pozitë të shtrirë dhe në këmbë.

Perindopril zvogëlon rezistencën periferike vaskulare, që sjell deri te ulja e tensionit të gjakut. Pasojë e kësaj është rritja e qarkullimit të gjakut periferik, pa ndikim në frekuencën e zemrës.

Sipas rregullës rritet qarkullimi i gjakut në veshka, kurse shkalla e filtrimit glomerular (GFR-filtrimi i shkallës glomerulare) është zakonisht i pandryshueshëm. Efekti antihipertenziv është maksimalisht prej 4 deri 6 orë pas një doze dhe mbahet më së paku 24 orë: efekti gjatë kohës është rreth 87-100% maksimal.

Deri te ulja e tensionit të gjakut vie shpejtë. Normalizimi te pacientët të cilët reagojnë në terapi arrihet në afat prej një muaji dhe zgjat pa paraqitjen e tahifilaksës.

Ndërprerja e trajtimit nuk çon në kthim të efektit.

Perindoprili zvogëlon hipertrofinë e ventrikulës së majtë.

Është konfirmuar se perindopril tek njerëzit tregon veti vasodilatatore. Përmison elasticitetin e arterieve të mëdha dhe zvogëlon raportin e medias: lumenin e arterieve të vogla.

Pacientët me sëmundje stabile të arterieve koronare:

Studimi EUROPA ka qenë hulumtim klinik multicentrik, ndërkombëtar, i randomizuar, dyfish i verbër në kohëzgjatje prej 4 vjetëve.

Dymbëdhjetë mijë e dyqind e tetëmbëdhjetë (12218) pacientë më të moshuar se 18 vjet janë randomizuar që të marrin 8 mg perindopril tert-butilamin (ekuivalente me 10 mg perindopril-arginin) (n=6110) ose placebo (n=6108). Popullata studimore ka pasur sëmundje të vërtetuar të arterieve koronare pa dëshmi për shenjat klinike të insuficiencës së zemrës. Gjithsej 90% pacientë më herët kanë pasur infarkt të miokardit dhe/ose revaskularizim koronar. Shumica e pacientëve kanë marrë medikament studimor përveç terapisë konvencionale e cila ka përfshirë inhibitorë të agregacionit të trombociteve, medikamente për uljen e lipideve në gjak dhe beta-blokatorë.

Parametri primar i efikasitetit ka qenë përzierja e vdekshmërisë kardiovaskulare, infarkt të miokardit jofatal dhe/ose dobësisë së zemrës me ringjallje. Terapia me 8 mg perindopril tert-butilamin (ekuivalente me 10 mg perindopril-argininë) ka sjellë deri te zvogëlimi absolut i rezultatit primar prej 1,9% (zvogëlim relativ i rrezikut prej 20%, 95% CI [9,4; 28,6] – p<0,001).

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Te pacientët me infarkt të miokardit dhe/ose revaskularizim është vënë re zvogëlim absolut prej 2,2% te rezultati primar që iu përgjigjet RRR prej 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] – $p < 0,001$), në krahasim me placebo.

Dy studime të mëdha të randomizuara, të kontrolluara (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone dhe në kombinim me Ramipril Global Endpoint Trial) dhe VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) kanë shqyrtuar përdorimin e kombinimit të ACE inhibitorëve me bllokatorë të receptorëve të angiotenzinës II.

Të dhënat nga provat klinike për bllokadën e dyfishtë të sistemit renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):

ONTARGET studimi është zbatuar te pacientët me histori të sëmundjes kardiovaskulare ose cerebrovaskulare, ose diabeti melitus i tipit 2 me dëshmi për dëmtimin e organeve periferike. VA NEPHRON-D studimi është zbatuar te pacientët me diabet melitus të tipit 2 dhe nefropati diabetike.

Këto studime nuk kanë treguar efekt të dukshëm të rëndësishëm në rezultate renale dhe/ose kardiovaskulare dhe mortalitet, përderisa janë vënë re rreziqe të shtuara nga paraqitja e hiperglikemisë, dëmtimit akut të veshkave dhe/ose hipotensionit në krahasim me monoterapinë.

Duke marrë parasysh karakteristikat e tyre të ngashme farmakodinamike, rezultatet janë të aplikueshme në ACE inhibitorë të tjerë dhe bllokatorë të receptorëve për angiotenzin II.

Pra, ACE inhibitorët dhe bllokatorët e receptorëve për angiotenzin II nuk duhet të përdoren njëkohësisht te pacientët të cilët vuajnë nga nefropatia diabetike.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ka qenë studim i dizajnuar për të studiuar dobitë e shtojcave të aliskirenit në terapinë standarde të ACE inhibitorëve ose bllokatorëve të receptorëve të angiotenzinës II te pacientët me diabet mellitus të tipit 2 dhe sëmundjes kronike të veshkave, sëmundjes kardiovaskulare ose të dyja. Studimi është ndërprerë më herët për shkak të rrezikut nga rezultatet e padëshirueshme. Vdekja kardiovaskulare dhe sulmi kanë qenë më të shpeshtë në numër në grupin e aliskirenit se sa te grupi placebo dhe reagimet e padëshiruara, reagimet serioze të padëshiruara nga interesi (hiperkalemia, hipotensioni dhe disfunksioni renal) më shpesh janë paraqitur në grupin aliskiren se sa në grupin placebo.

Amlodipini

Mekanizmi i veprimit

Amlodipini është antagonist i kalciumit dhe inhibon derdhjen e joneve të kalciumit në muskujt e zemrës dhe muskujt e butë vascular. Mekanizmi i efektit antihipertenziv të amlodipinës është pasojë e efektit direkt në muskulin e butë vascular. Nuk është vërtetuar tërësisht mekanizmi preciz për shkak të cilit amlodipini zbut anginen, por amlodipini zvogëlon ngarkesën e tërësishme ishemi me anë të dy mekanizmave në vazhdim:

1. Amlodipini dilaton arteriolet periferike dhe në këtë mënyrë zvogëlon rezistencën e përgjithshme periferike (ngarkesën shtesë) përkundër së cilës punon zemra. Duke qenë se frekuenca e zemrës mbetet stabile, me këtë ngarkesë të zemrës zvogëlohet shpenzimi i energjisë së miokardit dhe nevoja e tij për oksigjen.
2. Mekanizmi i veprimit të amlodipinës sigurisht përfshin edhe dilatimin e arterieve kryesore koronare dhe arterioleve koronare, edhe në rajonet normale dhe ishemi. Me anë të këtij dilatacioni të arterieve kryesore koronare dhe arterioleve koronare, edhe në rajonet normale dhe ishemi. Me anë të këtij dilatimi rritet dërgimi miokardial i dërgimit të oksigjenit te pacientët me spazëm të arterieve koronare (angina e Prinzmetalit ose variable).

Efikasiteti dhe siguria klinike

Me anë të dozimit një herë në ditë te pacientët me hipertension sigurohet zvogëlim i dukshëm klinik i tensionit të gjakut edhe në pozitë shtrirë dhe në këmbë në periudhë prej 24 orëve.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Me aplikimin e amlodipinës një herë në ditë te pacientët me anginë rritet koha e përgjithshme e aktivitetit, koha deri te paraqitja e anginës dhe kohës deri te depresioni i ST segmentit prej 1mm. Amlodipini zvogëlon frekuencën e sulmeve të anginës dhe marrjen e tabletave gliceril-trinitrat.

Amlodipini nuk është sjellur në lidhje me efektet e padëshiruara metabolike ose ndryshimin e lipideve në plazmë dhe është i përshtatshëm për përdorim te pacientët me astmë, diabet dhe giht.

Trajtimi antihipertenziv dhe trajtimi terapeutik i lipideve për parandalimin e sulmit të (ALLHAT) është bërë në mënyrë që të krahasohet me bar të ri (amlodipini ose ACE-inhibitorët si linja e parë) në terapinë me diuretikë tiazid te hipertensionin i butë deri mesatar. Nuk ka pasur dallim të dukshëm në rezultatet kardiovaskulare në mes të terapisë së bazuar në amlodipin dhe terapinë me tiazid diuretik.

Pacientët me sëmundje të arterieve koronare (CAD):

Efektiviteti i amlodipinës në parandalimin e reagimeve klinike tek pacientët me sëmundje të arterieve koronare (CAD) është vlerësuar në një studim të pavarur, shumë-qendror, të rastësishëm, dyfishtë të paanshëm, të kontrolluar me placebo, me 1997 pacientë; krahasimi i amlodipinës kundrejt enalaprilit për ta kufizuar shfaqjen e trombozës (CAMELOT). Nga këta pacientë, 663 janë trajtuar me amlodipin 5-10 mg, 673 pacientë janë trajtuar me enalapril 10-20 mg dhe 655 pacientë janë trajtuar me placebo, përveç kujdesit standard për statinat, beta-blokuesit, diuretikët dhe aspirinën, për 2 vjet. Rezultatet kryesore të efikasitetit janë paraqitur në tabelën 1. Rezultatet tregojnë se trajtimi me amlodipin është shoqëruar me më pak hospitalizime për anginë dhe me procedura të rivaskularizimit tek pacientët me CAD.

Tabela 1. Incidenca e rezultateve klinike të rëndësishme për CAMELOT

Rezultatet	Normat e reagimeve kardiovaskulare, Nr. (%)			Amlodipina kundrejt Placebo	
	Amlodipina	Placebo	Enalapril	Raporti i rrezikut (95% CI)	Vlera P
<u>Pika përfundimtare primare</u>					
Reagimet kardiovaskulare negative	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Komponentët individualë</u>					
Rivaskularizimi koronar	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizimi për anginë	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
IM jo fatale	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Sulmi në tru ose TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Vdekja kardiovaskulare	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizimi për CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Infarkti i ringjallur	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Sëmundja vaskulare periferike me fillim të ri	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Shkurtesat: CHF, insuficiencia kongjестive e zemrës; CI, intervali i besimit; MI, infarkti i miokardit; TIA, ataku ishemik kalimtar.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Përdorimi tek pacientët me insuficiencë të zemrës:

Studimet hemodinamike dhe provat klinike të kontrolluara të bazuara në ushtrime tek pacientët me insuficiencë kardiake të klasës NYHA II-IV kanë treguar se amlodipina nuk ka shkaktuar përkeqësim klinik të matur me tolerancën ndaj ushtrimeve, fraksionin e ejeksionit të ventrikulit të majtë dhe simptomatologjinë klinike.

Një studim i kontrolluar me placebo (PRAISE), që për qëllim ka pasur vlerësimin e pacientëve të Klasës NYHA III-IV që kanë pasur insuficiencë të zemrës dhe që kanë marrë digoksinë, diuretikë dhe frenues ACE, ka treguar se amlodipina nuk ka çuar në rritje të rrezikut nga vdekshmëria ose vdekshmëria e kombinuar dhe mundësia e sëmurjes me insuficiencë të zemrës.

Në një studim vijues, afatgjatë, të kontrolluar me placebo (PRAISE-2) të amlodipinës tek pacientët me insuficiencë kardiake të klasës NYHA III dhe IV pa simptoma klinike ose gjetje objektive që sugjerojnë ose përcaktojnë sëmundje ishemike, në doza të qëndrueshme të frenuesve ACE, digitalis dhe diuretik, amlodipina nuk ka pasur asnjë efekt në vdekshmërinë kardiovaskulare totale. Në të njëjtën popullatë, amlodipina është shoqëruar me rritje të raporteve të edemës pulmonare.

Prova e trajtimit për ta parandaluar sulmin në zemër (ALLHAT):

Një studim i rastësishëm i dyfishtë i verbër i sëmundshmërisë-vdekshmërisë i quajtur “trajtimi antihipertensiv dhe i uljes së lipideve për parandalimin e sulmit në zemër (ALLHAT) është zhvilluar për t’i krahasuar terapitë më të reja me barna: amlodipinë 2,5-10 mg/d (bllokues i kanalit të kalciumit) ose lisinopril 10-40 mg/d (ACE-frenues) si terapi e linjës së parë ndaj asaj të tiazid-diuretikut, klortalidon 12,5-25 mg/ditë tek hipertensioni i lehtë deri në mesatar.

Një total prej 33,357 pacientësh me hipertension të moshës 55 vjeç e më lart janë zgjedhur sipas rastit dhe janë përcjellë për një mesatare prej 4,9 vitesh. Pacientët e kanë pasur së paku një faktor shtesë të rrezikut nga CHD, duke përfshirë: infarktin e mëparshëm të miokardit ose sulmin në tru > 6 muaj para regjistrimit ose dokumentimit të CVD-ve aterosklerotike të tjera (në përgjithësi 51,5%), diabetin e tipit 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg /dL (11,6%), hipertrofinë e ventrikulit të majtë të diagnostikuar me elektrokardiogramë ose ekokardiografi (20,9%), duhanpirjen aktuale (21,9%).

Pika përfundimtare parësore ka qenë një përbërje e CHD fatale ose infarktit të miokardit jo fatal. Nuk ka pasur ndryshim domethënës në pikën përfundimtare parësore midis terapisë së bazuar në amlodipin dhe terapisë me bazë klortalidone: RR 0,98 (95% CI(0,90-1,07) p=0,65). Ndër pikat përfundimtare dytësore, incidenca e insuficiencës të zemrës (përbërësi i një pike përfundimtare të kombinuar kardiovaskulare) ka qenë dukshëm më e lartë në grupin e amlodipinës në krahasim me grupin e klortalidonit (10,2% kundrejt 7,7%, RR 1,38, (95% CI [1,25-1,52] p<0,001)). Megjithatë, nuk ka pasur ndonjë ndryshim domethënës në vdekshmërinë nga të gjitha shkaqet midis terapisë së bazuar në amlodipin dhe terapisë së bazuar në klortalidon, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

5.2 Karakteristikat farmakokinetike

Shpejtësia dhe shkalla e absorbimit të perindoprilil dhe amlodipinit nga medikamenti Amlessa nuk dallohet dukshëm nga shpejtësia dhe shkalla e absorbimit të perindoprilil dhe amlodipinit nga tabletat me formulim individual.

Perindopriili

Absorbimi

Resorbimi i perindoprilil pas aplikimit oral është i shpejtë, kurse koncentrimi maksimal arrihet në afat prej 1 orë. Gjysmëjeta e eliminimit të perindoprilil në plazmë është 1 orë.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Perindoprili është pro-bar. Njëzet e shtatë përqind të dozës së aplikuar të perindoprilit hyn në qarkullim të gjakut si metabolit aktiv perindoprilat. Perindoprili, përveç perindoprilatit aktiv, jep edhe pesë metabolite dhe të gjithë janë joaktiv. Koncentrimi maksimal i perindoprilatit në plazmë arrihet në afat prej 3 deri 4 orë.

Pasi që konverzioni në perindoprilat zvogëlohet me marrjen e ushqimit, për shkak të biodisponueshmërisë, perindopril-arginini duhet të aplikohet në mënyrë orale në formë të një doze ditore në mëngjes, para ushqimit.

Në mes të dozës së perindoprilatit dhe koncentrimit të tij në plazmë është vërtetuar marrëdhënie lineare.

Shpërndarja

Vëllimi i distribuimit është rreth 0,2 l/kg për perindoprilat të clidhur. Lidhja e perindoprilatit për proteina të plazmës është 20%, para së gjithash për enzimën e konvertuar të angiotenzinës, por varet nga koncentrimi.

Eliminimi

Perindoprilati eliminohet me urinë, kurse gjysmëkoha terminale e eliminimit të fraksionit të palidhur është rreth 17 orë, që sjell deri te vevndosja e gjendjes stabile në afat prej 4 ditëve.

Të moshuarit, insuficienca e zëmrës, insuficienca e veshkave

Eliminimi i perindoprilatit është i zvogëluar te të moshuarit, si dhe te pacientët me insuficiencë të zëmrës ose veshkave (shih pjesën 4.2). Pra kontrolla e zakonshme do të përfshijë shpesh përcjelljen e kreatininës dhe kaliumit.

Dëmtimi i mëlçisë

Klirensi i perindoprilatit me anë të dializës është 70 ml/min.

Kinetika e perindoprilit është i ndryshuar te pacientët me cirozë: klirensi hepatic i molekulës amë është zvogëluar për gjysmë. Por, nuk është zvogëluar sasia e perindoprilatit i cili krijohet, prandaj për këtë arsye nuk është i nevojshëm rregullimi i dozës (shih seksionin 4.2 i 4.4).

Amlodipini

Absorbimi, shpërndarja, lidhja me proteinat plazmatike

Amlodipini resorbohet mirë pas aplikimit oral të dozave terapeutike me nivel maksimal në gjak në mes të 6 dhe 12 orë pas marrjes së dozës. Është vërtetuar se biodisponueshmëria absolute është në mes të 64% dhe 80%. Vëllimi i distribuimit është rreth 21 l/kg. Studimet invitro kanë treguar se rreth 97,5% të amlodipinës qarkulluese lidhet për proteinat nga plazma.

Biodisponibiliteti i amlodipinës nuk ndikohet nga marrja e ushqimit.

Biotransformimi/Eliminimi

Gjysmëkoha terminale e eliminimit nga plazma është rreth 35-50 orë dhe është në harmoni me dozimin një herë në ditë.

Amlodipini në mënyrë intenzive metabolizohet në mëlçi në metabolite joaktive dhe 10% të substancës joaktive të pandryshueshme dhe 60% e metaboliteve sekretohet me urinë.

Të moshuarit

Koha për t'i arritur koncentrimet maksimale të amlodipinës në plazmën e gjakut është e ngjashme tek pacientët e moshuar dhe të rinj. Pastrimi i amlodipinës tenton të zvogëlohet me një rritje të AUC dhe gjysmë-jetës së eliminimit tek pacientët e moshuar. Rritja e AUC dhe eliminimi në gjysmë të jetës tek pacientët me insuficiencë kongjestive të zëmrës kanë qenë siç është pritur për grupmoshën e pacientëve të studiuar.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Dëmtimi i mëlçisë

Ekzistojnë të dhëna klinike shumë të kufizuara sa i përket administrimit të amlodipinës tek pacientët me dëmtim të mëlçisë. Pacientët me insuficiencë hepatike kanë pastrim të reduktuar të amlodipinës që rezulton në gjysmëjetë më të gjatë dhe rritje të AUC prej afërsisht 40-60%.

5.3 Të dhënat paraklinike të sigurisë

Perindopriili

Organi qëllimor në studimet e toksicitetit kronik oral (te minjtë dhe majmunët) janë veshkat, me dëmtim reverzibil.

Në studimet *in vitro* ose *in vivo* nuk është vënë re mutagjeniteti.

Studimet e toksicitetit riprodaktiv (te minjtë, lepuijt dhe majmunët) nuk kanë treguar shenja të embriotoksicitetit ose teratogjenitetit. Por, është treguar se inhibitorët e angiotenzinës të enzimit të konvertueshëm, si klasë, kanë efekte të padëshirueshme në zhvillimin e vonshëm të fetusit, që sjell deri te vdekja fetale dhe veseve të lindura te minjtë dhe lepuijt: janë vënë re leziona renale dhe rritje e vdekshmërisë perinatale dhe postnatale.

Në studimet afatgjate te minjtë nuk është vënë re karcinogjeniteti.

Amlodipini

Karcinogjeniteti, Mutagjeniteti, Dëmtimi i fertilitetit

Te minjtë të cilët janë në ushqim gjatë dy vjetëve kanë marrë amlodipine në koncentrim për të cilat është llogaritur se siguron doza ditore prej 0,5, 1,25 dhe 2,5 mg/kg/dan nuk janë dhënë efekte kancerogjene. Doza më e madhe (për minjtë e njëjtë, kurse për brejtësit dyfish më e madhe* se sa doza maksimale e rekomanduar prej 10 mg e llogaritur në mg/m²) ka qenë afërsisht maksimale me dozën për minjtë por jo edhe për brejtësit.

Studimet e mutagjenitetit nuk kanë treguar efekte të lidhura me aplikimin e medikamentit as në nivelin e gjenit dhe as në nivel të kromozomeve.

Studimet riprodaktive kanë treguar se antagonistët e kalciumit shkaktojnë efekte embriotoksike dhe/ose teratogjene në disa lloje, kryesisht si malformime distale skeletore.

Nuk ka pasur efekt në plleshmërinë e brejtësve të trajtuar me amlodipinë (meshkujt 64 ditë dhe femrat 14 ditë para fertilizimit) në dozë deri në 10 mg / kg / ditë (8 herë * doza maksimale e rekomanduar prej 10 mg në mg / m²). Në studimin tjetër të brejtësve në të cilin brejtësit mashkullor janë trajtuar me amlodipine besilat gjatë 30 ditëve në dozë të krahasueshme me dozën humane të bazuar në mg / kg, është gjetur hormoni i zvogëluar stimulues i plazmës i cili stimulon folikulin dhe testosteronin, si dhe zvogëlimin e dendësisë së farës dhe numrit të spermatozoideve të pjekura dhe qelizave të Sertolievit.

Studimet riprodaktive te brejtësit dhe minjtë kanë treguar kohë të shtyrë të lindjes, kohë e zgjatur të lindjes dhe zvogëlim i mbijetesës së të vegjëleve në doza afërsisht 50 herë më të mëdha nga doza e rekomanduar maksimale për njerëz në bazë të mg / kg.

*Në bazë të peshës së pacientit prej 50 kg

6. KARAKTERISTIKAT FARMACEUTIKE

6.1 Lista e substancave ndihmëse

1.3.1	Perindopril/Amlodipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Natrium hidrogjen karbonati
Celuloza mikrokristaline (E460)
Nisheste e misrit e prexhelatuar
Glikolat niseshte natriumi (tipi A)
Silic koloid i anhidruar
Stearat magnezi (E470b)

6.2 Papajtueshmëritë

Nuk është e aplikueshme.

6.3 Afati i përdorimit

3 vjet

6.4 Masa të posaçme të paralajmërimit gjatë ruajtjes

Të ruhet në temperaturë deri në 30°C.
Ruajeni në paketim original të mbrojtur nga drita dhe lagështia.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e paketimit

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu folia): 30 tableta, në kuti kartoni.

6.6 Masat e posaçme të kujdesit

Çdo bar i papërdorur ose mbeturina duhet të largohen në përputhje me kërkesat lokale.

7. BARTËSI I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slloveni

8. NUMRI(AT) E AUTORIZIMIT

MA-5523/28/05/2018
MA-5525/28/05/2018
MA-5524/28/05/2018
MA-5526/28/05/2018

9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË DHE DATA E RINOVIMIT TË AUTORIZIMIT

Data e autorizimit të parë: 28/05/2018
Data e ripërtrirjes të fundit:

10. DATA E REVIZIONIT TË TEKSTIT

Shkurt, 2023.