

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ко-Амлеса 2 mg/5 mg/0,625 mg таблетки
Ко-Амлеса 4 mg/5 mg/1,25 mg таблетки
Ко-Амлеса 4 mg/10 mg/1,25 mg таблетки
Ко-Амлеса 8 mg/5 mg/2,5 mg таблетки
Ко-Амлеса 8 mg/10 mg/2,5 mg таблетки

Co-Amlessa 2 mg/5 mg/0.625 mg tablets
Co-Amlessa 4 mg/5 mg/1.25 mg tablets
Co-Amlessa 4 mg/10 mg/1.25 mg tablets
Co-Amlessa 8 mg/5 mg/2.5 mg tablets
Co-Amlessa 8 mg/10 mg/2.5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ко-Амлеса 2 mg/5 mg/0,625 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 2 mg терт-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*), 5 mg амлодипин (като безилат) (*amlodipine (as besilate)*) и 0,625 mg индапамид (*indapamide*).

Ко-Амлеса 4 mg/5 mg/1,25 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 4 mg терт-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*), 5 mg амлодипин (като безилат) (*amlodipine (as besilate)*) и 1,25 mg индапамид (*indapamide*).

Ко-Амлеса 4 mg/10 mg/1,25 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 4 mg терт-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*), 10 mg амлодипин (като безилат) (*amlodipine (as besilate)*) и 1,25 mg индапамид (*indapamide*).

Ко-Амлеса 8 mg/5 mg/2,5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 8 mg терт-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*), 5 mg амлодипин (като безилат) (*amlodipine (as besilate)*) и 2,5 mg индапамид (*indapamide*).

Ко-Амлеса 8 mg/10 mg/2,5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 8 mg терт-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*), 10 mg амлодипин (като безилат) (*amlodipine (as besilate)*) и 2,5 mg индапамид (*indapamide*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Ко-Амлеса 2 mg/5 mg/0,625 mg таблетки: бели до почти бели, овални, двойноизпъкнали таблетки с делителна черта от едната страна и дължина 9 mm. Делителната черта е само за улесняване на счупването, за по-лесно поглъщане, а не за да разделя на равни дози.

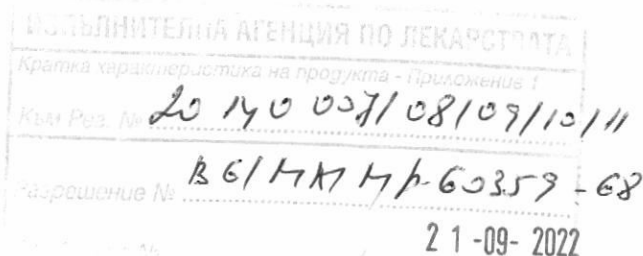
Ко-Амлеса 4 mg/5 mg/1,25 mg таблетки: бели до почти бели, кръгли, леко двойноизпъкнали таблетки със скосени ръбове, с диаметър 7 mm.

Ко-Амлеса 4 mg/10 mg/1,25 mg таблетки: бели до почти бели, овални, двойноизпъкнали таблетки с делителна черта от едната страна с дължина 12 mm. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не разделяне на равни дози.

Ко-Амлеса 8 mg/5 mg/2,5 mg таблетки: бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки със скосени ръбове, с диаметър 9 mm.

Ко-Амлеса 8 mg/10 mg/2,5 mg таблетки: бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с делителна черта от едната страна със скосени ръбове, с диаметър 9 mm. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ



4.1 Терапевтични показания

Ко-Амлеса е показана за заместваща терапия при лечение на есенциална хипертония при пациенти, контролирани преди това с периндоприл/индапамид и амлодипин, приемани едновременно в същия дозов интервал, както и в комбинацията.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Комбинацията с фиксирана доза не е подходяща за начално лечение.

Ако е необходима промяната на дозата, тя трябва да се извършва чрез индивидуално титриране на отделните съставки на комбинацията.

Максималната препоръчвана доза Ко-Амлеса е 8 mg/10 mg /2,5 mg на ден.

Пациенти с бъбречна недостатъчност и в старческа възраст (вж. точка 4.4 и 5.2)

Елиминирането на периндоприлат е понижено при пациенти в старческа възраст и при пациенти с бъбречна недостатъчност. По тази причина, обичайното медицинско проследяване трябва да включва често изследване на креатинин и калий.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под (CLcr) 30 ml/min), лечението с Ко-Амлеса е противопоказано.

Ко-Амлеса 8 mg/5 mg/2,5 mg таблетки

Ко-Амлеса 8 mg/10 mg/2,5 mg таблетки

Концентрациите 8 mg/5 mg /2,5 mg и 8 mg/10 mg/2,5 mg са противопоказани при тежка и умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 60 ml/min).

Ко-Амлеса може да бъде приложен при пациенти с CLcr $\geq$ 60ml/min. При такива пациенти се препоръчва индивидуално титриране на дозата на отделните компоненти.

Промените в плазмената концентрация на амлодипин не съответстват на степента на бъбречната недостатъчност.

Амлодипин не се диализира.

Пациенти с чернодробна недостатъчност: (вж. точка 4.4 и 5.2)

При тежка чернодробна недостатъчност, лечението е противопоказано.

Начинът на дозиране при пациенти с чернодробна недостатъчност не е установен.

Следователно, при такива пациенти Ко-Амлеса трябва да се прилага с повишено внимание.

Педиатрична популация

При деца и юноши безопасността и ефикасността на Ко-Амлеса не са установени.

Няма налични данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Една таблетка на ден като еднократна доза, за предпочитане да се приема сутрин, преди хранене.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към периндоприл или към някой друг ACE-инхибитор, към индапамид или към други сулфонамиди, към амлодипин или към дихидропиридинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Анамнеза за ангиоедем, свързан с предшестваща терапия с ACE инхибитор (вж. точка



4.4).

- Наследствен или идиопатичен ангиоедем.
- Тежка хипотония.
- Шок (включително кардиогенен шок).
- Обструкция на изходния тракт на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза).
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min)

Ко-Амлеса 8 mg/5 mg/2,5 mg таблетки

Ко-Амлеса 8 mg/10 mg/2,5 mg таблетки

- Концентрациите 8 mg/5 mg/2,5 mg и 8 mg/10 mg/2,5 mg са противопоказани при тежка и умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 60 ml/min).
- Чернодробна енцефалопатия.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Хипокалиемия.
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на Ко-Амлеса с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Ко-Амлеса не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).
- Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5)
- Значима двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия на единствен функциониращ бъбрек (вж. точка 4.4).

Поради липса на достатъчен терапевтичен опит, Ко-Амлеса таблетки не трябва да се използват при:

- Пациенти на диализа,
- Пациенти с нелекувана декомпенсирана сърдечна недостатъчност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия

Съобщава се за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция и липса на други усложняващи фактори, неутропения настъпва рядко. Периндоприл трябва да се прилага с изключителна предпазливост при пациенти със съдова колагеноза, имunosупресорно лечение, лечение с алопуринол или прокаинамид или в комбинация от тези усложняващи фактори, особено при предшестващо нарушение на бъбречната функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в отделни случаи не се повлияват от интензивна антибиотична терапия. В тези случаи при употреба на периндоприл, се препоръчва периодично мониториране на белите кръвни клетки, а пациентът трябва да се инструктира да съобщава за всеки признак на инфекция (напр. болки в гърлото, висока температура) (вж. точки 4.5 и 4.8).

Свърхчувствителност/ангионевротичен оток

Рядко се съобщава за ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, включително периндоприл (вж. точка 4.8). Той може да настъпи по всяко време на лечението. В тези случаи, периндоприл трябва да бъде спряна незабавно и трябва да започне съответно мониториране, което продължава докато настъпи пълно излекуване на симптомите. В случаите, при които отокът обхваща само лицето и устните, състоянието обикновено преминава без лечение, въпреки че антихистаминовите лекарства понякога облекчават оплакванията.



Ангионевротичният оток, 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 подходящо лечение, което включва въвеждане подкожно на адреналин разтвор 1:1 000 (0,3 ml до 0,5 ml) и/или осигуряване на проходимост на дихателните пътища.

При чернокожите пациенти, приемащи АСЕ-инхибитори, се съобщава за по-висока честота на ангиоедем в сравнение с другите раси.

Пациенти с анамнеза за ангионевротичен оток, несвързан с лечение с АСЕ инхибитор, имат повишен риск от ангионевротичен оток, докато приемат АСЕ инхибитор (вж. точка 4,3).

Има редки съобщения за интестинален ангионевротичен оток при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. Тези пациенти са имали коремна болка (с или без гадене и повръщане); някои от тези случаи не са били предшествани от ангионевротичен оток на лицето, а нивото на естераза С-1 е било нормално. Ангионевротичният оток е бил диагностициран с помощта на процедури, включващи абдоминална компютърна томография или ултразвук, или по време на операция, а симптоматиката е преминала напълно след спиране на АСЕ инхибитора.

Интестиналният ангионевротичен оток трябва да се включи в диференциалната диагноза при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, които са с коремна болка.

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза периндоприл. Лечение с периндоприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори с NEP инхибитори (напр. рацекадотрил), mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптени (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5). Необходимо е да се подходи с повишено внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптени (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор.

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация:

Има изолирани съобщения за пациенти с трайни и животозастрашаващи анафилактични реакции, докато са приемали АСЕ инхибитори по време на десенсибилизация с отрова на ципокрили (пчели, оси). АСЕ-инхибиторите трябва да се използват с повишено внимание при алергични пациенти, подложени на десенсибилизация и трябва да се избягват при тези, подлежащи на имунотерапия с отрова. Въпреки това, тези реакции могат да бъдат предотвратени чрез временното спиране на АСЕ-инхибитора в продължение на най-малко 24 часа преди започване на лечението при пациенти, които се нуждаят и от двете - АСЕ инхибитори и десенсибилизация.

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

Рядко, пациенти приемащи АСЕ инхибитори по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL) с декстранов сулфат, получават животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции се избягват чрез временно спиране на АСЕ инхибиторното лечение преди всяка афереза.

Пациенти на хемодиализа

Анафилактични реакции са докладвани при пациенти на диализа с high-flux мембрани (напр. AN 69 ®) и лекувани едновременно с АСЕ-инхибитор. При тези пациенти трябва да се обмисли използване на различен тип диализна мембрана или различен клас антихипертензивно средство.

Първичен алдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм като цяло не се повлияват от лечение с антихипертензивни лекарства, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Поради това употребата на това лекарство не се препоръчва.



Калий-съхраняващи лекарства, калиеви довавки, калий-съдържащи заместители на готварската сол

Комбинацията на периндоприл и калий-съхраняващи лекарства, калиеви довавки, калий-съдържащи заместители на готварската сол обикновено не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Чернодробна енцефалопатия

Индапамид: когато чернодробната функция е нарушена, тиазидни диуретици и диуретици от тиазиден тип могат да причинят, особено в случай на електролитен дисбаланс, чернодробна енцефалопатия, която може да прогресира до чернодробна кома. Ако това се случи, приложението на диуретика трябва да се спре незабавно.

Фоточувствителност

Съобщават се случаи на реакции на фоточувствителност след приложение на тиазиди и диуретици от тиазиден тип (вижте точка 4.8). При реакция на фоточувствителност, по време на лечението, се препоръчва то да се спре. Ако повторното приложение на диуретика се счита за необходимо, се препоръчва да се защитят областите, изложени на слънце или изкуствени UVA.

Бременност и кърмене

АСЕ инхибиторите не трябва да се назначават по време на бременност. Освен ако продължаването на лечението с АСЕ инхибитор не се счита за жизнено необходимо, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато бременността е диагностицирана, лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде спряно незабавно и, ако е необходимо, трябва да започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Бъбречна недостатъчност:

В случаи на тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min), лечението е противопоказано.

Ко-Амlesa 8 mg/5 mg/2,5 mg таблетки

Ко-Амlesa 8 mg/10 mg/2,5 mg таблетки

Концентрациите 8 mg/5 mg/2,5 mg и 8 mg/10 mg/2,5 mg са противопоказани при тежка и умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 60 ml/min).

При някои пациенти с хипертония без предварително съществуващи очевидни бъбречни лезии и при които кръвните тестове за бъбречната функция показват функционална бъбречна недостатъчност, лечението трябва да се спре и евентуално да рестартира или с по-ниска доза, или само с един компонент.

При тези пациенти обичайното медицинско проследяване ще включва често контролиране на калий и креатинин, след две седмици от лечението и след това на всеки два месеца през терапевтичния стабилизиращ период.

За бъбречната недостатъчност се съобщава главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или скрита бъбречна недостатъчност, включително стеноза на бъбречната артерия.

Лекарството обикновено не се препоръчва в случай на двустранна стеноза на бъбречната артерия или на единствен функциониращ бъбрек.

Тиазидните диуретици и диуретиците от тиазиден тип са напълно ефективни само когато бъбречната функция е нормална или само леко нарушена (стойности на креатинин, които са по-ниски с приблизително 25 mg/l, т.е. 220 µmol/L за възрастен). При пациенти в старческа възраст стойностите на плазмените нива на креатинина трябва да бъдат коригирани като се вземе предвид възрастта, теглото и пола на пациента, съгласно формулата Cockcroft

$cl_{cr} = (140 - \text{години}) \times \text{тегло} / 0,814 \times \text{плазмените стойности на креатинин}$

c: възрастта, изразена в години
 теглото в kg



плазмените стойности на креатинин в $\mu\text{mol/l}$

Тази формула е подходяща за мъже в старческа възраст и следва да бъде адаптирана за жени с умножаване на резултата по 0,85.

Хиповолемията в резултат на загубата на вода и натрий, причинена от диуретика в началото на лечението, води до намаляване на гломерулната филтрация. Това може да доведе до увеличаване на кръвната урея и креатинин. Тази преходна функционална бъбречна недостатъчност не е нежелана последица при пациенти с нормална бъбречна функция, но може да влоши вече съществуващо бъбречно увреждане.

При тези пациенти обикновено медицинското проследяване ще трябва да включва често контролиране на калий и креатинин, след две седмици от лечението и след това на всеки два месеца през терапевтичния стабилизиращ период.

Хипотония и изчерпване на вода и електролити

Съществува риск от внезапна хипотония при наличието на съществуващо изчерпване на натрий (по-специално при индивиди, чието кръвно налягане първоначално е ниско, в случаите на стеноза на бъбречната артерия, застойна сърдечна недостатъчност или цироза с оток и асцит). Блокирането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон следователно може да причини, по-специално по време на първото приложение и по време на първите две седмици от лечението, внезапно спадане на кръвното налягане и/или повишаване на плазмените нива на креатинин, функционална бъбречна недостатъчност. Понякога тя може да бъде остра в началото, въпреки че често времето до появата може да променливо.

Затова трябва да се извърши систематично изследване за клинични признаци на изчерпване на вода и електролити, които могат да възникнат при интеркурентни епизоди на диария или повръщане. При такива пациенти трябва да се извършва редовен мониторинг на плазмените електролити.

Изразената хипотония може да изисква прилагането на интравенозна инфузия с физиологичен разтвор.

Преходната хипотония не е противопоказание за продължаване на лечението. След възстановяване на задоволителен обем на кръвта и кръвно налягане, лечението може да започне отново или с по-ниска доза или само с един от компонентите.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба 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 инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Реноваскуларна хипертония

Лечението на реноваскуларната хипертония е реваскуларизация. Независимо от това, инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим могат да бъдат от полза при пациенти с реноваскуларна хипертония, които очакват операция за корекция или когато такава операция не е възможно да бъде извършена.

При пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при един функциониращ бъбрек, лекувани с АСЕ инхибитори, съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с диуретици може да стане допринасящ фактор. Загубата на бъбречна функция може да настъпи при минимални изменения в серумния креатинин дори при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия.



Ако Ко-Амлеса се предписва на пациенти с известна или подозирана стеноза на бъбречната артерия, лечението трябва да започне в болнични условия с ниска доза и бъбречната функция и нивата на калий трябва да се проследяват, тъй като някои пациенти са развили функционална бъбречна недостатъчност, която реверсира, след спиране на лечението.

Ко-Амлеса 8 mg/5 mg/2,5 mg таблетки

Ко-Амлеса 8 mg/10 mg/2,5 mg таблетки

Лечението с концентрациите 8 mg/5 mg/2,5 mg и 8 mg/10 mg/2,5 mg не е подходящо при пациенти с известна или подозирана стеноза на бъбречната артерия, защото лечението трябва да започне в болнична обстановка с дози, по-ниски от 8 mg/5 mg/2,5 mg или 8 mg/10 mg/2,5 mg.

Пациенти с известна атеросклероза

Рискът от хипотония съществува при всички пациенти, но специално внимание трябва да се обърне на пациенти с исхемична болест на сърцето или церебрална циркулаторна недостатъчност като лечението трябва да започне с ниска доза.

Сърдечна недостатъчност

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. Лечението с бета-блокери при пациенти с хипертония и коронарна недостатъчност не трябва да се спира: АСЕ-инхибитор трябва да се добави към бета-блокери.

При дългосрочно, плацебо-контролирано проучване на пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III и IV) докладваните случаи на белодробен оток са повече в групата, лекувана с амлодипин, отколкото в групата на плацебо (вж. точка 5.1). Блокерите на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да увеличат риска от бъдещи сърдечносъдови събития и смъртност.

Аортна или митрална клапна стеноза /хипертрофична кардиомиопатия

АСЕ-инхибиторите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с обструкция на изходния тракт на лявата камера.

Пациенти с диабет

При пациенти с инсулино-зависим захарен диабет (спонтанна тенденция към повишени нива на калий), лечението трябва да започне под лекарско наблюдение с по-ниска начална доза. Стойностите на кръвната захар нива трябва да се следят внимателно при пациенти с диабет, лекувани преди това с перорални антидиабетни лекарства или инсулин, особено по време на първия месец от лечението с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.5).

Кашлица

Има съобщения за суха кашлица при употребата на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим. Тя се характеризира със своята упоритост и с нейното изчезване, когато лечението се прекрати. В случай на такъв симптом трябва да се мисли за ятрогенна етиология. Ако все пак се предпочите предписването на инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим може да се приеме продължаване на лечението.

Хирургия/анестезия

АСЕ-инхибиторите могат да предизвикат хипотония при случаи на анестезия, особено когато упойката, която се прилага, е средство с хипотензивен потенциал.

Поради това се препоръчва лечението с инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим с продължително действие, като например периндоприл, да се прекрати, когато е възможно, един ден преди операцията.

Чернодробно увреждане

Често, АСЕ инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до остра чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациентите, приемащи АСЕ-инхибитори, които развиват жълтеница или значително



повишаване на чернодробните ензими, трябва да прекратят лечението с АСЕ-инхибитора и да получат подходящо медицинско проследяване (вж. точка 4.8).

Когато чернодробната функция е нарушена, тиазидните диуретици и диуретиците от тиазиден тип могат да причинят чернодробна енцефалопатия. Приложението на диуретика трябва да се спре незабавно, ако това се случи.

Времето на полуживот на амлодипин е удължено и АUC стойностите са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; препоръки относно дозировката не са установени. Амлодипин трябва да се започва с най-ниската доза, като е необходимо повишено внимание както при първоначалното лечение, така и при повишаване на дозата. Може да се наложи бавно титриране на дозата и внимателно наблюдение при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Воден и електролитен баланс

Нива на натрий

Те трябва да бъдат изследвани преди започване на лечението, а след това на редовни интервали. Всяко диуретично лечение би могло да доведе до хипонатриемия, понякога с много сериозни последици. Намаляването на нивата на натрий може да бъде първоначално безсимптомно и затова редовните изследвания са от съществено значение. Изследването трябва да бъде по-често при пациенти в старческа възраст и при пациенти с цироза (вж. точки 4.8 и 4.9).

Хипонатриемията с хиповолемия може да е причина за дехидратация и ортостатична хипотония. Съпътстващата загуба на хлорни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза: честотата и степента на този ефект са леки.

Хиперкалиемия

При някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл, се наблюдава повишение на серумния калий. АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, възраст (> 70 години), захарен диабет, хипоалдостеронизъм, интеркурентни събития, по-специално дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременно употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта или такива пациенти, приемащи други лекарства, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин, триметоприм или ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери, ацетилсалицилова киселина > 3 g/дневно, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС, имunosупресорни средства като циклоспорин или такролимус). 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 причини сериозни, понякога фатални аритмии. Ако едновременната употреба на гореспоменатите средства се счита за необходима, те трябва да се използват с повишено внимание и при често мониториране на серумния калий (вж. точка 4.5). Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

Хипокалиемия

Загубата на калий при хипокалиемия е основен риск при прием на тиазидни диуретици и подобните на тиазидните диуретици. Хипокалиемията може да причини мускулни нарушения. Съобщавани са случаи на рабдомиолиза, главно в контекста на тежка хипокалиемия. Рискът от поява на понижаване на нивата на калий (<3,4 mmol/l) следва да се предотврати сред някои популации с висок риск като възрастни и/или пациенти с недोхранване, независимо дали приемат или не множество лекарства, пациенти с цироза с оток и асцит, пациенти с коронарно заболяване и пациенти със сърдечна



недостатъчност. В такива случаи хипокалиемията повишава сърдечната токсичност на сърдечните гликозиди и риска от ритъмни нарушения.

Лица, при които е имало удължаване на QT интервала, също са изложени на риск, независимо дали произходът е вроден или ятрогенен. Хипокалиемията, както и брадикардията, действа като фактор, който благоприятства появата на тежки ритъмни нарушения, по-специално torsades de pointes, които могат да бъдат фатални.

Във всички случаи е необходимо по-честото проследяване на нивата на калий. Първото измерване на плазмените нива на калий трябва да се извърши през първата седмица след началото на лечението.

При установяване на ниски нива на калий е необходима корекция. Хипокалиемия, установена заедно с ниска серумна концентрация на магнезий, може да не се повлияе от лечението, освен ако серумният магнезий не бъде коригиран.

Плазмен магнезий

Доказано е, че тиазидите и техните аналози, включително индапамид, повишават екскрецията на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия (вж. точки 4.5 и 4.8).

Нива на калций

Тиазидните диуретици и тиазидо-подобните диуретици могат да намалят уринната екскреция на калций и да предизвикат леко и преходно повишаване на нивата на калций в плазмата. Значително повишаване на нивата на калций може да се свърже с хиперпаратиреоидизъм с неустановен произход. Преди изследване на функцията на парашитовидните жлези лечението трябва да бъде спряно.

Пикочна киселина

При хиперурикемични пациенти може да е налице повишена склонността към подагрозни пристъпи.

Литий

Не се препоръчва едновременна употреба с литий (вж. точка 4.5).

Спортисти

Спортистите трябва да имат предвид, че този лекарствен продукт съдържа активно вещество, (индапамид) което може да причини позитивна реакция при тест за допинг.

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват в началото остро понижаване на зрителната острота или очна болка, и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Първичното лечение е да се преустанови приема на лекарството възможно най-бързо. Ако вътреочното налягане остане неконтролирано, може да се наложи да бъде обсъдено приложението на бързи медицински или хирургични лечения. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.

Етнически различия

Подобно на други АСЕ инхибитори, периндоприл може да бъде по-слабо ефективен за понижаване на кръвното налягане при пациенти от черната раса, отколкото при тези от друга раса, вероятно поради по-честите ниско-ренинови състояния сред популацията на чернокожите хипертоници.

Старческа възраст

Бъбречната функция и нивата на калий трябва да бъдат изследвани преди началото на лечението.



Началната доза впоследствие се коригира според повлияването на кръвното налягане, особено в случаите на намаляване на водния обем и електролитите, за да се избегне внезапна поява на хипотония като увеличаването на дозата трябва да става внимателно (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Ефикасността и поносимостта на Ко-Амлеса при деца и юноши не са установени.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Данните от клиничните проучвания показват, че двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS) чрез комбинирана употреба на ACE-инхибитори, блокери на ангиотензин II рецептори или алискирен е свързана с по-висока честота на нежелани реакции като хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с употребата на едно действащо средство RAAS (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

Едновременната употреба на периндоприл със сакубитрил/валсартан е противопоказано, тъй може да повиши риска от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4.). Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза периндоприл. Лечението с периндоприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа след приемане на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.4).

Едновременната употреба на ACE 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

Въпреки че серумният калий обикновено остава в нормални граници, при някои пациенти, лекувани с Ко-Амлеса, може да се появи хиперкалиемия. Някои лекарства или терапевтични класове могат да увеличат честотата на поява на хиперкалиемия: алискирен, калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици (например спиронолактон, триамтерен или амилорид), ACE инхибитори, ангиотензин-II рецепторни антагонисти, НСПВС, хепарини, имunosупресиращи средства като циклоспорин или такролимус, триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик, подобно на амилорид. Комбинацията от тези лекарства увеличава риска от хиперкалиемия. Поради това не се препоръчва комбинирането на Ко-Амлеса с гореспоменатите лекарства. Ако е показана едновременна употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на нивата на серумен калий.

Едновременно приложение е противопоказано (вж. точка 4.3)

Алискирен

При пациентите с диабет или нарушена бъбречна функция се увеличава риска от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност.

Екстракорпорални лечения

Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като например диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстранов сулфат, поради повишен риск от тежки анафилактични реакции (вж. точка 4.3). При



необходимост от подобно лечение трябва да се обмисли използване на друг тип диализни мембрани или на антихипертензивно средство от друг клас.

Едновременно приложение не се препоръчва

Алискирен

Освен при пациенти с диабет или с нарушена бъбречна функция се увеличава риска от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност (вж. точка 4.4).

Комбинирано лечение с АСЕ-инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер

В литературата се съобщава, че при пациенти с установено атеросклеротично заболяване, сърдечна недостатъчност или с диабет с крайно органно увреждане, комбинираното лечение с АСЕ инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер е свързано с повишена честота на хипотония, синкоп, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с употребата на един ренин-ангиотензин-алдостеронов-действащ агент. Двойната блокада (напр. чрез комбиниране на АСЕ-инхибитор с ангиотензин II рецепторен антагонист) трябва да се ограничава само до отделни случаи с непосредствено проследяване на бъбречната функция, серумния калий и кръвното налягане (вж. точка 4.4).

Естрамустин

Риск от увеличаване на нежеланите реакции като ангионевротичен оток (ангиоедем).

Литий

Има съобщения за обратимо повишаване на серумните литиеви концентрации и токсични реакции при едновременно приложение на литий с АСЕ инхибитори. Употребата на периндоприл в комбинация с индапамид с литий не се препоръчва, но ако комбинацията се окаже необходима, трябва да се извършва внимателно проследяване на серумните нива на литий (вж. точка 4.4).

Калий-съхраняващи диуретици (напр. триамтерен, амилорид и др.), калиеви соли

Хиперкалиемия (потенциално смъртоносна), особено във връзка с бъбречно увреждане (допълнителни хиперкалиемични ефекти).

Комбинацията на периндоприл с гореспоменатите лекарства не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Ако все пак е показана едновременна употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и с често проследяване на нивата на серумен калий. За употребата на спиронолактон при сърдечна недостатъчност, вижте точка „Едновременна употреба, която изисква специални грижи“.

Едновременна употреба, която изисква специални грижи

Баклофен

Потенциране на антихипертензивния ефект. Ако е необходимо трябва да се наблюдава кръвното налягане и бъбречната функция и да се извърши адаптиране на дозата на антихипертензивното лекарство.

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

Когато АСЕ инхибиторите се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (напр. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСПВС), може да се получи отслабване на антихипертензивния ефект. Едновременната употреба на АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност и повишаване на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо нарушение на бъбречната функция. Комбинацията трябва да се прилага внимателно, особено в старческа



възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да бъде проследявана бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодически след това.

Антидиабетни средства (инсулин, орални хипогликемични средства)

Епидемиологичните проучвания предполагат, че едновременното приложение на АСЕ инхибитори и антидиабетни лекарства (инсулини, перорални хипогликемични средства) може да доведе до засилен ефект на намаляване на кръвната глюкоза с риск от хипогликемия. Това явление изглежда е по-вероятно да възникне през първите седмици на комбинираното лечение и при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Калий-несъхраняващи диуретици

Пациентите на диуретично лечение, особено тези, които имат нарушения във водно-солевия баланс и/или дехидратация, може да изпитат прекомерно намаляване на кръвното налягане след започване на лечението с АСЕ-инхибитори. Вероятността от хипотонични ефекти може да се намали след спиране на диуретика, чрез повишаване на обема на течностите или на приема на соли преди започване на лечението с ниски и постепенно нарастващи дози периндоприл.

При артериална хипертония, когато диуретичната терапия може да е причинила нарушения във водно-солевия баланс и/или дехидратация, трябва да се предприеме или спиране на диуретика преди започване на лечението с АСЕ-инхибитора, като в такъв случай по-късно може отново да се включи незадържаш калий диуретик, или началното прилагане на АСЕ-инхибитора, трябва да започва с ниски дози, които постепенно да се увеличават.

При лекувана с диуретици застойна сърдечна недостатъчност, започване на лечението с АСЕ-инхибитор трябва да става отначало със съвсем ниски дози, възможно след намаляване на дозата на съвместно прилагания незадържаш калий диуретик.

Във всички случаи, бъбречната функция (нивата на креатинина) трябва да се следят през първите няколко седмици от лечението с АСЕ-инхибитор.

Калий-съхраняващи диуретици (еплеренон, спиронолактон)

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

При лечение на сърдечна недостатъчност от клас II или IV (по NYHA) с фракция на изтласкване < 40% и предшестващо лечение с АСЕ-инхибитори и бримкови диуретици, има риск от хиперкалиемия, която е потенциално летална, особено при липса на спазване на препоръките за предписване на тази комбинация.

Преди започване на комбинацията, трябва да се направят изследвания за изключване на хиперкалиемия и бъбречно увреждане.

Препоръчва се внимателно следене на калиемията и креатининемията – в началото веднъж седмично през първия месец от лечението, а след това – веднъж месечно.

Torsades de pointes-индуциращи лекарства

Поради риск от хипокалиемия, индапамид трябва да се прилага с повишено внимание, когато се прилага едновременно с лекарствени продукти, които индуцират *torsades de pointes*, като например: клас IA антиаритмични средства (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид); клас III антиаритмични средства (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилюм, соталол), някои невролептици (хлорпромазин, циамамазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (амисулприд, сулпирид, султоприд, тиаприд), бутирофенони (дроперидол, халоперидол), други невролептици (пимозид); други вещества, като например бепридил, цизаприд, дифеманил, IV еритромицин, халопантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, IV винкамин, метадон, астемизол, терфенадин. Превенция на ниски нива на калий и корекция, ако е необходимо: мониторинг на QT интервала.



Калий-понижаващи лекарства (амфотерицин В (IV приложение), системни глюкокортикоиди и минералкортикоиди (системно приложение), тетракозактид, стимулиращи лаксативи)
Повишен риск от ниски нива на калий (адитивен ефект). Мониторинг на нивата на калий и корекция, ако е необходимо; особено внимание се изисква в случаите на лечение със сърдечни гликозиди. Трябва да се използват не-стимулиращи лаксативи.

Дигиталисови препарати

Хипокалиемията и/или хипомагнезиемията предразполагат към дигиталисова токсичност. Препоръчва се да се проследява плазмения калий, магнезий и ЕКГ и, ако е необходимо, лечението да бъде коригирано.

Алопуринол: Едновременната употреба с индапамид може да увеличи честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Едновременна употреба, която изисква известно внимание

Калий-съхраняващи диуретици (амилорид, спиронолактон, триамтерен): Въпреки че рационалните комбинации са полезни при някои пациенти, хипокалиемия или хиперкалиемия (особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет) все още може да се появи. Нивата на плазмен калий и ЕКГ трябва да се проследяват и, ако е необходимо, лечението да се преразгледа.

Метформин

Лактатна ацидоза, дължаща се на метформин, причинена от вероятна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с диуретици, и по-специално с бримкови диуретици. Да не се използва метформин, когато плазмените нива на креатинин надвишават 15 mg/l (135 μ mol/l) при мъжете и 12 mg/l (110 μ mol/l) при жените.

Йодни контрастни вещества

В случаите на дехидратация, причинена от диуретици, съществува повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при използването на високи дози на йодни контрастни вещества. Преди прилагането на йодното съединение трябва да се извърши рехидрацията.

Калций (соли)

Риск от повишаване на нивата на калций поради намаляване на елиминирането на калций в урината.

Циклоспорин

Риск от повишаване на серумния креатинин в резултат от индапамид без промяна в нивата на циркулиращия циклоспорин, дори когато няма изчерпване на сол и вода. Няма проучвания за лекарствени взаимодействия, проведени с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или други популации, с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, където се наблюдават променливи повишения (средно с 0% до 40%) на най-ниските концентрации на циклоспорин. Трябва да се обмисли за мониторинг на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация на лечение с амлодипин, а дозата на циклоспорин трябва да се намали според необходимостта.

Инхибитори на СYP3A4

Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени СYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолови антимикотици, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значително увеличаване на експозицията на амлодипин, водеща до повишен риск от хипотония. Клиничната проява на тези фармакокинетични вариации може да бъде по-ясно изразена в старческа възраст. Може да се наложи клинично проследяване и регулиране на дозата.



Кларитромицин

Кларитромицин е инхибитор на CYP3A4. Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите, при едновременно приложение на амлодипин с кларитромицин.

Прицелни за рапамицин (mTOR) инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус)

Пациенти със съпътстващо лечение с mTOR инхибитори може да са изложени на повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

mTOR инхибиторите са субстрати на CYP3A. Амлодипин е слаб инхибитор на CYP3A. При едновременната употреба на mTOR инхибитори, амлодипин може да увеличи експозицията на mTOR инхибиторите.

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).

Сок от грейпфрут

Приложението на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се увеличи, което води до засилване на ефекта на понижаване на кръвното налягане.

Дантролен (инфузия)

При животни са наблюдавани смъртоносно камерно мъждене и сърдечносъдов колапс във връзка с хиперкалиемия след приложение на верапамил и дантролен i.v.. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва едновременно прилагане на блокери на калциевите канали, като амлодипин, да се избягва при пациенти, предразположени към злокачествена хипертермия и при лечението на злокачествена хипертермия.

Такролимус

Съществува риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта, когато се прилага едновременно с амлодипин, но фармакокинетичния механизъм на това взаимодействие не е напълно изяснен. За да се избегне токсичност на такролимус, приложението на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус изисква мониториране на нивата на такролимус в кръвта и корекция на дозата на такролимус, когато е целесъобразно.

Симвастатин

Едновременното прилагане на многократни дози от 10 mg на амлодипин с 80 mg симвастатин води до 77% увеличаване на експозицията на симвастатин в сравнение със самостоятелното приложение на симвастатин. Трябва да се ограничи дозата на симвастатин при пациенти, които приемат амлодипин, до 20 mg дневно.

При клинични проучвания относно взаимодействията, амлодипин не е повлиял фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

Антихипертензивни средства и вазодилататори

Едновременната употреба на тези средства може да повиши хипотензивния ефект на периндоприл. Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане.

Имипрамин-подобни антидепресанти (трициклични), невролептици

Повишен антихипертензивен ефект и повишен риск от ортостатична хипотония (адитивен ефект).

Кортикостероиди (системно приложение), тетракозактид



Намаляване на антихипертензивния ефект (задръжка на сол и вода поради действието на кортикостероидите).

Други антихипертензивни средства

Използване на други антихипертензивни лекарствени продукти с Ко-Амлеса може да доведе до засилване на ефекта на понижаване на кръвното налягане.

Алопуринол, цитостатици или имunosупресори, системни кортикостероиди или прокаинамид

Едновременното приложение с АСЕ-инхибитори може да доведе до повишен риск от левкопения (вж. точка 4.4).

Анестетици

АСЕ-инхибиторите могат да засилят хипотензивните ефекти на някои анестетици (вж. точка 4.4.).

Симпатикомиметиците

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите.

Злато

Нитритонидни реакции (симптомите включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) са съобщавани често при пациенти на терапия с инжекционно злато (натриев ауротиомалат) и съпътстващо лечение с АСЕ инхибитори, включително периндоприл.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Ко-Амлеса не се препоръчва през първия триместър от бременността. Ко-Амлеса е противопоказана през втори и трети триместър на бременността.

Свързани с периндоприл

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

Епидемиологичните данни относно тератогенния риск след АСЕ инхибиторна експозиция през първия триместър на бременността не са убедителни; все пак, не може да се изключи леко увеличаване на риска. Освен когато продължаването на лечението с АСЕ инхибитори по време на бременността не се счита за крайно необходимо, при пациентки, планиращи забременяване то трябва да се смени с алтернативно антихипертензивно лечение, което има доказано безопасен профил на употреба при бременност. При установяване на бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се спре незабавно, и ако е необходимо да се започне алтернативно лечение.

Известно, е че АСЕ инхибиторната експозиция през втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксични ефекти при човека (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на черепната осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотензия, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай на АСЕ инхибиторна експозиция от втория триместър на бременността се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Бебета, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотензия (вж. точка 4.3 и 4.4).

Свързани с индапамид

Липсват или има ограничени данни (по-малко от 300 завършили бременности) от употребата на индапамид при бременни жени.



Продължителната тиазидна експозиция по време на третия триместър на бременността може да намали плазмения обем на майчиния организъм, както и утероплацентарния кръвоток, което може да предизвика фето-плацентарна исхемия и забавяне на растежа на плода.

Проучванията при животни не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на индапамид по време на бременност.

Освен това, чести случаи на хипогликемия и тромбоцитопения при новородени са съобщавани след експозиция в периода около термина.

Свързани с амлодипин

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хората не е установена.

При проучвания върху животни е наблюдавана репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3).

Кърмене

Ко-Амлеса не се препоръчва при кърмене. Трябва да се вземе решение, дали да се спре кърменето или да се спре приема на Ко-Амлеса, като се вземе предвид важността на терапията за майката.

Свързани с периндоприл

Тъй като липсва клиничен опит с употребата на периндоприл по време на кърмене, употребата на периндоприл не се препоръчва при кърмещи жени, като за предпочитане е алтернативно лечение с по-добър профил за безопасност, установен по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Свързани с индапамид

Няма достатъчно информация за екскрецията на индапамид/неговите метаболити в кърмата.

Може да се появи свръхчувствителност към лекарства, производни на сулфонамиди, хипокалиемия и ядрен иктер. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Индапамид има тясно сходство с тиазидните диуретици, които по време на кърмене са свързани с намаляване или дори потискане на секрецията на мляко. Индапамид не се препоръчва по време на кърмене.

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. Решени дали да се продължи/прекъсне кърменето или да се продължи/прекъсне терапията с амлодипин трябва да се вземе, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с амлодипин за майката.

Фертилитет

Свързани с периндоприл и индапамид

Проучванията за репродуктивна токсичност не показват ефект върху фертилитета при женски и мъжки плъхове (вж. точка 5.3). Не се очаква влияние върху фертилитета.

Свързани с амлодипин

Обратими биохимични промени в главата на сперматозоидите са били докладвани при някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. В едно проучване при плъхове, неблагоприятни ефекти са открити върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



Няма проучвания за ефектите на Ко-Амлеса върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че понякога може да настъпи виене на свят или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Обобщен профил на безопасност

Прилагането на периндоприл инхибира системата ренин-ангиотензин-алдостерон с тенденция да се намали загубата на калий, причинена от индапамид.

Два процента от пациентите на лечение с 2 mg периндоприл//0,625 mg индапамид развиват хипокалиемия (ниво на калий < 3,4 mmol/l).

Четири процента от пациентите на лечение с 4 mg периндоприл//1,25 mg индапамид развиват хипокалиемия (ниво на калий < 3,4 mmol/l).

Шест процента от пациентите на лечение с периндоприл 8 mg//2,5 mg индапамид развиват хипокалиемия (калий ниво < 3,4 mmol/l).

Най-честите наблюдавани нежелани лекарствени реакции са:

- при периндоприл: замаяност, главоболие, парестезия, световъртеж, зрителни нарушения, вертиго, тинитус (шум в ушите), хипотония, кашлица, диспнея, коремна болка, констипация, диария, дисгеузия, диспепсия, гадене, повръщане, пруритус (сърбеж), обрив, мускулни спазми и астения.
- с индапамид: хипокалиемия, реакции на свръхчувствителност, главно дерматологични, при лица с предразположение към алергични и астматични реакции, и макулопапулозни обриви.
- с амлодипин: сомнолентност, замаяност, главоболие, сърцебиене, зачервяване, коремна болка, гадене, подуване на глезена, оток и умора.

б. Табличен списък на нежеланите реакции

По време на клиничните проучвания и/или постмаркетинговата употреба са наблюдавани следните нежелани реакции, които са разпределени в следните категории по честоти:

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



MedDRA Системно-органен клас	Нежелани реакции	Периндоприл	Индапамид	Амлодипин
Инфекции и инфестации	Ринит	Много редки	-	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия	Нечести*	-	-
	Агранулоцитоза (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки	-
	Апластична анемия	-	Много редки	-
	Панцитопения	Много редки	-	-
	Левкопения	Много редки	Много редки	Много редки
	Неутропения (вж. точка 4.4)	Много редки	-	Много редки
	Хемолитична анемия	Много редки	Много редки	-
	Тромбоцитопения (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки	Много редки
	Анемия (вж. точка 4.4) се съобщава с инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим при специфични обстоятелства (пациенти, които са имали бъбречна трансплантация, пациенти на хемодиализа)	Много редки	Много редки	-
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (главно дерматологични, при лица с предразположение към алергични и астматични реакции)	-	Чести	Много редки
Нарушения на ендокринната система	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)	Редки	-	-
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5)	Нечести*	-	-
	Хиперкалиемия, обратима при спиране на лечението (вж. точка 4.4)	Нечести*	-	-
	Хипонатриемия (вж. точка 4.4)	Нечести*	Нечести	-
	Хиперкалциемия	Редки	Редки	-
	Хипокалиемия (вж. точка 4.4)	С неизвестна честота	Чести	-
	Хипохлориемия	-	Редки	-
	Хипомагнезиемия	-	Редки	-
Психични нарушения	Безсъние	-	-	Нечести
	Промени в настроението	Нечести	-	Нечести
	Депресия	Нечести	-	Нечести
	Нарушения на съня	Нечести	-	-



	Състояние на обърканост	Много редки	-	Редки
Нарушения на нервната система	Замайване	Чести	-	Чести
	Главоболие	Чести	Редки	Чести
	Тремор	-	-	Нечести
	Хипоестезия	-	-	Нечести
	Парестезия	Чести	Редки	Нечести
	Повишен мускулен тонус	-	-	Много редки
	Периферна невропатия	-	-	Много редки
	Екстрапирамидни нарушения	-	-	С неизвестна честота
	Дисгеузия	Чести	-	Нечести
	Сънливост	Нечести*	-	Чести
	Синкоп	Нечести*	С неизвестна честота	Нечести
	Инсулт, възможно и вторичен, поради прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки	-	-
	Възможност за начало на чернодорбна енцефалопатия в случай на намалени чернодробни функции (вж. точки 4.3 и 4.4)	-	С неизвестна честота	-
Нарушения на очите	Зрителни нарушения	Чести	С неизвестна честота	Чести
	Миопатия (вж. точка 4.4)	-	С неизвестна честота	-
	Замъглено зрение	-	С неизвестна честота	-
	Остра закритоъгълна глаукома	-	С неизвестна честота	-
	Хороидален излив	-	С неизвестна честота	-
Нарушения на ухото и лабиринта	Световъртеж	Чести	Редки	-
	Тинитус	Чести	-	Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести*	-	Чести
	Тахикардия	Нечести*	-	Нечести
	Стенокардия (вж. точка 4.4)	Много редки	-	-
	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	Много редки	Много редки	Нечести
	Миокарден инфаркт, възможно и вторичен поради прекомерна хипотония при	Много редки	-	Много редки



	високорискови пациенти (вж. точка 4.4)			
	Torsade de pointes (потенциално фатално) (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	С неизвестна честота	-
Съдови нарушения	Зачервяване на лицето	Редки	-	Чести
	Хипотония (и свързани с хипотонията ефекти) (вж. точка 4.4)	Чести	Много редки	Нечести
	Васкулит	Нечести*	-	Много редки
	Феномен на Raynaud	С неизвестна честота	-	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица (вж. точка 4.4)	Чести	-	Нечести
	Диспнея	Чести	-	Чести
	Бронхоспазм	Нечести	-	-
	Еозинофилна пневмония	Много редки	-	-
Стомашно-чревни нарушения	Коремни болки	Чести	-	Чести
	Констипация (запек)	Чести	Редки	Чести
	Диария	Чести	-	Чести
	Диспепсия	Чести	-	Чести
	Нарушена дефекация	-	-	Чести
	Гадене	Чести	Редки	Чести
	Повръщане	Чести	Нечести	Нечести
	Сухота в устата	Чести	Чести	Нечести
	Панкреатит	Много редки	Много редки	Много редки
	Гастрит	-	-	Много редки
	Анорексия	Чести	Чести	-
	Хиперплазия на венците	-	-	Много редки
Хепато-билиарни нарушения	Хепатит (вж. точка 4.4)	Много редки	С неизвестна честота	Много редки
	Жълтеница	-	-	Много редки
	Нарушена чернодробна функция	-	Много редки	-
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Оток на Quincke	-	-	Много редки
	Ангиедем (вж. точка 4.4)	Нечести	Много редки	Много редки
	Пруритус (сърбеж)	Чести	-	Нечести
	Обрив	Чести	-	Нечести
	Макулопапуларни обриви	-	Чести	-
	Уртикария (вж. точка 4.4)	Нечести	Много редки	Нечести
	Екзантем	-	-	Нечести
	Алоpecia	-	-	Нечести
	Пурпура	-	Нечести	Нечести
	Променен цвят на кожата	-	-	Нечести
	Хиперхидроза	Нечести	-	Нечести
	Реакция на	Нечести*	С неизвестна	Много редки



	фоточувствителност		честота	
	Пемфигоид	Нечести*	-	-
	Влошаване на псориазис	Редки*	-	-
	Еритема мултиформе	Много редки	-	Много редки
	Токсична епидермална некролиза	-	Много редки	С неизвестна честота
	Ексфолиативен дерматит	-	-	Много редки
	Синдром на Stevens Johnson	-	Много редки	Много редки
Нарушения на мускул-но-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми	Чести	С неизвестна честота	Чести
	Оток на глезението	-	-	Чести
	Възможно влошаване напредварително съществуващ системен лупус еритематодес	Нечести	Нечести	-
	Артралгия	Нечести*	-	Нечести
	Миалгия	Нечести*	-	Нечести
	Мускулна слабост	-	С неизвестна честота	-
	Рабдомиолиза	-	С неизвестна честота	-
	Болки в гъба	-	-	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност	Нечести	-	-
	Остра бъбречна недостатъчност	Редки	Много редки	-
	Микционни нарушения, никтурия, по-често уриниране	-	-	Нечести
	Анурия/олигурия	Редки		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	Нечести	Нечести	Нечести
	Гинекомастия	-	-	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Оток	-	-	Много чести
	Астения	Чести	-	Чести
	Болки в гръдния кош	Нечести*	-	Нечести
	Болки	-	-	Нечести
	Общо неразположение	Нечести*	-	Нечести
	Периферен оток	Нечести*	-	Много Чести
	Фебрилитет	Нечести*	-	-
	Умора	-	Редки	Чести
Изследвания	Повишена урея в кръвта	Нечести*	-	-
	Повишен креатинин в кръвта	Нечести*	-	-
	Повишен билирубин в кръвта	Редки	-	-
	Повишени чернодробни ензими	Редки	С неизвестна честота	Много редки**



	Намаляване нивата на натрий при хиповолемиа, водещи до дехидратация и ортостатична хипотония	С неизвестна честота	С неизвестна честота	
	Понижен хемоглобин и понижен хематокрит (вж. точка 4.4)	Много редки	-	-
	Повишена глюкоза в кръвта	-	С неизвестна честота	Много редки
	Повишена пикочна киселина в кръвта	-	С неизвестна честота	-
	Удължен QT интервал при електрокардиограма (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	С неизвестна честота	-
	Увеличаване на телото, намаляване на телото	-	-	Нечести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Падане	Нечести*	-	-

* Честотата е изчислена по данни от клинични проучвания за нежелани реакции, откривани чрез спонтанни съобщения.

** най-вече съврази с холестаза

Описание на избраните нежелани реакции

По време на проучванията фаза II и III, сравняващи индапамид 1,5 mg с 2,5 mg, анализите на плазмения калий са показали дозозависим ефект от индапамид:

- Индапамид 1,5 mg: плазмен калий <3,4 mmol/l е наблюдаван при 10% от пациентите и <3,2 mmol/l при 4% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12 седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е било 0,23 mmol/l.
- Индапамид 2,5 mg: плазмен калий <3,4 mmol/l е наблюдаван при 25% от пациентите и <3,2 mmol/l при 10% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12 седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е било 0,41 mmol/l.

Амлодипин: изключително рядко са били докладвани случаи на екстрапирамиден синдром.

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 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Периндоприл/индапамид комбинация



Симптоми

Най-вероятната нежелана реакция при случаи на предозиране е хипотония и вероятно рефлексна тахикардия, понякога придружени с гадене, повръщане, крампи, световъртеж, сънливост, психична обърканост, олигурия, която може да прогресира до анурия (поради хиповолемията). Могат да се появят нарушенията на солевия и воден баланс (ниско ниво на стойностите на натрий, ниски нива на калий).

Поведение при предозиране

Първите мерки, които трябва да бъдат предприети се състоят от бързо елиминиране на приемания/(ните) продукт (и) чрез стомашна промивка и/или прилагане на активен въглен, след това възстановяване на водно-електролитния баланс в специализиран център, докато не се върне към нормалното състояние.

Ако се развие изразена хипотония, тя може да се лекува чрез поставяне на пациента в легнало положение с ниско разположение на главата. Ако е необходимо, може да се приложи интравенозно вливане на физиологичен разтвор или да се използват други методи за повишаване на обема.

Периндоприлат, активната форма на периндоприл, може да се диализира. Тъй като амлодипин се свързва във висока степен протеините, диализата няма да бъде от полза.

Амлодипин

При хората опитът с умишлено предозиране с амлодипин е ограничен.

Симптоми

Наличните данни показват, че многократно предозиране би могло да доведе до прекомерна периферна вазодилатация с последваща рефлексна тахикардия. Има съобщения за изразена, и вероятно, продължителна системна хипотония до шок с фатален изход, включително. 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.

Поведение при предозиране

Всяка клинично значима хипотензия, дължаща се на предозиране на амлодипин изисква активна намеса, включително поддържане сърдечносъдовата система като често контролиране на сърдечната и дихателна функция, повдигане на крайниците и внимание към обема на циркулиращите течности и количеството на отделяната урина.

Въвеждането на вазоконстриктор може да помогне за възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане, при условие, че няма противопоказания за употребата му. Интравенозен калциев глюконат може да бъде от полза за преодоляване на ефекта от блокадата на калциевите канали.

В някои случаи може да бъде полезна стомашна промивка. При здрави доброволци, е доказано, че употребата на активен въглен до 2 часа след приложението на амлодипин 10 mg намалява абсорбцията на амлодипин

Тъй като амлодипин се свързва във висока степен с протеините, диализата най-вероятно няма да е от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, повлияващи системата ренин-ангиотензин, ACE инхибитори, други комбинации; АТС код: C09BX01



Ко-Амлеса е комбинация от терт-бутиламинава сол на периндоприл, инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим, индапамид, хлорсулфамоилов диуретик и амлодипин, калциев антагонист. Неговите фармакологични свойства се дължат на тези на всеки един от компонентите, взети поотделно, в допълнение към тези, дължащи се на синергичното действие на трите продукта когато се комбинират.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Периндоприл

Периндоприл е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитор), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II, вазоконстрикторно вещество. В допълнение ензима стимулира секрецията на алдостерон от кората на надбъбречната жлеза и стимулира разграждането на брадикинините, съдоразширяващо вещество, до неактивни хептапептиди.

Това води до:

- намаляване на секрецията на алдостерон,
- увеличение на плазмената ренинова активност, тъй като алдостерон вече не упражнява отрицателна обратна връзка,
- намаляване на общото периферно съпротивление с преференциално действие върху съдовете в мускулите и бъбреците, без съпътстваща задръжка на сол и вода или рефлекторна тахикардия при продължително лечение,
- антихипертензивното действие на периндоприл се проявява и при пациенти с ниска или нормална концентрация на ренин.

Периндоприл действа чрез своя активен метаболит периндоприлат. Другите метаболити са неактивни.

Периндоприл редуцира натоварването на сърцето:

- чрез вазодилатативен ефект върху вените, вероятно причинен от промени в метаболизма на простагландините: намаляване на предварително натоварване,
- чрез намаляване на общото периферно съпротивление: намаляване на следнатоварването.

Изследвания, проведени с пациенти със сърдечна недостатъчност са показали, че:

- намалява налягането на пълнете на дясната камера,
- намалява общото периферно съдово съпротивление,
- увеличава сърдечния дебит и подобрява сърдечния индекс,
- засилва регионалния приток на кръв в мускулите.

Резултатите от теста с физическо натоварване също са показали подобрене.

Индапамид

Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, фармакологично е сроден с диуретиците от групата на тиазидите. Индапамид инхибира абсорбцията на натрий в кортикалния дилуционен сегмент на тубулите. Това повишава екскрецията на натрий и хлориди, и в по-малка степен, екскрецията на калий и магнезий, като по този начин увеличава диурезата и проявява антихипертензивно действие.

Амлодипин

Амлодипин е калциев антагонист и инхибира навлизането на калциеви йони в калциеви йони в клетките на сърдечната и съдовата гладка мускулатура. Механизмът на антихипертензивно действие на амлодипина се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, чрез който амлодипин облекчава стенокардията, не е напълно изяснен, но амлодипин намалява общото исхемично натоварване по следните два механизма:

1. Амлодипин предизвиква дилатация на периферните артериоли и по този начин намалява общото периферно съпротивление (следнатоварването), срещу което сърцето работи. Тъй като



сърдечната честота остава стабилна, това обременяване на сърцето намалява енергийната консумация и нуждите от кислород на миокарда.

2. Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва дилатация на основните коронарни артерии и коронарните артериоли, както в нормалните, така и в исхемичните области. Тази дилатация увеличава притока на кислород към миокарда при пациенти с коронарен артериален спазъм (ангина на Prinzmetal или вариантна стенокардия).

При пациенти с хипертензия дозирането веднъж дневно осигурява клинично значимо намаление на артериалното налягане (в легнало и изправено положение) в продължение на 24 часа.

При пациенти със стенокардия приложението на амлодипин веднъж дневно увеличава времето на физическо натоварване, времето до провокиране на ангиозния пристъп и времето за депресия на ST сегмента с 1 mm и намалява както честотата на пристъпите на стенокардия така и приема на таблетки глицерил тринитрат.

Амлодипин не води до никакви метаболитни нежелани реакции или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба при пациенти с астма, диабет и подагра.

Клинична ефикасност и безопасност

Периндоприл

Периндоприл е активен при всички степени на хипертония: лека до умерена или тежка.

Намаляването на систоличното и диастоличното артериално налягане се наблюдава както в легнало, така и в изправено положение.

Антихипертензивната активност след еднократна доза достига своя максимум между 4 и 6 часа и се поддържа над 24 часа.

Налице е висока степен на остатъчно блокиране на ангиотензин-конвертиращия ензим, 24 часа, приблизително 80%.

При пациенти, които се повлияват, нормализиране на кръвното налягане се достига след един месец и се поддържа без тахифилаксия.

При спиране на лечението няма ребаунд ефект на хипертонията.

Периндоприл има съдоразширяващи свойства и възстановява еластичността на основните артериални стволоче, коригира хистоморфометричните промени в резистентните артерии и води до намаляване на левокамерната хипертрофия. При необходимост, добавянето на тиазиден диуретик води до адитивен синергизъм.

Комбинацията на инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим с тиазиден диуретик намалява риска от хипокалиемия, свързан със самостоятелното приложение на диуретика.

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS) - данни от клинични проучвания

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 (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечносъдова или мозъчносъдова 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 сърдечносъдовите 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.



АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечносъдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с АСЕ инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечносъдовата 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.

Индапамид

Индапамид, като монотерапия, има антихипертензивен ефект, който продължава 24 часа. Този ефект се проявява в дози, при които диуретичните свойства са минимални.

Неговото антихипертензивно действие е пропорционално на подобряването на артериалния комплайънс и намаляване на общото периферно съдово съпротивление и това на артериолите. Индапамид намалява левокамерната хипертрофия.

Когато дозата на тиазидни диуретици и диуретиците от тиазиден тип е превишена, антихипертензивният ефект достига плато, докато нежеланите ефекти продължават да се увеличават. Ако лечението е неефективно, дозата не трябва да се увеличава.

Освен това е доказано, че в краткосрочен, средносрочен и дългосрочен план при пациенти с хипертония, индапамид:

- няма ефект върху липидния метаболизъм: триглицеридите, LDL-холестерол и HDL-холестерол,
- няма ефект върху въглехидратния метаболизъм, дори при пациенти с хипертония и диабет.

Амлодипин

Рандомизирано, двойно-сляпо проучване за заболяемост и смъртност, наречено Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) е проведено за да се сравняват новите лекарствени терапии (амлодипин или АСЕ-инхибитор като първа линия) с тази на тиазидните диуретици при лека до умерена хипертония. Няма сигнификантна разлика в резултатите върху сърдечносъдовата система при амлодипин-базирана терапия и терапия с тиазиден диуретик.

Периндоприл/индапамид

При пациенти с хипертония, независимо от възрастта, периндоприл//индапамид оказва дозозависим антихипертензивен ефект на диастоличното и систоличното артериално налягане, както в легнало така и в изправено положение. Този антихипертензивен ефект продължава 24 часа. Понижаването на кръвното налягане се постига за по-малко от един месец, без тахифилаксия; спирането на лечението не води до рибануд ефект. По време на клиничните проучвания, едновременното приложение на периндоприл и индапамид има антихипертензивен ефект поради синергичното действие в сравнение с всеки един от продуктите, прилагани самостоятелно.

PICXEL, многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо активно контролирано проучване оценява ехокардиографски ефекта на комбинацията периндоприл//индапамид върху левокамерната хипертрофия в сравнение с монотерапия с еналаприл.

PICXEL, пациенти с хипертония и LVH (определени като индекс на левокамерна маса (LVMI) > 120 g/m² при мъжете и > 100 g/m² при жените) са рандомизирани или на терт-бутиламинов периндоприл 2 mg//индапамид 0,625 mg или на еналаприл 10 mg веднъж дневно лечение в продължение на една година. Дозата се адаптира в съответствие с контрола на кръвното налягане до терт-бутиламинов периндоприл 8 mg и индапамид 2,5 mg или еналаприл 40 mg веднъж на ден. Само 34% от пациентите остават на лечение с терт-бутиламинов периндоприл 2 mg/индапамид 0,625 mg (20% в сравнение с Еналаприл 10 mg).



В края на лечението, LVMI е намаляла значително повече в групата с периндоприл/индапамид група ($-10,1 \text{ g/m}^2$) в сравнение с групата на еналаприл ($-1,1 \text{ g/m}^2$) при популацията на всички рандомизирани пациенти. Разликата между двете групи по отношение на LVMI е $-8,3$ (95% CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

По-добър ефект върху LVMI е постигнат с по-висока концентрация периндоприл/индапамид.

По отношение на кръвното налягане, разликите в средната стойност между двете рандомизирани групи са $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) за систоличното кръвно налягане и $2,3 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) за диастоличното кръвно налягане, съответно, в полза на групата на периндоприл/индапамид.

Педиатрична популация

Периндоприл/индапамид

Няма данни за периндоприл/индапамид при деца.

Амлодипин

В едно проучване, включващо 268 деца на възраст 6- 17 години, с преобладаваща вторична хипертония, сравнението на дозите $2,5 \text{ mg}$ и $5,0 \text{ mg}$ на амлодипин с плацебо, показват, че двете дози намаляват систолично кръвно налягане значително повече в сравнение с плацебо.

Разликата между двете дози не е статистически значима.

Дългосрочните ефекти на амлодипин върху растежа, пубертета и общото развитие не са проучени. Дългосрочната ефикасност на амлодипин за лечение в детска възраст за намаляване на сърдечносъдовата заболяемост и смъртност в зряла възраст също не са установени.

5.2 Фармакокинетични свойства

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.

Тъй като поглъщането на храна понижава превръщането до периндоприлат, а с това и бионаличността, периндоприл трябва да бъде приложен перорално в еднократна дневна доза сутрин преди хранене.

Разпределение

Обемът на разпределение е приблизително $0,2 \text{ l/kg}$ за несвързания периндоприлат. Свързването на периндоприлат с плазмените протеини е 20%, главно с ангиотензин конвертиращия ензим, но е концентрационно зависимо.

Биотрансформация

Периндоприл е пролекарство. Двадесет и седем процента от приложената доза периндоприл достига 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.

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.

Линейност/нелинейност

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

Специални популации

Старческа възраст



Елиминирането на периндоприлат е намалено при пациенти в старческа възраст и също при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност.

Бъбречно увреждане

Адаптиране на дозата при бъбречна недостатъчност е желателна в зависимост от степента на увреждането (креатининовия клирънс).

Пациенти на диализа

Диализният клирънс на периндоприлат е равен на 70 ml/min.

Цироза

Фармакокинетиката на периндоприл се променя: чернодробният клирънс на родителската молекула намалява наполовина. Въпреки това, количеството на образувания периндоприлат не намалява и поради това не се налага коригиране на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Индапамид

Абсорбция Индапамид бързо и напълно се абсорбира от храносмилателния тракт.

Максималната плазмена концентрация при хората се достига приблизително един час след перорално приложение на продукта.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е 79%.

Биотрансформация/елиминиране

Елиминационният полуживот е между 14 и 24 часа (средно 18 часа). Многократното приложение не води до натрупване. Елиминира се основно в урината (70% от дозата) и фекалиите (22%) под формата на неактивни метаболити.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката е непроменена при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Амлодипин

Абсорбция, разпределение

След перорално приложение на терапевтични дози амлодипин се абсорбира добре с пикови кръвни нива между 6 - 12 часа след приема. Изчислената абсолютна бионаличност е между 64 и 80%. Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. Бионаличността му не се повлиява от храната. *In vitro* проучвания показват, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.

Биотрансформация/елиминиране

Крайният елиминационен полуживот е около 35-50 часа и е съвместим с еднократно дневно дозиране. Амлодипин се метаболизира екстензивно от черния дроб до неактивни метаболити. Около 60% от предписаната доза се екскретират в урината, а 10% като непроменен амлодипин.

Старческа възраст

Времето за достигане на пикови плазмени концентрации на амлодипин е сходно при лица в старческа възраст и по-млади лица. Клирънсът на амлодипин показва тенденция към по-ниски стойности с последващо повишение на AUC и елиминационния полуживот при пациенти в старческа възраст. Препоръчаната дозировка при лица в старческа възраст е същата, но дозата трябва да се увеличава предпазливо.

Бъбречна недостатъчност



Фармакокинетиката на индапамид е непроменена при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Чернодробно увреждане

Кинетиката на периндоприл се променя при пациенти с цироза: чернодробният клирънс на изходната молекула се намалява наполовина. Въпреки това, количеството на периндоприлат не се намалява и поради това не се налага промяна на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Както при всички калциеви антагонисти, полуживотът на амлодипин е удължен при пациенти с нарушена чернодробна функция.

Педиатрична популация

Фармакокинетично проучване е проведено сред 74 хипертензивни деца на възраст от 12 месеца до 17 години (с 34 пациенти на възраст от 6 до 12 години и 28 пациенти на възраст от 13 до 17 години), получаващи амлодипин между 1,25 и 20 mg, даван веднъж или два пъти дневно. При деца от 6 до 12 години и при юноши 13- 17 години типичният перорален клирънс (CL/F) е 22,5 и 27,4 L/h съответно при момчетата и 16,4 и 21,3 L/h съответно при момичетата. Наблюдавани са големи промени в експозицията между индивидите. Докладваните данни при деца под 6 години са ограничени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Периндоприл

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

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

Изпитванията 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 повишение на пери- и постнаталната смъртност.

В дългосрочни изпитвания при плъхове и мишки не е наблюдавана канцерогенност.

Индапамид

Най-високите дози, приемани през устата от различни животински видове (40-8000 пъти терапевтична доза) са показали засилване на диуретичните свойства на индапамид. Основните симптоми на отравяне по време на изследванията за остра токсичност с индапамид, прилаган интравенозно или интраперитонеално, са свързани с фармакологичното действие на индапамид, т.е. брадикардия и периферна вазодилатация.

Индапамид е изследван и няма мутагенни и канцерогенни свойства.

Периндоприл/индапамид

Комбинацията периндоприл/индапамид има леко повишена токсичност в сравнение с токсичността на отделните компоненти. При плъхове липсва видимо потенциране на бъбречните прояви. Комбинацията, обаче, води до стомашно-чревна токсичност при кучета и токсичност за майката при плъхове (в сравнение с периндоприл).

Независимо от това, тези неблагоприятни ефекти са показани при нива на дозиране, съответстващи на много подчертана граница на безопасност в сравнение с използваните терапевтични дози. Проучванията за репродуктивна токсикология не показват ембриотоксичност или тератогенност и фертилитетът не е нарушен.

Амлодипин

Репродуктивните проучвания при плъхове и мишки са показали отложено раждане, удължено времетраене на раждане и намалена преживяемост на новородените при дози, приблизително 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза за хора на базата на mg/kg.

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки 64 дни и женски 14 дни преди чифтосване) в дози до 10 mg/kg ден (8 пъти * максималната препоръчителна доза).



при хора от 10 mg на основа mg/m^2). При друго проучване с плъхове, мъжките плъхове са били лекувани с амлодипин безилат в продължение на 30 дни при доза, която е сравнима с доза за хора, на базата на mg/kg , са отчетени понижение на плазменият фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и намаляване на плътността на спермата и броят на зрелите сперматозоиди и Сертолиевы клетки.

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани с амлодипин в диетата за две години в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива 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 mg/m^2) е била близка до максималната толерирана доза при мишки, но не за плъхове.

Проучвания за мутагенност не показват лекарствено-обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

* Изчислена за пациенти с тегло 50 kg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза(E460)
Калциев хлорид хексахидрат
Прежелатинизирано царевично нишесте (тип 1500)
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Натриев бикарбонат
Колоиден хидратиран силициев диоксид
Магнезиев стеарат (E470b)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Ко-Амlesa 4 mg/5 mg/1,25 mg таблетки
Ко-Амlesa 4 mg/10 mg/1,25 mg таблетки
Ко-Амlesa 8 mg/5 mg/2,5 mg таблетки
Ко-Амlesa 8 mg/10 mg/2,5 mg таблетки

3 години

Ко-Амlesa 2 mg/5 mg/0,625 mg таблетки

2 години

6.4 Специални предпазни мерки при употреба

Да се съхранява под 30°C.

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

6.5 Данни за опаковката

Блистер (OPA/Al/PVC/Al): 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84 и 90 таблетки в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се унищожават в съответствие с изискванията на местното законодателство.

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

Ко-Амлеса 2 mg/5 mg/0,625 mg – Рег. №: 20140007

Ко-Амлеса 4 mg/5 mg/1,25 mg - Рег. №: 20140008

Ко-Амлеса 4 mg/10 mg/1,25 mg - Рег. №: 20140009

Ко-Амлеса 8 mg/5 mg/2,5 mg - Рег. №: 20140010

Ко-Амлеса 8 mg/10 mg/2,5 mg - Рег. №: 20140011

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

Дата на първо разрешаване: 17.01.2014

Дата на последено подновяване: 20.03.2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02 Септември 2022

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

