

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амлеса 2,85 mg/2,5 mg таблетки
Амлеса 5,7 mg/5 mg таблетки

Amlessa 2.85 mg/2.5 mg tablets
Amlessa 5.7 mg/5 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20180252153
Разрешение №	65289-82/122-04-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Амлеса 2,85 mg/2,5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 2,85 mg трет-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*) (еквивалентен на 2,38 mg периндоприл) и 2,5 mg амлодипин (*amlodipine*) (като амлодипинов безилат (*amlodipine besilate*)).

Амлеса 5,7 mg/5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 5,7 mg трет-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*) (еквивалентен на 4,76 mg периндоприл) и 5 mg амлодипин (*amlodipine*) (като амлодипинов безилат (*amlodipine besilate*)).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Амлеса 2,85 mg/2,5 mg таблетки

Бели до почти бели, кръгли, леко двойноизпъкнали таблетки със скосени ръбове. Диаметър: 5.5 mm.

Амлеса 5,7 mg/5 mg таблетки

Бели до почти бели, кръгли, леко двойноизпъкнали таблетки със скосени ръбове и делителна черта от едната страна. Диаметър: 7 mm. Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Амлеса е показан за лечение на есенциална хипертония при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Перорално приложение

Амлеса 2,85 mg/2,5 mg е предназначен за терапия от първа линия при пациенти с артериална хипертония.

Препоръчителната начална доза Амлеса е 2,85 mg/2,5 mg веднъж дневно.

След лечение с продължителност най-малко четири седмици, дозата може да се повиши до 5,7 mg/5 mg веднъж дневно при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно с



Амлеса 2,85 mg/2,5 mg.

Специални популации

Бъбречно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2)

Амлеса е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) (вж. точка 4.3).

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс от 30 ml/min до 60 ml/min) началната препоръчителна доза Амлеса е 2,85 mg/2,5 mg през ден. При пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно, дозата Амлеса 2,85 mg/2,5 mg може да се приема веднъж дневно. Ако е необходимо, дозата може да се повиши при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно. Обичайното медицинско проследяване включва мониториране на креатинин и калий (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2)

Трябва да се подхожда с повишено внимание при предписване на Амлеса на пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Пациенти в старческа възраст (вж. точки 4.4 и 5.2)

Ефикасността и безопасността на Амлеса са установени при стари хора. Трябва да се подхожда с повишено внимание при започване на лечението, в зависимост от бъбречната функция.

След започване на лечението, бъбречната функция трябва да се проследява преди повишаване на дозата, особено при пациенти на възраст 75 години и повече. Обичайното медицинско проследяване трябва да включва мониториране на креатинин и калий.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Амлеса при деца под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Таблетката Амлеса трябва да се приема като еднократна доза, за предпочитане сутрин и преди хранене.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, към АСЕ инхибитори, към дихидропиридинови производни, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежко бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4),
- Анамнеза за ангиоедем, свързан с предишно лечение с АСЕ-инхибитор,
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем,
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6),
- Тежка хипотония,
- Шок, включително кардиогенен шок,
- Обструкция на изходния тракт на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза),
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда,
- Едновременно приложение на Амлеса с алискирен при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5),
- Значима двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на бъбречната артерия при единствен функциониращ бъбрек (вж. точка 4.4),



- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Периндоприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Свърхчувствителност/Ангиоедем:

Рядко се съобщава за ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, включително периндоприл (вж. точка 4.8). Това може да се случи по всяко време в хода на лечението. В такива случаи приложението на Амлеса трябва незабавно да се преустанови и да започне подходящо проследяване, което да продължи до пълното отзвучаване на симптомите. В случаите, когато отокът се ограничава до лицето и устните, състоянието обикновено отзвучава без лечение, въпреки че приложението на антихистамини помага за облекчаване на симптомите.

Ангиоедемът, свързан с оток на ларинкса, може да бъде фатален. При обхващане на езика, глотиса или ларинкса, създаващо риск от обструкция на дихателните пътища, трябва незабавно да се приложи спешно лечение. То може да включва приложение на адреналин и/или поддържане на проходимостта на дихателните пътища. Пациентът трябва да бъде под строго медицинско наблюдение докато настъпи пълно и трайно отзвучаване на симптомите. Пациентите с анамнеза за ангиоедем, който не е свързан с лечение с АСЕ-инхибитор, може да са изложени на повишен риск от развитие на ангиоедем, докато приемат Амлеса (вж. точка 4.3).

Рядко се съобщава за интестинален ангиоедем при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори. Тези пациенти се оплакват от болка в корема (със или без гадене и повръщане); в някои случаи липсва предшестваш ангиоедем на лицето, а нивата на естераза C-1 са нормални. Ангиоедемът е диагностициран с помощта на процедури, включващи абдоминална компютърна томография или ултразвук, или по време на операция, а симптомите отзвучават след спиране на АСЕ-инхибитора. Интестиналният ангиоедем трябва да се включва в диференциалната диагноза на пациентите на АСЕ-инхибитори с болка в корема (вж. точка 4.8).

Комбинирането на периндоприл със сакубитрил/валсартан е противопоказано поради увеличен риск от ангиоедем (вж. точка 4.3). Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза от лечението с периндоприл. Ако лечението със сакубитрил/валсартан е прекратено, лечението с периндоприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори с NEP инхибитори (напр. рацекадотрил), mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. подуване на дихателните пътища или език, с или без респираторно нарушение) (вж. точка 4.5). Трябва да се подхожда с внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) при пациенти, които вече приемат АСЕ инхибитор. Поради това е необходимо внимателно оценяване на съотношението полза/риск преди започване на лечение с NEP инхибитори (напр. рацекадотрил) при пациенти на периндоприл.

Анафилактоидни реакции по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL):

В редки случаи пациенти, приемащи АСЕ инхибитори по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL) с декстранов сулфат, са получавали животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Такива реакции са били избягвани чрез временно спиране на лечението с АСЕ инхибитора преди всяка афереза.

Анафилактоидни реакции по време на десенсибилизация:



При пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори по време на десенсибилизиращо лечение (напр. с отрова на ципокрили насекоми), са наблюдавани анафилактични реакции. При същите пациенти тези реакции са избегнати, когато АСЕ-инхибиторите са временно прекратени, но се появяват отново при непреднамерена повторна провокация.

Пациенти на хемодиализа:

Съобщени са анафилактични реакции при пациенти, диализирани с мембрани с висока пропускливост и едновременно лекувани с АСЕ инхибитор. При тези пациенти трябва да се обмисли използването на различен тип диализна мембрана или антихипертензивно средство от друг клас.

Неутропения/Агранулоцитоза/Тромбоцитопения/Анемия:

Съобщава се за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия при пациенти, които приемат АСЕ-инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори рядко възниква неутропения. Амлеса трябва да се прилага с изключителна предпазливост при пациенти с колагенозно-съдово заболяване, пациенти на имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид, или при комбинация от тези усложняващи фактори, особено ако е налице предшестващо нарушена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в отделни случаи не се повлияват от интензивна антибиотична терапия. Ако Амлеса се прилага при такива пациенти, се препоръчва периодично проследяване на броя на белите кръвни клетки, а пациентите трябва да се инструктират да съобщават за всякакви признаци на инфекция (напр. възпалено гърло, треска).

Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС):

Има данни, че едновременното приложение на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинирано приложение на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ-инхибиторите и ангиотензин II-рецепторните блокери не трябва да се прилагат едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Първичен алдостеронизъм:

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм обикновено не се повлияват от антихипертензивните лекарства, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Ето защо, приложението на този лекарствен продукт не се препоръчва.

Бременност:

Лечението с Амлеса не трябва да се започва по време на бременност. Ако продължаването на лечението с Амлеса не се прецени като съществено, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с Амлеса трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, трябва да започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Употреба при пациенти с бъбречно увреждане:

Амлеса е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининясветлозвирънс под 30 ml/min) (вж. точка 4.3).



При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс от 30 ml/min до 60 ml/min) началната препоръчителна доза Амлеса е 2,85 mg/2,5 mg през ден (вж. точка 4.2). Обичайното медицинско проследяване включва мониториране на нивата на креатинин и калий (вж. точки 4.4 и 5.2).

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек, лекувани с АСЕ-инхибитори, се наблюдават повишени стойности на уреята в кръвта и серумния креатинин, обикновено обратими при преустановяване на лечението. Това е особено вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако е налице и ренаскуларна хипертония, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. Някои пациенти с хипертония, при които липсва проявено предшестващо бъбречно съдово заболяване, развиват повишени стойности на уреята в кръвта и серумния креатинин, обикновено незначителни и преходни, особено когато периндоприл се прилага едновременно с диуретик. Това е по-вероятно да възникне при пациенти с предшестващо бъбречно увреждане.

Амлодипин може да се използва в нормални дози при пациенти с бъбречна недостатъчност. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречното увреждане. Амлодипин не се диализира.

Бъбречна трансплантация:

Тъй като няма опит по отношение на приложението на периндоприл/амлодипин при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация, лечението с Амлеса не се препоръчва.

Реноваскуларна хипертония:

Съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен функциониращ бъбрек се лекуват с АСЕ-инхибитори (вж. точка 4.3). Лечението с диуретици може да бъде допълнително допринасящ фактор. Загуба на бъбречната функция със само незначителни промени в серумния креатинин може да настъпи дори при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия.

Приложение при пациенти с нарушена чернодробна функция:

В редки случаи АСЕ-инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациентите, приемащи Амлеса, които развиват жълтеница или значително повишение на чернодробните ензими, трябва да преустановят приема на Амлеса и да се подложат на подходящо медицинско проследяване (вж. точка 4.8).

Полуживотът на амлодипин е удължен и стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция.

Употреба в старческа възраст:

Започването и увеличаването на дозировката трябва да се извършва внимателно при стари хора, в зависимост от бъбречната функция. Бъбречната функция трябва да се проследява преди увеличаването на дозировката. Следователно, медицинското проследяване трябва да включва мониториране на креатинин и калий (вж. точки 4.2 и 5.2).

Предпазни мерки за употреба

Хипертонична криза:

Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза не е установена.

Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност:

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

Амлеса трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като амлодипин може да увеличи риска от бъдещи сърдечни събития.



инциденти и смъртност.

Хипотония:

АСЕ-инхибиторите могат да предизвикат спадане на кръвното налягане. Симптоматична хипотония е наблюдавана рядко при пациенти с неусложнена хипертония и е по-вероятно да настъпи при пациенти с хиповолемия, причинена например от лечение с диуретици, диета с ограничено съдържание на сол, диализа, диария или повръщане, или при пациенти с тежка ренин-зависима хипертония (вж. точки 4.5 и 4.8). При пациенти с висок риск от симптоматична хипотония, кръвното налягане, бъбречната функция и серумния калий трябва да се проследяват внимателно по време на лечението с Амлеса.

Подобни съображения се отнасят и до пациентите с исхемично сърдечно или мозъчно-съдово заболяване, при които прекомерното спадане на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

Ако възникне хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и при необходимост, трябва да получи интравенозна инфузия с 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид. Преходният хипотензивен отговор не е противопоказание за по-нататъшни дози, които обикновено могат да се приемат без затруднения след повишаването на кръвното налягане като последиствие от увеличаването на обема.

Стеноза на аортната и митралната клапа / хипертрофична кардиомиопатия:

АСЕ-инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция в изходния тракт на лявата камера, като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

Раса:

АСЕ-инхибиторите причиняват по-висока честота на ангиоедем при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи пациенти.

АСЕ-инхибиторите може да са по-слабо ефективни при понижаване на кръвното налягане при чернокожи, отколкото при нечернокожи пациенти, вероятно поради по-високата честота на състоянията с ниски нива на ренина сред популацията на чернокожи хипертонични пациенти.

Кашлица:

Има съобщения за кашлица при употреба на периндоприл/амлодипин. Обикновено кашлицата е непродуктивна, продължителна и отзвучава след преустановяване на лечението.

Предизвиканата от АСЕ-инхибитори кашлица трябва да се има предвид като част от диференциалната диагноза на кашлицата.

Хирургична интервенция/анестезия:

При пациенти, подложени на сериозна хирургична интервенция или по време на анестезия с лекарства, които причиняват хипотония, периндоприл може да блокира образуването на ангиотензин II в резултат на компенсаторното освобождаване на ренин. Амлеса трябва да се преустанови един ден преди хирургичната интервенция. Ако се появи хипотония и се приеме, че се дължи на този механизъм, тя може да бъде коригирана чрез увеличаване на плазмения обем.

Хиперкалиемия

При някои пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, включително периндоприл, се наблюдава повишаване на серумния калий. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия са: бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, години (> 70 години), захарен диабет, интеркурентни събития, по-специално дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременно лечение с калий съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид, самостоятелно или в комбинация), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта, както и едновременното лечение



с други лекарства, които могат да доведат до повишаване на серумните нива на калий (напр. хепарин, други АСЕ-инхибитори, ангиотензин-II антагонисти, ацетилсалицилова киселина 3 g/ден, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС, имуносупресори като циклоспорин или такролимус, триметоприм или ко-тримоксазол, познат също като триметоприм/сулфаметаксазол и особено антагонисти на алдостерона). Употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на солта, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да предизвика сериозни, понякога фатални аритмии. Ако едновременното приложение на Амлеса и някои от гореспоменатите лекарства се прецени като подходящо, те трябва да се прилагат с повишено внимание и при често мониториране на серумния калий (вж. точка 4.5).

Пациенти със захарен диабет:

При пациенти с диабет, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин, гликемичният контрол трябва да се проследява строго през първия месец от лечението с Амлеса (вж. точка 4.5).

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта:
Не се препоръчва комбинирането на Амлеса и калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта (вж. точка 4.5).

Натрий:

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС)

Данни от клинични изпитвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинирано приложение на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с приложението само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

Едновременната употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точка 4.3 и 4.4).

Едновременната употреба на АСЕ-инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Лекарства, предизвикващи хиперкалиемия:

Някои лекарства или терапевтични класове могат да повишат честотата на поява на хиперкалиемия: алискирен, калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ-инхибитори, ангиотензин-II рецепторни антагонисти, НСПВС, хепарини, имуносупресори като циклоспорин или такролимус, триметоприм и комбинацията му с фиксирани дози със сулфаметоксазол (Co-trimoxazole). Комбинирането на Амлеса с тези лекарства повишава риска от хиперкалиемия (вж. точка 4.4). Поради това, комбинирането на Амлеса с горепосочените лекарства не се препоръчва. Ако едновременната употреба е показана, те трябва да се използват с повишено внимание и с често проследяване на серумния калий.

Едновременно приложение, което е противопоказано (вж. точка 4.3):

Алискирен:

При пациенти с диабет или нарушена бъбречна функция рискът от хиперкалиемия, повишаване



на бъбречната функция и повишаване на сърдечно-съдова заболяемост и смъртност се повишава.

Екстракорпорални лечения:

Екстракорпорални лечения, които водят до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстран сулфат, поради повишен риск от тежки анафилактични реакции (вж. точка 4.3). Ако се налага такова лечение, трябва да се обмисли използването на различен тип диализна мембрана или на друг клас антихипертензивно средство.

Сакубитрил/валсартан:

Едновременната употреба на периндоприл със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като едновременното инхибиране на неприлизин (NEP) и ACE може да повиши риска от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза от лечението с периндоприл. Лечението с периндоприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.4).

Едновременно приложение, което не се препоръчва (вж. точка 4.4):

Естрамустин:

Риск от утежнени нежелани реакции като ангионевротичен оток (ангиоедем).

Калий-съхраняващи диуретици (напр. триамтерен, амилорид), калий (соли):

Хиперкалиемия (потенциално фатална), особено съвместно с увредена бъбречна функция (адитивни хиперкалиемични ефекти). ACE-инхибиторите не трябва да се свързват с хиперкалиемични вещества, освен при хипокалиемия.

Комбинацията на Амлеса с гореспоменатите лекарства не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако въпреки това едновременната употреба е показана, те трябва да се използват с повишено внимание и с често проследяване на серумния калий. За употребата на спиронолактон при сърдечна недостатъчност вижте по-долу.

Литий:

Съобщава се за обратимо повишаване на серумните концентрации и токсичността на лития при едновременно приложение на литий с ACE-инхибитори. Употребата на Амлеса с литий не се препоръчва, но ако комбинацията е необходима, трябва да се провежда внимателно проследяване на серумните нива на литий (вж. точка 4.4).

Дантролен (инфузия):

При животни са наблюдавани летална камерна фибриляция и сърдечносъдов колапс във връзка с хиперкалиемия след прилагане на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риска от хиперкалиемия е препоръчително да се избягва едновременното приложение на Амлеса, съдържаща амлодипин (блокатор на калциевите канали) при пациенти със склонност към злокачествена хипертермия и при цялостното лечение на злокачествена хипертермия.

Едновременно приложение, което изисква специално внимание:

Антидиабетни средства (инсулини, перорални хипогликемични средства):

Епидемиологичните проучвания предполагат, че едновременното приложение на ACE-инхибитори и антидиабетни лекарства (инсулини, перорални хипогликемични средства) може да предизвика засилен ефект на понижаване на кръвната захар с риск от хипогликемия. Това явление изглежда е по-вероятно да възникне през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.



Баклофен:

Повишен антихипертензивен ефект. Да се проследява кръвното налягане и ако е необходимо, да се адаптира дозировката на антихипертензивното средство.

Калий-несъхраняващи диуретици:

Пациентите на диуретици и особено тези, които са с хиповолемия и/или солеви дефицит, могат да получат прекомерно понижаване на артериалното налягане след започване на терапията с АСЕ-инхибитор. Възможността за хипотензивни ефекти може да бъде намалена чрез преустановяване на диуретика, чрез увеличаване на обема или приема на сол преди започване на лечението с Амлеса.

При артериална хипертония, когато предшестващата диуретична терапия може да е довела до хиповолемия и/или солеви дефицит, диуретикът трябва да се преустанови преди започване на лечението с Амлеса, като впоследствие може отново да се въведе калий-несъхраняващ диуретик. Бъбречната функция (нивото на креатинина) трябва да се проследява през първите няколко седмици на лечението с Амлеса.

Калий-съхраняващи диуретици (еплеренон, спиронолактон):

При еплеренон или спиронолактон в дози от 12,5 mg до 50 mg дневно и при ниски дози АСЕ-инхибитори:

При лечението на сърдечна недостатъчност клас II-IV (по NYHA) с фракция на изтласкване <40% и предшестващо лекувани с АСЕ-инхибитори и бримкови диуретици, съществува риск от хиперкалиемия, потенциално летален, особено в случай на неспазване на препоръките за тази комбинация.

Преди започване на лечението с комбинацията, да се провери за отсъствие на хиперкалиемия и бъбречно увреждане. Препоръчва се строго проследяване на калиемията и креатининемията през първия месец на лечението, веднъж седмично в началото, а след това ежесмесно.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) включително ацетилсалицилова киселина ≥ 3 g/ден:

Едновременното приложение с нестероидни противовъзпалителни средства (т.е. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да намали антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите. Едновременното приложение на Амлеса и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност, и до повишаване на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо нарушена бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Необходимо е пациентите да бъдат адекватно хидратирани и да се обмисли проследяване на бъбречната функция след започване на едновременното лечение и периодично след това.

Циклоспорин:

При едновременна употреба на АСЕ инхибитори с циклоспорин може да се появи хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

Хепарин:

При едновременна употреба на АСЕ инхибитори с хепарин може да се появи хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

Рацекадотрил:

Известно е, че АСЕ инхибиторите (напр. периндоприл) причиняват ангиоедем. Този риск може да се увеличи, когато се използват едновременно с рацекадотрил (лекарство, използвано срещу остра диария) (вж. точка 4.4).

mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус):



При пациентите, приемащи едновременно лечение с mTOR инхибитори, може да има повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Глиптини (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин):

Повишен риск от ангиоедем поради намалената активност на дипептидил пептидаза IV (DPP-IV) под действието на глиптина при пациенти, приемащи едновременно и ACE-инхибитор.

Индуктори на CYP3A4:

При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след едновременен прием, особено със силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

Инхибитори на CYP3A4:

Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени инхибитори на CYP3A4 (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди като еритромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични промени може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и коригиране на дозата.

Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се стриктно наблюдение на пациентите при едновременно приложение на амлодипин с кларитромицин.

Едновременно приложение, което изисква известно внимание:

Антихипертензивни средства (като бета-блокери) и вазодилататори:

Едновременното приложение на тези средства може да увеличи хипотензивния ефект на Амлеса. Едновременното приложение с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане и поради това, трябва да се обмисли с повишено внимание.

Трициклични антидепресанти/Антипсихотици/Анестетици:

Едновременното приложение на определени анестетични лекарствени продукти, трициклични антидепресанти и антипсихотици с Амлеса може да доведе до допълнително понижаване на кръвното налягане.

Симпатикомиметици:

Симпатикомиметиците може да намалят антихипертензивните ефекти на Амлеса.

Кортикостероиди, тетракозактид:

Намаляване на антихипертензивния ефект (задържане на соли и вода, дължащо се на кортикостероидите).

Алфа-блокери (празозин, алфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин):

Повишен антихипертензивен ефект и повишен риск от ортостатична хипотония.

Амифостин:

Може да потенцира антихипертензивния ефект на амлодипин.

Злато:

Рядко се съобщава за нитритоидни реакции (симптомите включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) при пациенти на лечение с инжекционно прилагано злато (натриев ауротиомалат) и едновременна терапия с ACE-инхибитор, включително перидоприл.



Грейпфрут:

Приложението на Амлеса с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти бионаличността на амлодипин може да се увеличи и да доведе до засилване на антихипертензивните ефекти.

Такролимус:

Съществува риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта при едновременно приложение с амлодипин. За да се избегне токсичност от страна на такролимус, приложението на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус, изисква проследяване на нивата на такролимус в кръвта и при необходимост, коригиране на дозата на такролимус.

Инхибитори на прицелния за рапамицин ензим при бозайници (Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) inhibitor):

mTOR инхибитори като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на CYP3A. Амлодипин е слаб инхибитор на CYP3A. При едновременна употреба на mTOR инхибитори, амлодипин може да повиши експозицията на mTOR инхибиторите.

Циклоспорин:

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или други популации, с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, където са наблюдавани увеличения на променливата „най-ниска концентрация“ (средно с 0% 40%) на циклоспорин. Необходимо е да се обмисли проследяване на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация, лекувани с амлодипин, и при необходимост, да се намали дозата на циклоспорин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Като се имат предвид ефектите на отделните компоненти в този комбиниран лекарствен продукт върху бременността и кърменето:

Амлеса не се препоръчва през първия триместър на бременността. Амлеса е противопоказан през втория и третия триместър на бременността.

Амлеса не се препоръчва в периода на кърмене. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови Амлеса, като се вземе предвид ползата от терапията за майката.

Бременност:

Свързани с периндоприл:

Употребата на ACE-инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4) и е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE-инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни; все пак, не може да се изключи леко повишаване на риска. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако не се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ACE-инхибитор. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ACE-инхибитори трябва незабавно да се преустанови и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на терапия с ACE-инхибитор през втория и третия триместър причинява фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония,



хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай на експозиция на АСЕ-инхибитор от втория триместър на бременността нататък, се препоръчва преглед на бъбречната функция и черепа чрез ултразвук.

Новородени, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори, трябва да бъдат строго наблюдавани за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Свързани с амлодипин:

Безопасността на амлодипин при бременни жени не е установена.

В проучвания при животни, при високи дози е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Употреба по време на бременност се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива и когато самото заболяване носи по-висок риск за майката и плода.

Кърмене:

Свързани с периндоприл:

Поради липса на информация за употребата на периндоприл през периода на кърмене, терапията с периндоприл не се препоръчва, а се предпочита приложение на алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност, особено при кърмене на новородено или недоносено дете.

Свързани с амлодипин:

Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата за майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3-7%, максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови лечението с амлодипин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с амлодипин за майката.

Фертилитет:

Свързани с периндоприл:

Не повлиява репродуктивната способност или фертилитета.

Свързани с амлодипин:

Съобщава се за обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите при някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване с плъхове са установени неблагоприятни ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на периндоприл/амлодипин върху способността за шофиране или работа с машини.

Периндоприл и амлодипин повлияват в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите страдат от замаяност, главоболие, умора, изтощение или гадене, способността за реакция може да бъде нарушена. Препоръчва се повишено внимание при употреба на Амлеса, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Профилът на безопасност на периндоприл/амлодипин е оценен при 6-месечно контролирано проучване, включващо 1 771 пациенти, 887 от които получават периндоприл/амлодипин.



6-седмично контролирано проучване, включващо 837 пациенти, 279 от които получават периндоприл/амлодипин и 8-седмично плацебо-контролирано проучване, включващо 1 581 пациенти, 249 от които получават периндоприл/амлодипин.

В тези клинични проучвания не се наблюдават значими нови нежелани реакции при комбинацията, в сравнение с вече известните ефекти на отделните монокомпоненти.

По време на клиничните изпитвания най-често се съобщават следните нежелани реакции: замаяност, кашлица и оток.

Нежеланите лекарствени реакции, предшестващо съобщени по време на клинични изпитвания и/или постмаркетинговия опит при един от отделните компоненти на периндоприл/амлодипин, са изброени в таблицата по-долу, тъй като те могат да се появят и при комбинацията с фиксирани дози.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани по време на лечението с периндоприл/ амлодипин, периндоприл или амлодипин, приложени поотделно, и са класифицирани според MedDRA класификацията по системо-органен клас и според следната конвенция за честотата:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	Честота		
		Периндоприл/ Амлодипин	Амлодипин	Периндоприл
Инфекции и инфестации	Ринит	—	Нечести	Много редки
Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия	—	—	Нечести*
	Левкопения / неутропения (вж. точка 4.4)	—	Много редки	Много редки
	Агранулоцитоза или панцитопения (вж. точка 4.4)	—	—	Много редки
	Тромбоцитопения (вж. точка 4.4)	—	Много редки	Много редки
	Ензим-специфична хемолитична анемия при пациенти с вроден дефицит на G-6PDH (вж. точка 4.4)	—	—	Много редки
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	—	Много редки	Нечести
Нарушения на ендокринната система	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH)	—	—	Редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперкалиемия (вж. точка 4.4)	Нечести	—	Нечести*
	Хипергликемия	Нечести	Много редки	Нечести*
	Хипонатриемия	—	—	Нечести*
	Хипогликемия (вж.	—	—	Нечести*



	точки 4.4 и 4.5)			
Психични нарушения	Промени в настроението (включително тревожност)	–	Нечести	Нечести
	Инсомния	–	Нечести	–
	Депресия	–	Нечести	Нечести
	Нарушения на съня	–	–	Нечести
	Състояние на обърканост	–	Редки	Много редки
Нарушения на нервната система	Замаяност (особено в началото на лечението)	Чести	Чести	Чести
	Главоболие (особено в началото на лечението)	–	Чести	Чести
	Сомнолентност (особено в началото на лечението)	–	Чести	Нечести*
	Дисгеузия	–	Нечести	Чести
	Парестезия	–	Нечести	Чести
	Синкоп	–	Нечести	Нечести*
	Хипестезия	–	Нечести	–
	Тремор	–	Нечести	–
	Повишен мускулен тонус	–	Много редки	–
	Периферна невропатия	–	Много редки	–
	Мозъчно-съдов инцидент, вероятно вторичен на прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	–	–	Много редки
	Екстрапирамидно нарушение (екстрапирамиден синдром)	–	С неизвестна честота	–
Нарушения на очите	Зрително увреждане	–	Чести	Чести
	Диплопия	–	Чести	–
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус	–	Нечести	Чести
	Вертиго	–	–	Чести
Сърдечни нарушения	Палпитации	–	Чести	Нечести*
	Тахикардия	–	–	Нечести*
	Стенокардия	–	–	Много редки
	Инфаркт на миокарда, вероятно вторичен на прекомерна хипотония при високорискови пациенти	–	Нечести	Много редки



	(вж. точка 4.4)			
	Аритмия (включително брадикардия, вентрикуларна тахикардия и предсърдно мъждене)	–	Нечести	Много редки
Съдови нарушения	Зачервяване	–	Чести	Редки
	Хипотония (и ефекти, свързани с хипотония)	–	Нечести	Чести
	Васкулит	–	Много редки	Нечести*
	Феномен на Raynaud	–	–	С неизвестна честота
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Чести	Нечести	Чести
	Диспнея	–	Чести	Чести
	Бронхоспазм	–	–	Нечести
	Еозинофилна пневмония	–	–	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Болка в корема	–	Чести	Чести
	Гадене	–	Чести	Чести
	Повръщане	–	Нечести	Чести
	Диспепсия	–	Чести	Чести
	Диария	–	Чести	Чести
	Констипация	–	Чести	Чести
	Промени в дефекацията	–	Чести	–
	Сухота в устата	–	Нечести	Нечести
	Гингивална хиперплазия	–	Много редки	–
	Панкреатит	–	Много редки	Много редки
	Гастрит	–	Много редки	–
Хепатобилиарни нарушения	Хепатит, жълтеница	–	Много редки	–
	Цитолитичен или холестатичен хепатит (вж. точка 4.4)	–	–	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив, екзантема	–	Нечести	Чести
	Пруритус	–	Нечести	Чести
	Хиперхидроза	–	Нечести	Нечести
	Алоpecia	–	Нечести	–
	Пурпура	–	Нечести	–
	Промяна в цвета на кожата	–	Нечести	–
	Пемфигоид	–	–	Нечести*
	Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4)	–	Много редки	Нечести



	Уртикария	—	Нечести	Нечести
	Реакция на фоточувствителност	—	Много редки	Нечести*
	Еритема мултиформе	Нечести	Много редки	Много редки
	Едем на Quincke	—	Много редки	—
	Синдром на Stevens-Johnson	—	Много редки	—
	Ексфолиативен дерматит	—	Много редки	—
	Токсична епидермална некролиза	-	С неизвестна честота	-
	Влошаване на псориазис	-	-	Редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба	—	Нечести	—
	Подуване на ставите (подуване на глезените)	—	Чести	—
	Мускулни спазми	—	Чести	Чести
	Артралгия, миалгия	—	Нечести	Нечести*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нарушение на уринирането, ноктурия, полакиурия	—	Нечести	—
	Бъбречно увреждане	—	—	Нечести
	Остра бъбречна недостатъчност	—	—	Редки
	Анурия/олигурия	—	—	Редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	—	Нечести	Нечести
	Гинекомастия	—	Нечести	—
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферен оток	Чести	-	Нечести*
	Оток	-	Много чести	-
	Умора	Нечести	Чести	—
	Астения	—	Чести	Чести
	Болка в гърдите	—	Нечести	Нечести*
	Неразположение	—	Нечести	Нечести*
	Болка	—	Нечести	—
	Пирексия	-	-	Нечести*
Изследвания	Увеличаване на теглото, намаляване на теглото	—	Нечести	—
	Повишена урея в кръвта	—	—	Нечести*
	Повишен креатинин в кръвта	—	—	Нечести*
	Повишен билирубин в кръвта	—	—	Редки
	Повишени чернодробни ензими	—	Много редки	Редки



	Понижен хемоглобин и понижен хематокрит	—	—	Много редки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Падане	—	—	Нечести*

*Изчислена при клиничните изпитвания честота на нежеланите събития, открити в спонтанните съобщения

Допълнителна информация за комбинацията периндоприл/амлодипин:

В продължение на 8 седмици рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване показва, че периферният оток - признат нежелан ефект на амлодипин - се наблюдава с по-ниска честота при пациентите, които получават комбинацията периндоприл 3,5 mg/амлодипин 2,5 mg, отколкото при тези, които получават само амлодипин 5 mg (съответно, 1,6% и 4,9%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +359 2 890 3417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Липсва опит при предозиране с периндоприл/амлодипин.

Опитът при умишлено предозиране с амлодипин при хора е ограничен.

Симптоми: наличните данни предполагат, че голямо предозиране може да доведе до прекомерна периферна вазодилатация и вероятно, до рефлекторна тахикардия. Има съобщения за изразена и вероятно продължителна системна хипотония, достигаща до и включваща шок с фатален изход.

Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

Лечение: клинично значимата хипотония, дължаща се на предозиране с амлодипин, изисква активна сърдечно-съдова подкрепа, включваща често мониториране на сърдечната и дихателната функция, повдигане на крайниците и внимание по отношение на обема на циркулиращите течности и на отделената урина.

Приложението на вазоконстриктор може да помогне за възстановяването на съдовия тонус и кръвното налягане, при условие че няма противопоказание за неговото използване. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да помогне за обръщане на ефектите от блокадата на калциевите канали.



В някои случаи може да бъде полезна стомашна промивка. При здрави доброволци е доказано, че приложението на активен въглен до 2 часа след приема на амлодипин 10 mg намалява скоростта на абсорбция на амлодипин. Тъй като амлодипин се свързва във висока степен с протеините, малко вероятно е диализата да е от полза.

Има ограничени данни за предозирането с периндоприл при хора. Симптомите, свързани с предозиране на АСЕ-инхибитори, могат да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентиляция, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяност, тревожност и кашлица.

Препоръчителното лечение на предозирането е интравенозна инфузия на стандартен физиологичен разтвор. Ако се появи хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение като при шок. При наличност може да се обмисли и лечение с инфузия на ангиотензин II и/или интравенозно приложение на катехоламини. Периндоприл може да бъде отстранен от системното кръвообращение чрез хемодиализа (вж. точка 4.4). Лечението с пейсмейкър е показано за резистентна към лечението брадикардия. Необходимо е непрекъснато проследяване на виталните признаци, серумните електролити и концентрациите на креатинина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: препарати, повлияващи ренин-ангиотензиновата система, АСЕ-инхибитори и калциеви антагонисти, АТС код: C09BB04.

Механизъм на действие

Амлеса комбинира две антихипертензивни съединения с допълващи се механизми на действие за контролиране на кръвното налягане при пациенти с есенциална хипертония: амлодипин принадлежи към класа на калциевите антагонисти, а периндоприл – към класа на лекарствените продукти, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим.

Комбинацията от тези вещества има адитивен антихипертензивен ефект.

Фармакодинамични ефекти

Периндоприл:

Периндоприл е инхибитор на ензима, който превръща ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензин-конвертиращ ензим (АСЕ)). Конвертиращият ензим, или киназа, е екзопептидаза, която улеснява превръщането на ангиотензин I във вазоконстриктора ангиотензин II и същевременно води до разграждане на вазодилататора брадикинин до неактивен хептапептид. Инхибирането на АСЕ намалява плазмените нива на ангиотензин II, което води до повишаване на рениновата активност в плазмата (чрез инхибиране на отрицателната обратна връзка на рениновото освобождаване) и намалява секрецията на алдостерон. Тъй като АСЕ инактивира брадикинина, инхибирането на АСЕ води и до повишена активност на циркулиращата и локална каликреин-кининови системи (по този начин и до активиране на простагландиновата система). Възможно е този механизъм да допринася за хипотензивното действие на АСЕ-инхибиторите и отчасти да е отговорен за някои от техните нежелани ефекти (напр. кашлица). Периндоприл действа чрез активния си метаболит периндоприлат. Останалите метаболити не показват инхибиране на активността на АСЕ *in vitro*.

Амлодипин:

Амлодипин е инхибитор на входящия поток на калциевите йони от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калциевите йони) и потиска трансмембранното навлизане на калциеве йони в клетките на сърдечната и съдовата гладка мускулатура.



Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на пряк релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, по който амлодипин облекчава стенокардията, не е напълно изяснен, но амлодипин намалява общото исхемично натоварване чрез следните две действия:

- Амлодипин разширява периферните артериоли и по този начин понижава общото периферно съпротивление (следнатоварване), срещу което сърцето работи. Тъй като сърдечната честота остава стабилна, това отбременяване на сърцето намалява енергийната консумация и кислородните нужди на миокарда.
- Механизмът на действие на амлодипин също така вероятно включва дилатация на главните коронарни артерии и коронарните артериоли, както в нормалните, така и в исхемичните области. Тази дилатация повишава доставката на кислород до миокарда при пациенти с коронарен артериален спазъм (ангина на Prinzmetal или вариантна стенокардия).

Клинична ефикасност и безопасност

Периндоприл/Амлодипин:

В 8-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, паралелно групово факториално проучване при 1 581 пациенти с лека до умерена хипертония, комбинацията периндоприл 3,5 mg/амлодипин 2,5 mg (еквивалентно на Амлеса 2,85 mg/2,5 mg) понижава клинично и статистически значимо средното систолно/диастолно кръвно налягане (SBP/DBP) с 22,0/13,6 mmHg в сравнение с плацебо (14,2/9,3 mmHg), периндоприл 3,5 mg (16,3/9,7 mmHg) и амлодипин 2,5 mg (16,0/10,3 mmHg) ($p < 0,001$ за всички сравнения).

В 6-месечно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано проучване, 1 774 пациенти с лека до умерена хипертония получават или комбинацията периндоприл 3,5 mg/амлодипин 2,5 mg (еквивалентно на Амлеса 2,85 mg/2,5 mg), повишавана до 7 mg/5 mg (еквивалентно на Амлеса 5,7 mg/5 mg) и до 14 mg/10 mg, а след това до 14 mg/10 mg, комбинирана с 1,5 mg инпапамид, или предварително набелязан терапевтичен режим/стратегия с валсартан-амлодипин (валсартан 80 mg, повишаван до 160 mg и до валсартан/амлодипин 160 mg/5 mg, а след това до валсартан/амлодипин 160 mg/10 mg).

На 3-ия месец стратегията периндоприл/амлодипин показва клинично и статистически значимо средно понижаване на SBP/DBP (25,9/16,9 mmHg) в сравнение със стратегията валсартан-амлодипин (23,6/15,5 mmHg) ($p < 0,001$ за всички сравнения). Постигнат е контрол на кръвното налягане при 56,4% от пациентите, лекувани с периндоприл/амлодипин спрямо 49,0% с валсартан/амлодипин ($p = 0,002$), а процентът на повлиялите се е съответно 87,4% спрямо 81,6% ($p < 0,001$). Превъзходството на стратегията периндоприл/амлодипин спрямо стратегията валсартан-амлодипин по отношение на понижаването на кръвното налягане и процента на повлиялите се се наблюдава от 1-ия месец и се поддържа при всяко посещение до 6-ия месец. Тези резултати се потвърждават при 24-часово автоматизирано мониториране на кръвното налягане (automated blood pressure monitoring, ABPM), проведено в подгрупа от 1 029 пациенти. На 3-ия месец и на 6-ия месец намалението на средните стойности на SBP и DBP за 24 часа е по-голямо при периндоприл/амлодипин (съответно 15,5/9,4 mmHg и 17/10,4 mmHg) в сравнение със стратегията валсартан-амлодипин (съответно 12,7/8,0 mmHg и 14,7/9,2 mmHg) ($p \leq 0,001$).

При 8-месечното открито проследяване на 1 554 пациенти профилът на безопасност на периндоприл/амлодипин съответства на профилите на безопасност на периндоприл и амлодипин.

В 9-месечно многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, активно контролирано проучване 3 270 пациенти с лека до тежка хипертония получават или комбинацията периндоприл/амлодипин 3,5 mg/2,5 mg (еквивалентно на Амлеса 2,85 mg/2,5 mg), повишавана до 7 mg/5 mg (еквивалентно на Амлеса 5,7 mg/5 mg), 14 mg/5 mg, а след това до 14 mg/10 mg, или стратегията с ирбесартан-хидрохлоротиазид (ирбесартан 150 mg, след това ирбесартан/хидрохлоротиазид 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg и 300 mg/25 mg).



Процентът на пациентите с контролирано кръвно налягане се увеличава статистически значимо с всяка от дозите на лечението с периндоприл/амлодипин за всеки от периодите на оценка ($p < 0,001$ до 3-ия месец и $p \leq 0,003$ до 6-ия месец).

След 6-месечно лечение средното понижаване на кръвното налягане е сходно в групата на периндоприл/амлодипин (22,0/10,1 mmHg) и групата на ирбесартан-хидрохлоротиазид (22,5/9,6 mmHg), както за SBP ($p = 0,116$), така и за DBP ($p = 0,050$).

Най-честите нежелани реакции в клиничните изпитвания са замаяност, кашлица и оток (вж. точка 4.8).

Нежеланите реакции, съобщени в клиничните изпитвания, са в съответствие с очакваните от профилите на безопасност на компонентите периндоприл и амлодипин.

Данни от клинични изпитвания за двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС):

Две големи рандомизирани, контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes – клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните), проучват употребата на комбинацията от ACE-инхибитор с ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията.

Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE-инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE-инхибиторите и ангиотензин II-рецепторните блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints – клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE-инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Скоростта и степента на абсорбция на периндоприл и амлодипин в комбинацията периндоприл/амлодипин не се различават значително от скоростта и степента на абсорбция на



периндоприл и амлодипин в състава на отделните таблетни форми.

Периндоприл:

Абсорбция:

След перорално приложение абсорбцията на периндоприл е бърза и пиковата концентрация се достига за 1 час. Плазменият полуживот на периндоприл е равен на 1 час.

Периндоприл е предлекарство. Двадесет и седем процента от приложената доза периндоприл достигат кръвотока под формата на активния метаболит периндоприлат. В допълнение към активния периндоприлат, периндоприл дава пет метаболита, всичките неактивни. Пиковата плазмена концентрация на периндоприлат се достига за 3 до 4 часа.

Тъй като поглъщането на храна намалява превръщането до периндоприлат, а с това и бионаличността, периндоприловият трябва да се прилага перорално в еднократна дневна доза сутрин преди хранене.

Демонстрирана е линейна зависимост между дозата на периндоприл и плазмената му експозиция.

Разпределение:

Обемът на разпределение е приблизително 0,2 l/kg за несвързания периндоприлат. Свързването на периндоприлат с плазмените протеини е 20%, главно с ангиотензин-конвертиращия ензим, но е зависимо от концентрацията.

Елиминиране:

Периндоприлат се елиминира в урината и крайният полуживот на несвързаната фракция е приблизително 17 часа, което води до достигане на равновесни концентрации за 4 дни.

Амлодипин:

Абсорбция, разпределение, свързване с плазмените протеини:

След перорално приложение на терапевтични дози амлодипин се резорбира добре, с пикови плазмени концентрации между 6-12 часа след приема. Изчислената абсолютна бионаличност е между 64 и 80%. Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. *In vitro* проучванията показват, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин се свързва с плазмените протеини.

Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Биотрансформация, елиминиране:

Крайният плазмен елиминационен полуживот е около 35-50 часа и е съвместим с еднократно дневно дозиране. Амлодипин се метаболизира екстензивно от черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от изходния лекарствен продукт и 60% от метаболитите се екскретират в урината.

Специални популации:

Педиатрична популация (възраст под 18 години):

Липсват фармакокинетични данни при педиатричната популация.

Стари хора:

Времето за достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин е сходно при лица в старческа възраст и при по-млади лица. Клирънсът на амлодипин показва тенденция към по-ниски стойности с последващо повишаване на AUC и на елиминационния полуживот при пациенти в старческа възраст.

Започването и увеличаването на дозировката трябва да се извършва внимателно при стари хора, в зависимост от бъбречната функция. Елиминирането на периндоприлат се понижава при пациенти в старческа възраст. Бъбречната функция трябва да се проследява преди



увеличаването на дозировката. Следователно, обичайното медицинско проследяване ще включва мониториране на креатинин и калий (вж. точки 4.2 и 4.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс от 30 ml/min до 60 ml/min) началната препоръчителна доза Амлеса е 2,85 mg/2,5 mg през ден (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значително от бъбречното увреждане. Амлодипин не може да се диализира. Елиминирането на периндоприлат се понижава при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност. Следователно, обичайното медицинско проследяване ще включва мониториране на креатинин и калий (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Необходимо е повишено внимание при пациенти с чернодробно заболяване (вж. точки 4.2 и 4.4).

Има много ограничени данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат понижен клирънс на амлодипин, водещ до по-дълъг полуживот и повишаване стойностите на AUC с приблизително 40-60%.

Диализният клирънс на периндоприлат е равен на 70 ml/min. Кинетиката на периндоприл се модифицира при пациентите с цироза: чернодробният клирънс на родителската молекула се намалява наполовина. Въпреки това, количеството образуван периндоприлат не се намалява и следователно, не се налага коригиране на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Периндоприл/Амлодипин:

Предклинично проучване за безопасността показва, че комбинацията от периндоприл и амлодипин се понася добре при плъхове. Резултатите от 13-седмично проучване за перорална токсичност при плъхове са в съответствие с тези на периндоприл и амлодипин, когато двете активни вещества се прилагат самостоятелно. Липсват нови токсичности или повишена тежест на токсичностите, които са свързани с всеки от двата компонента.

Периндоприл:

В проучвания за хронична перорална токсичност (плъхове и маймуни), целевият орган е бъбрекът, с обратимо увреждане.

В *in vitro* или *in vivo* проучвания не е наблюдавана мутагенност.

Проучванията за репродуктивна токсичност (плъхове, мишки, зайци и маймуни) не показват данни за ембриотоксичност или тератогенност. Все пак, има данни, че инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим като клас предизвикват нежелани ефекти върху късното фетално развитие, водещи до фетална смърт и вродени ефекти при гризачи и зайци: наблюдавани са бъбречни лезии и повишаване на пери- и постнаталната смъртност. В дългосрочни проучвания при плъхове и мишки не се наблюдава канцерогенност. Фертилитетът не се уврежда нито при мъжките, нито при женските плъхове.

Амлодипин:

Репродуктивна токсичност:

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на потомството при дози, приблизително 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при хора, изчислена на база mg/kg.

Нарушения на фертилитета:



Не е установен ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки в продължение на 64 дни и женски в продължение на 14 дни преди чифтосването) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* по-високи от максималната препоръчителна доза при хора от 10 mg, изчислена на база mg/m²). В друго проучване при плъхове, в което мъжки плъхове са третирани с амлодипинов безилат в продължение на 30 дни с доза, сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижени плазмени стойности на фоликулостимулиращия хормон и тестостерона, както и понижени плътност на спермата и брой на зрелите сперматиди и сертолиевите клетки.

Карциногенеза, мутагенеза:

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в диетата, в концентрации, изчислени да осигурят дневни дози от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки – близка до, а при плъхове два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена на база mg/m²) е близка до максимално поносимата доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучванията за мутагенност не показват лекарствено-обусловени ефекти както на генно, така и на хромозомно ниво.

*изчислена за пациенти с тегло 50 kg

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидрогенкарбонат
Целулоза, микрокристална
Царевично нишесте, прежелатинизирано
Натриев нишестен гликолат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер (OPA/Al/PVC//Al фолио): 10, 30, 60, 90 и 100 таблетки, в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Амлеса 2,85 mg/2,5 mg - Рег. № 20180252

Амлеса 5,7 mg/5 mg - Рег. № 20180253

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 05.09.2018

Дата на последно подновяване: 02.01.2024

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01 Март 2024

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

