

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фербесса 4 mg/5 mg таблетки
Ferbessa 4 mg/5 mg tablets

Фербесса 8 mg/5 mg таблетки
Ferbessa 8 mg/5 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20230189/90
Разрешение №	63863-У / 07-11-2023
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Фербесса 4 mg/5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 4 mg трет-бутиламинов периндоприл (perindopril tert-butylamine) и 5 mg амлодипин (amlodipine), еквивалентни на 6,94 mg амлодипинов безилат (amlodipine besilate).

Фербесса 8 mg/5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 8 mg трет-бутиламинов периндоприл (perindopril tert-butylamine) и 5 mg амлодипин (amlodipine), еквивалентни на 6,94 mg амлодипинов безилат (amlodipine besilate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Фербесса 4 mg/5 mg таблетки

Бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали, необвити таблетки, с диаметър 7 mm.

Фербесса 8 mg/5 mg таблетки

Бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали, необвити таблетки, гравирани с надпис „100” от едната страна и „^5” от другата страна, с диаметър 9 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Фербесса е показан като заместваща терапия за лечение на есенциална хипертония и/или стабилна коронарна артериална болест при пациенти контролирани преди това с периндоприл и амлодипин, приемани едновременно в същата дозировка (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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 Фербесса би могла да бъде променена или да се обсъди индивидуализиране на лечението с нефиксирана комбинация (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).



Специални популации

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

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

Фербесса може да бъде приложена при пациенти с $Cl_{cr} \geq 60 \text{ ml/min}$, 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.

Амлодипин, използван в сходни дози при хора в старческа възраст или при по-млади пациенти, се понася еднакво добре. При пациенти в старческа възраст се препоръчва обичайния дозов режим, но повишаването на дозата трябва да става внимателно. Промените в плазмената концентрация на амлодипин не съответстват на степента на бъбречната недостатъчност. Амлодипин не подлежи на диализа.

Едновременната употреба на периндоприл с алискирен е противопоказана при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точка 4.3).

Пациенти с чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.4 и 5.2)

Дозовият режим при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не е установен и затова изборът на доза трябва да бъде внимателен, като трябва да се започне от най-ниската възможна доза (вж. точки 4.4 и 5.2). За да се намери оптималната начална и поддържаща доза при пациенти с чернодробна недостатъчност, пациентите трябва да се титрират индивидуално, използвайки свободна комбинация от амлодипин и периндоприл. Фармакокинетичните свойства на амлодипин при тежко чернодробно увреждане не са проучвани. При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се титрира бавно.

Педиатрични популации

Не се препоръчва употреба на Фербесса при деца и подрастващи, тъй като ефикасността и поносимостта на периндоприл и амлодипин в комбинация, не са установени при децата и подрастващите. (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

Перорално приложение.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към периндоприл (или към друг АСЕ инхибитор), амлодипин (или към други дихидропиридинови) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Анамнеза за ангиоедем във връзка с предшестващо лечение с АСЕ инхибитор;
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем;
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6);
- Тежка хипотония;
- Шок, включително кардиогенен шок;
- Обструкция на изходния тракт на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза);
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт;
- Едновременната употреба на Фербесса с алискирен съдържащи продукти при пациенти със захарен диабет или бъбречна недостатъчност ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1);
- Едновременна употреба при лечение със сакубитрил/валсартан. Лечението с Фербесса не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приема на 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 всяко отделно активно вещество, изброено по-долу, отнасят и за фиксираната комбинация Фербесса.



Свързан с периндоприл

Свръхчувствителност/Ангиоедем

Рядко се съобщава за ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл (вж. точка 4.8). Той може да настъпи по всяко време на лечението. В такива случаи приемът на Фербеса 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 антихистаминните средства понякога облекчават симптомите.

Ангиоедем, свързан с оток на ларинкса, може да бъде фатален. При обхващане на езика, глотиса или ларинкса, създаващо риск от обструкция на дихателните пътища, трябва незабавно да се приложи спешно лечение. То може да включва въвеждане на адреналин и/или осигуряване на проходимост на дихателните пътища. Пациентът трябва да бъдат под строго медицинско наблюдение, докато настъпи пълно и трайно преминаване на симптоматиката.

При пациенти с анамнеза за несвързан с АСЕ инхибиторно лечение ангиоедем, имат повишен риск от възникване на ангиоедем, докато приемат АСЕ инхибитор (вж. точка 4.3).

Има редки съобщения за интестинален ангиоедем при пациенти лекувани с АСЕ инхибитори. При тези пациенти е имало коремна болка (с или без гадене или повръщане); някои от тези случаи не са били предшествани от ангиоедем на лицето, а нивото на естераза С-1 е било нормално. Ангиоедемът е бил диагностициран с помощта на процедури, включващи абдоминална компютърна томография или ултразвук, или по време на операция, а симптоматиката е преминала напълно след спиране на АСЕ инхибитора. Интестиналният ангиоедем трябва да се включи в диференциалната диагноза при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, които се оплакват от болка в корема (вж. точка 4.8).

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

Съпътстващата употреба на АСЕ 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, с 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.

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

В редки случаи пациенти, приемащи АСЕ инхибитори по време на афереза на липопротеините с ниска плътност (LDL) с декстранов сулфат получават животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции се избягват чрез временна отмяна на АСЕ инхибиторното лечение преди всяка афереза.

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация

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

Неутропения/Агранулоцитоза/Тромбоцитопения/Анемия

Съобщава се за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция и липса на други ултраструктурни фактори, неутропения настъпва рядко. Периндоприл трябва да се прилага с изключителна



предпазливост при пациенти със съдова колагеноза, имуносупресивно лечение, лечение с алопуринол или прокаинамид или 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 докладва за всеки признак на инфекция (напр. възпалено гърло, висока телесна температура).

Бременност

Лечение с АСЕ инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с АСЕ инхибитор не се прецени за крайно необходимо, пациентите, които планират бременност, следва да преминат на алтернативна антихипертензивна терапия, която има доказано безопасен профил на употреба при бременност. При установяване на бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се спре незабавно и ако е необходимо, се започва алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

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, например при диуретично лечение, ограничен прием на сол, диализа, диария или повръщане, или с тежка ренин-зависима хипертония (вж. точки 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 Фербесса.

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 затруднения, когато кръвното налягане се повиши след обемно заместване.

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

Стеноза на аортната и митралната клапа/хипертрофична кардиомиопатия

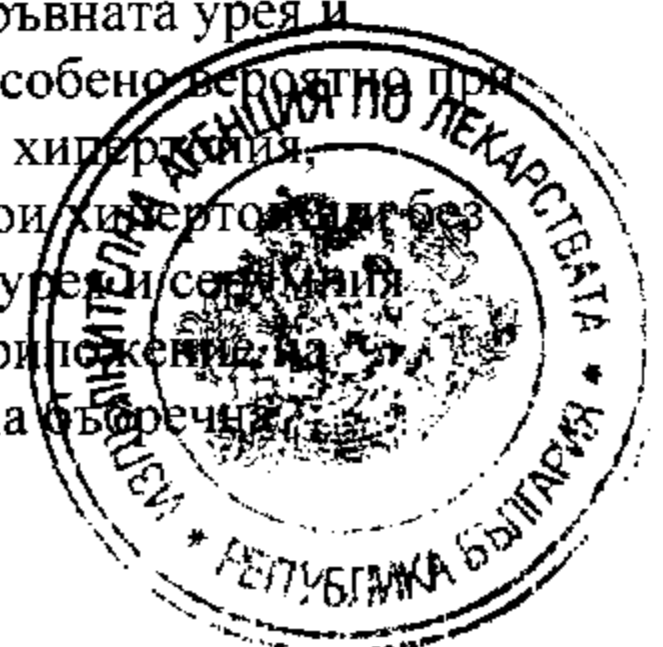
Както при приемане на други АСЕ инхибитори, периндоприл трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция на левокамерното изтласкане, напр. при аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия.

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 калия и креатинина е част от нормалната 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 хипертонци без явна предшестваща бъбречно-съдова болест получават повишение 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. Може да се наложи намаляване на дозата и/или спиране на диуретика и/или периндоприл.

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 повишаване на чернодробните ензими, трябва да спрат АСЕ инхибитора и да получат съответно медицинско проследяване (вж. точка 4.8).

Раса

АСЕ инхибиторите причиняват по-често ангиоедем при пациенти от черната раса в сравнение с 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 преминаваща след спирането на лечението. Кашлицата предизвикана от АСЕ инхибитори трябва да се има предвид като част от диференциална диагноза за кашлица.

Хирургия/Анестезия

При пациенти, подложени на голяма хирургична намеса или по време на анестезия със средства предизвикващи хипотония, Фербеса може да блокира образуването на ангиотензин II в резултат на компенсаторната 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

При някои пациенти лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл, се наблюдава повишаване на серумния калий, АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Обикновено ефекта не е значим 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 едновременно използване 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 повишаване на серумния калий (напр. хепарин, ко-тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол), 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 повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Калий съхраняващите диуретици и ангиотензин рецепторните блокери трябва да се използват с повишено внимание при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, и серумния калий и бъбречната функция трябва да се наблюдават. В случаите, когато едновременно използването на периндоприл или някое от гореспоменатите средства се смята за уместно, те трябва да се използват с повишено внимание и при често изследване на серумния калий и бъбречната функция (вж. точка 4.5).

Диабетици

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



Бъбречна трансплантация

Няма опит относно прилагането на периндоприл при пациенти с наскоро извършена бъбречна трансплантация.

Пациенти на хемодиализа

При пациенти, диализирани с мембрани с висока скорост на потока и едновременно лекувани с АСЕ инхибитор, се съобщава за възникване на анафилактични реакции. При такива пациенти трябва да се разгледа използването на различен вид диализна мембрана или антихипертензивен агент от различен клас.

Стабилна форма на коронарна болест на сърцето

Ако през първия месец от лечението с периндоприл възникне симптоматика на нестабилна ангина пекторис (силна или не), трябва да се извърши внимателна оценка на съотношението полза/риск преди лечението да бъде продължено.

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 намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинирана 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 хипертонична криза не е установена.

Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да се лекуват с повишено внимание.

В дългосрочно, плацебо контролирано проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA) докладваната честота на белодробен оток е по-висока в групата, лекувана с амлодипин, отколкото в групата на плацебо (вж. точка 5.1). Блокерите на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като те могат да увеличат риска от бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

Употреба при пациенти с увредена чернодробна функция

Полуживотът на амлодипин е удължен и стойностите на AUC са по-високи при пациенти с увредена чернодробна функция; препоръките за дозиране не са установени. Поради това лечението с амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се прояви внимание, както в началото на лечението, така и при повишаване на дозата.

При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, може да се наложи бавно титриране на дозата и внимателно мониториране.

Употреба при пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст повишаването на дозата трябва да става с повишено внимание (вижте точки 4.2 и 5.2).

Приложение при бъбречна недостатъчност

При тези пациенти амлодипин може да се прилага в обичайни дози. Промени в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречното увреждане. Амлодипин не може да се диализира.



Свързан с Фербеса

Всички предупреждения, свързани с всеки монокомпонент, изброени по-горе, трябва да се прилагат също и за фиксираната комбинация от периндоприл и амлодипин.

Предпазни мерки при употреба

Взаимодействия

Едновременната употреба на комбинация от периндоприл и амлодипин с литиеви препарати, 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 с диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точка 4.3).

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

Противопоказано (вж. точка 4.3)

Двойна блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS)

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинирана употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна 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).

Комбинацията на периндоприл с алискирен е противопоказана при пациенти с диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4).

Не се препоръчва едновременна употреба

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 доведат до значително повишаване 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 горепосочените лекарства. Ако е показана съпътстваща употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий.

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 повишаване 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).

Естрамустин

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

Едновременна употреба, която изисква специално внимание

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

Когато АСЕ-инхибиторите се въвеждат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (напр. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дозировки, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСПВС), може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Едновременната употреба на АСЕ-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 с необходима проверка на бъбречната функция, след което тя трябва да се контролира периодично.

Антидиабетни средства (инсулин, хипогликемични сулфонамиди)

Употребата на инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим може да увеличи хипогликемичния ефект при диабетици, получаващи лечение с инсулин или хипогликемични сулфонамиди. Началото на хипогликемични епизоди е много рядко (вероятно има подобрение на глюкозния толеранс с последващо намаляване на нуждите от инсулин).

Рацекадотрил

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

Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

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

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

Едновременна употреба, която трябва да се има предвид

Диуретици

Пациенти, приемащи диуретици, и особено тези с намален циркулиращ обем и/или намалени солеви запаси могат да получат прекомерно понижаване на кръвното налягане след започване на лечение с АСЕ инхибитор. Рискът от хипотензивни ефекти може да бъде намален чрез спиране на диуретика, чрез увеличаване на циркулиращия обем или приема на сол преди започване на лечение с ниски и постепенно покачващи се дози периндоприл.

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

Златни препарати

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



Свързан с амлодипин

Не се препоръчва едновременна употреба

Дантролен (инфузия)

При животни са наблюдавани летално камерно мъждене и сърдечно-съдов колапс в комбинация с хиперкалиемия след приемането на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение с антагонисти на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към малигнена хипертермия и при овладяване на малигнена хипертермия.

Едновременна употреба, която изисква специално внимание

Такролимус

Съществува риск от повишаване нива на такролимус в кръвта, когато се приема едновременно с амлодипин. За да се избегне токсичността на такролимус, приема на амлодипин при пациенти, които се лекуват с такролимус, изисква проследяване на нивата на такролимус в кръвта и коригиране на дозата, когато това се налага.

Механизъм цел на рапамицин (mTOR) инхибитори

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

CYP3A4 индуктори

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 както по време, така и след едновременен прием, особено със силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

CYP3A4 инхибитори

При едновременната употреба на амлодипин с умерен или силен CYP3A4 инхибитор (протеазни инхибитори, азолови противогъбични средства, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да повишат плазмените концентрации на амлодипин в по-голяма степен и това да доведе до повишен риск от хипотония. Клиничният ефект на тези фармакокинетични вариации може да бъде по-силно изразен при пациенти в старческа възраст. Поради това е необходим стриктен медицински контрол и промяна на дозировката при нужда.

Едновременна употреба, която трябва да се има предвид

Понижаващите кръвното налягане ефекти на амлодипин се добавят към понижаващите кръвното налягане ефекти на други лекарствени продукти с антихипертензивни свойства.

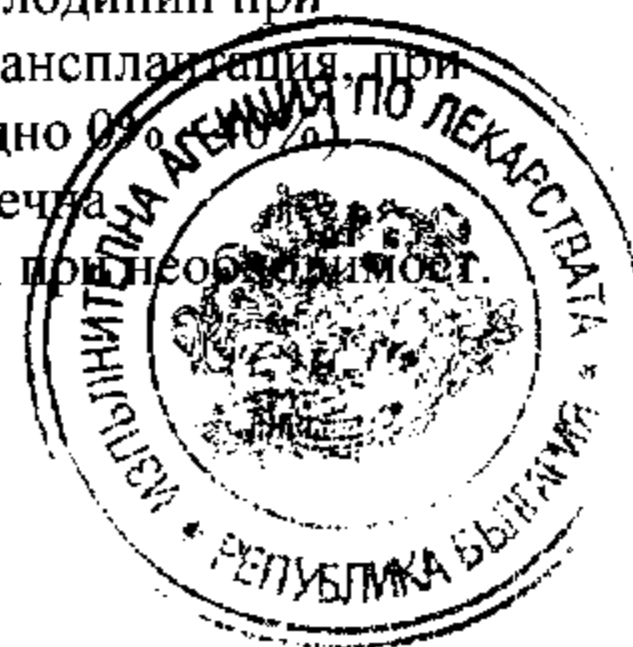
Други комбинации

При клинични проучвания за взаимодействия амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

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

Циклоспорин

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или други популации с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, при които са наблюдавани повишени промени в концентрацията на циклоспорин (средно 90%). Трябва да се обсъди проследяване на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация, които приемат амлодипин, и дозата на циклоспорин да се намали при необходимост.



Симвастатин

Едновременният прием на няколко дози от 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин е довел до 77% повишаване на експозицията на симвастатин в сравнение само със симвастатин. При пациенти, приемащи амлодипин, трябва да се ограничи дозата на симвастатин на 20 mg дневно.

Свързан с Фербеса

Едновременна употреба, която изисква специално внимание

Баклофен. Увеличен антихипертензивен ефект. Контрол на кръвното налягане и бъбречната функция, и корекция на антихипертензивната доза, 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 кръвно налягане и следователно изисква повишено внимание.
- Кортикостероиди, тетракозактид: намаляване на антихипертензивния ефект (задръжка на соли и течности дължаща се на кортикостероиди).
- Алфа-блокери (празозин, алфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин): увеличен антихипертензивен ефект и повишен риск от ортостатична хипотония.
- Амифостин: може да засили антихипертензивния ефект на амлодипин.
- Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици: увеличен антихипертензивен ефект и увеличен риск от ортостатична хипотония.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Предвид ефектите на всяко едно от активните вещества в този комбиниран продукт върху бременността и кърменето:

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

Фербеса не се препоръчва в периода на кърмене. Трябва да се прецени дали да се прекрати кърменето или да се преустанови Фербеса, предвид значението на това лечение за майката.

Бременност

Свързани с периндоприл

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

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

За експозицията на АСЕ инхибиторна терапия през втория и третия триместър на бременността е известно, че предизвиква фетотоксични ефекти при човека (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на черепната осификация) и неонатална токсичност (бъбречна 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 хора не е установена. В проучвания с животни е наблюдавана репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3). Употреба по време на бременност се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива, и когато болестта сама по себе си носи по-голям риск за майката и плода.

Кърмене

Свързан с периндоприл

Поради липса на налична информация относно употребата на периндоприл в периода на кърмене, периндоприл не се препоръчва и преминаването към алтернативна терапия, която е с по-добър установен профил на безопасност в периода на кърмене е за предпочитане, особено когато се отнася за кърмене на новородено или на преждевременно родено бебе.

Свързан с амлодипин

Амлодипин се екскретира в кърмата. Делът на майчината доза, приет от новороденото, е бил оценен в интерквартилен диапазон от 3 – 7%, с максимална стойност от 15%. Ефектът от амлодипин върху новородените не е известен. Решение, дали да се продължи/прекъсне кърменето или да се продължи/прекъсне терапията с амлодипин, трябва да се вземе като има предвид ползата от кърменето на детето и ползата от терапията с амлодипин за майката.

Фертилитет

Съобщава се за обратими биохимични промени в главичките на сперматозоните при някои пациенти, лекувани с калциеви антагонисти. Клиничните данни са недостатъчни относно потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. В едно проучване с плъхове са открити нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите на Фербесса върху способността за шофиране и работа с машини. Амлодипин може да повлияе в слаба до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, получат замаяване, главоболие, умора или гадене, способността им да реагират може да бъде нарушена. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA Системо-органични класове	Нежелани реакции	Честота	
		Амлодипин	Периндоприл
	Левкопения/неутропения (вж.точка 4.4)	Много редки	Много редки



Нарушения на кръвоносната и лимфната система	Агранулоцитоза или панцитонения (вж. точка 4.4)	-	Много редки
	Тромбоцитопения (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки
	Ензимно обусловена хемолитична анемия при пациенти с вроден дефицит G-6PDH (вж. точка 4.4)	-	Много редки
	Намаляване на хемоглобина и хематокрита	-	Много редки
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Много редки	Нечести
Нарушения на ендокринната система	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH)	-	Редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия	Много редки	-
	Хипогликемия (вж. точка 4.4 и 4.5)	-	С неизвестна честота
Психични нарушения	Безсъние	Нечести	-
	Промени в настроението (включително тревожност)	Нечести	Нечести
	Депресия	Нечести	Нечести
	Нарушения на съня	-	Нечести
	Обърканост	Рядко	Много рядко
Нарушения на нервната система	Сънливост (особено в началото на лечението)	Чести	-
	Замайване (особено в началото на лечението)	Чести	Чести
	Главоболие (особено в началото на лечението)	Чести	Чести
	Дисгеузия	Нечести	Чести
	Тремор	Нечести	-
	Хипоестезии	Нечести	-
	Парестезии	Нечести	Чести
	Синкоп	Нечести	-
	Хипертония	Много редки	-
	Периферна невропатия	Много редки	-
	Вертиго/Световъртеж	-	Чести
	Екстрапирамидални нарушения	С неизвестна честота	-
Нарушения на очите	Зрителни нарушения (включително диплопия)	Нечести	Чести
Нарушения на ухото и лабиринта	Шум в ушите	Нечести	Чести
Сърдечни нарушения	Палпитации	Чести	-
	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)	Много редки	Много редки
Съдови нарушения	Зачервяване	Чести	
	Хипотония (и ефекти свързани с хипотония)	Нечести	



	Инсулт, вероятно вследствие на прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	-	Много редки
	Васкулит	Много редки	С неизвестна честота
	Феномен на Рейно	-	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	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
	Нарушена дефекация	Нечести	-
	Сухота в устата	Нечести	Нечести
	Диария, констипация	Нечести	Чести
	Панкреатит	Много редки	Много редки
	Гастрит	Много редки	-
Хепатобилиарни нарушения	Хепатит, жълтеница	Много редки	-
	Хепатит, цитостатичен или холестатичен (вж. точка 4.4)	-	Много редки
	Повишаване на чернодробните ензими (най-често свързани с холестаза)	Много редки	-
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Оток на Quincke	Много редки	-
	Ангионевротичен 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
	Пруритус	Нечести	Чести
	Обрив, екзантема	Нечести	Чести
	Уртикария	Много редки	Нечести
	Влошаване на псориазис	-	Редки
	Синдром на Stevens-Johnson	Много редки	-
	Ексфолиативен дерматит	Много редки	-
	Реакции на фоточувствителност	Много редки	-
	Токсична епидермална некролиза	С неизвестна честота	-
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Оток на ставите (подуване на глезена)	Чести	-
	Артралгия, миалгия	Нечести	-
	Мускулни спазми	Нечести	-
	Болка в гърба	Нечести	-
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Микционни нарушения, никтурия, полакиурия	Нечести	-
	Бъбречна недостатъчност	-	-



	Остра бъбречна недостатъчност	-	Редки
	Анурия/олигурия	-	Редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	Нечести	Нечести
	Гинекомастия	Нечести	-
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложения	Оток	Чести	-
	Умора	Чести	-
	Гръдна болка	Нечести	-
	Астения	Нечести	Чести
	Болка	Нечести	-
	Физическо неразположение	Нечести	-
Изследвания	Повишаване на телесно тегло, загуба на телесно тегло	Нечести	-
	Повишаване на серумния билирубин и чернодробните ензими	-	Редки
	Повишаване на уреята в кръвта и серумния креатинин, хиперкалиемия (вижте точка 4.4)	-	С неизвестна честота

Допълнителна информация, свързана с амлодипин

Изолирани случаи на екстрапирамидни симптоми са докладвани при прилагане 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

Липсва информация за предозиране с Фербесса при хора.

За амлодипин опитът с умишлено предозиране при хора е ограничен.

Симптоми: наличните данни предполагат, че значителното предозиране би могло да доведе до тежка периферна вазодилатация и възможно до рефлексна тахикардия. Съобщено е за изразена и вероятно продължителна системна хипотония до шок, включително с фатален изход.

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

Лечение: клинично значима хипотония, дължаща се на предозиране с амлодипин, изисква предприемането на активни мерки за поддържане на функциите на сърдечно-съдовата система, включително често мониториране на сърдечната и дихателната функция, повдигане на крайниците и проследяване на циркулаторния обем и диурезата.

Въвеждането на вазоконстриктор може да помогне за възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане, при условие че няма противопоказания за употребата му. Интравенозен калиев хлорид може да окаже благоприятен ефект за преодоляване ефектите от блокадата на калциевите канали.



В някои случаи може да е от полза стомашна промивка. Приложението на активен въглен при здрави доброволци до 2 часа след прием на 10 mg амлодипин е намалило степента на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин се свързва във висок процент с плазмените протеините, диализата вероятно няма да е полза.

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

Препоръчителното лечение на предозирането е интравенозна инфузия, съдържаща натриев хлорид (NaCl) 0,9% (нормален физиологичен разтвор). При настъпване на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в 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). Поставянето на електростимулатор е показано при резистентна към терапия брадикардия. Необходимо е непрекъснат контрол на жизнените показатели, серумните електролити и креатинина.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ACE инхибитори и калциеви антагонисти, АТС код: C09BB04

Периндоприл

Механизъм на действие

Периндоприл е инхибитор на ензима, който конвертира (превръща) ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензин конвертиращ ензим, ACE). Конвертиращият ензим или киназата е екзопептидаза, която улеснява превръщането на ангиотензин I във вазоконстриктора ангиотензин II и същевременно води до разграждане на вазодилататора брадикинин до неактивен хептапептид. Инхибицията на ACE 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 ACE инактивира брадикинина, инхибирането на ACE води и до повишена активност на циркулиращата и локална каликреин-кининови системи (и по този начин и до активиране на простагландиновата система). Възможно е този механизъм да допринася за хипотензивното действие на ACE 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 ACE.

Фармакодинамични ефекти

Хипертония

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

Периндоприл намалява периферното съдово съпротивление, което води до понижаване на кръвното налягане. Вследствие на това периферният кръвоток нараства, без ефект върху сърдената честота. Бъбречният кръвоток по правило нараства, докато гломерулната филтрация (GFR) обикновено не променя.

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



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

Периндоприл намалява левокамерната хипертрофия.

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

Пациенти със стабилна коронарна болест на сърцето

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

Общо 12 218 пациенти на възраст над 18 години са били рандомизирани да получават 8 mg периндоприл трет-бутиламин (еквивалентни на 10 mg периндоприл 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 реваскуларизация. 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 сърдечно-съдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт и/или сърдечен арест с успешна ресусцитация. Лечението с 8 mg периндоприл трет-бутиламин (еквивалентни на 10 mg периндоприл аргинин) веднъж дневно е довело до сигнификантна абсолютно редуция на главния краен изход от 1,9% (20% редуция на релативния риск, 95% CI [9,4; 28,6] – p <0,001).

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

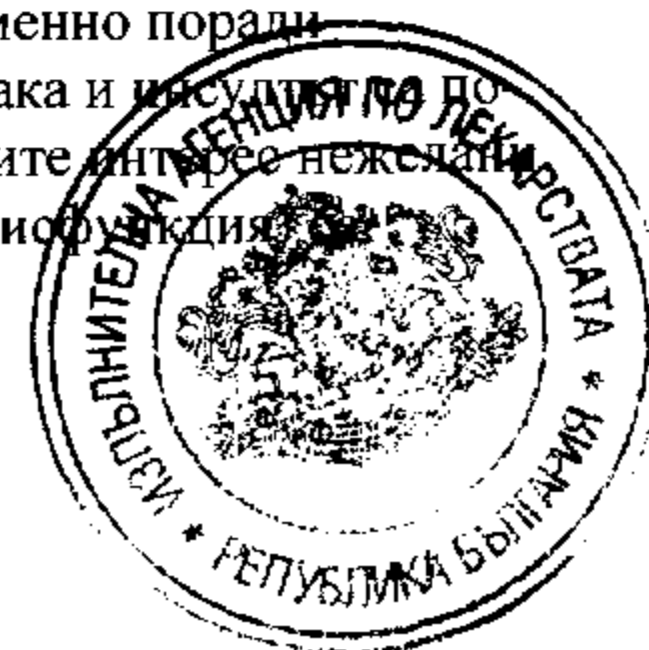
Две големи рандомизирани контролирани проучвания - ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes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

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдови или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружен 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 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 по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интересе нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) съобщават по-често при алискирен група, отколкото в групата на плацебо.



Амлодипин

Механизъм на действие

Амлодипин е инхибитор на входящия калциев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калциевите йони) и инхибира трансмембрания входящ поток на калциев 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 стенокардията, не е напълно изяснен, но амлодипин намалява общия исхемичен товар чрез следните две действия:

- 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 миокардната консумация на енергия и кислородните нужди.
- 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 със спазъм на коронарните артерии (вариантна ангина на Prinzmetal).

Фармакодинамични ефекти

При пациенти с хипертония еднократния дневен прием осигурява клинично сигнификантна редукция на кръвното налягане както в хоризонтално, така 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 със стенокардия, еднократното дневно приложение на амлодипин удължава общото време на натоварване, времето до поява на стенокардия и време до 1 mm депресия на ST-сегмента и намалява едновременно броя на ангинозните притъпи и броя на консумираните таблетки глицерил тринитрат.

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

Пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС)

Ефективността на амлодипин за профилактика на клинични инциденти при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) е оценена в независимо, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване при 1997 пациенти; Сравнение на амлодипин спрямо еналаприл за ограничаване на 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 пациенти са лекувани с еналаприл 10-20 mg, а 655 пациенти са лекувани с плацебо, в допълнение към стандартната терапия със статини, бета-блокери, диуретици и ацетилсалицилова киселина, в продължение на 2 години. Основните резултати за ефикасността от лечението са представени в Таблица 1. Резултатите показват, че лечението с амлодипин е свързано с по-малко хоспитализации за стенокардия и процедури за реваскуларизация при пациенти с ИБС.

Честота на сърдечно-съдовите събития, брой (%)		Амлодипин срещу плацебо			
Клинични събития	Амлодипин	Плацебо	Еналаприл	Относителен риск (95% ДИ)	P-стойност
Първична крайна цел					
Нежелани сърдечно-съдови събития	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Отделни компоненти					
Коронарна реваскуларизация	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,002
Хоспитализация за стенокардия	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,81)	0,002



Нефатален МИ	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Инсулт или ТИА	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Сърдечно-съдова 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
Преживян 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; ДИ доверителен интервал; МИ, миокарден инфаркт; ТИА, транзиторни исхемични атаки.					

Употреба при пациенти със сърдечна недостатъчност

Хемодинамични изследвания и контролирани клинични проучвания с физическо натоварване при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA показват, че амлодипин не води до клинично влошаване, оценено чрез толеранса към физическо натоварване, фракцията на изтласкване на лявата камера и клиничната симптоматика.

Плацебо-контролирано клинично проучване (PRAISE), предназначено за оценка на пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA, получаващи дигоксин, диуретици и ACE инхибитори е показало, че амлодипин не води до повишаване на риска за смъртност или комбинирана смъртност и заболяемост със сърдечна недостатъчност.

В последващо, дългосрочно, плацебо-контролирано клинично проучване (PRAISE-2) с амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA без клинични симптоми или обективни находки за възможна или налична исхемична болест на сърцето, на постоянна терапия с ACE инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин няма ефект върху общата сърдечно-съдова смъртност. При същата популация, приложението на амлодипин е свързано с увеличена честота за белодробен оток.

Проучване за лечение за профилактика на сърдечен пристъп (ALLHAT)

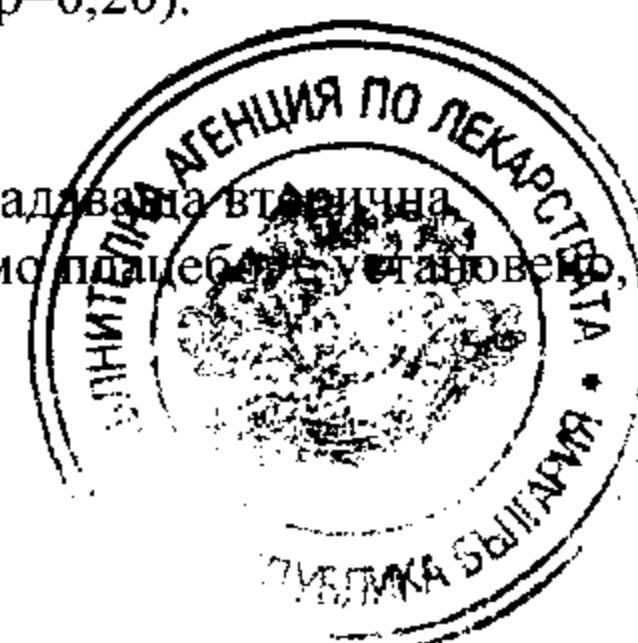
Рандомизирано двойно-сляпо проучване за заболяемост-смъртност, наречено Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), беше проведено с цел сравнение между по-нови лекарствени средства: амлодипин 2,5-10 mg/ден (калциев антагонист) или лизиноприл 10-40 mg/ден (ACE инхибитор) като първи избор и тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/ден при лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 хипертоници на възраст 55 или повече години са рандомизирани и проследени за среден срок от 4,9 години. Пациентите са имали минимум един допълнителен рисков фактор за ИБС, включително: преживян миокарден инфаркт или инсулт > 6 месеца преди набирането или документация за друга атеросклеротична ССБ (общо 51,5%), диабет тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), левокамерна хипертрофия, установена с електрокардиограма или ехокардиография (20,9%), тютюнопушене (21,9%).

Главният краен критерий е комбинация включваща фатална КБС или нефатален миокарден инфаркт. По отношение на главния краен критерий не е установена сигнификантна разлика между лечението на базата на амлодипин и лечението на базата на хлорталидон: RR 0,98 (95% CI(0,90-1,07) p=0,65). Сред вторичните крайни критерии, честотата на сърдечна недостатъчност (един от компонентите на сборния сърдечно-съдов краен критерий) е сигнификантно по-висока в амлодипиновата група, в сравнение с хлорталидоновата група (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, (95% CI [1,25-1,52] p<0,001)). По отношение на общата смъртност, обаче, липсва сигнификантна разлика между лечението на базата на амлодипин и леченето на базата на хлорталидон RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

Педиатрична популация (на възраст 6 и повече години)

В клинично проучване, включващо 268 деца на възраст 6-17 години с преобладаваща вторична хипертония, при което се сравняват дози амлодипин от 2,5 mg и 5,0 mg спрямо плацебо, установено



че и двете дози понижават систолитичното кръвно налягане в значително по-голяма степен, отколкото плацебо. Разликата между двете дози не е статистическа значима.

5.2 Фармакокинетични свойства

Степента и обхватът на абсорбция на периндоприл и амлодипин от Фербесса не са сигнификантно различни, съответно от степента и обхватът 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 лекарствен предшественик. В кръвообращението, 27% от приложената доза периндоприл, е под формата на активния метаболит периндоприлат. Освен периндоприлат, периндоприл има пет други метаболита, всички неактивни. Пиковата плазмена концентрация на периндоприлат се достига в рамките за 3 до 4 часа.

Тъй като приемането на храна понижава конверсията до периндоприлат, а с това и бионаличността, периндоприл трет-бутиламин трябва да бъде приложен перорално в еднократна дневна доза сутрин преди хранене.

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

Разпределение

Обемът на разпределение е приблизително 0,2 l/kg за несвързан периндоприлат. Свързването 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.

Специални популации

Елиминацията на периндоприлат е намалена при хора в старческа възраст 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.

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. *In vitro* проучвания показват, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.

Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна

Биотрансформация/елиминиране

Крайният елиминационен полуживот е около 35-50 часа и е съвместим с еднократно дозиране. Амлодипин се метаболизира екстензивно от черния дроб от системата на цитохром P450



главно чрез изоензима CYP 3A4 до неактивни метаболити с 10% от първоначалното съединение и 60% от метаболитите се екскретират в урината.

Старческа възраст

Времето за достигане на максимална плазмена концентрация на амлодипин е сходно при хора в старческа възраст и по-млади хора. Клирънсът на амлодипин показва тенденция към по-ниски стойности с последващо повишаване на AUC и елиминационния полуживот при хора в старческа възраст. Нарастването на AUC (площта под кривата време-концентрация) и времето на полуелиминиране при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са били според очакваното за проучваната възрастова група пациенти.

Чернодробно увреждане

Налични са много малко клинични данни относно приемането на амлодипин от пациенти с нарушена чернодробна функция. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин в резултат на удължения полуживот и повишаването на AUC с около 40-60%.

Педиатрична популация

Проведено е популационно фармакокинетично проучване при 74 деца с хипертония на възраст от 1 до 17 години (с 34 пациенти на възраст от 6 до 12 години и 28 пациенти на възраст от 13 до 17 години), приемащи амлодипин в дози между 1,25 и 20 mg, един или два пъти дневно. При децата от 6 до 12 години и юношите от 13 до 17 години нормалният перорален клирънс (CL/F) е бил съответно 22,5 и 27,4 L/час при мъжете и 16,4 и 21,3 L/час при жените. Наблюдавана е широка вариабилност на експозицията при отделните индивидите. Данните за деца на възраст под 6 години са ограничени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Периндоприл

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

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

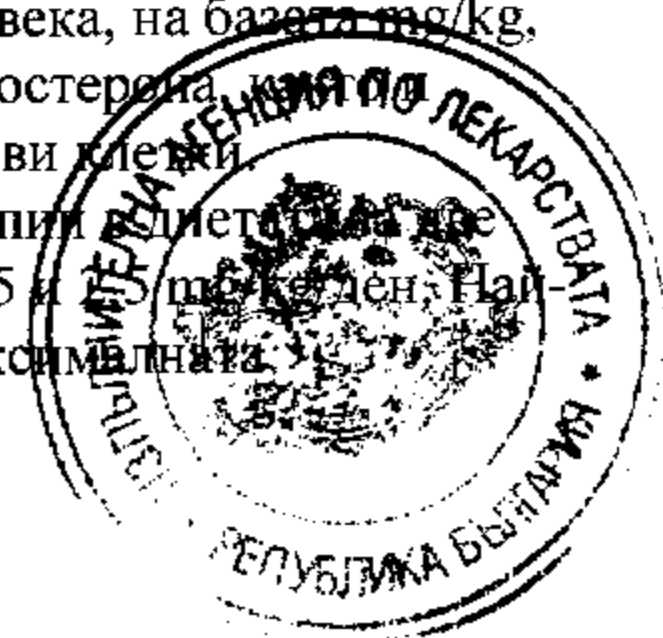
Изпитванията за репродуктивна токсичност (плъхове, мишки, зайци и маймуни) не показват данни за ембриотоксичност или тератогенност. Все пак, има данни, че инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим като клас предизвикват нежелани ефекти върху късното фетално развитие, водещи до фетална смърт и вродени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

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

Амлодипин

Проучвания върху репродуктивността 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 препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

Няма ефекти върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки за 64 дни и женски за 14 дни преди оплождане) в дози над 10 mg/kg/ден (8 пъти* по-високи от максимално препоръчителната за хора доза от 10 mg/m², изчислена на база mg/m²). В друго проучване, в което мъжки плъхове са били третирани с амлодипин безилат за 30 дни в дози, сравними с тези при човека, на базата mg/kg, показват намаляване в плазмата на фоликуло-стимулиращия хормон и на тестостерона, намаляване на плътността на спермата и на броя зрели сперматиди и сертолиеви клетки. Няма данни за канцерогенност при плъховете и мишките, третирани с амлодипин в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки близо до, а при плъхове два пъти* по-висока от максималната



препоръчвана клинична доза от 10 mg, изчислена за mg/m^2) е била близка до максималната толерирана доза за мишки, но не и за плъхове.

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

* изчислена за пациенти с тегло 50 кг

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза (тип 200 XLM)

Микрокристална целулоза (тип 112)

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

РА-Alu-PVC (laminate)/Alu блистери. в картонена кутия.

Опаковки от 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства“ АД

бул. „Г.М.Димитров“ №1, гр. София 1172, България

тел.: 02/ 962 54 54

факс: 02/ 960 37 03

email: info@tchaikapharma.com



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

4 mg/5 mg таблетки - Регистрационен №:

8 mg/5 mg таблетки - Регистрационен №:

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2023

