

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Predalneva 2,85 mg/2,5 mg tablete

Predalneva 5,7 mg/5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Predalneva 2,85 mg/2,5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 2,85 mg perindopril tert-butilamina što odgovara 2,38 mg perindoprila i 2,5 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.

Predalneva 5,7 mg/5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 5,7 mg perindopril tert-butilamina što odgovara 4,76 mg perindoprila i 5 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Predalneva 2,85 mg/2,5 mg tablete

Bijele do gotovo bijele, okrugle, blago bikonveksne tablete ukošenih rubova. Promjer: 5,5 mm.

Predalneva 5,7 mg/5 mg tablete

Bijele do gotovo bijele, okrugle, blago bikonveksne tablete ukošenih rubova i s urezom na jednoj strani. Promjer: 7 mm. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Predalneva je indicirana u liječenju esencijalne hipertenzije u odraslih.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Za primjenu kroz usta.

Predalneva 2,85 mg/2,5 mg je namijenjena kao terapija prve linije u bolesnika s arterijskom hipertenzijom.

Preporučena početna doza Predalneve je 2,85 mg/2,5 mg jedanput na dan.

Nakon najmanje četiri tjedna liječenja, doza se može povećati na 5,7 mg/5 mg jedanput na dan u bolesnika čiji krvni tlak nije dobro kontroliran Predalnevom 2,85 mg/2,5 mg.

H A L M E D

09 - 08 - 2024

O D O B R E N O

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.2.)

Predalneva je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3.).

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina između 30 i 60 ml/min), početna preporučena doza Predalneve je 2,85 mg/2,5 mg svaki drugi dan. U bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran, Predalneva 2,85 mg/2,5 mg se može uzimati jedanput na dan. Ako je potrebno, u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani doza se može povećati. Uobičajeno medicinsko praćenje uključuje redovito određivanje vrijednosti serumskog kreatinina i kalija (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.)

Predalnev u treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Stariji bolesnici (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.)

Djelotvornost i sigurnost Predalneve su dokazani u starijih bolesnika. Na početku liječenja se mora primjenjivati s oprezom, ovisno o funkciji bubrega.

Nakon početka liječenja, funkcija bubrega se treba pratiti prije povećavanja doze, osobito u bolesnika starosti od 75 godina i više. Uobičajeno medicinsko praćenje treba uključivati redovito određivanje kreatinina i kalija.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Predalneve u djece starosti do 18 godina još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tableta Predalneva mora se uzimati jedanput na dan, najbolje ujutro prije jela.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatne tvari, na ACE inhibitore, na dihidropiridinske derivate ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.,
- teško oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.),
- povijest pojave angioedema povezanog s prethodnom terapijom ACE inhibitorima,
- hereditarni ili idiopatski angioedem,
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.),
- teška hipotenzija,
- šok, uključujući kardiogeni šok,
- opstrukcija izlasku krvi iz lijeve klijetke (npr. aortna stenoza),
- hemodinamički nestabilno zatajivanje srca nakon akutnog infarkta miokarda,
- istodobna primjena Predalneve s aliskirenom u bolesnika s dijabetesom ili oštećenjem funkcije bubrega ($\text{GFR} < 60$ ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.),
- izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5.),
- značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu (vidjeti dio 4.4.),
- istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje 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

Preosjetljivost/angioedem

Angioedem lica, udova, usana, jezika, glotisa i/ili grkljana rijetko je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući perindopril (vidjeti dio 4.8.). On se može javiti bilo kada tijekom liječenja. U tim slučajevima primjenu Predalneve treba odmah prekinuti, a bolesnika pratiti na odgovarajući način sve dok simptomi posve ne nestanu. U slučajevima kada je oteklina bila ograničena na lice i usne, stanje se općenito riješilo bez liječenja, premda su se antihistaminici pokazali korisnima u ublažavanju simptoma.

Angioedem povezan s edemom grkljana može imati smrtni ishod. Ako su zahvaćeni jezik, glotis ili grkljan, vjerojatno će uzrokovati opstrukciju dišnih putova, stoga se mora odmah pružiti prva pomoć. Ona obuhvaća primjenu adrenalina i/ili održavanje prohodnosti dišnih putova. Bolesnik mora biti pod strogim liječničkim nadzorom do potpunog nestanka simptoma.

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

Intestinalni angioedem zabilježen je rijetko u bolesnika liječenih ACE inhibitorima. Ovi bolesnici osjećali su bolove u abdomenu (s ili bez mučnine ili povraćanja); u nekim slučajevima i bez prethodne pojave angioedema lica i s normalnim vrijednostima C-1 esteraze. Za dijagnozu angioedema korišteni su sljedeći postupci: CT snimanje abdomena, ultrazvuk ili tijekom operativnog zahvata, a simptomi su se povukli nakon prekida terapije ACE inhibitora. Intestinalni angioedem treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore, a žale se na bolove u abdomenu (vidjeti dio 4.8.).

Kombinacija perindoprila sa sakubitrilom/valsartanom kontraindicirana je zbog povećanog rizika od angioedema (vidjeti dio 4.3.). Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od uzimanja posljednje doze perindoprila. Ako se prekine liječenje sakubitrilom/valsartanom, terapija perindoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Istodobna primjena ACE inhibitora s NEP inhibitorima (npr. racekadotril), mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može dovesti do povećanog rizika od angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez respiratornog oštećenja) (vidjeti dio 4.5.). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) u bolesnika koji već uzimaju ACE inhibitor. Stoga je potrebna pažljiva procjena koristi i rizika prije započinjanja liječenja NEP inhibitorima (npr. racekadotril) u bolesnika na perindoprilu.

Anafilaktoidne reakcije tijekom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL)

Bilo je rijetkih slučajeva pojave anafilaktoidnih reakcija opasnih za život u bolesnika koji su primali ACE inhibitore za vrijeme afereze lipoproteina male gustoće (LDL) dekstran sulfatom. Te su se reakcije izbjegavale privremenom obustavom ACE inhibitora prije svake afereze.

Anafilaktoidne reakcije tijekom desenzibilizacije

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

Bolesnici na hemodijalizi

Bilo je prijava anafilaktoidnih reakcija u bolesnika na dijalizi s visoko protočnim membranama, koji

su istodobno primali ACE inhibitor. U tih bolesnika valja razmotriti uporabu dijalizne membrane druge vrste ili primjenu antihipertenziva iz druge skupine.

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Bilo je prijava neutropenije/agranulocitoze, trombocitopenije i anemije u bolesnika koji su primali ACE inhibitore. U bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i bez ostalih komplicirajućih čimbenika, neutropenija se javlja rijetko. Predalnevu treba primjenjivati krajnje oprezno u bolesnika s kolagenskom vaskularnom bolesti, bolesnika koji primaju imunosupresijsko liječenje te onih koji uzimaju alopurinol ili prokainamid, kao i u bolesnika s kombinacijom tih komplicirajućih čimbenika, posebno ako je u anamnezi prisutno oštećenje funkcije bubrega. U nekih od tih bolesnika javile su se teške infekcije, koje u malobrojnim slučajevima nisu reagirale na intenzivno liječenje antibioticima. Ako se takvim bolesnicima daje Predalneva, savjetuje se periodična provjera broja leukocita u krvi, a bolesnike treba uputiti da liječnika obavijeste o pojavi bilo kojeg znaka infekcije (npr. grlobolja, vrućica).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije 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.

Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzivne lijekove inhibitore renin – angiotenzinskog sustava. Stoga se kod njih ne preporučuje primjena ovog lijeka.

Trudnoća

Liječenje s Predalnevom se ne smije započinjati za vrijeme trudnoće. Osim kada se kontinuirana primjena Predalneve smatra neophodnom, u bolesnica koje planiraju trudnoću treba primijeniti alternativnu antihipertenzivnu terapiju za koju je utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ako je moguće, početi s alternativnom terapijom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega

Predalneva je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ispod 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3.).

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina između 30 i 60 ml/min), početna preporučena doza Predalneve je 2,85 mg/2,5 mg svaki drugi dan (vidjeti dio 4.2.). U ovih bolesnika uobičajeno medicinsko praćenje obuhvaća redovitu kontrolu serumskog kalija i kreatinina (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

U nekih bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kada je postojao samo jedan bubrežni, pri liječenju ACE inhibitorima uočen je porast vrijednosti ureje i kreatinina u serumu, obično reverzibilan nakon prekida liječenja. Ta je pojava posebno vjerojatna u bolesnika s insuficijencijom bubrega. Ako je prisutna i renovaskularna hipertenzija, povećava se rizik od teške hipertenzije i insuficijencije bubrega. U nekih bolesnika s hipertenzijom i bez jasne postojeće bolesti bubrežnih krvnih žila u anamnezi, porasla je razina ureje i kreatinina u serumu, obično malo i prolazno, osobito ako se perindopril uzimao istodobno s diureticima. Ta je pojava vjerojatnija u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u anamnezi.

Amlodipin se može primijeniti u bolesnika sa zatajenjem bubrega u uobičajenim dozama. Promjene koncentracije amlodipina u plazmi nisu povezane sa stupnjem oštećenja bubrega. Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom.

Presadivanje bubrega

Zbog nedostatka iskustva s primjenom Predalneve u bolesnika kojima je nedavno presađen bubreg ne preporučuje se primjena Predalneve u toj skupini bolesnika.

Renovaskularna hipertenzija

U nekih bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kada je postojao samo jedan bubreg, pri liječenju ACE inhibitorima uočen je povećan rizik nastanka hipotenzije i insuficijencije bubrega (vidjeti dio 4.3.). Primjena diuretika može biti dodatni čimbenik rizika. Gubitak funkcije bubrega se može pojaviti uz male promjene kreatinina u serumu čak i u bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije.

Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre

U rijetkim je slučajevima primjena ACE inhibitora bila povezana s pojavom sindroma koji započinje kolestatskom žuticom i napreduje do fulminantne nekroze jetre i (katkad) smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije utvrđen. Bolesnici koji primaju Predalnev u i razviju žuticu ili im se znatno povise vrijednosti jetrenih enzima trebaju prekinuti uzimanje Predalneve te ih se treba odgovarajuće medicinski pratiti (vidjeti dio 4.8.).

Poluvrijeme eliminacije amlodipina je produljeno, a vrijednosti AUC-a su povećane u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika početak liječenja i povećavanje doze treba biti pažljivo, ovisno o bubrežnoj funkciji.

Bubrežnu funkciju treba pratiti prije povećavanja doze. Medicinsko praćenje treba uključivati redovite kontrole serumskog kalija i kreatinina (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Mjere opreza pri uporabi

Hipertenzivna kriza

Sigurnost i učinkovitost amlodipina nije utvrđena u hipertenzivnim krizama.

Bolesnici sa zatajenjem srca

U liječenju bolesnika sa zatajenjem srca neophodan je oprez.

Predalneva se mora primijeniti s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca budući da amlodipin može povećati rizik kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

Hipotenzija

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

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

Nastupi li hipotenzija, bolesnika treba staviti u ležeći položaj i, ako je potrebno, dati mu fiziološku

otopinu (0,9% otopinu natrijeva klorida) intravenskom infuzijom. Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za uzimanje idućih doza, pri čijoj primjeni obično nema poteškoća jednom kada se tlak povisi, nakon povećanja volumena.

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska/hipertrofična kardiomiopatija

ACE inhibitori se moraju oprezno davati bolesnicima sa stenozom mitralnog zaliska i opstrukcijom istjecanja krvi iz lijeve klijetke, npr. aortnom stenozom ili hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Rasa

ACE inhibitori češće uzrokuju angioedem u bolesnika crne rase negoli u bolesnika ostalih rasa.

Kao i ostali ACE inhibitori, i perindopril se može pokazati manje učinkovitim u snižavanju krvnog tlaka u pripadnika crne rase negoli u pripadnika ostalih rasa, možda zbog veće prevalencije niske razine renina u pripadnika crne rase s hipertenzijom.

Kašalj

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

Kirurški zahvat/anestezija

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

Hiperkalijemija

Povišenje kalija u serumu primijećeno je u nekih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući perindopril. Čimbenici rizika za razvoj hiperkalijemije uključuju osobe s insuficijencijom bubrega, pogoršanje bubrežne funkcije, dob (> 70 godina), diabetes melitus, interkurentne događaje, osobito dehidraciju, akutnu srčanu dekompenzaciju, metaboličku acidozu i istodobnu primjenu diuretika koji štede kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid, sami ili u kombinaciji), dodatke kalija ili zamjene za sol koje sadrže kalij; ili one bolesnike koji uzimaju druge lijekove povezane s povećanjem kalija u serumu (npr. heparin, drugi ACE inhibitori, antagonisti angiotenzina II, acetilsalicilna kiselina ≥ 3 g/dan, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i, imunosupresivi kao što je ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim ili kotrimoksazol također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol). Primjena nadomjestaka kalija, diuretika koji štede kalij ili nadomjestaka soli koji sadrže kalij, osobito u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, može dovesti do značajnog porasta kalija u serumu. Hiperkalijemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad fatalne aritmije. Ako se istodobna primjena Predalneve i bilo kojeg od gore navedenih lijekova smatra prikladnom, treba ih primjenjivati s oprezom i uz često praćenje kalija u serumu (vidjeti dio 4.5.).

Bolesnici s dijabetesom

Razinu glukoze treba pažljivo pratiti u bolesnika s dijabetesom koji su liječeni oralnim antidijabeticima ili inzulinom, tj. tijekom prvog mjeseca liječenja s Predalnevom (vidjeti dio 4.5.).

Lijekovi koji štede kalij/dodaci kalija/nadomjestci soli koji sadržavaju kalij

Kombinacija Predalneve i lijekova koji štede kalij, dodatka kalija ili nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij općenito se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Natrij

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Dvojna inhibicija renin - angiotenzin - aldosteronskog sustava (RAAS)

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.).

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

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

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može dovesti do povećanog rizika od angioedema (vidjeti dio 4.4.).

Lijekovi koji uzrokuju hiperkalijemiju

Neki lijekovi ili terapijske skupine mogu povišiti učestalost pojavljivanja hiperkalijemije: aliskiren, soli kalija, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, nesteroidni protuupalni lijekovi, heparini, imunosupresivi poput ciklosporina ili takrolimusa, trimetoprim i fiksne kombinacije koje sadrže sulfametoksazol (kotrimoksazol). Kombinacija ovih lijekova povećava rizik nastanka hiperkalijemije (vidjeti dio 4.4.). Stoga se ne preporučuje primjena kombinacije Predalneve s gore navedenim lijekovima. Ako je indicirana istodobna primjena, treba ih primjenjivati s oprezom i uz često praćenje kalija u serumu.

Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.)

Aliskiren

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

Izvantjelesno liječenje

Izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama kao kod dijalize ili hemofiltracije s određenim membranama visoke protočnosti (npr. poliakrilonitrilne membrane) te afereza lipoproteina niske gustoće s dekstran sulfatom kontraindicirani su zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti dio 4.3.). Ako je potrebno takvo liječenje, u obzir treba uzeti mogućnost primjene drugačijeg tipa membrane za dijalizu ili nekog drugog antihipertenziva.

Sakubitril/valsartan

Istodobna primjena perindoprila sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer istodobna inhibicija neprilizina (NEP) i ACE može povećati rizik od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od uzimanja posljednje doze perindoprila. Terapija perindoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

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

Estramustin

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

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

Hiperkalijemija (potencijalno smrtonosna), osobito u kombinaciji s oštećenjem funkcije bubrega (aditivni hiperkalemijski učinci). ACE inhibitori se ne smiju povezivati s hiperkalijemicima, osim kod hipokalijemije.

Ne preporučuje se primjena kombinacija Predalneve s gore navedenim lijekovima (vidjeti dio 4.4.). Ako je istodobna primjena ipak indicirana, treba ih koristiti s oprezom i uz često praćenje kalija u serumu. Za primjenu spironolaktona kod zatajenja srca, vidjeti ispod.

Litij

Reverzibilna povećanja koncentracija litija u serumu i pojava toksičnosti zabilježena su tijekom istodobne primjene litija i ACE inhibitora. Primjena Predalneve s litijem se ne preporučuje, no ako se ova kombinacija pokaže neophodnom, treba strogo nadzirati razinu litija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

Dantrolen (infuzija)

U životinja su zabilježeni fatalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps koji su povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od nastanka hiperkalijemije, preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene Predalneve, koji sadrži amlodipin, blokator kalcijevih kanala, u bolesnika podložnih malignoj hipertermiji i kod liječenja maligne hipertermije.

Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost

Antidiabetici (inzulini, oralni hipoglikemijski lijekovi)

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

Baklofen

Pojačani antihipertenzivni učinak. Potrebno je praćenje krvnog tlaka i bubrežne funkcije te prilagodba doze antihipertenziva ako je potrebno.

Diuretici koji ne štede kalij

U bolesnika koji uzimaju diuretike, posebno u onih s nedostatnim volumenom i/ili nedostatkom soli, krvni se tlak na početku liječenja ACE inhibitorom može prekomjerno sniziti. Mogućnost hipotenzijskog učinka može se smanjiti obustavom diuretika, povećanjem volumena ili povećanim unosom soli prije početka primjene Predalneve.

Kod arterijske hipertenzije, kada postoji mogućnost da je prethodno liječenje diuretikom uzrokovalo smanjenje volumena i/ili nedostatak soli, liječenje diuretikom mora se obustaviti prije započinjanja liječenja Predalnevom, nakon čega se u terapiju može ponovno uvesti diuretik koji ne šteti kalij.

U svih bolesnika, tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja Predalnevom mora se nadzirati funkcija bubrega (razina serumskog kreatinina).

Diuretici koji štede kalij (eplerenon, spironolakton)

S eplerenonom ili spironolaktonom pri dozama između 12,5 mg i 50 mg dnevno i s malim dozama ACE inhibitora:

U liječenju srčanog zatajenja od II. do IV. stupnja (po NYHA klasifikaciji) 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 strogo praćenje razina kalija i kreatinina i to u prvom mjesecu liječenja jednom tjedno, a nakon toga jednom mjesečno.

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

Istodobna primjena ACE inhibitora s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) (npr. acetilsalicilna kiselina pri protuupalnim dozama, COX-2 inhibitori, te neselektivni NSAIL-i) može dovesti do slabljenja njihovih antihipertenzivnih učinaka. Istodobna primjena Predalneve i NSAIL-a dovodi do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući i nastanak akutne bubrežne insuficijencije te porasta razine kalija, osobito u bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju treba primijeniti s oprezom, osobito u starijih bolesnika. Bolesnike treba dobro

hidrirati te se mora razmotriti mogućnost praćenja bubrežne funkcije na početku istodobne primjene i periodično tijekom liječenja.

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.

Racekadotril

Poznato je da ACE inhibitori (npr. perindopril) mogu izazvati angioedem. Ovaj se rizik može povećati uz istodobnu primjenu s racekadotrilom (lijek za liječenje akutnog proljeva) (vidjeti dio 4.4.).

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

Bolesnici koji istodobno uzimaju terapiju inhibitorima mTOR-a mogu imati povećan rizik za nastanak angioedema (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.

Lijekovi koji induciraju CYP3A4

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

Lijekovi koji inhibiraju CYP3A4

Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antifungici, makrolidi kao npr. eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može dovesti do povećane izloženosti amlodipinu. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih varijacija može biti više izražen u starijoj populaciji. Zbog toga može biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze Predalneve.

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

Istodobna primjena koja se mora razmotriti

Antihipertenzivni lijekovi (npr. beta blokatori) i vazodilatatori

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

Triciklički antidepresivi/antipsihotici/anestestici

Istodobna primjena Predalneve s nekim anestheticima, tricikličkim antidepresivima i antipsihoticima može uzrokovati pojačan antihipertenzivni učinak.

Simpatomimetici

Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzijske učinke Predalneve.

Kortikosteroidi, tetrakosaktid

Smanjenje antihipertenzivnog učinka (zadržavanje vode i soli zbog primjene kortikosteroida).

Alfa-blokatori (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, terazosin)
Pojačan antihipertenzivni učinak i povećan rizik od ortostatske hipotenzije.

Amifostin
Može pojačati antihipertenzivni učinak amlodipina.

Soli zlata
Nitroidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica uz osjećaj vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju) rijetko su zabilježene pri istodobnoj primjeni parenteralnih soli zlata (natrij aurotiomalat) i ACE-inhibitora, uključujući i perindopril.

Grejp
Ne preporučuje se primjena Predalneve s grejpom ili sokom od grejpa, jer se u nekih bolesnika može povećati bioraspoloživost amlodipina dovodeći do pojačanog djelovanja na snižavanje krvnog tlaka.

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

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

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Uzimajući u obzir djelovanje pojedinih komponenti ove fiksne kombinacije na trudnoću i dojenje, ne preporučuje se primjena Predalneve tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Primjena Predalneve kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće.

Primjena Predalneve se ne preporučuje tijekom dojenja. Potrebno je donijeti odluku da li prekinuti dojenje ili terapiju Predalnevom uzimajući u obzir važnost ove terapije za majku.

Trudnoća

Povezano s perindoprilom:

Ne preporučuje se primjena ACE inhibitora u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.4.). Njihova je primjena kontraindicirana u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

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

Poznato je da izloženost ACE inhibitoru tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva u čovjeka

H A L M E D
09 - 08 - 2024
ODOBRENO

fetotoksičnost (oslabljena funkcija bubrega, oligohidroamnion, usporeno okoštavanje kostiju lubanje) i neonatalnu toksičnost (neonatalno zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3.). U slučaju izloženosti ACE inhibitoru u razdoblju od drugog tromjesečja trudnoće nadalje nužni su pregledi ultrazvukom radi procjene bubrežne funkcije i stanja lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore mora se pažljivo pratiti zbog hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Povezano s amlodipinom:

Sigurnost primjene amlodipina u trudnica nije utvrđena.

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

Dojenje

Povezano s perindoprilom:

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

Povezano s amlodipinom:

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

Plodnost

Povezano s perindoprilom:

Nije bilo učinka na reproduktivne sposobnosti ili plodnost.

Povezano s amlodipinom:

U nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala zabilježene su reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija. Klinički podaci su nedostadni u vezi s potencijalnim učinkom amlodipina na plodnost. U jednoj studiji na štakorima zabilježeni su neželjeni učinci na plodnost u mužjaka (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Utjecaj Predalneve na sposobnost upravljanja motornim vozilima i strojevima nije ispitana.

Perindopril i amlodipin mogu imati mali ili umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ako bolesnici pate od omaglice, glavobolje, iscrpljenosti, umora ili mučnine, njihova sposobnost reagiranja može biti smanjena.

Preporučuje se oprez uz primjenu Predalneve, osobito na početku liječenja.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil kombinacije perindopril/amlodipin je procijenjen u 6-mjesečnoj kontroliranoj studiji koja je uključila 1771 bolesnika, od kojih je 887 uzimalo kombinaciju perindopril/amlodipin, 6-tjednoj kontroliranoj studiji koja je uključila 837 bolesnika, od kojih je 279 uzimalo kombinaciju perindopril/amlodipin i 8-tjednoj placebo-kontroliranoj studiji koja je uključila 1581 bolesnika, od kojih je 249 uzimalo kombinaciju perindopril/amlodipin.

U ovim kliničkim studijama nisu zabilježene značajne nove nuspojave primjenom kombinacije fiksne doze u usporedbi s poznatim učincima pojedinačnih komponentni lijeka.

Sljedeće su nuspojave najčešće prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja: omaglica, kašalj i edem.

Nuspojave koje su prethodno prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka u promet s jednom od pojedinačnih komponenti Predalneve (perindopril i amlodipin) navedene su u sljedećoj tablici jer se mogu pojaviti s kombinacijom fiksni doza.

Tablični prikaz nuspojava

Za vrijeme primjene kombinacije perindopril/amlodipin, perindoprila ili amlodipina zabilježene su sljedeće nuspojave koje su klasificirane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti:

vrlo česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetke ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$); nepoznate (učestalost se ne može utvrditi na temelju raspoloživih podataka).

MEDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost		
		Perindopril/ amlodipin	Amlodipin	Perindopril
Infekcije i infestacije	Rinitis	—	Manje često	Vrlo rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Eozinofilija	—	—	Manje često*
	Leukopenija/neutropenija (vidjeti dio 4.4.)	—	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Agranulocitoza ili pancitopenija (vidjeti dio 4.4.)	—	—	Vrlo rijetko
	Trombocitopenija (vidjeti dio 4.4.)	—	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Hemolitička anemija u bolesnika s kongenitalnim deficitom G-6PDH (vidjeti dio 4.4.)	—	—	Vrlo rijetko
Endokrini poremećaji	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	-	-	Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivosti	—	Vrlo rijetko	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperkalijemija (vidjeti dio 4.4.)	Manje često	—	Manje često*
	Hiperglikemija	Manje često	Vrlo rijetko	—
	Hiponatrijemija	—	—	Manje često*
	Hipoglikemija (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)	—	—	Manje često*

H A L M E D

09 - 08 - 2024

ODOBRENO

MEDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost		
		Perindopril/ amlodipin	Amlodipin	Perindopril
Psihijatrijski poremećaji	Promjene raspoloženja (uključujući anksioznost)	–	Manje često	Manje često
	Nesanica	–	Manje često	–
	Depresija	–	Manje često	Manje često
	Poremećaji sna	–	–	Manje često
	Konfuzija	–	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica (osobito na početku liječenja)	Često	Često	Često
	Glavobolja (osobito na početku liječenja)	–	Često	Često
	Somnolencija (osobito na početku liječenja)	–	Često	Manje često*
	Poremećaj okusa (disgeuzija)	–	Manje često	Često
	Parestezija	–	Manje često	Često
	Sinkopa	–	Manje često	Manje često*
	Hipoestezija	–	Manje često	–
	Tremor	–	Manje često	–
	Hipertonija	–	Vrlo rijetko	–
	Periferna neuropatija	–	Vrlo rijetko	–
	Cerebrovaskularni događaj, moguće kao posljedica pretjerane hipotenzije u visoko rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4.)	–	–	Vrlo rijetko
	Ekstrapiramidalni poremećaj (ekstrapiramidalni sindrom)	–	Nepoznato	–
Poremećaji oka	Poremećaji vida	–	Često	Često
	Diplopija	–	Često	–
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	–	Manje često	Često
	Vrtoglavica	–	–	Često
Srčani poremećaji	Palpitacije	–	Često	Manje često*
	Tahikardija	–	–	Manje često*
	Angina pectoris	–	–	Vrlo rijetko
	Infarkt miokarda, moguće kao posljedica pretjerane hipotenzije u visoko rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4.)	–	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrijsku)	–	Manje često	Vrlo rijetko
Krvožilni poremećaji	Navale crvenila	–	Često	Rijetko
	Hipotenzija (i učinci koji su posljedica hipotenzije)	–	Manje često	Često
	Vaskulitis	–	Vrlo rijetko	Manje često*
	Raynaudov fenomen	–	–	Nepoznato

H A L M E D

09 - 08 - 2024

O D O B R E N O

MEDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost		
		Perindopril/ amlodipin	Amlodipin	Perindopril
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Kašalj	Često	Manje često	Često
	Dispneja	–	Često	Često
	Bronhospazam	–	–	Manje često
	Eozinofilna pneumonija	–	–	Vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	Bolovi u abdomenu	–	Često	Često
	Mučnina	–	Često	Često
	Povraćanje	–	Manje često	Često
	Dispepsija	–	Često	Često
	Proljev	–	Često	Često
	Konstipacija	–	Često	Često
	Promjena navike pražnjenja crijeva	–	Često	–
	Suha usta	–	Manje često	Manje često
	Hiperplazija gingive	–	Vrlo rijetko	–
	Pankreatitis	–	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Gastritis	–	Vrlo rijetko	–
Poremećaji jetre i žuči	Hepatitis, žutica	–	Vrlo rijetko	–
	Hepatitis - citolitički ili kolestatski (vidjeti dio 4.4.)	–	–	Vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip, egzantem	–	Manje često	Često
	Svrbež	–	Manje često	Često
	Pojačano znojenje	–	Manje često	Manje često
	Alopecija	–	Manje često	–
	Purpura	–	Manje često	–
	Promjene boje kože	–	Manje često	–
	Pemfigoid	–	–	Manje često*
	Angioedem lica, ekstremiteta, usnica, mukoznih membrana, jezika, glotisa i/ili larinksa (vidjeti dio 4.4.)	–	Vrlo rijetko	Manje često
	Urtikarija	–	Manje često	Manje često
	Reakcija fotoosjetljivosti	–	Vrlo rijetko	Manje često*
	Multiformni eritem	Manje često	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Quinckeov edem	–	Vrlo rijetko	–
	Stevens-Johnsonov sindrom	–	Vrlo rijetko	–
	Eksfolijativni dermatitis	–	Vrlo rijetko	–
	Toksična epidermalna nekroliza	–	Nepoznato	–
	Pogoršanje psorijaze	–	–	Rijetko
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva	Bolovi u leđima	–	Manje često	–
	Oticanje zglobova (oticanje gležnjeva)	–	Često	–
	Mišićni grčevi	–	Često	Često
	Artralgija, mialgija	–	Manje često	Manje često*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Poremećaji mokrenja, noćno mokrenje, učestalo mokrenje	–	Manje često	–
	Zatajenje bubrega	–	–	Manje često

H A L M E D

09 - 08 - 2024

O D O B R E N O

MEDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost		
		Perindopril/ amlodipin	Amlodipin	Perindopril
	Akutno zatajenje bubrega	–	–	Rijetko
	Anurija/oligurija	–	–	Rijetko
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Impotencija	–	Manje često	Manje često
	Ginekomastija	–	Manje često	–
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Edem, periferni	Često	–	Manje često*
	Edem	–	Vrlo često	–
	Umor	Manje često	Često	–
	Astenija	–	Često	Često
	Bolovi u prsima	–	Manje često	Manje često*
	Opće loše stanje	–	Manje često	Manje često*
	Bol	–	Manje često	–
	Pireksija	–	–	Manje često*
Pretrage	Povećanje tjelesne težine, smanjenje tjelesne težine	–	Manje često	–
	Porast vrijednosti ureje u krvi	–	–	Manje često*
	Porast vrijednosti kreatinina u krvi	–	–	Manje često*
	Porast vrijednosti bilirubina u krvi	–	–	Rijetko
	Povećanje razine enzima jetre	–	Vrlo rijetko	Rijetko
	Pad vrijednosti hemoglobina i hematokrita	–	–	Vrlo rijetko
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Padovi	–	–	Manje često*

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

Dodatne informacije povezane s fiksnom kombinacijom perindopril/amlodipin:

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u trajanju 8 tjedana je pokazalo da je periferni edem, poznata nuspojava amlodipina, uočen u manjoj incidenciji (1,6%) u bolesnika koji su primali kombinaciju 3,5 mg perindopрила/2,5 mg amlodipina (što odgovara Predalnevi 2,85 mg/2,5 mg) nego u onih koji su primali samo amlodipin 5 mg (4,9%).

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

4.9. Predoziranje

Nema podataka o predoziranju s kombinacijom perindopril/amlodipin.

Ograničeni su podaci o namjernom predoziranju amlodipinom u ljudi.

Simptomi: postojeći podaci sugeriraju da bi predoziranje većim količinama lijeka moglo izazvati prekomjernu perifernu vazodilataciju s posljedičnom refleksnom tahikardijom. Zabilježeni su slučajevi značajne i vjerojatno prolongirane sustavne hipotenzije što dovodi do, i uključuje nastanak šoka sa



smrtnim ishodom.

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

Liječenje: klinički značajna hipotenzija zbog predoziranja amlodipinom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu uključujući učestalo nadziranje kardijalne i respiratorne funkcije, elevaciju ekstremiteta, kao i praćenje cirkulirajućeg volumena tekućine i volumena izlučenog urina.

Primjena vazokonstriktora, ako nije kontraindicirana, može pomoći u očuvanju krvožilnog tonusa i krvnog tlaka. Intravensko davanje kalcijevog glukonata može biti korisno za sprječavanje učinka blokade kalcijevih kanala.

U pojedinim slučajevima je u liječenju predoziranja korisno ispiranje želuca. U zdravih dobrovoljaca upotreba medicinskog ugljena do 2 sata nakon administracije amlodipina u dozi od 10 mg pokazalo je smanjenje brzine njegove apsorpcije.

S obzirom da je amlodipin u velikoj mjeri vezan za proteine plazme, nije vjerojatno da će dijaliza biti korisna.

Za perindopril, podaci o predoziranju u ljudi su ograničeni. Među simptome povezane s predoziranjem ACE inhibitorima ubrajaju se hipotenzija, cirkulacijski šok, poremećaji elektrolita, zatajenje bubrega, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, omaglica, anksioznost i kašalj.

Preporučeno liječenje pri predoziranju je intravenska infuzija fiziološke otopine. Nastupi li hipotenzija, bolesnika treba staviti u položaj predviđen za stanje šoka. Ako je moguće, valja razmotriti i davanje infuzije angiotenzina II i/ili intravenskih kateholamina. Perindopril se iz sistemskog krvotoka može ukloniti hemodijalizom (vidjeti dio 4.4.). Postavljanje stimulatora srca indicirano je u slučaju bradikardije koja ne reagira na liječenje. Treba neprekidno provjeravati vitalne znakove te razinu serumskih elektrolita i kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, ACE inhibitori i blokatori kalcijevih kanala, ATK oznaka: C09BB04.

Mehanizam djelovanja

Predalneva je kombinacija dvaju antihipertenzivnih lijekova s komplementarnim mehanizmima djelovanja za kontrolu krvnog tlaka u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom: amlodipina koji pripada skupini inhibitora dotoka kalcijevih iona i perindoprila koji pripada skupini inhibitora konvertaze angiotenzina.

Fiksna kombinacija ovih komponenata ima aditivni antihipertenzivni učinak.

Farmakodinamički učinci

Perindopril

Perindopril je inhibitor enzima koji katalizira pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II (angiotenzin konvertirajući enzim, ACE). Enzim konvertaza, ili kinaza, je egzopeptidaza koja omogućava pretvorbu angiotenzina I u vazokonstriktorski angiotenzin II, kao i pretvorbu vazodilatatora bradikinina u nedjelatni heptapeptid. Inhibicijom ACE smanjuje se razina angiotenzina II u plazmi,

H A L M E D
09 - 08 - 2024
ODOBRENO

zbog čega raste aktivnost renina u plazmi (inhibicijom negativne povratne sprege pri oslobađanju renina), a smanjuje se lučenje aldosterona. Budući da ACE inaktivira bradikinin, inhibicijom ACE povećava se i sistemska i lokalna aktivnost sustava kalikrein-kinin (a time i aktivacija prostaglandinskog sustava). Moguće je da taj mehanizam pridonosi djelovanju ACE inhibitora na snižavanje krvnog tlaka i da je djelomice odgovoran za neke od njihovih nuspojava (npr. kašalj).

Perindopril djeluje putem svog djelatnog metabolita perindoprilata. Ostali metaboliti ne pokazuju sposobnost inhibicije ACE *in vitro*.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor dotoka kalcijevih iona dihidropiridinske grupe (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona) i inhibira transmembranski dotok kalcijevih iona u srčani mišić i glatke mišiće krvnih žila.

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom učinku opuštanja glatkih mišića krvnih žila. Točan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije u potpunosti utvrđen, međutim, amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje na sljedeća dva načina:

- Amlodipin širi periferne arteriole i time smanjuje ukupan periferni otpor (tlačno opterećenje). Kako srčana frekvencija ostaje stabilna, opterećenje srca smanjuje potrošnju energije u miokardu i potrebe za kisikom.

- Mehanizam djelovanja amlodipina vjerojatno uključuje širenje glavnih koronarnih arterija i arteriola, kako u normalnim tako i u ishemijskim područjima. Širenjem se povećava oslobađanje kisika u miokardu u bolesnika sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Perindopril/amlodipin

U 8-tjednom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, usporednom faktorijalnom ispitivanju na 1581 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom, primjena 3,5 mg perindopрила/2,5 mg amlodipina (što odgovara Predalnevi 2,85 mg/2,5 mg) je klinički i statistički značajno smanjila sistolički/dijastolički krvni tlak (SKT/DKT) za 22,0/13,6 mmHg u usporedbi s placebom (14,2/9,3 mmHg), 3,5 mg s perindoprilom (16,3/9,7 mmHg) te 2,5 mg s amlodipinom (16,0/10,3 mmHg) ($p < 0,001$ za sve usporedbe).

U 6-mjesečnom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom ispitivanju na 1774 bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom koji su primili ili kombinaciju 3,5 mg perindopрила/2,5 mg amlodipina (što odgovara Predalnevi 2,85 mg/2,5 mg), doza je dalje titrirana na 7 mg/5 mg (što odgovara Predalnevi 5,7 mg/5 mg), te 14 mg/10 mg i zatim do 14 mg/10 mg u kombinaciji s 1,5 mg indapamida ili s kombinacijom valsartana/amlodipina (80 mg valsartana se titrira do 160 mg, a zatim se prelazi na 160 mg valsartana/5 mg amlodipina te na 160 mg valsartana/10 mg amlodipina).

Nakon 3 mjeseca primjena kombinacije perindopрила/amlodipina pokazala je klinički i statistički značajno srednje smanjenje SKT/DKT (25,9/16,9 mmHg) u odnosu na kombinaciju valsartana/amlodipina (23,6/15,5 mmHg) ($p < 0,001$ za sve usporedbe).

U 56,4% bolesnika liječenih kombinacijom perindopрила/amlodipina krvni tlak je bio kontroliran u odnosu na 49,0% bolesnika u grupi valsartana/amlodipina ($p = 0,002$) te je 87,4% bolesnika odgovorilo na terapiju perindoprilom/amlodipinom u odnosu na 81,6% bolesnika liječenih valsartanom/amlodipinom ($p < 0,001$).

Superiornost kombinacije perindopрила/amlodipina nad valsartanom/amlodipinom na smanjenje krvnog tlaka i odgovora na terapiju je primijećena od prvog mjeseca te se održala na svakom posjetu sve do 6 mjeseci (kraja ispitivanja).

Ovi su rezultati potvrđeni u 24-satnom automatskom mjerenju krvnog tlaka (ABPM) koje se provelo u

HALMED
09 - 08 - 2024
ODOBRENO

podskupini od 1029 bolesnika. Smanjenje prosječnog SKT/DKT tijekom 24 sata bio je veći kod kombinacije perindoprila/amlodipina (nakon 3 mjeseca 15,5/9,4 mmHg i nakon 6 mjeseci 17,0/10,4 mmHg) u odnosu na valsartan/amlodipin (nakon 3 mjeseca 12,7/8,0 mmHg i nakon 6 mjeseci 1,7/9,2 mmHg) ($p \leq 0,001$).

U 8-mjesečnom otvorenom praćenju 1554 bolesnika nakon završetka ispitivanja, sigurnosni profil kombinacije perindoprila/amlodipina je u skladu sa sigurnosnim profilima perindoprila i amlodipina.

U 9-mjesečnom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom ispitivanju na 3270 bolesnika s blagom do teškom hipertenzijom koji su primili ili 3,5 mg perindoprila/2,5 mg amlodipina (što odgovara Predalnevi 2,85 mg/2,5 mg), doza je potom titrirana do 7 mg/5 mg (što odgovara Predalnevi 5,7 mg/5 mg), 14 mg/5 mg te 14 mg/10 mg, ili kombinaciju irbesartana/hidroklorotiazida (150 mg irbesartana, a zatim irbesartan/hidroklorotiazid 150 mg/12,5 mg te 300 mg/12,5 mg i 300 mg/25 mg).

Udio bolesnika s kontroliranim krvnim tlakom statistički se značajno povećavao sa svakom od doza kombinacije perindoprila/amlodipina tijekom svakog ocjenjivačkog razdoblja ($p < 0,001$ do 3 mjeseca, te $p \leq 0,003$ do 6 mjeseci).

Nakon 6 mjeseci liječenja, prosječno sniženje krvnog tlaka je bilo slično u perindopril/amlodipin skupini (22,0/10,1 mmHg) i irbesartan/ hidroklorotiazid skupini (22,5/9,6 mmHg) za oba SKT ($p = 0,116$) i DKT ($p = 0,050$).

Najčešće nuspojave u kliničkim ispitivanjima bile su omaglica, kašalj i edem (vidjeti dio 4.8.).

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima bile su u skladu s onima koje su u sigurnosnim profilima komponenti perindoprila i amlodipina.

Dvojna inhibicija renin - angiotenzin - aldosteron sustava (RAAS) kliničko ispitivanje

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, akutnog oštećenja 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.

5.2. Farmakokinetička svojstva

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

Perindopril

Apsorpcija

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

Perindopril je predlijek. Oko 27% ukupne količine apsorbiranog perindoprila pretvara se u djelatni metabolit perindoprilat. Osim djelatnog perindoprilata, iz perindoprila nastaje još pet metabolita koji nisu djelatni.

Vršna koncentracija perindoprilata u plazmi postiže se unutar 3 do 4 sata.

Budući da se uzimanjem hrane smanjuje pretvorba u perindoprilat, a time i bioraspoloživost, perindopril treba peroralno uzimati u jednokratnoj dnevnoj dozi, ujutro prije jela.

Dokazana je linearna farmakokinetika između doze perindoprila i njegove koncentracije u plazmi.

Distribucija

Volumen distribucije nevezanog perindoprilata iznosi oko 0,2 l/kg. Vezanje perindoprilata na proteine iznosi 20%, uglavnom na angiotenzin konvertirajući enzim, ali je ovisno o koncentraciji.

Eliminacija

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

Amlodipin

Apsorpcija, distribucija, vezanje na protein plazme

Nakon peroralne primjene terapijske doze, amlodipin se dobro apsorbira, uz vršne razine u krvi koje postiže za 6 do 12 sati nakon doziranja. Procijenjena apsolutna biološka raspoloživost iznosi između 64% i 80%, a volumen raspodjele otprilike 21 l/kg. Hrana ne utječe na bioraspoloživost lijeka. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je oko 97,5% cirkulirajućeg amlodipina vezano na proteine plazme.

Unos hrane ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Biotransformacija, eliminacija

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

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija (dob ispod 18 godina)

Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka u pedijatrijskoj populaciji.

Starije osobe

Vrijeme potrebno da se postignu vršne koncentracije amlodipina u plazmi slično je u starijih i mlađih osoba.

U starijih se bolesnika klirens amlodipina smanjuje, a to uzrokuje povećanje AUC-a (površine ispod krivulje) i produženje poluvremena izlučivanja.

Treba biti oprezan na početku liječenja i kod povećanja doze u starijih osoba, ovisno o funkciji bubrega.

Eliminacija perindoprilata je smanjena u starijih osoba. Funkciju bubrega treba pratiti prije povećanja doze. Stoga, uobičajeno medicinsko praćenje će uključivati učestalije kontrole kreatinina i kalija (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Oštećena funkcija bubrega

U bolesnika s umjerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina između 30 ml/min i 60 ml/min) preporučena početna doza Predalneve je 2,85 mg/2,5 mg svaki drugi dan (vidjeti dio 4.2.). Oštećenje funkcije bubrega ne utječe značajno na farmakokinetiku amlodipina. Amlodipin se ne može ukloniti dijalizom.

Eliminacija perindoprilata je smanjena u bolesnika sa zatajanjem srca i zatajanjem bubrega. Stoga, uobičajeno medicinsko praćenje će uključivati učestalije kontrole kreatinina i kalija (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Oštećena funkcija jetre

Potreban je oprez u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci koji se odnose na primjenu amlodipina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju snižen klirens amlodipina, što rezultira produženim poluvremenom eliminacije i povećanjem AUC-a od približno 40-60%.

Klirens perindoprilata pri dijalizi iznosi 70 ml/min. Farmakokinetika perindopрила promijenjena je u bolesnika sa cirozom: jetreni klirens prolijeke je prepolovljen. No količina nastalog perindoprilata se ne smanjuje te dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Perindopril/amlodipin

Nekliničko ispitivanje sigurnosti na štakorima pokazalo je da se fiksna kombinacija perindopрила i amlodipina dobro podnosi. Rezultati ispitivanja toksičnosti pri peroralnoj primjeni tijekom 13 tjedana u skladu su s nalazima pojedinačne primjene perindopрила i amlodipina. Nije zabilježena nova toksičnost ili povećani stupanj toksičnosti povezan s bilo kojom komponentom.

Perindopril

Ispitivanja kronične toksičnosti pri peroralnoj primjeni (štakori i majmuni) pokazala su da je ciljni organ bubreg, a njegova oštećenja reverzibilna.

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

Ispitivanja reproduksijske toksikologije (štakori, miševi, kunići i majmuni) nisu pokazala ni na kakav znak embriotoksičnosti ni teratogenosti. No pokazalo se da su inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, kao skupina, imali neželjenih učinaka na kasni fetalni razvoj, uzrokujući smrt ploda i prirodne promjene u glodavaca i kunića: uočena je pojava oštećenja bubrega te povećana perinatalna i postnatalna smrtnost.

U dugoročnim ispitivanjima nisu uočeni znakovi kancerogenosti u štakora ni u miševa. Nije bilo štetnog utjecaja na plodnost mužjaka niti ženke štakora.

Amlodipin

Reproduktivna toksikologija

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

Oštećenje plodnosti

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

Karcinogeneza, mutageneza

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

Ispitivanja mutagenosti nisu pokazala djelovanje lijeka na gene ili kromosome.

*bazirano na težini bolesnika od 50 kg

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenkarbonat
celuloza, mikrokristalična
kukuruzni škrob, prethodno geliran
natrijev škroboglikolat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
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 folija): 10, 30, 60, 90 i 100 tableta, u kartonskoj kutiji.

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

H A L M E D
09 - 08 - 2024
ODOBRENO

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

Predalneva 2,85 mg/2,5 mg tablete: HR-H-574711539

Predalneva 5,7 mg/5 mg tablete: HR-H-624197209

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 08. kolovoza 2019.

Datum posljednje obnove odobrenja: 09. kolovoza 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09. kolovoza 2024.

H A L M E D
09 - 08 - 2024
ODOBRENO