

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Приамло 8 mg/10 mg таблетки
Priamlo 8 mg/10 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 8 mg периндоприл ербумин (*perindopril erbumine*) еквивалентен на 6,676 mg периндоприл (*perindopril*) и 10 mg амлодипин (*amlodipine*) (като безилат) (*as besilate*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели до почти бели кръгли таблетки, с релефно означение 8/10 от едната страна (диаметър около 9,4 mm).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Приамло 8 mg/10 mg таблетки е показан като заместителна терапия за лечение на хипертония и/или стабилна коронарна артериална болест при пациенти, които вече са контролирани с периндоприл и амлодипин, приемани едновременно в същата доза.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Пациентите трябва да използват количеството активно вещество, съответстващо на предишното им лечение.

Обичайната доза Приамло 8 mg/10 mg е 1 таблетка дневно.

Приамло 8 mg/10 mg таблетки не е подходящ за начално лечение. Ако е необходима промяна на дозата, това трябва да се извърши с индивидуално титриране като се използват монокомпонентни продукти.

Максималната дневна доза периндоприл е 8 mg, а максималната дневна доза амлодипин е 10 mg.

Специални популации

Бъбречно увреждане и старческа възраст

Елиминирането на периндоприлат намалява при хора в старческа възраст и пациенти с бъбречна недостатъчност. Приамло 8 mg/10 mg таблетки може да се прилага при пациенти с $Cl_{cr} \geq 60$ ml/min, но не е подходящ при пациенти с $Cl_{cr} < 60$ ml/min. При тези пациенти се препоръчва индивидуално титриране на дозата на отделните компоненти (вж. точка 4.4).

Промените в плазмените концентрации на амлодипин не съответстват на степента на бъбречно увреждане, затова се препоръчва обичайната доза. Амлодипин, използван в еднакви дози при пациенти в старческа възраст или при по-млади пациенти, се понася еднакво добре. При



пациенти в старческа възраст се препоръчват обичайните режими на дозиране, но увеличаването на дозата трябва да се извършва с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не са установени препоръки за дозировката при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Приамло 8 mg/10 mg таблетки не трябва да се използва при деца и юноши, тъй като безопасността и ефикасността на периндоприл самостоятелно или в комбинация с амлодипин не са установени при деца и юноши.

Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1.

Начин на приложение

Приамло 8 mg/10 mg таблетки трябва да се приемат сутрин преди хранене.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към периндоприл или към друг АСЕ инхибитор, свръхчувствителност към амлодипин или дихидропиридинови производни, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежка хипотония.
- Шок (включително кардиогенен шок).
- Обструкция на изхода на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза).
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт.
- Анамнеза за ангиоедем, свързан с предшестващо лечение с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.4).
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем.
- Едновременната употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Приамло не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5)
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременната употреба на Приамло с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръв с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5).
- Значима двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия на единствен функциониращ бъбрек (вж. точка 4.4)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Всички предупреждения, свързани с всяко отделно активно вещество, които са изброени по-долу, важат също и за фиксираната комбинация Приамло 8 mg/10 mg таблетки.

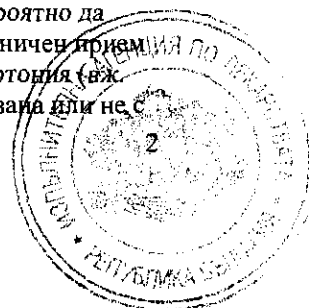
Периндоприл

Стабилна коронарна артериална болест

Ако през първия месец на лечението с периндоприл настъпи епизод на нестабилна стенокардия (тежък или не), трябва да се извърши внимателна преценка на съотношението полза/риск преди продължаване на лечението.

Хипотония

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат спадане на кръвното налягане. Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена хипертония и е по-вероятно да настъпи при пациенти с намален кръвен обем, напр. при диуретична терапия, ограничен прием на натрий, при диализа, диария или повръщане, или с тежка ренин-зависима хипертония (вж. точки 4.5 и 4.8). При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, свързана или не с



бъбречна недостатъчност, е наблюдавана симптоматична хипотония. Това е най-вероятно да се появи при пациенти с по-тежка сърдечна недостатъчност, при употребата на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или влошена бъбречна функция. При пациенти с повишен риск от симптоматична хипотония, започването на лечението и коригирането на дозата трябва да се проследяват внимателно. Същите съображения се отнасят и за пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които рязкото спадане на кръвното налягане може да доведе до миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент.

Ако настъпи хипотония, пациентът трябва да се постави в легнато положение и, ако е необходимо, трябва да се включи интравенозна инфузия на 9 mg/ml (0.9%) разтвор на натриев хлорид. Преходният хипотензивен отговор не е противопоказание на следващи дози, които могат да се приемат обикновено без затруднения, когато кръвното налягане се повиши след коригиране на кръвния обем.

При някои пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, периндоприл може да предизвика допълнително понижаване на системното артериално налягане. Този ефект се очаква и обикновено не е причина за преустановяване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да е необходимо намаляване на дозата или преустановяване на лечението с периндоприл.

Аортна и митрална клапна стеноза/хипертрофична кардиомиопатия

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

Бъбречно увреждане

В случай на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min), началната доза периндоприл трябва да се коригира в съответствие с креатининовия клирънс на пациента и според терапевтичния отговор на пациента към лечението. Рутинното проследяване на калий и креатинин са част от обичайната медицинска практика при тези пациенти (вж. точка 4.8).

При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност, хипотонията след започване на лечението с АСЕ инхибитори може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция. В тези случаи е съобщавана остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима. При някои пациенти с билатерална стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията на единствен бъбрек, които са лекувани с АСЕ инхибитори, е наблюдавано повишаване на уреята в кръвта и серумния креатинин, обикновено обратимо след прекратяване на лечението. Това е особено вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако е налице също и реноваскуларна хипертония, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При тези пациенти, лечението трябва да започне при стриктно медицинско проследяване с ниски дози и внимателно титриране на дозата. Тъй като лечението с диуретици може да бъде фактор, който допринася за посоченото по-горе, те трябва да бъдат преустановени и бъбречната функция трябва да се проследява през първите седмици на лечението с периндоприл.

При някои пациенти с хипертония без изявено предшестващо бъбречно съдово заболяване, се наблюдава повишаване на уреята в кръвта и на серумния креатинин, обикновено незначително и преходно, особено когато периндоприл се прилага едновременно с диуретици. Това е по-вероятно да настъпи при пациенти с предшестващо бъбречно увреждане. Може да е необходимо намаляване на дозата и/или преустановяване на лечението с диуретика и/или с периндоприл.

Пациенти на хемодиализа

Има съобщения за анафилактични реакции при пациенти на диализа с високопропускливи мембрани, лекувани едновременно с АСЕ инхибитор. При тези пациенти трябва да се обмисли използване на различен тип диализна мембрана или различен клас антихипертензивно лекарство.

Бъбречна трансплантация

Няма опит относно приложението на периндоприл при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.



Реноваскуларна хипертония

Има повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациентите с двустранна стеноза на бъбречна артерия или стеноза на артерията към един функциониращ бъбрек се лекуват с АСЕ инхибитори (вж. точка 4.3). Лечението с диуретици може да бъде фактор, който допринася за това. Загубата на бъбречната функция може да възникне само с незначителни промени в серумния креатинин, дори при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия.

Серъхчувствителност/ангиоедем

Има редки съобщения за ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или фаринкса при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл (вж. точка 4.8). Това може да настъпи по всяко време на лечението. В тези случаи, периндоприл трябва да се прекрати незабавно и да започне медицински контрол и дейности, които да продължат до пълно отзвучаване на симптомите. В тези случаи, когато подуването обхваща лицето и устните, състоянието обикновено преминава без лечение, въпреки че антихистамините са от полза за облекчаване на симптомите.

Ангиоедемът, свързан с оток на ларинкса може да е фатален. При обхващане на езика, глотиса или ларинкса, което може да доведе до обструкция на дихателните пътища, трябва незабавно да се приложи спешно лечение. То може да включва приложение на адреналин и/или осигуряване на проходимост на дихателните пътища. Пациентът трябва да бъде под строго медицинско наблюдение до пълното и трайно отзвучаване на симптомите.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем, който не е свързан с терапия с АСЕ инхибитор, може да имат повишен риск от ангиоедем и при прием на АСЕ инхибитор (вж. точка 4.3).

Има редки съобщения за интестинален ангиоедем при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. При тези пациенти се наблюдава коремна болка (със или без гадене или повръщане); в някои случаи не е имало предшестваш ангиоедем на лицето и нивата на С-1 естеразата са нормални. Ангиоедемът се диагностицира чрез абдоминална КТ или ултразвуково изследване, или по време на операция и симптомите отзвучават след спиране на АСЕ инхибитора. Интестиналният ангиоедем трябва да се включи в диференциалната диагноза на пациенти на лечение с АСЕ инхибитори, които имат коремна болка.

Съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус): и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (например оток на дихателните пътища или езика, със или без респираторно нарушение) (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.

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

Съпътстващата употреба на други NEP инхибитори (напр. рацекадотрил) и АСЕ инхибитори също може да повиши риска от ангиоедем (вж. точка 4.5). Следователно е необходима внимателна оценка на съотношението полза-риск преди започване на лечение с инхибитори на NEP при пациенти на периндоприл.

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

Рядко при пациенти, които получават АСЕ инхибитори по време на аферезата с декстран сулфат, възникват животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции се избягват чрез временно прекратяване на лечението с АСЕ инхибитор преди всяка афереза.

Анафилактични реакции при десензибилизация



Някои пациенти, получаващи ACE инхибитори по време на десензибилизиращо лечение (напр. с отрова от ципокрили насекоми), получават анафилактични реакции. При тези пациенти, реакциите са били избегнати, когато ACE инхибиторите са били временно преустановени, но са се появили отново при неволно подновяване на лечението.

Чернодробна недостатъчност

Рядко, ACE инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до остра чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациентите, получаващи ACE инхибитори, които развиват жълтеница, или имат значително повишение на чернодробните ензими, трябва да прекратят приема на ACE инхибитора и да получат съответно медицинско проследяване (вж. точка 4.8).

Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия

Има съобщения 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 използва с повишено внимание при пациенти с колагенно съдово заболяване, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид, или с комбинация с усложняващи фактори, особено ако има предшестващо нарушение на бъбречната функция. При някои от тези пациенти възникват сериозни инфекции, които в отделни случаи не се повлияват от интензивна антибиотична терапия. Ако периндоприл се използва при тези пациенти, се препоръчва периодично изследване на левкоцитите и пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всеки признак на инфекция (напр. възпалено гърло, повишена температура).

Раса

ACE инхибиторите причиняват по-често ангиоедем при пациенти от черната раса, отколкото при пациенти от друга раса. Както и при други ACE инхибитори, периндоприл може да бъде по-малко ефективен за понижаване на кръвното налягане при пациенти от черната раса, отколкото при тези от друга раса, вероятно поради преобладаването на ниско ниво на ренин при популацията чернокожи пациенти с хипертония.

Кашлица

Съобщава се за кашлица при употреба на ACE инхибитори. Характерните особености на кашлицата са, че е непродуктивна, персистираща и отшумява след преустановяване на лечението. Кашлицата, предизвикана от ACE инхибитори трябва да се има предвид като част от диференциалната диагноза при кашлица.

Хирургия/анестезия

При пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция, или по време на анестезия със средства, предизвикващи хипотония, периндоприл може да блокира образуването на ангиотензин II в резултат на компенсаторно освобождаване на ренин. Лечението трябва да се преустанови един ден преди хирургичната интервенция. Ако настъпи хипотония, която се счита че се дължи на този механизъм, тя може да бъде коригирана чрез обемно заместване.

Хиперкалиемия

ACE 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, особено дехидратация, остра сърдечна недостатъчност, метаболитна ацидоза и едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта; или пациенти, приемащи други лекарства, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин, триметоприм ко-тримоксазол също познат като триметроприм / сулфаметоксазол) и особено антагонисти на алдостерон или ангиотензин рецепторни блокери. Употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на солта, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, може да доведе до



значително повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. В случаите, когато едновременната употреба на гореспоменатите средства се счита за уместна, те трябва да се използват с повишено внимание и при често изследване на серумния калий (вж. точка 4.5).

Пациенти с диабет

При пациенти с диабет, лекувани с перорални противодиабетни средства или инсулин, гликемичният контрол трябва да се наблюдава внимателно по време на първия месец от лечението с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.5).

Литий

Комбинацията на литий и периндоприл не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин алдостероновата система (RAAS)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и влошава бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това, не се препоръчва двойно блокиране на RAAS чрез комбинирана употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

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

АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти 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.

Бременност

Лечение с АСЕ инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с АСЕ инхибитори. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Амлодипин

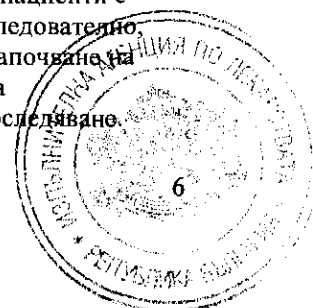
Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза не е установена.

Сърдечна недостатъчност

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

Нарушена чернодробна функция

Полуживотът на амлодипин е удължен и стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозировката. Следователно, амлодипин трябва да се започне в най-ниската доза и да се внимава, както при започване на лечението, така и при повишаване на дозата. При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност може да се наложи бавно титриране на дозата и внимателно проследяване.



Старческа възраст

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

Бъбречна недостатъчност

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

Предупреждения за помощните вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в таблетка, така че на практика е „без натрий“.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Периндоприл

Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3)

Алискирен

При пациенти с диабет или нарушена бъбречна функция се увеличава рискът от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдова заболяемост и смъртност.

Екстракорпорални лечения

Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като например диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстранов сулфат, поради повишен риск от тежки анафилактични реакции (вж. точка 4.3). При необходимост от подобно лечение трябва да се обмисли използване на друг тип диализни мембрани или на антихипертензивно средство от друг клас.

Сакубитрил/валсартан

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4). Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза периндоприл. Ако лечение със сакубитрил/валсартан се спре, лечението с периндоприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

Едновременната употреба не се препоръчва (вж. точка 4.4)

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

Данните от клинични изпитвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS) чрез комбинирана употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти или алискирен е свързано с по-висока честота на нежелани събития, като хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (вкл. остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с използването на единично средство, действащо върху RAAS (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Естрамустин

Повишен риск от нежелани реакции, като напр. ангионевротичен оток (ангиоедем).

Лекарства, предизвикващи хиперкалиемия

Някои лекарства или терапевтични класове могат да повишат честотата на хиперкалиемия: алискирен, калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици, ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, НСПВС, хепарини, имunosупресори като циклоспорин или такролимус, триметоприм. Комбинацията от тези лекарства увеличава риска от хиперкалиемия.

Триметоприм, ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол)



Трябва да се внимава при едновременното прилагане на периндоприл с други средства, които повишават серумния калий, като триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм / сулфаметоксазол), тъй като триметоприм е известен като калий-съхраняващ диуретик като амилорид (вж. точка 4.4).

Калий-съхраняващи диуретици (напр. триамтерен, амилорид), 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, особено във връзка с бъбречно увреждане (адитивен ефект на 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. 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.

Относно употребата на спиронолактон при сърдечна недостатъчност, вижте по-долу.

Литий

Съобщава се за обратимо повишаване на серумните литиеви концентрации и токсичност при едновременно приложение на литий с АСЕ инхибитори. Употребата на периндоприл с литий не се препоръчва, но ако комбинацията е доказано необходима, трябва да се извършва внимателно проследяване на серумните литиеви нива (вж. точка 4.4).

Едновременна употреба, която изисква повишено внимание

Противодиабетни средства (инсулин, перорални хипогликемични средства)

Епидемиологични проучвания показват, че едновременното приложение на АСЕ инхибитори и противодиабетни лекарства (инсулин, перорални хипогликемични средства) може да предизвика увеличен глюкозопонижаващ ефект с риск от хипогликемия. Този феномен е вероятно да се появи по време на първите седмици от комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.

Баклофен

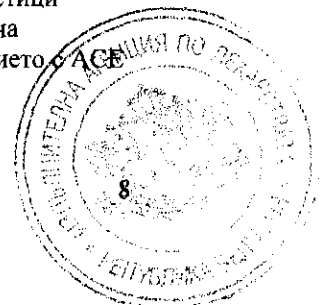
Увеличен антихипертензивен ефект. Необходимо е проследяване на кръвното налягане и коригиране на дозата, ако е необходимо.

Диуретици (различни от калий съхраняващите)

Пациентите на лечение с диуретици и особено тези, които са с намален кръвен обем и/или намалени нива на натрий, могат да получат прекомерно понижаване на кръвното налягане след започване на лечение с АСЕ инхибитор. Вероятността от хипотензивни ефекти може да бъде намалена чрез преустановяване на диуретика, чрез увеличаване на циркулаторния обем или приема на натрий преди започване на лечение с ниски и постепенно покачващи се дози на периндоприл.

При артериална хипертония, когато предшестващото лечение с диуретици може да причини намаляване на натрия/циркулиращия обем, трябва или да се спре диуретика преди започване на лечение с АСЕ инхибитор, в който случай диуретиците (различни от калий съхраняващите) могат след това да се започнат отново, или АСЕ инхибитора трябва да се започна с ниска доза, която постепенно се повишава.

При застойна сърдечна недостатъчност, лекувана с диуретици, АСЕ инхибиторът трябва да се започне в много ниска доза, вероятно след намаляване на дозата на свързаните диуретици (различни от калий съхраняващите). При всички случаи, бъбречната функция (нива на креатинина) трябва да се проследява по време на първите няколко седмици от лечението с АСЕ инхибитор.



Калий-съхраняващи диуретици (еплеренон, спиронолактон)

С еплеренон или спиронолактон в дози между 12,5 mg до 50 mg дневно и с ниски дози ACE инхибитори:

При лечението на сърдечна недостатъчност II-IV клас (NYHA) с фракция на изтласкване < 40%, лекувана преди това с ACE инхибитори и бримкови диуретици, съществува риск от потенциално фатална хиперкалиемия, особено при неспазване на препоръките за предписване на тази комбинация.

Преди започване на комбинацията трябва да се провери за липса на хиперкалиемия и бъбречно увреждане.

Препоръчва се внимателно проследяване на нивото на калия и креатинина веднъж седмично през първия месец от лечението и всеки месец след това.

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

Когато ACE инхибитори се приемат едновременно с нестероидни противовъзпалителни лекарства (напр. ацетилсалицилова киселина в дозировка, която има противовъзпалителен ефект, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС), може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Едновременната употреба на ACE инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително остра бъбречна недостатъчност и повишаване на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо влошаване на бъбречната функция. Комбинацията трябва да се прилага с внимание, особено в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани и трябва да се има предвид проследяване на бъбречната функция след започване на комбинираното лечение и периодично след това.

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

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

Циклоспорин

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

Хепарин

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

Едновременна употреба, която трябва да се има предвид

Антихипертензивни средства и вазодилататори

Едновременната употреба на тези лекарства може да увеличи хипотензивните ефекти на периндоприл. Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори, може допълнително да понижи кръвното налягане.

Глиптини (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)

Повишен риск от ангиоедем поради намалена активност на дипептидил пептидаза IV (DPP-IV) от глиптина, при пациенти, лекувани едновременно с ACE инхибитор.

Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици

Едновременната употреба на някои анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с ACE инхибитори може да доведе до допълнително намаляване на кръвното налягане (вж. точка 4.4).

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците може да намалят антихипертензивния ефект на ACE инхибиторите.



Злато

Нитритни реакции (симптомите включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) се съобщават рядко при пациенти на лечение с инжекционно злато (натриев ауриотиомалат) и едновременно лечение с АСЕ инхибитори, включително периндоприл.

Амлодипин

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин

СУРЗА4 инхибитори

Едновременната употреба на амлодипин със силни или умерени СУРЗА4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолови антимиотици, макролиди, като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да увеличи значително експозицията на амлодипин, което да доведе до повишен риск от хипотония. Клиничната проява на тези фармакокинетични промени може да е по-изразена при хора в старческа възраст. Препоръчва се внимателно клинично наблюдение на пациента и може да се изисква коригиране на дозата.

СУРЗА4 индуктори

При едновременно приложение на известни индуктори на СУРЗА4 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 СУРЗА4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

Грейпфрут и сок от грейпфрут

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

Дантролен (инфузия)

При животни са наблюдавани летално камерно мъждене и сърдечносъдов колапс във връзка с хиперкалиемия след приложение на верапамил и дантролен интравенозно. Поради риск от хиперкалиемия се препоръчва да се избягва едновременното приложение на калциеви антагонисти като амлодипин при пациенти, предразположени към малигна хипертермия и при лечение на малигна хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Антихипертензивните ефекти на амлодипин се добавят към антихипертензивните ефекти на други лекарствени продукти с антихипертензивни свойства. В клинични проучвания за взаимодействията, амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

Такролимус

При едновременно приложение с амлодипин съществува риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта. За да се избегне проява на токсичност от страна на такролимус, приложението на амлодипин при пациенти, лекувани с такролимус, изисква контрол на нивата на такролимус в кръвта и корекция на дозата на такролимус, ако е необходимо.

Механистичен таргет на рапамицин (mTOR) инхибитори

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

Циклоспорин

Не са провеждани проучвания за лекарствените взаимодействия с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или други популации, с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, при които се увеличава вариабилната минимална концентрация (средно 0% -



40%) на циклоспорин. Трябва да се има обмисли проследяване на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация, които приемат амлодипин, а дозата на циклоспорин трябва да се намали, ако е необходимо.

Симвастатин

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Като се имат предвид ефектите на отделните активни вещества, Приамло 8 mg/10 mg таблетки не се препоръчва през първия триместър на бременността. Ако се планира или се потвърди бременност, трябва да се премине към алтернативно лечение колкото е възможно по-скоро. Приамло 8 mg/10 mg таблетки е противопоказан по време на втория и третия триместър на бременността.

Периндоприл

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

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори по време на първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак леко увеличение на риска не може да бъде изключено. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с АСЕ инхибитор. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитор трябва незабавно да се прекрати и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на АСЕ инхибитори по време на втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Препоръчва се ехографско изследване на бъбречната функция и черепа в случай, че АСЕ инхибиторите са прилагани през втория триместър на бременността и след това. Новородените, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори, трябва да се наблюдават внимателно за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Амлодипин

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

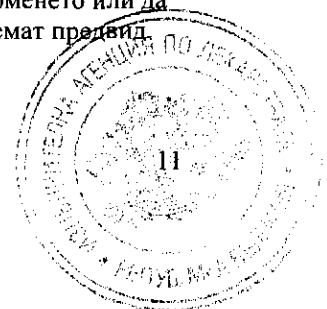
В проучвания при животни е наблюдавана репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3).

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

Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3 – 7%, с максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен. Не е известно дали периндоприл се екскретира в кърмата. Поради това, употребата на Приамло 8 mg/10 mg таблетки не се препоръчва при жени, които кърмят. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови лечението с Приамло 8 mg/10 mg таблетки, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет



Периндоприл

Липсват клинични данни. Периндоприл не е показал влияние върху сперматогенезата при плъхове, или овогенезата.

Амлодипин

Има съобщения за обратими биохимични промени в главичките на сперматозодите 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

Не са провеждани проучвания за ефектите на Приамло 8 mg/10 mg таблетки върху способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащи Приамло 8 mg/10 mg таблетки получат замайване, главоболие, умора или гадене, способността им да реагират може да бъде нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени за всяка една от отделните съставки (периндоприл или амлодипин) могат да се проявят като възможни нежелани реакции при Приамло 8 mg/10 mg таблетки.

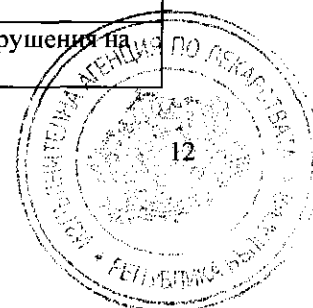
Периндоприл

Обобщение на профила на безопасност

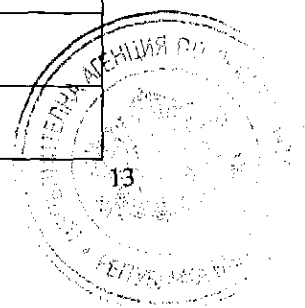
Профилът на безопасност на периндоприл е в съответствие с този на ACE инхибиторите. Най-честите нежелани реакции, съобщени при клиничните изпитвания и наблюдавани с периндоприл са: замайване, главоболие, парестезии, световъртеж, зрителни нарушения, шум в ушите, хипотония, кашлица, задух, коремна болка, запек, диария, дисгеузия, диспепсия, гадене, повръщане, пруритус, обрив, мускулни спазми и астения.

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции с	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Еозинофилия
	Много редки	Агранулоцитоза или панцитопения, намален хемоглобин и хематокрит, левкопения/неутропения, хемолитична анемия при пациенти с вроден дефицит на G-6PDH (вж. точка 4.4), тромбоцитопения
Ендокринни нарушения	Редки	Синдром на неподходяща секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5) Хиперкалиемия, обратима при преустановяване на лечението (вж. точка 4.4) Хипонатриемия
Психични нарушения	Нечести	Промени в настроението, нарушения на съня, депресия



Следните нежелани реакции с	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на нервната система	Чести	Замайване, главоболие, парестезии, световъртеж
	Нечести*	Сомнолентност, синкоп
	Много редки	Объркване
Нарушения на очите	Чести	Зрителни нарушения
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Тинитус
Сърдечни нарушения	Нечести*	Палпитации, тахикардия
	Много редки	Стенокардия (вж. точка 4.4), аритмия, миокарден инфаркт, вероятно вследствие на прекомерна хипотония при пациенти с висок риск (вж. точка 4.4)
Съдови нарушения	Чести	Хипотония (и ефекти, свързани с хипотония)
	Нечести*	Васкулит
	Редки	Зачервяване
	Много редки	Инсулт, вероятно вследствие на прекомерна хипотония при пациенти с висок риск (вж. точка 4.4)
	С неизвестна честота	Феномен на Raynaud
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Кашлица, диспнея
	Нечести	Бронхоспазъм
	Много редки	Еозинофилна пневмония, ринит
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Коремна болка, запек, диария, дисгеузия, диспепсия, гадене, повръщане
	Нечести	Сухота в устата
	Много редки	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Хепатит, цитолитичен или холестатичен (вж. точка 4.4)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Пруритус, обрив
	Нечести*	Уртикария, ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса, и/или ларинкса (вж. точка 4.4), реакции на фоточувствителност, пемфигоид, хиперхидроза
	Редки*	Обостряне на псориазис
	Много редки	Еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Мускулни спазми
	Нечести*	Артралгия, миалгия



Следните нежелани реакции с	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Бъбречна недостатъчност
	Редки	Анурия/Олигурия
		Остра бъбречна недостатъчност
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Нечести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Астения
	Нечести*	Гръдна болка, неразположение, периферен оток, пирексия
Изследвания	Нечести*	Повишена урея и креатинин в кръвта
	Редки	Повишен билирубин, увеличени чернодробни ензими
Наранявания, отравяния и усложнения, настъпили в резултат на интервенции	Нечести*	Припадък

* Честотата е изчислена от клинични изпитвания за нежелани реакции, установени от спонтанни съобщения.

Клинични изпитвания

По време на рандомизационния период на проучването EUROPA е докладвана само една сериозна нежелана реакция. Няколко пациенти са получили сериозни нежелани събития: 16 (0,3%) от 6 122 пациенти на периндоприл и 12 (0,2%) от 6107 пациенти на плацебо. При пациентите, лекувани с периндоприл, хипотония е наблюдавана при 6 пациенти, ангиоедем при 3 пациенти, а внезапен сърдечен арест при 1 пациент. Повече пациенти на периндоприл, отколкото на плацебо са отпаднали от изпитването поради кашлица, хипотония или друг вид непоносимост, съответно 6,0% (n=366) спрямо 2,1% (n=129).

Амлодипин

Обобщение на профила на безопасност

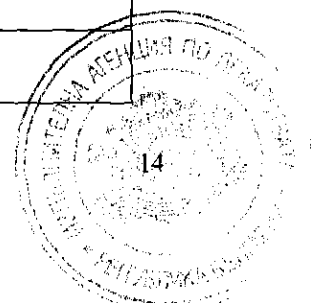
Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението са сомнолентност, замайване, главоболие, сърцебиене, зачервяване на лицето, коремна болка, гадене, подуване на глезените, оток и умора.

Табличен списък на нежеланите реакции

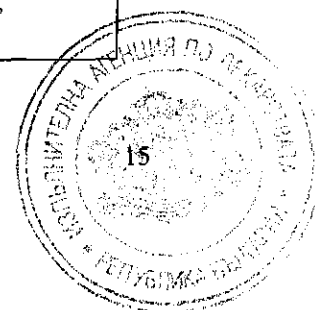
Следните нежелани реакции с амлодипин са наблюдавани по време на лечението с амлодипин, подредени по честота по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	Левкоцитопения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Много редки	Алергични реакции



Системо-органиен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	Хипергликемия
Психични нарушения	Нечести	Безсъние, промени в настроението (включително тревожност), депресия
	Редки	Объркване
Нарушения на нервната система	Чести	Сомнолентност, замайване, главоболие (особено в началото на лечението)
	Нечести	Тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, парестезия
	Много редки	Хипертония, периферна невропатия
	С неизвестна честота	Екстрапирамидни нарушения
Нарушения на очите	Чести	Зрителни нарушения (включително диплопия)
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Тинитус
Сърдечни нарушения	Чести	Сърцебиене
	Нечести	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)
	Много редки	Миокарден инфаркт
Съдови нарушения	Чести	Зачервяване на лицето
	Нечести	Хипотония
	Много редки	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Дипснея
	Нечести	Кашлица, ринит
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Коремна болка, гадене, диспепсия, нарушена чревна перисталтика (включително диария и запек)
	Нечести	Повръщане, сухота в устата
	Много редки	Панкреатит, гастрит, гингивална хиперплазия
Хепатобилиарни нарушения	Много редки	Хепатит, жълтеница, повишени чернодробни ензими*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Алопеция, пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, пруритус, обрив, екзантем, утрикария
	Много редки	Ангиоедем, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, оток на Квинке, фоточувствителност



Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Подуване на глезените, мускулни спазми
	Нечести	Артралгия, миалгия, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Микционни нарушения, никтурия, често уриниране
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Импотентност, гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток
	Чести	Умора, астения
	Нечести	Гръдна болка, болка, неразположение
Изследвания	Нечести	Повишено телесно тегло, намалено телесно тегло

* главно свързани с холестаза

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма информация за предозиране с Приамло 8 mg/10 mg таблетки при хора.

Симптоми

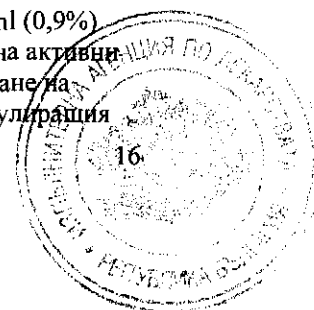
Има ограничени данни за предозиране на периндоприл при хора. Симптомите, свързани с предозиране на ACE инхибитори може да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, сърцебиене, брадикардия, замаяване, тревожност и кашлица.

Опитът с умишлено предозиране на амлодипин при хора е ограничен. Наличните данни показват, че значителното предозиране може да доведе до прекомерна периферна вазодилатация и възможна рефлексна тахикардия. Има съобщения за изразена и вероятно продължителна системна хипотония, включително до шок с фатален изход.

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

Управление

Препоръчителното лечение на предозирането е интравенозно приложение на 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид. Клинично значимата хипотония изисква предприемане на активни мерки за поддържане на сърдечно-съдовата функция, включително често проследяване на сърдечната и дихателна функция, повдигане на крайниците и проследяване на циркулиращия



обем и диурезата. Необходимо е непрекъснато следене на жизнените показатели, серумните електролити и концентрациите на креатинин. Може да се обсъди и лечение с инфузия на ангиотензин II и/или катехоламини интравенозно. Поставянето на пейсмейкър е показано при резистентна на лечение брадикардия. Приложението на вазоконстриктор може да е от полза при възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, при условие че няма противопоказания за употребата му. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да е от полза за преодоляване на ефекта от блокадата на калциевите канали.

В някои случаи може да е полезна стомашна промивка. При здрави доброволци, употребата на активен въглен до 2 часа след приложение на 10 mg амлодипин намалява скоростта на абсорбция на амлодипин.

Периндоприл може да бъде отстранен от кръвообращението чрез хемодиализа. Тъй като амлодипин се свързва във висока степен с плазмените протеини, диализата не е от полза (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: средства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, ACE инхибитори и блокери на калциевите канали
АТС код: C09BB04

Приамло 8 mg/10 mg таблетки съчетава две съставки с антихипертензивно действие, с допълващ се механизъм за контрол на артериалното налягане при пациенти с есенциална хипертония и за намаляване на риска от клинични събития при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС): амлодипин принадлежи към класа на калциевите антагонисти, а периндоприл към класа на инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим. Комбинацията от тези съставки има адитивен антихипертензивен ефект, като понижава кръвното налягане в по-голяма степен, отколкото всяка една от съставките самостоятелно.

Периндоприл

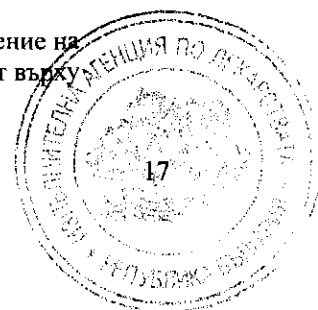
Периндоприл е инхибитор на ензима, който превръща ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензин конвертиращ ензим, ACE). Конвертиращия ензим, или киназа, е екзопептидаза, която улеснява превръщането на ангиотензин I във вазоконстриктора ангиотензин II, и същевременно води до разграждане на вазодилататора брадикинин до неактивен хептапептид. Инхибирането на ACE намалява нивото на ангиотензин II в плазмата, което води до повишена плазмена ренинова активност (чрез инхибиране на отрицателната обратна връзка на освобождаването на ренин) и намалена секреция на алдостерон. Тъй като ACE инактивира брадикинина, инхибирането на ACE води също до повишена активност на циркулиращата и локална каликреин-кининова система (и по този начин до активиране на простагландиновата система). Възможно е този механизъм да допринася за хипотензивното действие на ACE инхибиторите и да е отговорен отчасти за някои от техните нежелани реакции (напр. кашлица).

Периндоприл действа чрез активния си метаболит, периндоприлат. Останалите метаболити не показват *in vitro* инхибиране на активността на ACE.

Хипертония

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

Периндоприл намалява периферната съдова резистентност, което води до понижение на кръвното налягане. В резултат на това, периферният кръвоток нараства, без ефект върху сърдечната честота.



Бъбречния кръвоток по правило нараства, докато степента на гломерулна филтрация (GRF) обикновено не се променя.

Антихипертензивното действие е максимално между 4 и 6 часа след еднократна доза и се задържа най-малко 24 часа: минималните ефекти са около 87-100% от максималните ефекти. Намалването на кръвното налягане настъпва бързо. При повлияващи се пациенти, нормализирането се постига в рамките на един месец и персистира без поява на тахифилаксия.

Преустановяването на лечението не води до ребаунд ефект.

Периндоприл намалява левокамерната хипертрофия. При хора е потвърдено че периндоприл притежава вазодилаторни свойства. Той подобрява еластичността на големите артерии и намалява отношението медия:лумен на малките артерии.

Допълнителната терапия с тиазиден диуретик води до адитивен синергизъм. Комбинацията от ACE инхибитор и тиазиден диуретик намалява също риска от хипокалиемия, предизвикана от диуретичното лечение.

Пациенти със стабилна исхемична болест на сърцето

Проучването EUROPA е многоцентрово, международно, рандомизирано, двойносляпо, 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 терт-бутиламин (еквивалентни на 10 mg периндоприл аргинин) (n=6 110) или плацебо (n=6 108).

Изпитваната популация е с данни за исхемична болест на сърцето без клинични признаци на сърдечна недостатъчност. Общо, 90% от пациентите са били с предшестваш миокарден инфаркт и/или предшестваша коронарна реваскуларизация. Повечето от пациентите са получавали изпитваното лекарство като част от конвенционална терапия, включваща инхибитори на тромбоцитната агрегация, липидопонижаващи средства и бета-блокери.

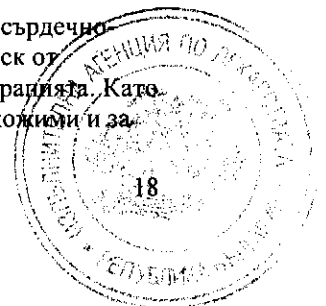
Основният критерий за ефикасност е съставна крайна точка от сърдечносъдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт и/или сърдечен арест с успешна ресусцитация. Лечението с 8 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентни на 10 mg периндоприл аргинин) веднъж дневно е довело до значително абсолютно намаление на първичната крайна точка от 1,9% (редукция на относителния риск с 20%, 95%CI [9,4; 28,6] – p<0,001).

При пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт и/или реваскуларизация е наблюдавано абсолютно намаление 2,2% на първичната крайна точка, в сравнение с плацебо, което съответства на редукция на относителния риск с 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] – p<0,001).

Две големи рандомизирани контролирани клинични изпитвания (ONTARGET (Текущо глобално проучване на крайни точки при приложение 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 комбинация 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, придружен с данни за крайна степен на органно увреждане. 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 смъртността, като същевременно е наблюдаван повишен риск от хиперкалиемия, остро бъбречно увреждане и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.



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

ALTITUDE (Клинично изпитване, проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на крайни точки за сърдечно-съдово и бъбречно заболяване) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с АСЕ инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от нежелани 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.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на периндоприл при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени.

В отворено, несравнително клинично изпитване при 62 деца с хипертония на възраст от 2 до 15 години със степен на гломерулна филтрация $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, пациентите са получавали периндоприл в средна доза $0,07 \text{ mg/kg}$. Дозата е индивидуализирана според профила на пациента и отговора на кръвното налягане до максимална доза $0,135 \text{ mg/kg/дневно}$.

59 пациенти са завършили периода от три месеца, а 36 пациенти са завършили периода на разширение на проучването, т.е. били са проследени за период от най-малко 24 месеца (средна продължителност на проучването: 44 месеца).

Систолното и диастолното кръвно налягане остава стабилно от включването до последната оценка при пациенти, лекувани преди това с други антихипертензивни средства и намалява при нелекуваните пациенти.

Повече от 75% от децата са имали систолно и диастолно налягане под 95-ия перцентил при последната си оценка.

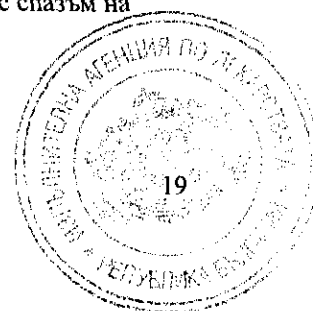
Безопасността е в съответствие с известния профил на безопасност на периндоприл.

Амлодипин

Амлодипин е инхибитор на калциевия йонен инфлукс от дихидропиридиновата група (блокер на бавните канали или антагонист на калциевите йони) и инхибира трансмембрания инфлукс на калциевы йони в сърдечната и съдовата гладка мускулатура.

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

- 1) Амлодипин разширява периферните артериоли и по този начин намалява общото периферно съдово съпротивление (след натоварване), срещу което работи сърцето. Тъй като сърдечната честота остава постоянна, това обременяване на сърцето намалява консумацията на енергия и кислород от миокарда.
- 2) Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва и дилатация на главните коронарни артерии и коронарни артериоли, в нормалните и исхемични сегменти. Тази дилатация повишава снабдяването с кислород на миокарда при пациенти със спазъм на коронарните артерии (вариантна ангина или ангина на Prinzmetal).



При пациенти с хипертония, еднократното дневно приложение осигурява клинично значимо намаление на кръвното налягане в легнало и изправено положение за период от 24 часа. Поради бавното начало на действие, 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 времето до депресия на ST-сегмента с 1 мм, и намалява едновременно броя на стенокардните пристъпи и консумацията на 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.

Приложение при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС)

Ефективността на амлодипин за профилактика на клинични събития при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) е оценена в независимо, многоцентрово, рандомизирано, двойно слъпо, плацебо контролирано проучване при 1 997 пациенти; Сравнение на амлодипин спрямо еналаприл за ограничаване на появата на тромбоза (CAMELOT). От тези пациенти, 663 са лекувани с амлодипин 5-10 mg, 673 пациенти са лекувани с еналаприл 10-20 mg а 665 пациенти са лекувани с плацебо, в допълнение към стандартната терапия със статини, бета-блокери, диуретици и аспирин, в продължение на 2 години. Основните резултати за ефикасност са представени в Таблица 1. Резултатите показват, че лечението с амлодипин е свързано с по-малко хоспитализации по повод на стенокардия и реваскуларизационни процедури при пациенти с ИБС.

Употреба при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС)

Таблица 1. Честота на значимите клинични събития при CAMELOT

Резултати	Честота на сърдечно-съдови събития, Брой (%)			Коефициент на риска (95% CI)	P-стойност
	Амлодипин	Плацебо	Еналаприл		
Първична крайна точка					
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)	0,03
Хоспитализация по повод стенокардия	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	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 по повод на 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
Нововъзникнала периферна съдова болест	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Съкращения: ЗСН – застойна сърдечна недостатъчност; CI – доверителен интервал; МИ – миокарден инфаркт; ТИА – транзиторна исхемична атака.

Изпитване за лечение с цел предотвратяване на сърдечен пристъп (ALLHAT)



Проведено е рандомизирано, двойно сляпо проучване за заболяемост-смъртност, наречено Изпитване за антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за предотвратяване на сърдечен пристъп (ALLHAT) с цел сравнение между по-новите лекарствени терапии: амлодипин 2,5-10 mg/дневно (блокатор на калциевите канали) или лизиноприл 10-40 mg/дневно (ACE инхибитор) като първа линия на лечение спрямо тази с тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/дневно при лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 или повече години са рандомизирани и проследени за период средно 4,9 години. Пациентите са имали поне един допълнителен рисков фактор за ИБС, включително: преживян миокарден инфаркт или инсулт (>6 месеца преди включването) или документация за друга атеросклеротична коронарна съдова болест (общо 51,5%), диабет тип 2 (36,1%), HDL-C <35 mg/dl (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана чрез електрокардиограма или ехокардиография (20,9%), тютюнопушене (21,9%).

Първичната крайна точка е съставна от фатална ИБС или нефатален миокарден инфаркт. Не е установена значима разлика в първичната крайна точка между терапията с амлодипин и терапията с хлорталидон: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Сред вторичните крайни точки, честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставна комбинирана сърдечно съдова крайна точка) е значимо по висока в групата на амлодипин, в сравнение с групата на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). По отношение на общата смъртност обаче, няма значима разлика между терапията с амлодипин и терапията с хлорталидон: RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Употреба при деца (на възраст 6 години и по-големи)

В едно проучване, включващо 268 деца на възраст 6 - 17 години с предимно вторична хипертония, сравняването на дозата от 2,5 mg и 5,0 mg на амлодипин с плацебо показва, че двете дози намаляват систолното кръвно налягане значително повече, в сравнение с плацебо. Разликата между двете дози не е статистически значима.

Дългосрочните ефекти на амлодипин върху растежа, пубертета и общото развитие не са изследвани. Дългосрочната ефикасност на амлодипин при терапията в детска възраст за намаляване на сърдечно съдовата заболяемост и смъртност в зряла възраст също не са установени.

5.2 Фармакокинетични свойства

Периндоприл

Абсорбция/разпределение

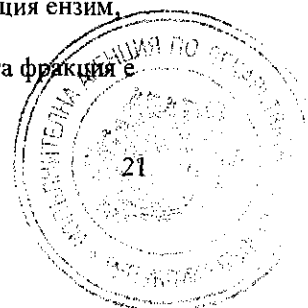
След перорално приложение, абсорбцията на периндоприл е бърза и максимална плазмена концентрация се достига в рамките на 1 час. Плазменият полуживот на периндоприл е 1 час.

Биотрансформация/елиминиране

Периндоприл е предлекарство. Двадесет и седем процента от приложената доза периндоприл достига кръвообращението под формата на активния метаболит периндоприлат. В допълнение към активния периндоприлат, периндоприл се метаболизира до 5 метаболита, всичките неактивни. Максималната плазмена концентрация на периндоприлат се достига за 3 до 4 часа.

Поглъщането на храна намалява конверсията до периндоприлат, а с това и бионаличността; периндоприл трябва да се прилага перорално в еднократна дневна доза сутрин, преди хранене. Обемът на разпределение е приблизително 0,2 l/kg за несвързания периндоприлат. Свързаното на периндоприлат с плазмените протеини е 20%, главно с ангиотензин конвертиращия ензим, но е зависимо от концентрацията.

Периндоприлат се елиминира в урината и терминалният полуживот на несвързаната фракция е приблизително 17 часа, което води до стационарно състояние в рамките на 4 дни. Диализният клирънс на периндоприлат е 70 ml/min.



Линейност/нелинейност

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

Специални популации

Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане и в старческа възраст

Елиминирането на периндоприлат намалява при пациенти в старческа възраст, както и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност. Коригиране на дозата при бъбречна недостатъчност е желателно в зависимост от степента на увреждане (креатининов клирънс).

Педиатрична популация

Ефикасността и поносимостта на периндоприл при деца и юноши не е установена.

Амлодипин

Абсорбция/разпределение

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

Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Биотрансформация/елиминиране

Терминалният елиминационен полуживот е около 35-50 часа и е в съответствие с еднократното дневно приложение. Амлодипин се метаболизира екстензивно в черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от изходното съединение и 60% от метаболитите се екскретират в урината.

Амлодипин не се диализира.

Специални популации

Чернодробно увреждане

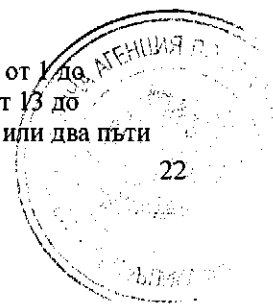
Има много ограничени клинични данни относно приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациенти с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин, което води до по-дълъг плазмен полуживот и приблизително 40-60% повишаване на AUC.

Бъбречно увреждане и в старческа възраст

Промените в плазмените концентрации на амлодипин не съответстват на степента на бъбречно увреждане. Времето за достигане на максимални плазмени концентрации на амлодипин е сходно при лица в старческа възраст и по-млади лица. Клирънсът на амлодипин показва тенденция към по-ниски стойности, което води до повишаване на AUC и елиминационния полуживот при пациенти в старческа възраст. Повишаването на AUC и елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са според очакваното за изпитваната възрастова група пациенти.

Педиатрична популация

Извършено е популационно ФК проучване при 74 деца с хипертония на възраст от 1 до 17 години (34 пациенти на възраст от 6 до 12 години и 28 пациенти на възраст от 13 до 17 години), получаващи амлодипин между 1,25 mg и 20 mg, приложени веднъж или два пъти



дневно. При деца на възраст от 6 до 12 години и при юноши на възраст 13 - 17 години, типичният перорален клирънс (CL/F) е съответно 22,5 и 27,4 l/часа при мъже и 16,4 и 21,3 l/часа при жени. Наблюдавана е голяма вариабилност в експозицията между индивидите. Данните, съобщени при деца на възраст под 6 години са ограничени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Периндоприл

Репродуктивна токсичност

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

Фертилитет

Не е наблюдаван ефект върху репродуктивната функция или фертилитета при плъхове, на които е приложена до 30 пъти (mg/kg) или 6 пъти (mg/kg) над предложената максимална клинична доза на периндоприл по време на сперматогенезата при мъжките или овогенезата и гестацията при женските.

Карциногенност, мутагенност и органна токсичност

Не е наблюдавана мутагенност при *in vitro* или *in vivo* проучвания. Не е наблюдаван карциногенен потенциал при дългосрочни проучвания при плъхове и мишки. При проучвания за токсичност при многократно перорално прилагане (плъхове и маймуни), прицелен орган са бъбреците, с обратими увреждания.

Амлодипин

Репродуктивна токсичност

Проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове и мишки показват забавено раждане, удължена продължителност на раждането и намалена преживяемост на потомството при дози, приблизително 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при хора, изчислена на база mg/kg.

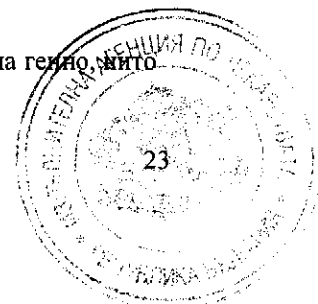
Увреждане на фертилитета

Няма ефект върху фертилитета при плъхове, третирани с амлодипин (мъжките за 64 дни, а женските 14 дни преди оплождането) в дози до 10 mg/kg дневно, (8 пъти* максималната препоръчителна доза при хора от 10 mg, изчислена на база mg/m²). В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипин безилат за 30 дни в доза, сравнима с дозата при хора, на база mg/kg, е наблюдавано намаляване в плазмата на фоликулостимулиращия хормон и на тестостерона, както и намаляване на гъстотата на спермата и броя на зрелите сперматозоиди и сертолиеви клетки.

Карциногенност и мутагенност

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани с амлодипин към диетата в продължение на две години, в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/дневно. Най-високата доза (за мишки, сходна на, и за плъхове два пъти* максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена на база mg/m²) е близка до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове.

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



*Въз основа на телесно тегло на пациента 50 kg

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Целулоза, микрокристална
Калциев хидроген фосфат дихидрат
Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

OPA/Al/PVC/Al блистер, картонена кутия.
Количество в една опаковка: 30, 90 таблетки
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy,
102 37 Prague 10,
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20150282

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

Дата на първо разрешаване: 12.08.2015 г.
Дата на последно подновяване: 25.05.2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА



15.06.2022 г.

