

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

ПОПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА  
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1  
Към Рез. № 2012 2556/57/58/59  
Разрешение № B6/MKMP-5-9611-9  
18-07-2022  
Издание № \_\_\_\_\_

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амлеса 4 mg/5 mg таблетки  
Амлеса 4 mg/10 mg таблетки  
Амлеса 8 mg/5 mg таблетки  
Амлеса 8 mg/10 mg таблетки

Amlessa 4 mg/5 mg tablets  
Amlessa 4 mg/10 mg tablets  
Amlessa 8 mg/5 mg tablets  
Amlessa 8 mg/10 mg tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Амлеса 4 mg/5 mg таблетки

Една таблетка съдържа 4 mg терт-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*) и 5 mg амлодипин (като безилат) (*amlodipine (as besilate)*).

Амлеса 4 mg/10 mg таблетки

Една таблетка съдържа 4 mg терт-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*) и 10 mg амлодипин (като безилат) (*amlodipine (as besilate)*).

Амлеса 8 mg/5 mg таблетки

Една таблетка съдържа 8 mg терт-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*) и 5 mg амлодипин (като безилат) (*amlodipine (as besilate)*).

Амлеса 8 mg/10 mg таблетки

Една таблетка съдържа 8 mg терт-бутиламинов периндоприл (*perindopril tert-butylamine*) и 10 mg Амлодипин (като безилат) (*amlodipine (as besilate)*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Амлеса 4 mg/5 mg таблетки:

Бели до почти бели, кръгли, леко двойноизпъкнали таблетки със скосени ръбове.

Амлеса 4 mg/10 mg таблетки:

Бели до почти бели, продълговати, двойноизпъкнали таблетки с делителна черта от едната страна. Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката.

Амлеса 8 mg/5 mg таблетки:

Бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки със скосени ръбове.

Амлеса 8 mg/10 mg таблетки:

Бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки със скосени ръбове и с делителна черта от едната страна. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания



Амлеса е показана като заместваща терапия за лечение на есенциална хипертония и/или стабилна коронарна болест при пациенти контролирани преди това с периндоприл и амлодипин, приемани едновременно в същата дозировка.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение.

Една таблетка дневно като еднократна доза, приемана за предпочитане сутрин и преди хранене.

Фиксираната комбинация не е подходяща за начално лечение.

При необходимост от промяна в начина на приложение, дозата на Амлеса би могла да бъде променена или може да се обсъди индивидуализиране на лечението с нефиксирана комбинация.

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

Елиминацията на периндоприлат е понижена 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.

Амлеса може да бъде приложен при пациенти с  $Cl_{Cr} > 60 \text{ ml/min}$ , но не е подходящ при пациенти с  $Cl_{Cr} < 60 \text{ ml/min}$ . 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.

*Пациенти с чернодробна недостатъчност: вж. точка 4.4 и 5.2*

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

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

*Деца и юноши*

Не се препоръчва употребата на Амлеса при деца и юноши, тъй като ефикасността и поносимостта на периндоприл и амлодипин, самостоятелно или в комбинация, не са установени при децата и юношите.

## 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

*Свързани с периндоприл:*

- Свръхчувствителност към периндоприл или към друг АСЕ инхибитор;
  - Анамнеза за ангиоедем във връзка с предшестващо лечение с АСЕ инхибитор;
  - Наследствен или идиопатичен ангионевротичен оток;
  - Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6);
  - Едновременната употреба на 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);
- 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.
  - Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Амлеса не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).

*Свързани с амлодипин*

- Тежка хипотония;



- Свръхчувствителност към амлодипин или към други дихидропиридинови;
- Шок, включително кардиогенен шок;
- Обструкция на изходния тракт на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза);
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.

#### *Свързани с Амлеса*

Всички противопоказания, свързани с всяко отделно активно вещество, изброени по-горе, се отнасят и за фиксираната комбинация Амлеса.

- Свръхчувствителност към някои от помощните вещества.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Всички предупреждения, свързани с всяко отделно активно вещество, изброени по-долу, се отнасят и за фиксираната комбинация Амлеса.

#### *Свързани с периндоприл*

##### Специални предупреждения

##### *Свръхчувствителност/Ангионевротичен оток:*

Рядко се съобщава за ангионевротичен оток на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл (вж. точка 4.8). Той може да настъпи по всяко време при лечение. В тези случаи Амлеса трябва да бъде спряна незабавно, 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 спешно лечение. То включва въвеждане на адреналин и/или осигуряване на проходимост на дихателните пътища. Пациентът трябва да бъде под строго медицинско наблюдение докато настъпи пълно и трайно преминаване на симптоматиката.

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.

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



*Съпътстваща употреба на mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус)*  
Пациенти със съпътстващо лечение с mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) може да са изложени на повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, с или без респираторно нарушение) (вж. точка 4.5).

Интестиналният ангионевротичен оток трябва да се включи в диференциалната диагноза при пациенти, приемащи ACE инхибитори, които са с коремна болка (вж. точка 4.8).

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

*Анафилактични реакции по време на десенсибилизация:*

Има пациенти, приемащи ACE инхибитори по време на десенсибилизиращо лечение (напр. с отрова на ципокрили насекоми), които получават анафилактични реакции. При тези пациенти реакциите се избягват чрез временно спиране на ACE инхибиторите, но могат да се повторят при случайна провокация.

*Неутропения/Агранулоцитоза/Тромбоцитопения/Анемия:*

Съобщава се за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия при пациенти, приемащи ACE 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 с 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 изследване на левкоцитите, а пациентът трябва да се инструктира да съобщава за всеки признак на инфекция.

*Бременност:*

ACE инхибиторите не трябва да се назначават по време на бременност. Освен ако продължаването на лечението с ACE 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 ACE инхибитори трябва да бъде спряно незабавно и, ако е необходимо, трябва да започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

*Реноваскуларна хипертония:*

При пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при един функциониращ бъбрек, лекувани с ACE 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.

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

Има данни, че едновременната употреба на ACE 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 ACE 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.

*Първичен алдостеронизъм:*

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

Предпазни мерки при употреба

*Хипотония:*

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат спадане на кръвното налягане. Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при неусложнени хипертоници и е по-вероятно да настъпи при пациенти с намален циркулиращ обем, напр. при диуретично лечение, ограничен прием на готварска сол, диализа, диария или повръщане или с тежка ренин-зависима хипертония (вж. точка 4.5 и 4.8). При пациенти с висок риск от симптоматична хипотония е необходим строг контрол на кръвното налягане, бъбречната функция и серумния калий по време на лечение с Амлеса.

Същите съображения се отнасят и за пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които прекомерното спадане на кръвното налягане може да доведе до миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент.

При настъпване на хипотония пациентът трябва да бъде поставен в хоризонтално положение и, ако е необходимо, да получи интравенозна инфузия на разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Преходният хипотензивен отговор не е противопоказание за прием на допълнителни дози, които обикновено могат да бъдат приложени без затруднение, когато кръвното налягане се повиши след обемно заместване.

*Стеноза на аортната и митралната клапа /хипертрофична кардиомиопатия:*

Както при приемане на други АСЕ инхибитори, периндоприл трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция на левокамерното изтласкване, напр. при аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

*Бъбречна недостатъчност:*

При бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 60 ml/min) се препоръчва индивидуално титриране на дозата на отделните компоненти (вж. точка 4.2).

Рутинното изследване на калий и креатинин е част от стандартната медицинска практика при пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията към единствен бъбрек, лекувани с АСЕ инхибитори, се наблюдава повишаване на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено обратимо след спиране на лечението. Това е особено вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако при това е налице и бъбречно-съдова хипертония, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. Някои хипертоници без явна предшестваща бъбречна съдова болест получават повишаване на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено незначително и преходно, особено при едновременно приложение на периндоприл и диуретик. По-вероятно е това да настъпи при пациенти с налична бъбречна недостатъчност.

*Чернодробна недостатъчност:*

Рядко, АСЕ инхибиторите са свързани 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 АСЕ инхибитори, които развиват жълтеница или значително повишение на чернодробните ензими, трябва да спрат АСЕ инхибитора и да получат съответно медицинско проследяване (вж. точка 4.8).

*Раса:*



При пациенти от черната раса АСЕ инхибиторите причиняват по-често ангионевротичен оток, отколкото при пациенти от друга раса.

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.

#### *Кашлица:*

Съобщава се за кашлица при употреба на АСЕ инхибитори. Характерната кашлица е непродуктивна, упорита и преминава след спиране на лечението. Кашлицата предизвикана от АСЕ инхибитори трябва да се има предвид като част от диференциалната диагноза на кашлицата.

#### *Хирургия/Анестезия:*

При пациенти, подложени на голяма хирургична намеса или по време на анестезия със средства, предизвикващи хипотония, периндоприл безилат/амлодипин може да блокира образуването на ангиотензин II в резултат на компенсаторно освобождаване на ренин. Това лечение трябва да се спре едно денонощие преди операцията. Ако настъпи хипотония, за която се прецени че се дължи на този механизъм, тя може да бъде коригирана чрез обемно заместване.

#### *Хиперкалиемия:*

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, придружаващи състояния, по-специално дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол; пациенти приемащи други лекарства, свързани с повишение на серумния калий (напр. хепарин, триметоприм, ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин-рецепторни блокери). Употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на готварската сол, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция може да доведе до значително повишение на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. 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).

#### *Диабетици:*

При диабетици, лекувани с перорални противодиабетни лекарства или инсулин, гликемичният контрол трябва да бъде строго мониториран по време на първия месец от лечението с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.5).

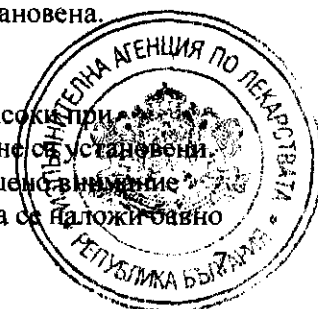
#### *Свързани с амлодипин:*

#### Предпазни мерки при употреба

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

#### *Пациенти с нарушена чернодробна функция:*

Времето на полуживот на амлодипин е удължено и AUC стойностите са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; прелоръки 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.

*Пациенти със сърдечна недостатъчност:*

Пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. В дългосрочно плацебо-контролирано проучване на амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност NYHA III и IV с неисхемична етиология амлодипин е бил свързан с повече съобщения за белодробен оток, въпреки липсата на сигнификантна разлика в честотата на случаите на влошена сърдечна недостатъчност в сравнение с 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 сърдечно-съдови събития и смъртност.

*Употреба при пациенти в старческа възраст*

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

*Употреба при бъбречна недостатъчност:*

Амлодипин може да се използва при такива пациенти при нормални дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани с степента на бъбречно увреждане. Амлодипин не се диализира.

*Свързани с Амлеса*

Всички предупреждения, свързани с всеки един монокомпонент, изброени по-горе, трябва да се прилагат и за фиксираната комбинация с Амлеса.

*Взаимодействия:*

Едновременната употреба на Амлеса и литиеви препарати, калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки или дантролен не се препоръчва (вж. точка 4.5).

*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*

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин -ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ 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).

Лекарствени продукти предизвикващи хиперкалиемия:

Някои лекарствени продукти или терапевтични класове могат да повишат случаите на настъпване на хиперкалиемия: алискирен, калиеви соли, калий съхраняващи диуретици, АСЕ-инхибитори, ангиотензин-II рецепторни антагонисти, НСПВЛ, хепарин, имunosупресивни средства като например циклоспорин или такролимус, триметоприм и фиксирани дози комбинации със сулфаметоксазол (Ко-тримоксазол). Комбинацията с тези лекарствени продукти повишават риска от хиперкалиемия.

Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3):





*Алискирен:*

При пациенти с диабет или бъбречно увреждане, нараства рискът от хиперкалиемия, от влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност.

*Екстракорпорални лечения:*

Екстракорпорални лечения, водещо 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.

*Сакубитрил/валсартан:*

Едновременната употреба на периндоприл със сакубитрил/валсартан е противопоказано, тъй като едновременното инхибиране на неприлезин и АСЕ може да повиши риска от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза 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).

*Едновременна употреба, която не се препоръчва (вж. точка 4.4):*

*Алискирен:*

При пациентите, които нямат диабет или бъбречно увреждане, нараства рискът от хиперкалиемия, от влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност.

*Едновременно лечение с АСЕ инхибитори и ангиотензин рецепторни блокери:*

В литературата се съобщава, че при пациенти с установена атеросклеротична болест, сърдечна недостатъчност или диабет с терминално органно увреждане едновременното лечение с АСЕ-инхибитори и ангиотензин рецепторни блокери е свързано с повишена честота на хипотония, синкоп, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение със самостоятелното приложение на лекарствен продукт, влияещ върху системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Двойна блокада (напр. чрез комбиниране на АСЕ-инхибитор с ангиотензин II рецепторен антагонист) трябва да се ограничи до индивидуално определени случаи при стриктно наблюдение на бъбречната функция, нивата на калия и кръвното налягане.

*Естрамустин:*

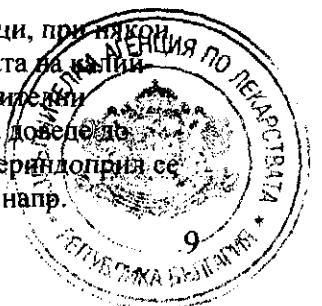
Риск от повишаване на нежеланите лекарствени реакции, като например ангионевротичен оток (ангиоедем).

*Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол):*

Пациенти, приемащи едновременно ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол) може да са с повишен риск от хиперкалиемия (вж. точка 4.4).

*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 котримоксазол (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. (вж. точка 4.4).

*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.

*Литий:*

Има съобщения за обратимо повишение на серумните литиеви концентрации и токсични реакции (тежка невротоксичност) при едновременно приложение с АСЕ инхибитори. Комбинацията от периндоприл и литий не се препоръчва. Ако комбинацията е доказано необходима се препоръчва внимателен контрол на серумния литий (вж. точка 4.4).

*Едновременна употреба, изискваща специално внимание:*

*Антидиабетни препарати (инсулин, орални хипогликемични средства):*

Резултатите от епидемиологични проучвания показват, че едновременното приложение на АСЕ- инхибитори и антидиабетни медикаменти ( инсулин, , орални хипогликемични средства) може да причини по-силен глюкозопонижаващ ефект с риск от хипогликемия. Това явление е по-вероятно да се появи през първите седмици на комбинираното лечение при пациенти с бъбречно увреждане.

*Незадържащи калий 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 предшествашо 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.

*Рацекадотрил:*

Известно е, че ACE инхибиторите (напр. периндоприл) предизвикват ангиодем. Този риск може да е по-голям при съпътстваща употреба с рацекадотрил (лекарство, използвано при остра диария).

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

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

*Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) включително ацетилсалицилова киселина  $\geq 3$  g/ден:*

Когато ACE- инхибитори се въвеждат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (напр. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дозировки, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Едновременната употреба на ACE- инхибитори и НСПВС може да повиши риска от влошаване на бъбречната функция, включително е възможна и остра бъбречна недостатъчност, и да повиши серумния калий, особено при пациенти с предшестваща бъбречна недостатъчност. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани, а след започване на комбинираното лечение е необходима проверка на бъбречната функция, след което тя трябва да се контролира периодично.

*Едновременно приложение, изискващо известно внимание:*

*Глиптини (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин):*

Повишен риск от ангиодем поради понижаване на активността на дипептидил пептидаза IV (DPP-IV) под действието на глиптина при пациенти на едновременно лечение с ACE- инхибитори.

*Симпатикомиметици:*

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивните ефекти на ACE инхибиторите.

*Препарати, съдържащи злато:*

Нитритоидни реакции (симптоматиката включва зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) се съобщават рядко при пациенти на лечение с инжекционни лекарства, съдържащи злато (натриев ауротиомалат) и едновременно лечение с ACE инхибитор, включително с периндоприл.

*Свързани с амлодипин*

*Едновременна употреба, която не се препоръчва:*

Дантролен (инфузия): При животни са наблюдавани смъртоносно камерно мъждене и сърдечно-съдов колапс във връзка с хиперкалиемия след приложение на верапамил и дантролен интравенозно. 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.

*Едновременна употреба, изискваща специално внимание:*



#### *СУР3А4 инхибитори:*

Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени СУР3А4 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.

#### *СУР3А4 индуктори:*

При едновременно приложение на известни индуктори на СУР3А4 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 СУР3А4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

#### *Едновременната употреба, при която трябва да се има предвид:*

Ефектите от понижаване на кръвното налягане на амлодипин допринасят за понижаващите на кръвното налягане ефекти на други лекарствени продукти с антихипертензивни свойства.

#### *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.

#### *Кларитромицин:*

Кларитромицин е инхибитор на СУР3А4. Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите, когато амлодипин се прилага едновременно с кларитромицин.

#### *Прицелни за рапамицин (mTOR) инхибитори:*

mTOR инхибитори като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на СУР3А. Амлодипин е слаб инхибитор на СУР3А. При едновременната употреба на mTOR инхибитори, амлодипин може да увеличи експозицията на mTOR инхибиторите.

#### *Циклоспорин*

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.

#### *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.

#### *Други комбинации:*

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

Прилагането на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва.



някои пациенти бионаличността може да се увеличи, което води до засилване на ефекта на понижаване на кръвното налягане.

#### *Свързани с Амлеса*

##### Едновременна употреба, която изисква специално внимание:

Баклофен- усилване на антихипертензивния ефект. Контрол на кръвното налягане и бъбречната функция и съответно съобразяване на дозата на антихипертензивното средство, ако е необходимо.

##### Едновременна употреба, която трябва да се има предвид:

- антихипертензивни средства (напр. бета-блокери) и вазодилататори;
- едновременната употреба на тези средства може да засили хипотензивните ефекти на периндоприл и амлодипин;
- едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане и следователно изисква повишено внимание;
- кортикостероиди, тетракозактид: намаление на антихипертензивния ефект (задръжка на соли и течности дължаща се на кортикостероидите);
- алфа-блокери (празосин, алфузосин, доксазозин, тамулозин, теразосин): увеличен антихипертензивен ефект и повишен риск от ортостатична хипотония;
- амифостин: може да засили антихипертензивния ефект на амлодипин;
- трициклични антидепресанти/антипсихотични средства/анестетици и увеличен антихипертензивен ефект и увеличен риск от ортостатична хипотония.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност:

Като се имат предвид ефектите на отделните компоненти в този комбиниран продукт върху бременност и кърмене:

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

Амлеса не се препоръчва по време на кърмене. Следователно трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати лечението с Амлеса, като се вземе предвид значението на терапията за майката.

##### Свързани с периндоприл

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

Епидемиологичните данни относно тератогенния риск след ACE 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 ACE 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 ACE инхибитори трябва да се спре незабавно, и ако е необходимо да се започне алтернативно лечение.

Известно е че ACE 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.



недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

В случай на ACE инхибиторна експозиция от втория триместър на бременността се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа.

Бебета, чиито майки са приемали ACE инхибитори трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотония (вж. точка 4.3 и 4.4).

#### *Свързани с амлодипин*

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

Проучвания за репродуктивност при плъхове са показали липса на токсичност с изключение на забавяне на датата на раждане и удължаване на бременността в дози 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза за човека.

Употреба при бременност се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива и когато болестта сама по себе си носи по-висок риск за майката и плода.

#### Кърмене:

##### *Свързани с периндоприл*

Липсва клиничен опит с употребата на Амлеса по време на кърмене затова употребата на Амлеса 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 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*

Не оказва влияние върху репродуктивната способност и фертилитета.

##### *Свързани с амлодипин*

Наблюдавани са обратими биохимични промени в главата на сперматозоидите 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 с плъхове са установени неблагоприятни ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания за ефектите на Амлеса върху способността за шофиране и работа с машини. Амлодипин може да окаже незначително или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите страдат от замаяност, главоболие, умора, умора или гадене, способността за реакция може да бъде нарушена. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### **а. Кратко описание на профила на безопасност**

Най-честите съобщавани нежелани реакции с периндоприл и амлодипин давани самостоятелно са: оток, сънливост, замаяност, главоболие (особено в началото на лечението), дисгевзия,



парестезия, зрително увреждане (включително диплопия), тинитус, световъртеж, палпитации, зачервяване, хипотония (и ефекти свързани с хипотония), диспнея, кашлица, болка в корема, гадене, повръщане, диспепсия, нарушения в перисталтиката, диария, запек, сърбеж, обрив, екзема, подуване на ставите (оток на глезена), мускулни спазми, умора, астения.

б. Табличен списък на нежеланите реакции:

Следните нежеланите лекарствени реакции са наблюдавани по време на лечение с периндоприл или амлодипин, приемани поотделно, и са степенувани съгласно системно-органната класификация по MedDRA база данни и според честотата им:

- много чести ( $\geq 1/10$ )
- чести ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
- нечести ( $\geq 1/1000, < 1/100$ )
- редки ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )
- много редки ( $< 1/10\ 000$ )
- неизвестно (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA Системно-органен клас	Нежелани реакции	Честота	
		Амлодипин	Периндоприл
Инфекции и инфестации	Ринит	Нечести	Много редки
Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия	-	Нечести*
	Левкопения/неутропения (вж, точка 4.4)	Много редки	Много редки
	Агранулоцитоза или панцитопения (вж, точка 4.4)	-	Много редки
	Тромбоцитопения (вж, точка 4.4)	Много редки	Много редки
	Хемолитична анемия при пациенти с вроден дефицит на G-6PDH (вж, точка 4.4)	-	Много редки
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Много редки	Нечести
Нарушения на ендокринната система	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)		Редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	Нечести*
	Хиперкалиемия, обратима при прекратяване на лечението (вж. точка 4.4)	-	Нечести*-
	Хипонатриемия	-	Нечести*
	Хипергликемия	Много редки	-
Психични нарушения	Безсъние	Нечести	-
	Променливо настроение (включително тревожност)	Нечести	Нечести
	Депресия	Нечести	Нечести
	Нарушения на съня	-	Нечести
Нарушения на нервната система	Сънливост (особено в началото на лечението)	Чести	
	Замайване (особено в началото на лечението)	Чести	
	Главоболие (особено в началото на лечението)	Чести	



	Дисгеузия	Нечести	Чести
	Тремор	Нечести	-
	Хипостезии	Нечести	-
	Парестезии	Нечести	Чести
	Синкоп	Нечести	Нечести
	Обърканост	Редки	Много редки
	Хипертония	Много редки	-
	Периферна невропатия	Много редки	-
	Цереброваскуларен инцидент и вторична хипотония при високорискови пациенти (точка 4.4)	-	Много редки
	Екстрапирамидни нарушения	С неизвестна честота	-
<b>Нарушения на очите</b>	Зрителни нарушения	Чести	Чести
	Диплопия	Чести	-
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	Шум в ушите	Нечести	Чести
	Световъртеж	-	Чести
<b>Сърдечни нарушения</b>	Палпитации	Чести	Нечести*
	Тахикардия	-	Нечести*
	Стенокардия (вж. точка 4.4)	-	Много редки
	Миокарден инфаркт, вероятно вследствие на прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки
	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	Нечести	Много редки
<b>Съдови нарушения</b>	Зачервяване	Чести	Редки
	Хипотония (и ефекти свързани с хипотония)	Нечести	Чести
	Васкулит	Много редки	Нечести*
	Феномен на Raynaud		С неизвестна честота
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</b>	Диспнея	Чести	Чести
	Кашлица	Нечести	Чести
	Бронхоспазъм	-	Нечести
	Еозинофилна пневмония	-	Много редки
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Гингивална хиперплазия	Много редки	-
	Коремна болка	Чести	Чести
	Гадене	Чести	Чести
	Повръщане	Нечести	Чести
	Диспепсия	Чести	Чести
	Нарушена дефекация	Чести	-
	Сухота в устата	Нечести	Нечести
	Диария	Чести	Чести
	Констипация	- Чести	Чести
	Панкреатит	Много редки	Много редки
	Гастрит	Много редки	
	<b>Хепато-билиарни нарушения</b>	Хепатит, жълтеница	Много редки
Хепатит, цитостатичен или холестатичен (вж. точка 4.4)		-	
Повишаване на чернодробните		Много редки	





	ензими (най-вече свързани с холестаза)		
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Оток на Quincke	Много редки	-
	Ангioneвротичен оток на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.4)	Много редки	Нечести
	Мултиформен еритем	Много редки	Много редки
	Алопеция	Нечести	-
	Пурпура	Нечести	-
	Промени в цвета на кожата	Нечести	-
	Хиперхидроза	Нечести	Нечести
	Пуритус	Нечести	Чести
	Обрив, екзантема	Нечести	Чести
	Уртикария (вж. точка 4.4)	Нечести	Нечести
	Реакция на фоточувствителност	Много редки	Нечести*
	Пемфигоид	-	Нечести*
	Обостряне на псориазис	-	Редки
	Синдром на Stevens-Johnson	Много редки	
	Ексфолиативен дерматит	Много редки	
Токсична епидермална некролиза	С неизвестна честота	-	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Подуване на ставите (подуване на глезените)	Чести	-
	Атралгия	Нечести	Нечести*
	Миалгия	Нечести	Нечести*
	Мускулни крампи	Чести	Чести
	Болка в гърба	Нечести	-
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	Микционни нарушения, никтурия, полакиурия	Нечести	-
	Бъбречна недостатъчност	-	Нечести
	Остра бъбречна недостатъчност	-	Редки
	Анурия/олигурия	-	Редки
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	Еректилна дисфункция	Нечести	Нечести
	Гинекомастия	Нечести	
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Оток	Много чести	-
	Периферен оток	-	Нечести*
	Умора	Чести	-
	Гръдна болка	Нечести	Нечести*
	Астения	Чести	Чести
	Болка	Нечести	-
	Физическо неразположение	Нечести	-
Пирексия	-	Нечести*	
<b>Изследвания</b>	Увеличаване на теллото, намаляване на теллото	Нечести	-
	Повишена урея в кръвта	-	- Нечести*
	Повишен креатинин в кръвта	-	Нечести*
	Повишен билирубин в кръвта	-	Редки



	Повишени чернодробни ензими	-	Редки
	Понижен хемоглобин и понижен хематокрит	-	Много редки
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Падане	-	Нечести*

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

#### 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

Липсва информация за предозиране на Амлеса при хора.

Опитът при умишлено предозиране с амлодипин при хора е ограничен.

##### *Симптоми*

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

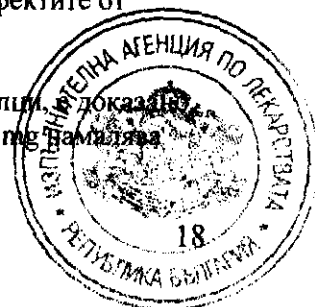
Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията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

##### *Лечение*

Всяка клинично значима хипотония, дължаща се на предозиране на амлодипин изисква активна намеса, включително сърдечно-съдови 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. Въвеждането на интравенозен калциев глюконат може да бъде полезен при възстановяване на ефектите 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 здраво с протеините, диализата не е от полза.

За периндоприл има ограничени данни за предозиране при хора. Симптомите свързани с предозиране на АСЕ инхибитори могат да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замайване, безпокойство и кашлица.

Препоръчаното лечение на предозирането е интравенозна инфузия на стандартен физиологичен разтвор. При настъпване на хипотония пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение като при шок. При наличност може да се има предвид и лечение с инфузия на ангиотензин II и/или интравенозни катехоламини. Периндоприл може да бъде отстранен от системното кръвообращение чрез хемодиализа (вж. точка 4.4). Поставяне на електростимулатор е показано при резистентна към терапия брадикардия. Необходим е непрекъснат контрол на жизнените показатели, серумните електролити и креатинина.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори и калциеви антагонисти, АТС код: С09ВВ04.

#### *Периндоприл*

Периндоприл е инхибитор на ензима, който конвертира ангиотензин I в ангиотензин II (Ангиотензин конвертиращ ензим, АСЕ). Конвертиращият ензим, или киназа, е екзопептидаза, която улеснява превръщането на ангиотензин I във вазоконстриктора ангиотензин II и същевременно води до разграждане на вазодилатора брадикинин до неактивен хептапептид. Инхибицията на АСЕ намалява плазмената концентрация на ангиотензин II, което води до повишена плазмена ренинова активност (чрез инхибиране на отрицателната обратна връзка на рениновото освобождаване) и понижава секрецията на алдостерон. Тъй като АСЕ инактивира брадикинин, инхибирането на АСЕ води и до повишена активност на циркулиращата и локална каликреин-кининови системи (по този начин и до активиране на простагландиновата система). Възможно е този механизъм да допринася за хипотензивното действие на АСЕ инхибиторите и отчасти е отговорен за някои от техните нежелани ефекти, (напр, кашлица).

Периндоприл действа чрез активния си метаболит периндоприлат. Останалите метаболити не показват *in vitro* инхибиция на активността на АСЕ.

#### Хипертония:

Периндоприл е активен при всички степени на хипертония: лека, умерена, тежка: наблюдава се понижение на систолното и диастолното кръвно налягане и в хоризонтално и в изправено положение.

Периндоприл намалява периферното съдово съпротивление, което води до понижение на кръвното налягане. Вследствие на това периферният кръвоток нараства без ефект върху сърдечната честота.

Бъбречният кръвоток по правило нараства, докато гломерулната филтрация (GFR) обикновено не се променя.

Антихипертензивното действие е максимално между 4 и 6 часа след еднократна доза и трае поне 24 часа: минималните ефекти са около 87-100% от максималните ефекти.

Понижението на кръвното налягане настъпва бързо. При пациенти с повлияващо се кръвно налягане нормализацията се постига в рамките на един месец и продължава без досада на тахифилаксия. Спирането на лечението не води до ребаунд-ефект.

Периндоприл намалява левокамерната хипертрофия.



При човека е потвърдено, че периндоприл показва съдоразширяващи свойства. Той подобрява еластичността на големите артерии и намалява отношението медия:лумен на малките артерии.

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. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

#### Пациенти със стабилна коронарна болест на сърцето:

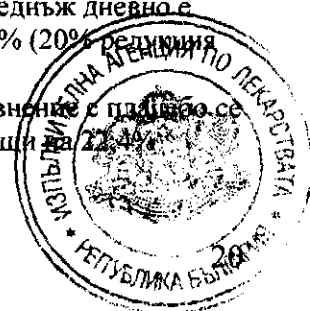
Проучването EUROPA е многоцентрово, международно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване с продължителност 4 години.

Общо дванадесет хиляди двеста и осемнадесет (12 218) пациенти на възраст над 18 години са били рандомизирани да получават 8 mg терт-бутиламинов периндоприл (еквивалентни на 10 mg периндоприлов аргинин) (n=6110) или плацебо (n=6108).

Проучената популация е с данни за коронарна болест на сърцето без данни за клинични прояви на сърдечна недостатъчност. Общо 90% от пациентите са били с предшестваш миокарден инфаркт и/или предстваща коронарна ревакуларизация. Повечето пациенти са получили изпитваното средство заедно с конвенционално лечение, включващо тромбоцитни инхибитори, липидопонижаващи средства и бета-блокери.

Основен критерий за ефикасност е комбинацията от сърдечносъдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт и/или сърдечен арест с успешна ресусцитация. Лечението с 8 mg терт-бутиламинов периндоприл, (еквивалентни на 10 mg периндоприл аргинин) веднъж дневно е довело до сигнификантна абсолютна редукция на главния краен изход от 1,9% (20% редукция на релативния риск, 95%CI [9,4; 28,6] -p<0,001).

При пациенти с преживян миокарден инфаркт и/или ревакуларизация в сравнение с плацебо се наблюдава абсолютна редукция на главния краен изход от 2,2%, съответстващи на 22,4% редукция на релативния риск (95%CI [12,0; 31,6] - p<0,001).



### *Амлодипин*

Амлодипин е калциев антагонист и инхибитор на трансмембрания входящ поток на калциеви йони в сърдечната и съдовата мускулатура.

Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на пряк релаксантен ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, по който амлодипин облекчава ангина не е напълно изяснен, но амлодипин намалява общия исхемичен товар чрез следните две действия:

1. Амлодипин разширява периферните артериоли и така намалява общото периферно съпротивление (следнатоварване), срещу което работи сърцето. Тъй като сърдечната честота остава непроменена, това отбременяване на сърцето намалява миокардната консумация на енергия и кислородните нужди.
2. Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва и дилатация на главните коронарни артерии и на коронарните артериоли в нормални и исхемични сегменти. Тази дилатация повишава снабдяването с кислород на миокарда при пациенти със спазъм на коронарните артерии (вариантна ангина на Prinzmetal). При пациенти с хипертония еднократния дневен прием осигурява клинично сигнификантна редукция на кръвното налягане и в хоризонтално, и в право положение през целия 24-часов интервал. Поради бавното начало на действието му, острата хипотония не е характерна за приложението на амлодипин.

При пациенти с ангина еднократното дневно приложение на амлодипин удължава общото време на натоварване, времето до поява на ангина и времето до 1 mm депресия на ST-сегмента и намалява едновременно броя на ангинозните пристъпи и броя на консумираните таблетки глицерил тринитрат.

### *Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност*

Хемодинамични проучвания и опита въз основа на контролирани клинични проучвания при пациенти с NYHA клас II-IV сърдечна недостатъчност са показали, че амлодипин не причинява никакво клинично влошаване, измерено чрез поносимост при натоварване, левокамерната фракция на изтласкване и клиничните признаци и симптоми.

Плацебо контролирано проучване (PRAISE), предназначени за оценка на пациенти с NYHA клас III-IV сърдечна недостатъчност, лекувани с дигоксин, диуретици и ACE инхибитори показва, че амлодипин не причинява увеличаване на риска от смърт или комбинирана смъртност и заболяемост при пациенти със сърдечна недостатъчност.

В продължение, дългосрочно, плацебо контролирано проучване (PRAISE 2) на амлодипин при пациенти с NYHA III и IV сърдечна недостатъчност без клинични симптоми или обективни данни, предполагащи исхемична болест, от стабилни дози на ACE инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин няма ефект върху общата или сърдечно-съдови заболявания. В същата тази популация амлодипин се свързва с увеличаване на съобщенията за белодробен оток, въпреки липсата на значима разлика в честотата на влошаване на сърдечната недостатъчност в сравнение с плацебо.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Степента и обхватът на абсорбция на периндоприл и амлодипин от Амлеса не са сигнификантно различни, съответно, от степента и обхвата на абсорбция на периндоприл и амлодипин от индивидуалните таблетни форми.

### *Периндоприл:*

#### Абсорбция

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



Периндоприл е предлекарство. Двадесет и седем процента от приложената доза периндоприл 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.

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

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

#### Разпределение

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

#### 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.

#### Старческа възраст, сърдечно и бъбречно нарушение

Елиминацията на периндоприлат е намалена при по-възрастни и също при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2). Следователно, обичайният медицински контрол трябва да включва често изследване на креатинина и калия.

#### Чернодробно увреждане

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

Фармакокинетиката на периндоприл е променена при пациенти с цироза: чернодробният клирънс на майчината молекула е намален наполовина. Все пак, количеството образуван периндоприлат не намалява и следователно не е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2 и 4.4).

#### Амлодипин

##### Абсорбция, разпределение, свързване с плазмените протеини

След перорално приложение на терапевтични дози амлодипин се абсорбира добре с пикови кръвни нива между 6 и 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. Увеличенията на AUC и елиминационния полуживот при пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност са били очаквани за изследваната възрастова група пациенти.

#### Чернодробно увреждане



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

### 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.

#### *Амлодипин*

##### Репродуктивна токсичност:

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

##### Нарушения на фертилитета:

Не е установен ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки в продължение на 64 дни и женски в продължение на 14 дни преди чифтосването) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти\* по-високи от максималната препоръчителна доза при хора от 10 mg, изчислена на база mg/m<sup>2</sup>). В друго проучване при плъхове, в което мъжки плъхове са третирани с амлодипинов безилат в продължение на 30 дни с доза, сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижени плазмени стойности на фоликулостимулиращия хормон и тестостерона, както и понижени плътност на спермата и брой на зрелите сперматиди и сертолиевите клетки.

##### Карциногенеза, мутагенеза:

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

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

\*изчислена за пациенти с тегло 50 kg.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Целулоза, микрокристална (E460)  
Калциев хлорид хексахидрат



Натриев хидроген карбонат  
Нишесте, прежелатинизирано  
Натриев нишестен гликолат (тип А)  
Магнезиев стеарат (Е470b)  
Силициев диоксид, колоиден безводен

## 6.2 Несъвместимости

Неприложимо

## 6.3 Срок на годност

3 години

## 6.4 Специални предпазни мерки при употреба

Да не се съхранява над 30°C.  
Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер (Al/Al): 28, 30, 50, 60 и 100 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 РЕЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20120556 (Амлеса 4 mg/5 mg таблетки)  
Рег. №: 20120557 (Амлеса 4 mg/10 mg таблетки)  
Рег. №: 20120558 (Амлеса 8 mg/5 mg таблетки)  
Рег. №: 20120559 (Амлеса 8 mg/10 mg таблетки)

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

Дата на първо разрешаване: 29.11.2012  
Дата на последно подновяване: 03.10.2017

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

