

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Характеристика на продукта - Приложение 1
Към Разр. № 20170135/136/190/127
Издание № В6/ММ/МБ-52193-6
21.10.2020
Содержание №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Запринел А 5 mg/5 mg таблетки
Zaprinel A 5 mg/5 mg tablets

Запринел А 5 mg/10 mg таблетки
Zaprinel A 5 mg/10 mg tablets

Запринел А 10 mg/5 mg таблетки
Zaprinel A 10 mg/5 mg tablets

Запринел А 10 mg/10 mg таблетки
Zaprinel A 10 mg/10 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Запринел А 5 mg/5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 5 mg периндоприлов тозилат (*perindopril tosilate*), еквивалентни на 3,4 mg периндоприл, превръща се *in situ* в периндоприл натрий и 6,935 mg амлодипинов безилат (*amlodipine besilate*), еквивалентни на 5 mg амлодипин.

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 41,672 mg лактоза монохидрат.

Запринел А 5 mg/10 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 5 mg периндоприлов тозилат (*perindopril tosilate*), еквивалентни на 3,4 mg периндоприл, превръща се *in situ* в периндоприл натрий и 13,87 mg амлодипинов безилат (*amlodipine besilate*), еквивалентни на 10 mg амлодипин.

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 41,672 mg лактоза монохидрат.

Запринел А 10 mg/5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 10 mg периндоприлов тозилат (*perindopril tosilate*), еквивалентни на 6,8 mg периндоприл, превръща се *in situ* в периндоприл натрий и 6,935 mg амлодипинов безилат (*amlodipine besilate*), еквивалентни на 5 mg амлодипин.

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 83,344 mg лактоза монохидрат.

Запринел А 10 mg/10 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 10 mg периндоприлов тозилат (*perindopril tosilate*), еквивалентни на 6,8 mg периндоприл, превръща се *in situ* в периндоприл натрий и 13,87 mg амлодипинов безилат (*amlodipine besilate*), еквивалентни на 10 mg амлодипин.

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 83,344 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.



3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Запринел А 5 mg/5 mg таблетки

Бяла, овална, двойноизпъкнала таблетка, с гравирани надпис „5/5“ от едната страна и гладка от другата страна. Размери: прибл. 4,3 mm широчина и 8,1 mm дължина.

Запринел А 10 mg/5 mg таблетки

Бяла, квадратна, двойноизпъкнала таблетка, с гравирани надпис „5/10“ от едната страна и гладка от другата страна. Размери: прибл. 6,2 mm широчина и 6,2 mm дължина.

Запринел А 10 mg/5 mg таблетки

Бяла, кръгла, двойноизпъкнала таблетка, с гравирани надпис „10/5“ от едната страна и гладка от другата страна. Размери: прибл. 6,9 mm диаметър.

Запринел А 10 mg/10 mg таблетки

Бяла, кръгла, двойноизпъкнала таблетка, с гравирани надпис „10/10“ от едната страна и гладка от другата страна. Размери: прибл. 8 mm диаметър.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Запринел А е показан като заместващо лечение при лечение на есенциална хипертония и/или стабилна болест на коронарните артерии, при пациенти, които вече са контролирани с периндоприл и амлодипин, давани едновременно на едно и също ниво на дозировка.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Комбинацията с фиксирана доза не е подходяща за начално лечение.

Ако се налага промяна в дозировката, дозата на периндоприл и амлодипин в комбинация може да бъде променена или индивидуално титрирана, като се прецени приложението на свободна комбинация.

Специални популации

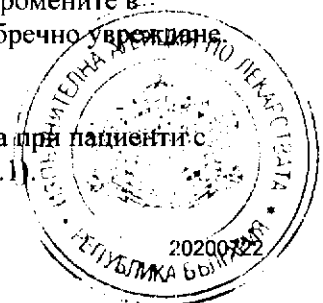
Бъбречно увреждане и старческа възраст (вж. точки 4.4 и 5.2)

Елиминирането на периндоприлат е намалено при пациенти в старческа възраст и такива с бъбречна недостатъчност. Поради това обичайното медицинско проследяване ще включва често мониториране на креатинина и калия.

Комбинацията на периндоприл и амлодипин може да се прилага при пациенти с $Cl_{cr} \geq 60$ ml/min, и не е подходящо за пациенти с $Cl_{cr} < 60$ ml/min. При тези пациенти е препоръчително е индивидуално титриране на дозата с монокомпоненти.

Амлодипин, използван в подобни дози при пациенти в старческа възраст или по-млади пациенти е еднакво добре поносим. Препоръчват се нормални схеми на дозиране в старческа възраст, но повишаването на дозата трябва да се извършва внимателно. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не корелират със степента на бъбречно увреждане. Амлодипин не се диализира.

Едновременната употреба на периндоприл с алискирен е противопоказана при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).



Чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2)

Не са установени препоръчителни дозировки при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане; поради това изборът на доза трябва да бъде внимателен и трябва да започне в най-долната част на гамата на дозиране (вж. точки 4.4 и 5.2). За да се установи оптималната начална доза и поддържаща доза при пациенти с чернодробно увреждане, пациентите трябва да бъдат индивидуално титрирани, като се използва свободна комбинация от амлодипин и периндоприл. Фармакокинетиката на амлодипин не е проучена при тежко чернодробно увреждане. Амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се титрира бавно при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Комбинацията от периндоприл и амлодипин не трябва да се използва при деца и юноши, тъй като ефикасността и поносимостта на периндоприл и амлодипин в комбинация не са установени при деца и юноши (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

Перорално приложение.

Една таблетка дневно като еднократна доза, за предпочитане да се приема сутрин и преди хранене.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към друг инхибитор на АСЕ, или към други дихидропиридинови производни, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1,
- Анамнеза за ангиоедем, свързан с предходно лечение с инхибитор на АСЕ,
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем,
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6),
- Тежка хипотония,
- Шок, включително кардиогенен шок,
- Запушване на изходящия път на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза),
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда,
- Едновременната употреба на периндоприл и алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1),
- 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).

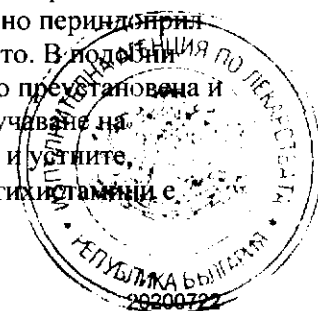
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Всички предупреждения, свързани с всеки от отделните компоненти, изброени по-долу, трябва също да се отнасят и за фиксираната комбинация на периндоприл и амлодипин.

Свързани с периндоприл

Свръхчувствителност/ангиоедем

Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глътката и/или ларинкса са съобщавани рядко при пациенти, лекувани с инхибитори на АСЕ, включително периндоприл (вж. точка 4.8). Това може да се случи във всеки момент по време на лечението. В подобни случаи, комбинацията от периндоприл и амлодипин трябва да бъде незабавно преустановена и да се започне подходящо мониториране, което да продължи до пълното отзвучаване на появилите се симптоми. В случаите, когато отокут е ограничен върху лицето и устните, състоянието обикновено преминава без лечение, макар че прилагането на антихистамини е полезно за облекчаване на симптомите.



Съпътстващата употреба на ACE 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 ACE инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и 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 вилдаглиптин при пациент, който вече приема ACE инхибитор.

Ангиоедем, свързан с ларингеален оток, може да бъде фатален. Когато се засягат езика, глътката или ларинкса, които могат да предизвикат обструкция на дихателните пътища, незабавно трябва да се приложи спешно лечение. Това може да включва приложение на адреналин и/или поддържане на проходими дихателни пътища. Пациентът трябва да бъде под непрекъснато медицинско наблюдение до пълното и окончателно отзвучаване на проявилите се симптоми.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем, несвързан с лечение с инхибитор на ACE, може да бъде с повишен риск за ангиоедем при получаване на инхибитори на ACE (вж. точка 4.3).

За чревен ангиоедем се съобщава рядко при пациенти, лекувани с инхибитори на ACE. Тези пациенти са с коремна болка (със или без гадене или повръщане); в някои случаи няма предходен фациален ангиоедем, а нивата на C-1 естеразата са нормални. Ангиоедемът се диагностицира с процедури, включително абдоминално сканиране с компютърен томограф или ултразвук, или при операция, а симптомите преминават след спиране на инхибитора на ACE. Коремният ангиоедем трябва да се включи в диференциалната диагноза на пациенти на инхибитори на ACE, които получават коремна болка (вж. точка 4.8).

Анафилактични реакции при афереза с липопротеини с ниска плътност (LDL)

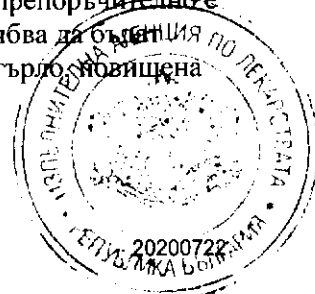
Рядко пациентите, приемали инхибитори на ACE, при афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL) с декстранов сулфат получават животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции са били избягвани чрез временно спиране на лечението с инхибитор на ACE преди всяка афереза.

Анафилактични реакции при десенсибилизация

Пациенти, получавали инхибитори на ACE по време на терапевтична десенсибилизация (напр. отрова от *hymenoptera*), са получавали анафилактични реакции. При същите пациенти, тези реакции са били избягвани чрез временно спиране на инхибиторите на ACE, но са се появявали отново при непреднамерена повторна провокация.

Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия

Неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия са съобщавани при пациенти, получавали инхибитори на ACE. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори, неутропения се появява рядко. Периндоприл трябва да се използва изключително внимателно при пациенти с колагенова съдова болест, на имunosупресивно лечение, лечение с алопуринол или прокаинамид, или комбинация от тези усложняващи фактори, особено ако има предходно увредена бъбречна функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в няколко случая не са отговаряли на интензивно антибиотично лечение. Ако при такива пациенти се използва периндоприл, препоръчително е периодично да се наблюдава броя на белите кръвни клетки, а пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всяка проява на инфекция (напр. възпалено гърло, повишена температура).



Бременност

Инхибитори на АСЕ не трябва да се започват по време на бременност. Освен в случаите, когато непрекъснатото лечение с инхибитори на АСЕ се счита за съществено, пациентките, които планират бременност, трябва да бъдат насочени към алтернативни антихипертензивни лечения, които са с установен профил на безопасност за употреба при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с инхибитори на АСЕ трябва да бъде незабавно преустановено, и ако е уместно, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Хипотония

Инхибиторите на АСЕ може да причинят спадане на кръвното налягане. Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена хипертония и с по-голяма вероятност се развива при пациенти, които са били хиповолемични, напр. при диуретична терапия, диета с ограничаване на сол, диализа, диария или повръщане, или са имали 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 бъдат непрекъснато наблюдавани по време на лечение с комбинация на периндоприл и амлодипин. Подобни съображения важат за пациенти с исхемична сърдечна или мозъчносъдова болест, при които прекомерно спадане на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчносъдов инцидент.

Ако се появи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и, ако е необходимо, да получи интравенозна инфузия с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Преходен хипотоничен отговор не е противопоказание за продължаване на дозирането, което може да бъде осъществено без проблеми след като кръвното налягане бъде повишено чрез увеличаване на обема.

При някои пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, допълнително понижаване на системното кръвно налягане може да се развие при приложение на периндоприл. Този ефект е очакван и обикновено не е причина за прекратяване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да се наложи понижаване на дозата или спиране на лечението с периндоприл.

Стеноза на аортна и митрална клапа/хипертрофична кардиомиопатия

Както и останалите инхибитори на АСЕ, периндоприл трябва да се прилага с повишено внимание на пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция на изхода на лявата камера, като при аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

Бъбречно увреждане

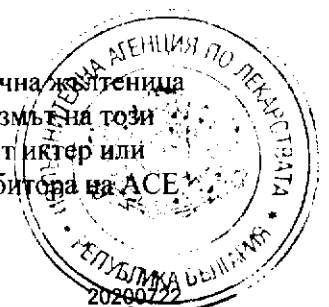
В случай на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min) се препоръчва индивидуално титриране на дозата на отделните компоненти (вж. точка 4.2).

Рутинното мониториране на калий и креатинин е част от нормалната медицинска практика при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.8).

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия, или стеноза на артерията на отделен бъбрек, които са лекувани с инхибитори на АСЕ, се наблюдава повишаване на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено обратими след спиране на лечението. Това е особено вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако има и реноваскуларна хипертония, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. Някои пациенти с хипертония без видима предходна бъбречна съдова болест, са развили повишаване на стойностите на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено леки и преходни, особено когато периндоприл се прилага едновременно с диуретици. Малко по-голяма е вероятността това да се случи при пациенти с предходно бъбречно увреждане. Може да се наложи понижаване на дозата и/или спиране на диуретика и/или периндоприл.

Чернодробна недостатъчност

Рядко инхибитори на АСЕ са свързвани със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациенти, получаващи инхибитори на АСЕ, които развият иктер или изразено повишение на чернодробните ензими, трябва да спрат приема на инхибитора на АСЕ и да бъдат адекватно проследени (вж. точка 4.8).



Раса

Инхибиторите на АСЕ причиняват по-висока честота на ангиоедем при пациенти от черната раса в сравнение с тези от останалите раси.

Както при останалите инхибитори на АСЕ, периндоприл може да бъде по-слабо ефективен по отношение понижаване на кръвното налягане при пациенти от черната раса, отколкото при останалите пациенти, вероятно поради по-изразеното разпространение на състояния с нисък ренин в популацията с хипертония при черната раса.

Кашлица

Има съобщения за кашлица при употребата на инхибитори на АСЕ. Характерно е, че кашлицата е непродуктивна, персистираща и преминава след спиране на лечението. Индуцираната от инхибитор на АСЕ кашлица трябва да се счита за част от диференциалната диагноза на кашлицата.

Операция/анестезия

При пациенти подложени на голяма операция или по време на анестезия с продукти, които предизвикват хипотония, комбинацията от периндоприл и амлодипин може да блокира формирането на ангиотензин II вторично на компенсаторното освобождаване на ренин. Лечението трябва да бъде прекратено един ден преди операцията. Ако се развие хипотония и се счита, че се дължи на този механизъм, това може да се коригира с увеличаване на обема.

Серумен калий

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с нарушена бъбречна функция обаче и/или при пациенти, приемащи хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид) или пациенти на други лекарства, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин, котримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол) и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери, може да възникне хиперкалиемия. 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).

Пациенти с диабет

При пациенти с диабет, лекувани с перорални противодиабетни продукти или инсулин, гликемичният контрол трябва да бъде непрекъснато наблюдаван през първия месец от лечението с инхибитор на АСЕ (вж. точка 4.5).

Бъбречна трансплантация

Липсва опит по отношение на приложението на периндоприл при пациенти с неотдавнашна бъбречна трансплантация.

Пациенти на хемодиализа

Съобщава се за анафилактоидни реакции при пациенти, диализирани с високопропускливи мембрани, които са лекувани едновременно с инхибитор на АСЕ. При тези пациенти трябва да се прецени използването на различен вид диализна мембрана или друг клас антихипертензивен продукт.

Стабилна исхемична болест на сърцето

Ако епизод на нестабилна стенокардия (голям или не) се развие през първия месец от лечението с периндоприл, трябва да се направи внимателна оценка на съотношението полза/риск преди да се продължи с лечението.



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.

Свързани с амлодипин

Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертензивна криза не са установени.

Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност

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

При продължително, контролирано с плацебо проучване при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (клас по NYHA III и IV), съобщаваната честота на белодробен оток е по-висока в групата, лекувана с амлодипин, отколкото в групата на плацебо (вж. точка 5.1). Блокери на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като те може да повишат риска от последващи сърдечносъдови събития и смъртност.

Чернодробно увреждане

Полуживотът на амлодипин се удължава, а стойностите на AUC са по-високи при пациенти с увредена чернодробна функция; препоръки за дозировка не са установени. Поради това лечението с амлодипин трябва започва с доза в по-ниския край на дозовия диапазон, като се внимава както при началното лечение, така и при повишаване на дозата. Бавно титриране на дозата и внимателно мониториране може да се налагат при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст повишаването на дозата трябва да се извършва внимателно (вж. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Амлодипин може да се използва при такива пациенти в нормални дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не се свързват със степен на бъбречно увреждане. Амлодипин не може да се диализира.

Свързани с комбинацията от периндоприл и амлодипин

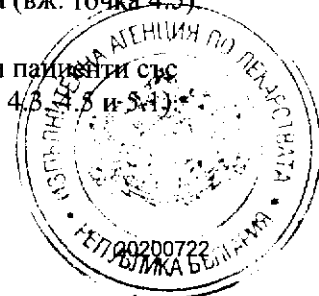
Всички предупреждения, свързани с всеки от отделните компоненти, изброени по-горе, трябва да са валидни също и за фиксираната комбинация на периндоприл и амлодипин.

Предупреждения при употреба

Лекарствени взаимодействия

Едновременната употреба на комбинацията от периндоприл и амлодипин с литий, калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки или дантролен не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Употребата на периндоприл в комбинация с алискирен е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.3, 4.5 и 5.1).



Помощни вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

Свързани с периндоприл

Противопоказани (вж. точка 4.3)

Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

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

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

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

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Съпътстващо приложение не се препоръчва:

Калий-съхраняващи диуретици, хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта

Въпреки че серумният калий обикновено остава в рамките на нормалните граници, при някои пациенти, лекувани с периндоприл, може да възникне хиперкалиемия. Употребата на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта може да доведе до значително повишение на серумния калий. Трябва също да се внимава, когато периндоприл се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като напр. триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Поради това не се препоръчва комбинирането на периндоприл с гореспоменатите лекарства. Ако е показана съпътстваща употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий.

Литий

Има съобщения за обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност (тежка невротоксичност) при едновременно приложение с инхибитори на ACE. Комбинирането на периндоприл с литий не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е доказано необходима, препоръчително е внимателно да се мониторира серумните нива на литий (вж. точка 4.4).

Естрамустин

Риск от повишаване на нежеланите реакции като ангионевротичен оток (ангиоедем)



Съпътстващо лечение, което изисква специално внимание:

Циклоспорин

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

Хепарин

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

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително аспирин ≥ 3 g/ден

Когато инхибитори на АСЕ се прилагат едновременно с НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина в схеми с противовъзпалителна доза, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСПВС), може да се намали антихипертензивният ефект. Едновременната употреба на инхибитори на АСЕ 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 незадоволителна предходна бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага внимателно, особено в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да се прецени мониториране на бъбречната функция след започване на съпътстващо лечение, както и периодично след това.

Противодиабетни продукти (инсулин, хипогликемични сулфонамиди)

Употребата на инхибитори на ензима, конвертиращ ангиотензин, може да доведе до повишаване на хипогликемичния ефект при диабетиците, които се лекуват с инсулин или хипогликемични сулфонамиди. Началото на хипогликемичните епизоди е много рядко (вероятно има подобрене на глюкозния толеранс с намалени инсулинови потребности).

Съпътстваща употреба, която трябва да се има предвид:

Диуретици

Пациенти на диуретици и особено тези, при които има загуба на обем и/или соли, може да получат прекомерно понижаване на кръвното налягане след започване на лечението с инхибитор на АСЕ. Вероятността за хипотензивни ефекти може да бъде намалена чрез прекратяване на диуретика, повишаване на обема на прием на соли преди започване на лечението с ниски и прогресиращи дози периндоприл.

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивните ефекти на инхибиторите на АСЕ.

Злато

Нитритидни реакции (симптомите включват зачервяване на кожата на лицето, гадене, повръщане и хипотония) са били съобщавани рядко при пациенти, лекувани с инжекционно злато (натриев ауротиомалат) и съпътстващо лечение с инхибитор на АСЕ, включително периндоприл.

Свързани с амлодипин

Съпътстващо приложение не се препоръчва:

Дантролен (инфузия): При животни са наблюдавани случаи на летално камерно мъждене и сърдечносъдов колапс във връзка с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риска от хиперкалиемия е препоръчително съпътстващото лечение с блокери на калциевите канали, като амлодипин да се избягва при пациенти, податливи на малигна хипертермия и при лечение на малигна хипертермия.



Съпътстващо лечение, което изисква специално внимание:

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).

CYP3A4 инхибитори: Едновременната употреба на силни или умерени инхибитори на CYP3A4 (протеазни инхибитори, азолови антимиотици, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значително повишение на експозицията на амлодипин. Клиничното значение на тези ФК вариации може да бъде по-изявено в старческа възраст. Поради това може да се налага клинично наблюдение и адаптиране на дозата.

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

Съпътстваща употреба, която трябва да се има предвид

Понижаващият кръвното налягане ефект на амлодипин допълва понижаващите налягането ефекти на други лекарствени продукти с антихипертензивни свойства.

Други комбинации

В проучвания на клиничните взаимодействия, амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин.

Прилагането на амлодипин заедно с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като бионаличността може да нарасне при някои пациенти, което да доведе до повишени антихипертензивни ефекти.

Симвастатин

Едновременното приложение на многократни дози от 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин води до 77% повишаване на експозицията на симвастатин в сравнение със самостоятелно прилаган симвастатин. Дозата на симвастатин трябва да се ограничи до 20 mg дневно при пациенти на амлодипин.

Такролимус

Съществува риск от повишени нива на такролимус в кръвта, когато се прилага едновременно с амлодипин. За да се избегне токсичността на такролимус, приложението на амлодипин при пациенти, лекувани с такролимус, изисква проследяване на нивата на такролимус в кръвта и коригиране на дозата на такролимус, когато е необходимо.

Свързани с комбинацията от периндоприл и амлодипин

Съпътстващо лечение, което изисква специално внимание

Баклофен. Потенциране на антихипертензивния ефект. Необходимо е мониториране на кръвното налягане и бъбречната функция, както и адаптиране на дозата на антихипертензивния продукт.

Съпътстваща употреба, която трябва да се има предвид

- Антихипертензивни продукти (като бета-блокери) и вазодилататори:
Едновременната употреба с тези продукти може да увеличи хипотензивния ефект на периндоприл и амлодипин.
Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане и поради това трябва да се извършва повишено внимание.
- Кортикостероиди, тетракозактид: намаляване на антихипертензивния ефект (задръжка на соли и вода поради кортикостероидите).



- Алфа-блокери (празозин, алфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин): повишават антихипертензивния ефект и повишават риска от ортостатична хипотония.
- Амифостин: може да усилва антихипертензивния ефект на амлодипин.
- Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици: повишават антихипертензивния ефект и повишават риска от ортостатична хипотония.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

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

Комбинацията от периндоприл и амлодипин не се препоръчва през първия триместър на бременността. Комбинацията от периндоприл и амлодипин е противопоказана през втория и третия триместър на бременността.

Комбинацията от периндоприл и амлодипин не се препоръчва при кърмене. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати приема на комбинацията от периндоприл и амлодипин, като се вземе предвид важноста на това лечение за майката.

Бременност

Свързани с периндоприл

Употребата на инхибитори на АСЕ не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на инхибитори на АСЕ е противопоказана през втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните доказателства относно риска от тератогенност след експозиция на инхибитори на АСЕ през първия триместър от бременността, не са убедителни; малко повишение на риска обаче не може да се изключи. Освен в случаите, когато непрекъснатото лечение с инхибитори на АСЕ се счита за съществено, пациентките, които планират бременност, трябва да бъдат насочени към алтернативни антихипертензивни лечения, които са с установен профил на безопасност за употреба при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с инхибитори на АСЕ трябва да бъде незабавно преустановено и ако е уместно, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на лечение с инхибитори на АСЕ през втория и третия триместър индуцира при хора фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамниоза, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

При експозиция на инхибитор на АСЕ след втория триместър на бременността, препоръчителна е ултразвукова проверка на бъбречната функция и черепа.

Деца, чиито майки са приемали инхибитор на АСЕ трябва да бъдат непрекъснато наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Свързани с амлодипин

Безопасността на амлодипин при бременност не е установена при хора.

При проучвания върху животни се наблюдава репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3). Употреба при бременност се препоръчва само ако няма по-безопасна алтернатива и когато самото заболяване носи по-голям риск за майката и плода.

Кърмене

Свързани с периндоприл

Тъй като липсва информация за употребата на периндоприл при кърмене, периндоприл не се препоръчва и за предпочитане са алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност при кърмене, особено при новородено или недоносено дете.



Свързани с амлодипин

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

Фертилитет

Има съобщения за обратими биохимични промени в главата на сперматозоидите при пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. В едно проучване с плъхове са наблюдавани нежелани реакции по отношение на мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма извършвани проучвания за ефектите на комбинацията от периндоприл и амлодипин върху способността за шофиране и работа с машини. Амлодипин повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите имат замаяване, главоболие, умора, изтощение или гадене, способността да се реагира може да бъде увредена. Препоръчително е да се внимава, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а) Резюме на профила на безопасност

Периндоприл

Профилът на безопасност на периндоприл е в съответствие с профила на безопасност на ACE инхибиторите:

Най-честите нежелани събития, съобщавани и наблюдавани в клинични проучвания са: замаяност, главоболие, парестезия, вертиго, нарушения на зрението, тинитус, хипотония, кашлица, диспнея, коремна болка, запек, диария, дисгеузия, диспепсия, гадене, повръщане, сърбеж, обрив, мускулни крампи и астения.

Амлодипин

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението са сънливост, замаяност, главоболие, палпитации, зачервяване на лицето, коремна болка, гадене, подуване на глезените, оток и умора.

б) Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани при лечение с периндоприл или амлодипин, давани поотделно, и оценени според класификацията на MedDRA по телесни системи и при следната честота:

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).

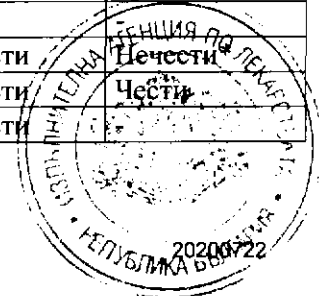
MedDRA Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции	Честота	
		Амлодипин	Периндоприл
Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия	-	Нечеста*
	Левкопения/неутропения (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки



MedDRA Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции	Честота	
		Амлодипин	Периндоприл
	Агранулоцитоза или панцитопения (вж. точка 4.4)	-	Много редки
	Тромбоцитопения (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки
	Хемолитична анемия при пациенти с вроден дефицит на G-6PDH (вж. точка 4.4)	-	Много редки
	Намален хемоглобин и хематокрит	-	Много редки
	Нарушения на имунната система	Алергични реакции	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия	Много редки	-
	Хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	Нечести*
	Хипонатриемия	-	Нечести*
	Хиперкалиемия, обратима при спиране на лечението (вж. точка 4.4)	-	Нечести*
Психични нарушения	Безсъние	Нечести	-
	Промени в настроението (включително тревожност)	Нечести	Нечести
	Депресия	Нечести	-
	Смушения в съня	-	Нечести
	Обърканост	Редки	Много редки
Нарушения на нервната система	Сънливост (особено в началото на лечението)	Чести	Нечести*
	Замайване (особено в началото на лечението)	Чести	Чести
	Главоболие (особено в началото на лечението)	Чести	Чести
	Дизгеузия	Нечести	Чести
	Тремор	Нечести	-
	Хипоестезия	Нечести	-
	Парестезия	Нечести	Чести
	Синкоп	Нечести	Нечести*
	Повишен мускулен тонус (хипертонус)	Много редки	-
	Периферна невропатия	Много редки	-
	Екстрапирамидни нарушения	С неизвестна честота	-
	Вертиго	-	Чести
	Нарушения на очите	Нарушения на зрението (включително диплопия)	Нечести
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус	Нечести	Чести
Сърдечни нарушения	Палпитации	Чести	Нечести*
	Стенокардия	-	Много редки
	Инфаркт на миокарда, възможно вторичен поради прекомерна хипотония при пациенти с висок риск (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки
	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	Много редки	Много редки
	Тахикардия	-	Нечести*
Съдови нарушения	Зачервяване на лицето	Чести	



MedDRA Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции	Честота	
		Амлодипин	Периндоприл
	Хипотония (и ефекти, свързани с хипотония)	Нечести	Чести
	Инсулт, възможно вторичен поради прекомерна хипотония при пациенти с висок риск (вж. точка 4.4)	-	Много редки
	Васкулит	Много редки	Нечести*
	Феномен на Raynaud	-	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Задух	Нечести	Чести
	Ринит	Нечести	Много редки
	Кашлица	Много редки	Чести
	Бронхоспазъм	-	Нечести
	Еозинофилна пневмония	-	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Гингивална хиперплазия	Много редки	-
	Коремна болка, гадене	Чести	Чести
	Повръщане	Нечести	Чести
	Диспепсия	Нечести	Чести
	Промяна в изхожданията	Нечести	-
	Сухота в устата	Нечести	Нечести
	Диария, запек	Нечести	Чести
	Панкреатит	Много редки	Много редки
	Гастрит	Много редки	-
Дисгеузия	-	Чести	
Хепатобилиарни нарушения	Хепатит, иктер	Много редки	-
	Хепатит – цитолитичен или холестатичен (вж. точка 4.4)	-	Много редки
	Повишени чернодробни ензими (най-често с холестаза)	Много редки	-
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Едем на Квинке	Много редки	-
	Ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глътката и/или ларинкса (вж. точка 4.4)	Много редки	Нечести
	Мултиформена еритема	Много редки	Много редки
	Алопеция	Нечести	-
	Пурпура	Нечести	-
	Промяна на цвета на кожата	Нечести	-
	Хиперхидроза	Нечести	Нечести
	Сърбеж	Нечести	Чести
	Обрив, екзантем	Нечести	Чести
	Уртикария	Много редки	Нечести
	Синдром на Стивънс-Джонсън	Много редки	-
	Токсична епидермална некролиза	С неизвестна честота	-
	Ексфолиативен дерматит	Много редки	-
	Фоточувствителност	Много редки	Нечести*
	Обостряне на псориазис	-	Редки
Пемфигоид	-	Нечести*	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Подуване на глезените	Чести	Чести
	Артралгия, миалгия	Нечести	Чести
	Мускулни крампи	Нечести	Чести
	Болка в гърба	Нечести	Чести



MedDRA Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции	Честота	
		Амлодипин	Периндоприл
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Микционни нарушения, ноктурия, повишена честота на уриниране	Нечести	-
	Бъбречно увреждане	-	Нечести
	Остра бъбречна недостатъчност	-	Много редки
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Импотентност	Нечести	Нечести
	Гинекомастия	Нечести	-
	Еректилна дисфункция	-	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Оток	Чести	Нечести*
	Умора	Чести	-
	Гръдна болка	Нечести	Нечести*
	Астения	Нечести	Чести
	Болка	Нечести	-
	Неразположение	Нечести	Нечести*
	Пирексия	-	Нечести*
Изследвания	Повишено тегло, понижено тегло	Нечести	-
	Повишен серумен билирубин и повишени чернодробни ензими	-	Редки
	Повишена кръвна урея и серумен креатинин (вж. точка 4.4)	-	Нечести*
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Падане	-	Нечести*

* Честота, изчислена на база на клинични изпитвания за нежелани събития, получени от спонтанни съобщения

Допълнителна информация, свързана с амлодипин

Има съобщения за изключително редки случаи на екстрапирамидален синдром при употреба на блокери на калциевите канали.

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

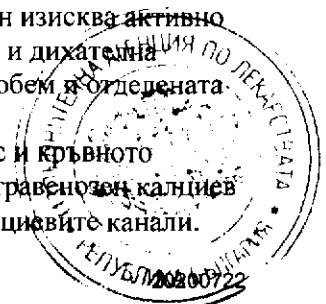
Няма информация за предозиране с комбинацията от периндоприл и амлодипин при хора.

За амлодипин опитът с преднамерено предозиране при хора е ограничен.

Симптоми: от наличните данни може да се предполага, че при голямо предозиране може да се стигне до изразена периферна вазодилатация и възможна рефлексна тахикардия. Има съобщения за изразена и най-вероятно продължителна системна хипотония до и включително шок с фатален край.

Лечение: клинично значимата хипотония поради предозиране на амлодипин изисква активно сърдечносъдово поддържащо лечение с често мониториране на сърдечната и дихателната функция, поставяне крайниците на високо и внимание към циркулиращия обем в отделената урина.

Вазоконстриктор може да бъде полезен за възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане, при положение, че няма противопоказания за приложението. Интравенозен калциев глюконат може да бъде полезен за обръщане на ефекта от блокадата на калциевите канали.



В някои случаи може да е добре да се направи стомашен лаваж. При здрави доброволци употребата на активен въглен до 2 часа след приложението на амлодипин 10 mg е намалило абсорбцията на амлодипин.

Тъй като амлодипин е с висока степен на протеиново свързване е малко вероятно диализата да бъде полезна.

За периндоприл данните относно предозиране при хора са ограничени. Симптомите при предозиране на инхибитори на АСЕ може да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитни смущения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замаяване, тревожност и кашлица.

Препоръчителното лечение при предозиране е интравенозна инфузия на нормален физиологичен разтвор. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в шоково положение. Ако има възможност, може да се прецени лечение с инфузия на ангиотензин II и/или интравенозно приложение на катехоламини. Периндоприл може да се отстрани от системното кръвообращение с хемодиализа (вж. точка 4.4). Лечение с пейсмейкър е показано при резистентна на лечение брадикардия. Често трябва да се наблюдават жизнените показатели, серумните електролити и концентрацията на креатинин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Продукти действащи върху системата ренин-ангиотензин; инхибитори на АСЕ и блокери на калциевите канали, АТС код: C09BB04.

Периндоприл

Механизъм на действие

Периндоприл е инхибитор на ензима, който конвертира ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензин конвертиращ ензим АСЕ). Конвертиращият ензим, или киназа, е екзопептидаза, която позволява превръщането на ангиотензин I във вазоконстрикторен ангиотензин II, както и причиняване на разграждане на вазодилатора брадикинин в неактивен хептапептид. Потискането на АСЕ води до намаление на ангиотензин II в плазмата, което води до повишена активност на плазмения ренин (чрез потискане на обратната връзка на рениновото освобождаване) и намалена секреция на алдостерон. Тъй като АСЕ инактивира брадикинина, потискането на АСЕ води и до повишена активност на циркулиращите и локални каликреин-кинин системи (а така и активиране на простагландиновата система). Възможно е този механизъм да допринася за намаляващото кръвното налягане действие на инхибиторите на АСЕ и е частично отговорно за някои от техните странични ефекти (напр. кашлица).

Периндоприл действа чрез своя активен метаболит, периндоприлат. Останалите метаболити не показват инхибиторна активност по отношение на АСЕ *in vitro*.

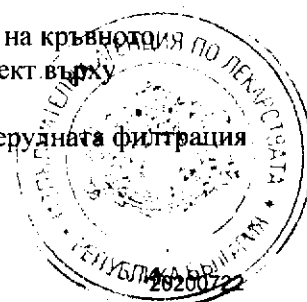
Фармакодинамични ефекти

Хипертония

Периндоприл е активен във всички степени на хипертония: лека, умерена, тежка; наблюдава се намаление на систоличното и диастоличното кръвно налягане в легнало и изправено положение.

Периндоприл намалява съдовата резистентност, което води до понижаване на кръвното налягане. В резултат, периферният кръвен ток нараства, без това да има ефект върху сърдечната честота.

Като правило бъбречният кръвоток се повишава, докато скоростта на гломерулната филтрация (GFR) обикновено е непроменена.



Антихипертензивната активност е максимална между 4 и 6 часа след единична доза и се поддържа най-малко 24 часа: минималните ефекти са около 87-100 % от максималните ефекти. Понижението на кръвното налягане се развива бързо. При реагиращите на лечението пациенти, нормализиране се постига до един месец и продължава да се поддържа без поява на тахифилаксия.

Спирането на лечението не води до обратен ефект.

Периндоприл понижава камерната хипертрофия.

При хора, периндоприл доказано проявява вазодилаторни свойства. Той подобрява еластичността на големите артерии и понижава съотношението стена: лумен на малките артерии.

Пациенти със стабилна болест на коронарните артерии

Проучването EUROPA е многоцентрово, международно, рандомизирано, двойно-сляпо, контролирано с плацебо клинично проучване, продължило 4 години.

За лечение с 8 mg терт-бутиламинов периндоприл (еквивалентни на 10 mg периндоприлов аргинин) (n=6 110) или плацебо (n=6 108) са рандомизирани 12 218 пациенти на възраст над 18 години.

Популацията по проучването е с данни за болест на коронарните артерии без данни за клинично проявена сърдечна недостатъчност. Общо, 90% от пациентите са с предходен миокарден инфаркт и/или предходна коронарна реваскуларизация. Повечето от пациентите са получили лекарство по проучването в допълнение към конвенционално лечение, включващо тромбоцитни инхибитори, продукти за понижаване на липидите и бета-блокери.

Основният критерий за ефикасност е съставен и включва сърдечносъдова смъртност, нефатален инфаркт на миокарда и/или сърдечен арест с успешна реанимация. Лечението с 8 mg терт-бутиламинов периндоприл (еквивалентни на 10 mg периндоприлов аргинин) един път дневно води до значително абсолютно понижение на основната крайна точка с 1,9% (относително понижение на риска с 20%, 95%CI [9,4; 28,6] – p<0,001).

При пациенти с анамнеза на миокарден инфаркт и/или реваскуларизация, се наблюдава абсолютно намаление с 2,2% съответстващо на RRR от 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] – p<0,001) в основната крайна точка в сравнение с плацебо.

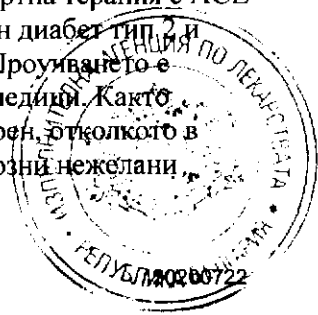
Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на 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 сърдечно-съдова 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 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 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 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. Като 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.

Амлодипин

Механизъм на действие

Амлодипин е инхибитор от дихидропиридиновата група на инфлукса на калциевите йони (бавен блокер на каналите или антагонист на калциевите йони) и потиска трансмембрания инфлукс на калциеви йони в сърдечната и съдова гладка мускулатура.

Механизмът на антихипертензивното действие се дължи на директен релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, по който амлодипин облекчава стенокардията не е напълно уточнен, но амлодипин намалява общият исхемичен товар чрез следните две действия:

- Амлодипин дилатира периферните артериоли и така намалява общото периферно съпротивление (последващо), срещу което работи сърцето. Тъй като сърдечната честота остава стабилна, това разтоварване на сърцето намалява консумацията на енергия от сърдечния мускул и кислородните потребности.
- Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва и дилатация на основните коронарни артерии и коронарните артериоли, както в нормалните, така и в исхемичните участъци. Това дилатиране повишава подаването на кислород към миокарда при пациенти със спазъм на коронарните артерии (ангина на Принцметал).

Фармакодинамични ефекти

При пациенти с хипертония, дозирането един път дневно осигурява клинично значимо понижение на кръвното налягане както в легнало, така и в изправено положение през целия интервал от 24 часа. Поради бавното начално действие, острата хипотония не е характерна за приложението на амлодипин.

При пациенти със стенокардия, прилагането един път дневно на амлодипин повишава общото време на физическо натоварване, времето до начало на стенокардния пристъп и времето до потискане с 1 mm на ST сегмента, като намалява както честотата на стенокардните пристъпи, така и консумацията на таблетки глицерилтринитрат.

Амлодипин не се свързва с нежелани метаболитни ефекти или промяна в плазмените липиди и е подходящ за употреба при пациенти с астма, диабет и подагра.

Пациенти с болест на коронарните артерии (БКА)

Ефективността на амлодипин в предотвратяване на клинични събития при пациенти с БКА е оценено в независимо, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, контролирано с плацебо проучване на 1 997 пациенти; Сравнение на амлодипин с еналаприл при ограничаване появата на тромбоза (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis – CAMELOT). От тези пациенти, 663 са лекувани с амлодипин 5-10 mg, 673 са лекувани с еналаприл 10-20 mg и 655 пациенти са получавали плацебо в допълнение към стандартно лечение със статини, бета-блокери, диуретици и аспирин в продължение на 2 години.

Основните резултати по отношение на ефикасността са представени на Таблица 1. Резултатите показват, че лечението с амлодипин се свързва с по-малко хоспитализации за стенокардия и процедури за реваскуларизация при пациенти с БКА.



Таблица 1. Честота на значими клинични резултати в CAMELOT					
Резултати	Сърдечносъдови събития, брой (%)			Амлодипин с/у плацебо	
	Амлодипин	Плацебо	Еналаприл	Коефициент на риска (95% CI)	P стойност
Основен резултат Сърдечносъдови нежелани събития	<u>110 (16,6)</u>	<u>151 (23,1)</u>	<u>136 (20,2)</u>	<u>0,69 (0,54-0,88)</u>	<u>0,003</u>
Индивидуални компоненти					
Коронарна реваascularизация	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Хоспитализация за стенокардия	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Нефатален ИМ	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Инсулт или TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Сърдечносъдова смърт	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Хоспитализация за ЗСН	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Реанимиран сърдечен арест	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Новопоявила се периферна съдова болест	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Съкращения: ЗСН, застойна сърдечна недостатъчност; CI, доверителен интервал; ИМ, инфаркт на миокарда; TIA, преходен исхемичен пристъп.

Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност

Хемодинамични проучвания и проведени на база физическо натоварване контролирани клинични изпитвания при пациенти с Клас II-IV сърдечна недостатъчност по NYHA показват, че амлодипин не води до клинично влошаване според измерения чрез физическо натоварване толеранс, фракция на изтласкване на лявата камера и клинична симптоматология.

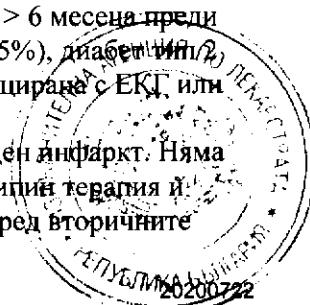
Контролирано с плацебо проучване (PRAISE) планирано да оцени пациенти с Клас III-IV сърдечна недостатъчност по NYHA и получаващи дигоксин, диуретици и инхибитори на ACE показва, че амлодипин не води до повишаване на риска от смъртност или комбинирана смъртност и заболяемост със сърдечна недостатъчност.

При проследяващо, продължително, контролирано с плацебо проучване (PRAISE-2) на амлодипин при пациенти с клас III и IV сърдечна недостатъчност по NYHA без клинични симптоми или обективни находки, предполагащи или обуславящи исхемично заболяване, на стабилни дози инхибитори на ACE, дигиталис и диуретици, амлодипин няма ефект върху общата сърдечносъдова смъртност. В същата популация амлодипин се свързва с повече съобщения за белодробен оток.

Изпитване с лечение за предотвратяване на сърдечен пристъп (ALLHAT)

Рандомизирано, двойно-сляпо проучване върху заболяемост и смъртност със заглавие Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) (изпитване на антихипертензивно и намаляващо липидите лечение за предотвратяване на сърдечен пристъп) е проведено за сравняване на по-новите терапии: амлодипин 2,5-10 mg/d (блокатор на калциевите канали) или лизиноприл 10-40 mg/d (инхибитор на ACE) като лечения от първа линия с тиазидни диуретици, хлорталидон 12,5-25 mg/d при лека до умерена хипертония. Общо 33 357 хипертензивни пациенти на възраст 55 или повече години са рандомизирани и проследени средно 4,9 години. Пациентите са имали най-малко един допълнителен рисков фактор за ХСЗ, включително: преходен инфаркт на миокарда или инсулт > 6 месеца преди включването или документация за друго атеросклеротично ССЗ (общо 51,5%), диабет тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана с ЕКГ, или ехокардиография (20,9%), настоящи пушачи (21,9%).

Основната крайна точка е съставна с фатално ХСЗ или нефатален миокарден инфаркт. Няма значителни разлики в основната крайна точка между базираната на амлодипин терапия и базираната на хлорталидон терапия: RR 0,98 (95% CI(0,90-1,07) p=0,65). Сред вторичните



крайни точки, честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставен комбиниран сърдечносъдов показател) е значително по-висока в групата на амлодипин в сравнение с групата на хлорталидон (10,2% с/у 7,7%, RR 1,38, (95% CI [1,25-1,52] p<0,001)). Няма обаче значителни разлики в смъртността поради всякакви причини между базираната на амлодипин терапия и базираната на хлорталидон терапия, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

Педиатрична популация (на възраст 6 и повече години)

В проучване с 268 деца на възраст 6-17 години с предимно вторична хипертония, сравняващо 2,5 mg доза и 5,0 mg доза амлодипин с плацебо се установява, че и двете дози намаляват значително систоличното кръвно налягане статистически значимо повече от плацебо. Разликата между двете дози не е статистически значима.

5.2 Фармакокинетични свойства

Скоростта и размерът на абсорбция на периндоприл и амлодипин от комбинацията не се различава значимо от съответните самостоятелни форми на двата компонента в индивидуалните таблетки.

Периндоприл

Абсорбция

След перорално приложение, абсорбцията на периндоприл е бърза и максимални концентрации се достигат до 1 час. Плазменият полуживот на периндоприл е равен на 1 час.

Периндоприл е про-лекарство. От приложената доза периндоприл, 27% достигат кръвообращението като активен метаболит периндоприлат. В допълнение към активния периндоприлат, периндоприл има пет метаболита, всички те са неактивни. Максимални плазмени концентрации на периндоприлат се достигат за 3 до 4 часа.

Приемането на храна намалява превръщането до периндоприлат, оттук и бионаличността, поради което периндоприл трябва да се прилага перорално като еднократна дневна доза сутрин преди хранене.

Доказана е линейна връзка между дозата периндоприл и нейната плазмена експозиция.

Разпределение

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

Елиминиране

Периндоприлат се елиминира с урината и терминалният полуживот на несвързаната фракция е приблизително 17 часа, което води до постигане на равновесно състояние за 4 дни.

Специални популации

Елиминирането на периндоприлат се понижава в старческа възраст, а също и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2). Поради това обичайното медицинско проследяване ще включва често мониториране на креатинин и калий.

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

Кинетиката на периндоприл се променя при пациенти с цироза: чернодробният клирънс на основната молекула се редуцира наполовина. Количеството на формирания периндоприлат обаче не се намалява и поради това не е необходимо да се коригира дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).



Амлодипин

Абсорбция, разпределение, свързване с плазмените протеини

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре с максимални кръвни нива между 6-12 часа след прием. Абсолютната бионаличност е между 64 и 80%. Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. Проучвания *in vitro* показват, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин се свързва с плазмените протеини. Бионаличността на амлодипин не се влияе от приема на храна.

Биотрансформация/елиминиране

Терминалният плазмен елиминационен полуживот е около 35-50 часа и съответства на дозиране един път дневно. Амлодипин се метаболизира екстензивно от черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от основното съединение и 60% от метаболитите се екскретират с урината.

Старческа възраст

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации на амлодипин е сходно при хора в старческа възраст и по-млади индивиди. Клирънсът на амлодипин е с тенденция да се понижава, което води до повишени AUC и елиминационен полуживот при пациенти в старческа възраст. Повишаването на AUC и елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са според очакваните за проучените възрастови групи пациенти.

Чернодробно увреждане

Има много ограничени клинични данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробна недостатъчност са с намален клирънс на амлодипин, което води до удължен полуживот и повишаване на AUC с приблизително 40-60%.

Педиатрична популация

Проведено е популационно ФК проучване със 74 деца с хипертония, на възраст от 1 до 17 години (като 34 пациенти са на възраст 6 до 12 години и 28 пациенти са на възраст 13 до 17 години), получаващи амлодипин между 1,25 и 20 mg, приемани веднъж или два пъти дневно. При деца на възраст 6 до 12 години и юноши на възраст 13-17 години, типичният перорален клирънс (CL/F) е съответно 22,5 и 27,4 l/hr при юноши и съответно 16,4 и 21,3 l/hr при девойки. Наблюдава се голяма вариабилност между експозицията между отделните деца. Данните, съобщавани за деца на възраст под 6 години са ограничени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Периндоприл

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

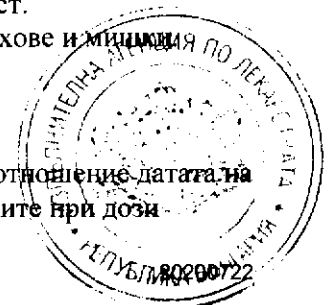
Не се наблюдава мутагенност при проучвания *in vitro* или *in vivo*.

Проучванията върху репродуктивната токсичност (плъхове, мишки, зайци и маймуни) не показват данни за ембриотоксичност или тератогенност. Инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим обаче, като клас, доказано индуцират нежелани реакции, свързани със забавено развитие на плода, водещо до смърт на плода и вродени дефекти при гризачи и зайци: наблюдавани са бъбречни лезии и повишена пери- и постнатална смъртност.

Не е наблюдавана карциногенност при продължителни проучвания на плъхове и мишки.

Амлодипин

Репродуктивните проучвания при плъхове и мишки показват забавяне по отношение датата на раждане, продължително раждане и намалена преживяемост на новородените при дози



приблизително 50 пъти по-високи от максимално препоръчителните дози за хора на базата на mg/kg.

Няма ефект върху фертилитета на плъхове третиран с амлодипин (мъжки за 64 дни и женски за 14 дни преди зачеване) при дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* максималната препоръчителна доза при хора от 10 mg на база mg/m²). В друго проучване, при което мъжки плъхове са третиран с амлодипинов безилат за 30 дни в доза, сравнима с тази при хора на база mg/kg, се установява намаляване на плазмения фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и намаляване плътността на спермата и броя на зрелите сперматозоиди и клетки на Sertoli. Плъхове и мишки третиран с амлодипин в храната в продължение на две години, в концентрации, изчислени да осигуряват нива на дневна доза 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден не показват данни за карциногенност. Най-високата доза (за мишки, подобна на, и за плъхове два пъти* максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg на база mg/m²) е близка до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучванията върху мутагенността не показват ефекти на генно или хромозомно ниво.

* На базата на пациент с тегло 50 kg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидрогенкарбонат (E500)
Повидон К 30 (E1201)
Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Микрокристална целулоза (E460)
Натриев нишестен гликолат (Тип А)
Магнезиев стеарат (E572)
Калциев хидрогенфосфат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Съхранявайте опаковката за таблетки плътно затворена, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бяла непрозрачна PP бутилка и бяла непрозрачна PE запушалка със сушител (силикагел) с PE дозатор със защита срещу отваряне.

Запринел А 5 mg/5 mg таблетки

Опаковки от 10, 30, 50, 60, 90, 90 (3x30), 100 и 120 (2x60) таблетки.

Запринел А 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg и 10 mg/10 mg таблетки

Опаковки от 30, 50, 60, 90, 90 (3x30), 100 и 120 (2x60) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20140135 (Запринел А 5 mg/5 mg таблетки)
Рег. № 20140136 (Запринел А 5 mg/10 mg таблетки)
Рег. № 20140140 (Запринел А 10 mg/5 mg таблетки)
Рег. № 20140127 (Запринел А 10 mg/10 mg таблетки)

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

Дата на първо разрешаване:
25 април 2014 г. (Запринел А 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg и 10 mg/5 mg таблетки)
16 април 2014 г. (Запринел А 10 mg/10 mg таблетки)
Дата на последно подновяване: 08 април 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

