

ДМУ

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Co-Amlessa – Ко-Амлеса 2 mg/5 mg/0,625 mg таблети
Co-Amlessa – Ко-Амлеса 4 mg/5 mg/1,25 mg таблети
Co-Amlessa – Ко-Амлеса 4 mg/10 mg/1,25 mg таблети
Co-Amlessa – Ко-Амлеса 8 mg/5 mg/2,5 mg таблети
Co-Amlessa – Ко-Амлеса 8 mg/10 mg/2,5 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Ко-Амлеса таблети 2 mg/5 mg/0,625 mg

Секоја таблета Ко-Амлеса 2 mg/5 mg/0,625 mg содржи 2 mg периндоприл терт-бутиламин, 5 mg Секоја таблета 2 mg/5 mg/0,625 mg содржи 2 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентен на 1,67 mg периндоприл), 6,935 mg амлодипин бесилат (еквивалентен на 5 mg амлодипин) и 0,625 mg индапамид.

Ко-Амлеса таблети 4 mg/5 mg/1,25 mg

Секоја таблета 4 mg/5 mg/1,25 mg содржи 4 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентен на 3,34 mg периндоприл), 6,935 mg амлодипин бесилат (еквивалентен на 5 mg амлодипин) и 1,25 mg индапамид.

Ко-Амлеса таблети 4 mg/10 mg/1,25 mg

Секоја таблета 4 mg/10 mg/1,25 mg содржи 4 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентен на 3,34 mg периндоприл), 13,870 mg амлодипин бесилат (еквивалентен на 10 mg амлодипин) и 1,25 mg индапамид.

Ко-Амлеса таблети 8 mg/5 mg/2,5 mg

Секоја таблета 8 mg/5 mg/2,5 mg содржи 8 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентен на 6,68 mg периндоприл), 6,935 mg амлодипин бесилат (еквивалентен на 5 mg амлодипин) и 2,5 mg индапамид.

Ко-Амлеса таблети 8 mg/10 mg/2,5 mg

Секоја таблета 8 mg/10 mg/2,5 mg содржи 8 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентен на 6,68 mg периндоприл), 13,870 mg амлодипин бесилат (еквивалентен на 10 mg амлодипин) и 2,5 mg индапамид.

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета

Ко-Амлеса таблети 2 mg/5 mg/0,625 mg: бели до приближно бели, овални, биконвексни таблети со разделна линија од едната страна, со должина од 9 mm. Разделната линија е наменета само за да се олесни кршењето на таблетата за полесно голтање, а не за да се раздели на две еднакви дози.

Ко-Амлеса таблети 4 mg/5 mg/1,25 mg: бели до приближно бели, тркалести, малку биконвексни таблети со закосени рабови, со дијаметар од 7 mm.

Ко-Амлеса таблети 4 mg/10 mg/1,25 mg: бели до приближно бели, овални, биконвексни таблети со разделна линија од едната страна, со должина од 12 mm. Разделната линија е наменета само да го олесни кршењето за полесно голтање на таблетата а не за делење на две еднакви дози.



Ко-Амлеса таблети 8 mg/5 mg/2,5 mg: бели до приближно бели, тркалести, биконвексни таблети со закосени рабови, со дијаметар од 9 mm.

Ко-Амлеса таблети 8 mg/10 mg/2,5 mg: бели до приближно бели, тркалезни, биконвексни таблети со разделна линија од едната страна со закосени рабови, со дијаметар од 9 mm. Разделната линија е наменета само да го олесни кршењето за полесно голтање на таблетата а не за делење на две еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот Ко-Амлеса е индициран како супституциона терапија за третман на есенцијална хипертензија кај пациенти кои веќе се контролираат со периндоприл/индапамид и амлодипин, кои се даваат истовремено во истата доза како и во комбинацијата.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Фиксно-дозната комбинација не е погодна за почетна терапија.

Ако е потребна промена на дозата, тоа треба да се врши по пат на индивидуална титрација на поединечните супстанции од комбинацијата.

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

Пациенти со ренално нарушување и постари лица (погледнете во точка 4.4 и 5.2)

Елиминацијата на периндоприлат е намалена кај постарите лица и кај пациентите со ренална инсуфициенција. Поради тоа, вообичаеното медицинско следење треба да вклучи често следење на креатининот и калиумот.

Кај пациенти со тешко ренално нарушување (креатинин клиренс под (CL_{cr}) 30 ml/min), третманот со лекот Ко-Амлеса е контраиндициран. Комбинациите од 8 mg/5 mg/2,5 mg и 8 mg /10 mg/2,5 mg се контраиндицирани кај пациенти со тешко и умерено ренално нарушување (креатинин клиренс под 60 ml/min).

Лекот Ко-Амлеса може да се администрира кај пациенти со CL_{cr} ≥ 60 ml/min. Кај овие пациенти, се препорачува индивидуалната титрација на дозата со поединечните компоненти.

Промените во плазматските концентрации на амлодипин не се во корелација со степенот на ренално нарушување.

Пациенти со хепатално нарушување (погледнете во точка 4.4 и 5.2)

Кај пациенти со тешко хепатално нарушување, третманот е контраиндициран.

Не е утврден дозниот режим кај пациенти со умерено хепатално нарушување. Поради тоа, лекот Ко-Амлеса треба да се администрира со претпазливост.

Педијатриска популација

Се уште не е утврдена безбедноста и ефикасноста на лекот Ко-Амлеса кај деца и адолесценти.

Нема достапни податоци

Начин на употреба

Перорална употреба



Една таблета на ден како поединечна доза, која по можност треба да се земе наутро, пред оброкот.

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на активната супстанција периндоприл или на било кој друг АКЕ инхибитор, на индапамид или на било кој друг сулфонамид, на амлодипин бесилат или на било кој друг дихидропиридин, или на некоја од помошните супстанции наведени во точка 6.1.
- Историја на ангиоедем поврзан со претходна терапија со АКЕ инхибитор (погледнете во точка 4.4)
- Херeditарен или идиопатски ангиоедем
- Тешка хипотензија
- Шок (вклучувајќи кардиоген шок)
- Опструкција на излезниот тракт на левата комора (на пример, висок степен на аортна стеноза)
- Хемодинамски нестабилна срцева слабост по акутен миокарден инфаркт
- Тешко ренално нарушување (креатинин клиренс под 30 ml/min); Лекот Ко-Амлеса од 8 mg/5 mg/2,5 mg и лекот Ко-Амлеса од 8 mg/10 mg/2,5 mg се контраиндицирани кај пациенти со тешко и умерено ренално нарушување (креатинин клиренс под 60 ml/min).
- Хепатална енцефалопатија
- Тешко хепатално нарушување
- Хипокалемија
- Доење (погледнете во точка 4.6)
- Истовремената употреба на лекот Ко-Амлеса со лекови кои содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес мелитус или ренално нарушување (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (погледнете во точка 4.5 и 5.1).
- Истовремена употреба со терапија со сакубитрил/валсартан. Лекот Ко-Амлеса не смее да се даде 36 часа пред последната доза на сакубитрил/валсартан (погледнете исто така во точка 4.4 и 4.5).
- Екстракорпорална терапија која доведува до контакт на крвта со негативно наелектризирани површини (погледнете во точка 4.5),
- Значителна билатерална стеноза на реналните артерии или стеноза на една артерија на еден функционален бубрег (погледнете во точка 4.4).

Поради недостиг на терапевтско искуство, таблетите Ко-Амлеса не треба да се користат кај:

- Пациенти на дијализа,
- Пациенти со нелекувана декомпензирана срцева слабост.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Неутропенија/агранулоцитоза/тромбоцитопенија/анемија

Кај пациенти кои примаат АКЕ инхибитори биле прјавени неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија и анемија. Кај пациенти со нормална бубрежна функција и без други комплицирачки фактори, неутропенијата се јавува ретко. Периндоприл треба да се користи со голема претпазливост кај пациенти со колагенски васкуларни заболувања, на имunosупресивна терапија, на терапија со алопуринол или прокаинамид, или при комбинација на овие комплицирачки фактори, особено ако веќе постои нарушена бубрежна функција. Некои од овие пациенти



развираат сериозни инфекции, кои во некои случаи не одговориле на интензивна антибиотска терапија. Ако периндоприл се употребува кај овие пациенти, се препорачува периодично следење на бројот на белите крвни клетки и пациентите треба да се советуваат да ги пријават сите знаци на инфекција (на пример, болки во грлото, треска).

Хиперсензитивност/ангиоедем

Кај пациенти третирани со АКЕ инхибитори, вклучувајќи го и периндоприл ретко било пријавено и појава на ангиоедем на лицето, екстремитетите, усните, јазикот, глотисот и/или ларинксот (погледнете во точка 4.8). Тоа може да се случи во секое време во текот на лекувањето. Во такви случаи терапијата со периндоприл треба веднаш да се прекине и треба да се воспостави соодветен мониторинг за да се обезбеди целосно повлекување на симптомите пред отпуштањето на пациентот. Во случаите кога отокот е ограничен на лицето и усните, состојбата обично се подобрува без терапија, иако антихистамините се корисни за олеснување на симптомите.

Ангиоедемот поврзан со ларингеален едем може да биде фатален. Кога тој ги опфаќа и јазикот, глотисот или ларинксот, може да предизвика опструкција на дишните патишта, веднаш треба да се администрира соодветна терапија, која може да вклучи поткожно администриран раствор на епинефрин 1:1000 (0,3 ml до 0,5 ml) и/или мерки за обезбедување на слободен проток низ дишните патишта.

Кај црните пациенти кои примаат АКЕ инхибитори била пријавена повисока инциденца на ангиоедем во споредба со пациентите кои не и припаѓаат на црната раса.

Кај пациентите со историја на ангиоедем поврзан со АКЕ инхибитори може да постои зголемен ризик од појава на ангиоедем додека се на терапија со АКЕ инхибитор (погледнете во точка 4.3).

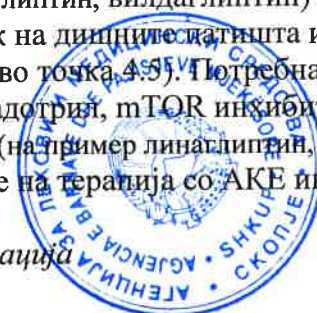
Кај пациентите третирани со АКЕ инхибитори ретко била пријавена појава на интестинален ангиоедем. Кај овие пациенти најпрво дошло до појава на абдоминална болка (со или без гадење или повраќање); во некои случаи немало претходна појава на ангиоедем на лицето и нивоата на C-1 естеразата биле нормални. Ангиоедемот бил дијагностициран со постапки, кои вклучуваат КТ скен на стомакот или ехо наод, или при операција, а симптомите се повлекле по прекинот на терапијата со АКЕ инхибиторот. Интестиналниот ангиоедем треба да биде вклучен во диференцијалната дијагноза на пациентите на терапија со АКЕ инхибитори, кај кои дошло до појава на болки во стомакот.

Контраиндицирана е истовремена употреба на АКЕ инхибитори со сакубитрил/валсартан како резултат на зголемен ризик за ангиоедем. Терапијата со сакубитрил/валсартан не смее да се започне 36 часа пред последната доза на периндоприл. Терапијата со периндоприл не смее да се започне 36 часа пред последната доза на сакубитрил/валсартан (погледнете во точка 4.3 и 4.5).

Истовремена употреба со mTOR инхибитори (на пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус).

Пациенти кои земаат истовремено АКЕ инхибитори со NEP инхибитори (на пример рацекадотрил), mTOR инхибитори (на пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (на пример линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) може да доведе до зголемен ризик за ангиоедем (на пр. оток на дишните патишта или јазикот, со или без респираторно нарушување) (погледнете во точка 4.5). Потребна е претпазливост кога се започнува терапија со рацекадотрил, mTOR инхибитори (на пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (на пример линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) кај пациенти кои веќе се на терапија со АКЕ инхибитори.

Анафилактични реакции за време на десензибилизација



Постојат изолирани случаи на појава на анафилактоидни реакции кои се постојани и опасни по животот, кај пациенти кои примале АКЕ инхибитори за време на терапијата на десензибилизација на отровот од инсекти од родот хименоптера (пчели, оси). АКЕ инхибиторите треба да се користат со претпазливост кај алергични пациенти при терапија на десензибилизација, и да се избегнуваат кај оние кои подлежат на имунотерапија со отров. Сепак, овие реакции може да се спречат со привремено повлекување на АКЕ инхибиторите во рок од најмалку 24 часа пред почетокот на третманот кај пациенти кои имаат потреба од АКЕ инхибитори и од десензибилизација.

Анафилактоидни реакции за време на LDL афереза

Ретко, кај пациентите кои примале АКЕ инхибитори за време на афереза на (LDL) липопротеинот со ниска густина со декстран сулфат, дошло до појава на анафилактоидни реакции кои биле опасни по живот. Сепак, овие реакции можат да се избегнат со привремено повлекување на терапијата со АКЕ инхибиторот пред секоја афереза.

Пациенти на хемодијализа

Анафилактоидни реакции биле пријавени кај пациенти на дијализа со мембрани со висок проток (на пример, AN 69®) и кои биле истовремено третирани со некој АКЕ инхибитор. Кај овие пациенти треба да се размисли за употреба на друг тип на мембрана за дијализа или друга класа на антихипертензивни лекови.

Примарен алдостеронизам

Пациенти со примарен хипералдостеронизам генерално нема да одговорат на терапијата со анти-хипертензивни лекови кои делуваат преку инхибицијата на ренин-ангиотензин системот. Затоа, употребата на овој лек не се препорачува.

Лекови кои штедат калиум, калиумови додатоци или замена за соли кои содржат калиум

Комбинацијата на периндоприл и лекови кои штедат калиум, додатоци или замена за соли кои содржат калиум обично не се препорачува (погледнете во точка 4.5).

Хепатална енцефалопатија

Индапамид: кога е оштетена функцијата на црниот дроб, тијазидните диуретици и сродните тијазидни диуретици може да предизвикаат особено во случај на електролитен дисбаланс, хепатална енцефалопатија, што може да прогресира до хепатална кома. Доколку дојде до таква појава, администрацијата на диуретикот треба веднаш да се прекине.

Фотосензитивност

Случаи на фотосензитивни реакции биле пријавени при примена на тијазидите и сродните тијазидни диуретици (погледнете во точка 4.8). Ако дојде до појава на фотосензитивна реакција за време на терапијата, се препорачува нејзино запирање. Ако е потребно да се изврши повторна администрација на диуретици, се препорачува да се заштитат деловите на кожата кои се изложени на сонце или на вештачка УВ-светлина.

Бременост и доење

АКЕ инхибиторите не треба да се иницираат за време на бременоста. Освен доколку континуираната терапија со АКЕ инхибитори се смета за неопходна, на пациентите кои планираат бременост треба да им се препорачаат алтернативни антихипертензивни терапии кои имаат утврден безбедносен профил за употребата во текот на бременоста. Кога ќе се дијагностицира бременост, третманот со АКЕ инхибитори треба веднаш да



се прекине и да се започне со соодветна алтернативна терапија (погледнете во точка 4.3 и 4.6).

Ренално нарушување

Во случаи на тешка ренална инсуфициенција (креатинин клиренс <30 ml/min), третманот е контраиндициран. Таблетите од 8 mg /5 mg /2,5 mg и 8 mg/10 mg /2,5 mg се контраиндицирани кај пациенти со тешко и умерено ренално нарушување (креатинин клиренс под 60 ml/min).

Кај некои хипертензивни пациенти без претходно постоечки очигледни бубрежни оштетувања и кај кои реналните крвни тестови покажуваат функционална ренална инсуфициенција, третманот треба да се прекине и евентуално повторно да се иницира со ниска доза или само со една супстанција.

Кај овие пациенти, вообичаениот медицински мониторинг треба да вклучи често следење на калиумот и креатининот по две недели од третманот, а потоа на секои два месеци во текот на терапискиот период на стабилизирање.

Ренална инсуфициенција била забележана претежно кај пациенти со тешка срцева слабост или со постоечка ренална инсуфициенција, вклучувајќи и ренална артериска стеноза.

Лекот обично не се препорачува во случаи на билатерална стеноза на реналната артерија или при еден функционален бубрег.

Тијазидните диуретици и диуретици слични/сродни на тиазидите се целосно ефективни само кога бубрежната функција е нормална или само малку нарушена (нивоата на креатин се помали од приближно 25 mg/l, односно 220 µmol/l за возрасни). Кај постарите лица вредноста на нивоата на плазматскиот креатинин треба да се прилагоди со земање во предвид на возраста, телесната тежина и полот на пациентот, според формулата на Кокрофт (Cockcroft):

$$Cl_{cr} = (140 - \text{возраст}) \times \text{телесна тежина} / 0,814 \times \text{ниво на плазматски креатинин}$$

со: возраст изразена во години
 телесна тежина во kg
 ниво на плазматски креатинин во micromol/l

Оваа формула е соодветна за постари мажи и треба да се прилагоди за жените со множење на резултатот со 0,85.

Хиповолемијата, која произлегува од загубата на вода и натриум предизвикана од диуретикот на почеток на третманот, предизвикува намалување на гломеруларната филтрација. Тоа може да доведе до зголемување на нивоата на уреа во крвта и на креатининот. Оваа минлива функционална бубрежна инсуфициенција нема штетни последици кај пациенти со нормална бубрежна функција, но сепак може да го влоши постоечкото ренално нарушување.

Кај овие пациенти, вообичаениот медицински мониторинг треба да вклучи често следење на калиумот и креатининот по две недели од третманот, а потоа на секои два месеци во текот на терапискиот период на стабилизирање.

Хипотензија и губење на водата и електролитите

Постои ризик од појава на ненадејна хипотензија, во присуство на претходно постоечко губење на натриумот (особено кај лица чиј што крвен притисок бил на почетно ниско ниво, во случаи на стеноза на реналната артерија, конгестивна срцева слабост или цирроза со едем и асцит). Блокадата на ренин-ангиотензин-алдостерон системот поради тоа може да предизвика, особено за време на првата администрација и во текот на првите две недели од терапијата, ненадеен пад на крвниот притисок и/или зголемување на плазматските концентрации на креатининот, доведувајќи до функционална



бубрежна инсуфициенција. Понекогаш таа на почетокот може да биде акутна, иако ретко, и со променливо време на појавување.

Затоа треба да се изврши систематско тестирање за откривање на клинички знаци на губење на водата и на електролитите, што може да биде резултат и на меѓувремена појава на дијареја или повраќање. Кај тие пациенти треба да се врши редовно следење на плазматските електролити.

Сериозната хипотензија може да бара администрација на интравенска инфузија на изотоничен физиолошки раствор.

Минливата хипотензија не е контраиндикација за продолжување на третманот. По повторното воспоставување на задоволителен крвен волумен и крвен притисок, терапијата може повторно да започне, но со намалена доза или само со една од состојките.

Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Постојат докази дека истовремената употреба на АКЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен го зголемува ризикот од појава на хипотензија, хиперкалиемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи и акутна бубрежна инсуфициенција). Поради тоа не се препорачува двојна блокада на RAAS преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен (погледнете во точка 4.5 и 5.1).

Ако терапијата со двојна блокада се смета за апсолутно неопходна, таа треба да се применува под надзор на специјалист и со чест мониторинг на бубрежната функција, електролитите и крвниот притисок.

АКЕ-инхибитори и блокаторите на ангиотензин II рецепторите не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти кои боледуваат од дијабетична нефропатија.

Реноваскуларна хипертензија

Третманот на реноваскуларната хипертензија е реваскуларизација. Сепак, АКЕ инхибиторите може да бидат од корист кај пациенти со реноваскуларна хипертензија кои чекаат корективна операција или кога таквата операција не е можна.

Постои зголемен ризик за хипотензија и ренална инсуфициенција кога пациентите со билатерална ренална артериска стеноза или унилатерална артериска стеноза на еден функционален бубрег се на терапија со АКЕ инхибитори (погледнете во точка 4.3).

Терапија со диуретици може да биде фактор кој придонесува. Губење на ренална функција може да настане само со минорни промени на нивото на креатинин во серумот дури и кај пациенти со унилатерална стеноза на бубрежната артерија.

Ако лекот Ко-Амлеса им се издаде на пациенти со постоечка или суспектна стеноза на реналната артерија, терапијата треба да се започне со ниска доза во болнички услови и треба да се следат бубрежната функција и нивоата на калиум, затоа што кај некои пациенти дошло до појава на функционална бубрежна инсуфициенција која се повлекла кога била запрена терапијата.

Третманите со таблетите од 8 mg/5 mg/2,5 mg и 8 mg/10 mg/2,5 mg не се соодветни кај пациенти со позната или суспектна стеноза на реналната артерија, поради тоа што третманот треба да започне во болнички услови со пониска доза од 8 mg/5 mg/2,5 mg или 8 mg/10 mg/2,5 mg.

Пациенти со постоечка атеросклероза

Ризикот од појава на хипотензија постои кај сите пациенти, но треба да се обрне посебно внимание кај пациентите со исхемична срцева болест или церебрална циркулаторна инсуфициенција, каде што терапијата треба да започне со ниски дози.



Срцева слабост

Пациентите со срцева слабост треба да се третираат со претпазливост. Не треба да се запре терапијата со бета-блокатори кај хипертензивни пациенти со коронарна инсуфициенција: АКЕ инхибиторот треба да се додаде на бета-блокаторот. Во една долготрајна, плацебо контролирана студија кај пациенти со тешка срцева слабост (NYHA класа III и IV) пријавената инциденца на појава на белодробен едем била повисока кај групата третирана со амлодипин отколку кај плацебо групата (погледнете во точка 5.1). Блокаторите на калциумовите канали, вклучувајќи го и амлодипин, треба да се користат со претпазливост кај пациенти со конгестивна срцева слабост, затоа што тие може да го зголемат ризикот од појава на идни кардиоваскуларни настани и морталитет.

Аортна или митрална стеноза/хипертрофична кардиомиопатија

АКЕ инхибиторите треба да се користат со претпазливост кај пациенти со опструкција на излезниот тракт на левата комора.

Пациенти со дијабетес

Кај пациенти со инсулински зависен дијабетес мелитус (спонтанa тенденција за зголемување на нивоата на калиум), терапијата треба да започне под медицински надзор со намалена почетна доза. Нивоата на гликемија треба да се следат кај пациенти со дијабетес кои претходно биле третирани со перорални антидијабетици или инсулин, односно во текот на првиот месец од терапијата со АКЕ инхибиторот (погледнете во точка 4.5).

Кашлица

Сувата кашлица била пријавена со употребата на АКЕ инхибитори. Таа се карактеризира со својата упорност и со нејзиното исчезнување по повлекувањето на терапијата. Во случај на овој симптом треба да се смета на јатрогена етиологија. Ако сепак се преферира препишување на некој АКЕ инхибитор, може да се смета на продолжување на терапијата.

Операција/анестезија

Инхибиторите на ангиотензин конвертирачкиот ензим може да предизвикаат хипотензија во случаи на примање на анестезија, особено кога администрираниот анестетик е лек со хипотензивен потенцијал. Поради тоа се препорачува да се прекине третманот со АКЕ инхибиторот со долго дејство како што е периндоприл, по можност еден ден пред операцијата.

Хепатално нарушување

Ретко, АКЕ инхибиторите се поврзани со синдром кој започнува со холестатска жолтица и прогресира до фулминантна хепатална некроза и (понескогаш) до смрт. Механизмот на овој синдром не е познат. Кај пациентите кои примале АКЕ инхибитори и кои развиле жолтица или кај кои се појавиле значителни покачувања на нивоата на хепаталните ензими, треба да се прекине терапијата со АКЕ инхибиторот и треба да добијат соодветен медицински мониторинг (погледнете во точка 4.8). Кога функцијата на црниот дроб е оштетена, тијазидните диуретици и диуретиците слични на тијазидите може да предизвикаат хепатална енцефалопатија. Доколку се случи тоа, администрацијата на диуретикот треба веднаш да се прекине. Полуживотот на амлодипин се пролонгира и АУС вредностите се повисоки кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб; не се утврдени препораки за дозирањето. Затоа амлодипин треба да се иницира со најниските дози од опсегот на дозирање и треба да се користи со претпазливост, како на почетокот на третманот, така

и при зголемување на дозата. Кај пациенти со тешки хепатални нарушувања може да биде потребна бавна титрација на дозата и внимателно следење.

Баланс на вода и електролити

Ниво на натриум

Тие треба да се мерат пред почетокот на терапијата, а потоа на редовни интервали. Сите терапии со диуретици може да предизвикаат хипонатремија, понекогаш со многу фатални последици. Намалувањето на нивото на натриум на почетокот може да биде асимптоматско и поради тоа редовното тестирање е од суштинско значење.

Тестирањето треба да се спроведува почесто кај постарите пациенти и кај пациентите кои патат од цироза (погледнете во точка 4.8 и 4.9).

Хипонатремија со хиповолемија може да бидат одговорни за дехидрација и ортостатска хипотензија. Истовремена загуба на хлоридни јони може да доведе до секундарна компензаторна метаболна алкалоза: инциденцата и степенот на овој ефект се умерени.

Хиперкалемија

Покачување на нивото на калиум во серумот е забележано кај некои пациенти кои се терапирани со АКЕ инхибитори, вклучително и периндоприл, АКЕ инхибиторите може да предизвикаат хиперкалемија затоа што го инхибираат ослободувањето на алдостерон. Дејството вообичаено не е значајно кај пациенти со нормална ренална функција.

Покачувањата на нивоата на калиум во серумот биле забележани кај некои пациенти третирани со Факторите на ризик за развој на хиперкалемија ги вклучуваат пациентите со ренална инсуфициенција, влошување на бубрежната функција, возраст (>70 години), дијабетес мелитус, меѓувремените настани, особено дехидратацијата, акутната срцева декомпензација, метаболната ацидоза и истовремената употреба на диуретици кои штедат калиум (на пример, спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), суплементи на калиум или соли кои содржат калиум; или оние пациенти кои земаат други лекови поврзани со зголемување на нивоата на серумскиот калиум (на пример, хепарин, триметоприм или ко-тримоксазол исто така познат и како триметоприм/сулфаметоксазол и особено алдостерон кој е антагонист или ангиотензин рецепторни блокатори). Употребата на суплементи на калиум, диуретици кои штедат калиум, или соли кои содржат калиум, особено кај пациенти со нарушена бубрежна функција може да доведе до значително зголемување на нивоата на серумскиот калиум. Хиперкалемијата може да предизвика сериозни, понекогаш фатални аритмии. .

Диуретиците кои штедат калиум и ангиотензин-рецепторните блокатори треба да се употребуваат со претпазливост кај пациенти кои се на терапија со АКЕ инхибитори, и треба да се следи нивото на калиум во серумот и реналната функција (погледнете во точка 4.5).

Хипокалемија

Губењето на калиумот кое доведува до хипокалемија е главен ризик од употребата на тиазидните диуретици и диуретици слични на тиазидите. Хипокалемијата може да предизвика нарушувања во мускулите. Пријавени се случаи на рабдомиолиза, најчесто во контекст на сериозна хипокалемија. Ризикот од појава на намалени нивоа на калиум (<3,4 mmol /l) треба да биде спречен кај некои високо ризични популациони групи како што се постарите лица и/или неухранетите лица, без разлика дали земаат или не повеќе лекови, пациентите со цироза кои имаат едем и асцит, коронарни пациенти и кај пациенти со срцева слабост. Во такви случаи, хипокалемијата ја зголемува кардијалната токсичност на кардијалните гликозиди и ризикот од појава на нарушен срцев ритам.



Индивидуите кои се карактеризираат со долг QT интервал се исто така изложени на ризик, без разлика дали потеклото е вродено или јатрогено. Хипокалемијата, како и брадикардијата, делува како фактор кој допринесува за појава на сериозни нарушувања на срцевиот ритам, особено за појава на "torsades de pointes", која може да биде фатална.

Во сите случаи, потребно е почесто тестирање на нивоата на калиум. Првото мерење на нивоата на калиум во плазмата треба да се изврши во текот на првата недела по почетокот на третманот.

Ако се откријат ниски нивоа на калиум, потребна е корекција.

Хипокалемијата која се појавува во асоцијација со ниско ниво на магнезиум во серумот може да биде рефракторна на терапија освен доколку не се корегира нивото на магнезиум во серумот.

Магнезиум во плазмата:

Тиазидните и слични диуретици вклучително индапамидот се покажа дека ја зголемуваат уринарната екскреција на магнезиум, што може да резултира со хипомагнеземија (погледнете во точка 4.5 and 4.8).

Нивоа на калциум

Тијазидните диуретици и диуретици сродни на тијазидите може да ја намалат уринарната екскреција на калциум и да предизвикаат благо и минливо зголемување на нивоата на калциум во плазмата. Значително покачените нивоа на калциум може да бидат поврзани со недијагностициран хиперпаратироидизам. Во такви случаи, терапијата треба да се прекине пред да се испита паратиroidната функција.

Урична киселина

Тенденцијата за појава на напади на гихт може да се зголеми кај хиперурикемичните пациенти.

Литиум

Литиумот обично не се препорачува за истовремена употреба (погледнете во точка 4.5).

Спортисти

Спортистите треба да имаат во предвид дека овој лек содржи активна супстанција (индапамид) кој може да предизвика позитивен допинг тест.

Хороидална ефузија, акутна миопија и секундарен глауком од затворен агол

Сулфонамиди, или лекови кои се дериваати на сулфонамиди може да предизвикаат идиосинкратска реакција која резултира со хороидална ефузија со дефект на видното поле, транзиторна миопија и акутен глауком од затворен агол. Симптомите вклучуваат акутно настанување на намалена визуелна способност или окуларна болка и типично настануваат во период од неколку часови до неколку недели од започнување на терапијата. Нетретиран акутен глауком од тесен агол може да доведе до трајно губење на видот. Примарната терапија е најбрзо прекинување на терапијата со лекот. Брз медицински или хируршки третман може да биде потребен доколку интраокуларниот притисок остане нерегулиран. Ризик фактори за развој на акутен глауком од тесен агол може да вклучат историја на алергија со сулфонамид или пеницилин.

Расни разлики

Како и со другите АКЕ инхибитори, периндоприл е очигледно помалку ефикасен во намалувањето на крвниот притисок кај црните во споредба со пациентите кои не и припаѓаат на црната раса, веројатно поради повисоката преваленца на ниско ниво на ренин кај црната хипертензивна популација.



Постари

Бубрежната функција и калиумот треба да се тестираат пред почеток на терапијата. Почетната доза треба последователно да се прилагодува во зависност од одговорот на крвниот притисок, особено во случаи на губење на водата и електролитите, со цел да се избегне ненадејна појава на хипотензија, и треба да се применува внимателно зголемување на дозата (погледнете во точка 5.2).

Педијатриска популација

Не е утврдена ефикасноста и толерантноста на лекот Ко-Амлеса кај деца и адолесценти.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Податоците од клиничките испитувања покажаа дека двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон-системот (RAAS) преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен е асоцирана со повисока фреквенција на несакани настани како што се хипотензија, хиперкалемија и намалена ренална функција (вклучително акутна ренална слабост) споредено со употреба на единечна RAAS- делувачка молекула (погледнете во точка 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекови кои го зголемуваат ризикот за ангиоедем

Истовремена употреба на АКЕ инхибитори со сакубитрил/валсартан е контраиндицирана затоа што ова го зголемува ризикот за ангиоедем (погледнете во точка 4.3 и 4.4). Терапијата со сакубитрил/валсартан не треба да се започне 36 часа по земање на последната доза од терапијата со периндоприл. Терапијата со периндоприл не смее да се започне до 36 часа по последната доза од сакубитрил/валсартан (погледнете во точка 4.3 и 4.4).

Истовремена употреба на АКЕ инхибитори со рацекадотрил, mTOR инхибитори (на пример сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (на пример линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) може да доведе до зголемен ризик за ангиоедем (погледнете во точка 4.4).

Лекови кои предизвикуваат хиперкалемија

Иако нивото на калиум во серумот вообичаено останува во нормалните граници, може да се појави хиперкалемија кај одредни пациенти кои се третирани со лекот Ко-Амлеса. Некои лекови или класи на лекови може да ја зголемат честотата за појава на хиперкалемија: алискирен, калиумови соли, диуретици кои штетаат калиум, (на пример спиронолактон, триамтерен или амилорид), АКЕ инхибитори, ангиотензин ангиотензин-II рецепторни антагонисти, НСАИЛ, хепарини, лекови за имunosупресија како што се циклоспорин или такролимус, триметоприм, и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), затоа што за триметоприм се знае дека делува како диуретик кој штети калиум, како што е амилорид. Комбинацијата на овие лекови го зголемува ризикот за хиперкалемија.

Затоа комбинација на Ко-Амлеса со гореспоменатите лекови не се препорачува. Доколку е индицирана истовремена употреба, потребно е да се употребува со претпазливост и со често следење на нивото на калиум во серумот.

Истовремена употреба е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3)

Алискирен

Кај пациенти со дијабетес или нарушена ренална функција, се зголемува ризикот за хиперкалемија, влошување на реналната функција и кардиоваскуларен морбидитет и морталитет.



Екстракорпорални третмани

Екстракорпорални третмани кои доведуваат до контакт на крвта со негативно наелектризиран површини како што е дијализа или хемофилтрација со одредени мембрани со висока спроводливост (на пр. полиакрилонитрил мембрани) и афереза на липопротеини со ниска густина со декстран сулфат го зголемува ризикот за сериозни анафилактоидни реакции (погледнете во точка 4.3). Доколку се потребни вакви третмани, треба да се смета на употреба на друг вид на мембрана за дијализа или друга класа на антихипертензивен лек.

Не се препорачува истовремена употреба

Алискирен

Кај други пациенти, освен пациенти со дијабетес или со нарушена ренална функција, се зголемува ризикот за хиперкалемија, за влошување на реналната функција или кардиоваскуларен морбидитет и морталитет (погледнете во точка 4.4).

Истовремена терапија со АКЕ инхибитори и ангиотензин-рецепторни блокатори

Во литературата пријавено е дека пациентите со воспоставена атеросклеротична болест, срцева слабост, или со дијабетес со оштетување на целни органи, истовремена терапија со АКЕ инхибитори и ангиотензин-рецепторни блокатори е асоцирана со повисока фреквенција на хипотензија, синкопа, хиперкалемија, и влошување на реналната функција (вклучително акутна ренална слабост) во споредба со употреба на единечен ренин-ангиотензин-алдостерон систем. Двојна блокада (на пр. со комбинација на АКЕ-инхибитор со ангиотензин II рецепторен антагонист) потребно е да се ограничи на индивидуално дефинирани случаи со блиско следење на реналната функција, нивото на калиум, и крвниот притисок (погледнете во точка 4.4).

Естрамустин

Постои ризик за зголемување на несаканите дејства како што е ангионевротски едем (ангиоедем).

Литиум

Пријавени се реверзибилно зголемување на серумските концентрации и токсичноста на литиумот при истовремена администрација на литиум со АКЕ инхибитори. Употребата на периндоприл во комбинација со индапамид и со литиум не се препорачува, но ако комбинацијата е неопходна, треба да се врши внимателно следење на нивото на литиум во серумот (погледнете во точка 4.4).

Диуретици кои штедат калиум (на пример триамтерен, амилорид...), калиумови соли
Хиперкалемија (потенцијално летална), особено во корелација со ренално нарушување (кумулятивни дејства на хиперкалемија).

Не се препорачува комбинацијата на периндоприл со горенаведените лекови (погледнете во точка 4.4). Ако истовремената употреба е сепак индицирана, тие треба да се користат со претпазливост и со често следење на нивоата на серумскиот калиум и. За употреба на спиронолактон при срцева слабост, погледнете во точка "Истовремена употреба која бара посебна грижа".

Истовремена употреба која бара посебна грижа

Баклофен



Потенцирање на антихипертензивното дејство. Ако е потребно, треба да се следи крвниот притисок и бубрежната функција и да се прилагоди дозата на антихипертензивниот лек.

Не-стероидни анти-инфламаторни лекови (NSAIDs) (вклучувајќи дози $\geq 3g$ /на ден на ацетилсалицилна киселина)

Кога АКЕ инхибиторите се администрираат истовремено со нестероидни анти-инфламаторни лекови (на пример ацетилсалицилна киселина во анти-инфламаторни режими на дозирање, COX-2 инхибитори и неселективни НСАИЛ), може да дојде до ослабнување на антихипертензивното дејство. Истовремената употреба на АКЕ инхибитори и НСАИЛ може да доведе до зголемен ризик од влошување на бубрежната функција, вклучувајќи појава на можна акутна бубрежна инсуфициенција, како зголемување на нивоата на калиум во серумот, особено кај пациентите со постоечка влошена бубрежна функција. Комбинацијата треба да се администрира со претпазливост, особено кај постарите лица. Пациентите треба да бидат соодветно хидрирани и треба да се следи бубрежната функција по започнувањето на истовремената терапија, а потоа периодично.

Антидијабетични лекови (инсулин, перорални хипогликемични лекови)

Епидемиолошките студии сугерираат дека истовремена употреба на АКЕ инхибитори и лекови за терапија на дијабетес (инсулини, перорални хипогликемици) може да предизвика зголемено намалување на нивото на глукоза во крвта со ризик за хипогликемија. Овој феномен поверојатно е да се појави почество во првите две недели од комбиниранта терапија и кај пациенти со ренално нарушување.

Диуретици кои не штедат калиум

Пациентите кои се на терапија со диуретици, и особено оние кај кои има намален волумен/или соли може да доживеат прекумерна редукција на крвниот притисок по започнување на терапијата со АКЕ инхибитори. Можноста за хипотензивно дејство може да се намали со прекин на терапијата со диуретикот, со зголемување на волуменот или на внесот на соли пред започнување на терапијата со ниски или дози на периндоприл кои прогресивно се зголемуваат.

При артериска хипертензија, пред терапијата да предизвика намалување на нивото на соли/волумен, или диуретикот мора да се прекине пред започнување на терапијата со АКЕ инхибитор, во овој случај диуретици кои не штедат калиум може потоа повторна да бидат воведени во терапија или терапијата со АКЕ инхибиторот мора да се започне со ниски дози и прогресивно да се зголемуваат дозите.

При конгестивна срцева слабост која е третирана со диуретици, АКЕ инхибиторот треба да се започне во многу ниски дози, можно по намалување на дозите на асоцираниот диуретик кој не штеди калиум.

Во сите случаи, реналната функција (нивото на креатинин) мора да се следи за време на првите неколку недели од почетокот на терапија со АКЕ инхибитори.

Диуретици кои штедат калиум (еплеренон, спиронолактон)

Со еплеренон или спиронолактон во дози помеѓу 12,5 mg до 50 mg на ден и со ниски дози на АКЕ инхибитори:

При терапија со класа II-IV срцева слабост (NYHA) со ејекциона фракција $<40\%$, и претходно терапирани со АКЕ инхибитори и loop диуретици, постои ризик за хиперкалемија, потенцијално летален, особено во случај каде не е забележано почитувањето на препораката за дозирање за оваа комбинација.

Пред започнување на комбинацијата, проверете го отсуството на хиперкалемија и ренално нарушување.

Блиско следење на калемидата и креатинемидата е препорачано на почетокот во првиот месец од терапијата, еднаш неделно а потоа еднаш месечно.



Лекови кои предизвикуваат torsades de pointes

Поради ризикот од појава на хипокалемија, индапамид треба да се администрира со претпазливост заедно со лекови што предизвикуваат *torsades de pointes*, како што се, но не лимитирано само на : класа Ia антиаритмици (на пример кинидин, хидрокинидин, дисопирамид); класа III антиаритмици (на пример амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилиум, соталол); некои антипсихотици: фенотиазини (на пример хлорпромазин, цијамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (амисулприд, сулприд, султоприд, тиаприд), бутирофенони (на пример дроперидол, халоперидол), други невroleптици (пимозид); други супстанции како што се бепридил, цисаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин IV, метадон, астемизол, терфенадин. Спречување на појавата на ниски нивоа на калиум и нивна корекција доколку е потребно: следење на QT интервалот.

Лекови за намалување на калиумот (амфотерицин Б (IV пат), системски гликокортикоиди и минералокортикоиди (системски пат), тетракосактид, стимулативни лаксативи)

Зголемен ризик од појава на ниски нивоа на калиум (дополнително дејство). Следење на нивоата на калиум и нивна корекција доколку е потребно; потребно е посебно внимание во случај на терапија со кардијални гликозиди. Треба да се користат не-стимулативни лаксативи.

Производи на дигиталис

Хипокалемија и/или хипомагнезимија е предиспонирана на токсични дејства на дигиталис. Препорачано е следење на калиумот во плазмата, магнезиумот и ЕКГ и, доколку е неопходно, прилагодување на терапијата.

Алопуринол

Истовремена терапија со индапамид може да ја зголеми инциденцата за хиперсензитивни реакции на алопуринол.

Истовремена употреба за која е потребна посебна грижа:

Диуретици кои штедат калиум (амилорид, спиронолактон, триамтерен)

Иако рационалните комбинации се корисни кај некои пациенти, сепак хипокалемија или хиперкалемија (особено кај пациенти со ренална слабост или дијабетес). Калиум во плазмата и ЕКГ треба да се следат и доколку е неопходно треба да повторно да се евалуира терапијата.

Метформин

Млечна ацидоза поради метформин предизвикана од можна функционална бубрежна инсуфициенција поврзана со диуретици, а особено со циклични диуретици. Немојте да користите метформин кога плазматските нивоа на креатининот надминуваат 15 mg/l (135 $\mu\text{mol/l}$) кај мажите и 12 mg/l (110 $\mu\text{mol/l}$) кај жените.

Јодни контрастни средства

Во случај на дехидратација предизвикана од диуретици, постои зголемен ризик од појава на акутна бубрежна инсуфициенција, особено кога се користат високи дози на јодно контрастно средство. Рехидратацијата треба да се изврши пред да се администрира јодното соединение.

Калциум (соли)

Ризик од зголемување на нивоата на калциум поради намалената елиминација на калциумот во урината.



Циклоспорин

Ризик од зголемени нивоа на креатинин како резултат на индапамид без промени во циркулирачките нивоа на циклоспоринот, дури и кога нема губење на солите и водата.

Не се спроведени студии за интеракција на лек за циклоспорин и амлодипин кај здрави волонтери или друга популација со исклучок на пациенти со трансплантација на бубрег, каде варијаблата на концентрациите се зголемува (просек 0% - 40%) на циклоспорин беа забележани. Треба да се смета за следење на нивото на циклоспорин кај пациенти со трансплантација на бубрег кои се на терапија со амлодипин и доколку е потребно треба да се направи редукција на дозата на циклоспорин.

Хепарин

Хиперкалемија може да настане за време на истовремена употреба на АКЕ инхибитори со хепарин. Препорачано е следење на нивото на калиум во серумот.

Инхибитори на СYP3A4

Истовремената употреба на амлодипин со силни или умерени СYP3A4 инхибитори (протеаза инхибитори, азолни антифунгални лекови, макролиди како еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значително зголемување на изложеноста на амлодипин. Клиничката слика на овие фармакокинетски варијации може да биде поизразена кај постарите лица. Поради тоа може да биде потребно клиничко следење и прилагодување на дозата.

mTOR инхибитори (на пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус)

Пациенти кои земаат истовремена терапија со mTOR инхибитори може да бидат со зголемен ризик за ангиоедем (погледнете во точка 4.4)

mTOR инхибитори се СYP3A субстрати. Амлодипинот е слаб СYP3A инхибитор. Со истовремена употреба на mTOR инхибитори, амлодипинот може да ја зголеми експозицијата на mTOR инхибиторите.

Индуктори на СYP3A4

По ко-администрација со познати индуктори на СYP3A4, плазма концентрацијата на амлодипин може да варира. Затоа, крвниот притисок треба да се следи и дозирањето да се регулира за време и после истовремената терапија, особено со силни СYP3A4 индуктори (пр. рифампицин, кантарион).

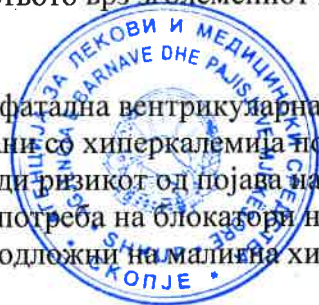
Сок од цитрон

Администрацијата на амлодипин заедно со цитрон или со сок од цитрон не се препорачува затоа што кај некои пациенти може да се зголеми биорасположивоста што резултира со намалување на дејството врз зголемениот крвен притисок.

Дантролен (инфузија)

Кај животните биле забележани фатална вентрикуларна фибрилација и кардиоваскуларен колапс поврзани со хиперкалемија по интравенска администрација на верапамил и дантролен. Поради ризикот од појава на хиперкалемија, се препорачува да се избегнува истовремената употреба на блокатори на калциумовите канали, како што е амлодипин кај пациенти подложни на малигна хипертермија и при третирањето на малигната хипертермија.

Такролимус:



Постои ризик за зголемено ниво на такролимус во крвта кога се коадминистрира со амлодипин но фармакокинетскиот механизам на оваа интеракција не е целосно познат. Со цел да се избегне токсичност од такролимус, администрација на амлодипин кај пациенти третирани со такролимус потребно е следење на нивото на такролимус во крвта и прилагодување на дозата на такролимус кога тоа е соодветно.

Во клиничките студии за интеракција, амлодипин немаше ефект врз фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

Симвастатин

Ко-администрацијата на повеќекратни дози на 10 mg амлодипин со 80 mg симвастатин резултирала со зголемување на изложеноста на симвастатин за 77% во споредба со симвастатин како монотерапија. Потребно е ограничување на дозата на симвастатин до 20 mg на ден кај пациенти на амлодипин.

Антихипертензивни лекови и вазодилататори

Истовремена употреба на овие лекови може да ги зголеми хипотензивните дејства на периндоприл. Истовремена употреба со нитроглицерин и други нитрати, или други вазодилататори, може дополнително да го намали крвниот притисок.

Антидепресиви сродни на имипрамин како (трициклични антидепресиви), невролептици

Зголемено антихипертензивно дејство и зголемен ризик од појава на ортостатска хипотензија (дополнително дејство).

Кортикостероиди, тетракосактид (системска администрација)

Намалување на антихипертензивното дејство (задржувањето на солите и водата се должи на кортикостероидите).

Други антихипертензивни лекови

Употреба на други антихипертензивни лекови заедно со лекот Ко-Амлеса може да резултира со дополнително дејство на намалување на крвниот притисок.

Алопуринол, цитостатици или имуносупресиви, системски кортикостероиди или прокаиnamид

Истовремената администрација со АКЕ инхибитори може да доведе до зголемен ризик од појава на леукопенија (погледнете во точка 4.4).

Анестетски лекови

АКЕ инхибиторите можат да го зголемат хипотензивното дејство на некои анестетици.

Симпатомиметици

Симпатомиметиците можат да го намалат антихипертензивното дејство на АКЕ инхибиторите.

Злато

Нитритоидни реакции (симптомите вклучуваат црвенило на лицето, гадење, повраќање и хипотензија) ретко биле пријавени кај пациенти на терапија со инјектибилно злато (натриум ауротиомалат) и истовремена терапија со АКЕ инхибитор, вклучувајќи го и периндоприл.



4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Лекот Ко-Амлеса не се препорачува за време на првиот триместар од бременоста. Лекот Ко-Амлеса е контраиндициран за време на вториот и третиот триместар од бременоста.

Поврзани со периндоприл

Употребата на АКЕ инхибитори не се препорачува за време на првиот триместар од бременоста (погледнете во точка 4.4). Употребата на АКЕ инхибитори е контраиндицирана за време на вториот и третиот триместар од бременоста. (погледнете во точка 4.3 и 4.4).

Епидемиолошките докази во однос на ризикот од тератогеност по изложување на АКЕ инхибитори за време на првиот триместар од бременоста не даваат дефинитивен заклучок; Сепак, не може да се исклучи мало зголемување на ризикот. Освен ако продолжувањето на терапијата со АКЕ инхибитори се смета за неопходно, на пациентите кои планираат бременост треба да им се препишат алтернативни антихипертензивни терапии кои имаат воспоставено безбедносен профил за употребата во текот на бременоста.

Кога ќе се дијагностицира бременост, терапијата со АКЕ инхибитори треба веднаш да се прекине и да се започне со соодветна алтернативна терапија.

За изложувањето на АКЕ инхибитори во текот на второто и третото тромесечје од бременоста се знае дека индуцира човечка фетотоксичност (намалена ренална функција, олигохидрамнион, ретардирана осификација на черепот) и неонатална токсичност (бубрежна слабост, хипотензија, хиперкалемија). (погледнете во точка 5.3.) Доколку се случило изложување на АКЕ инхибитори за време на вториот триместар од бременоста, се препорачува ехо преглед на бубрежната функција и черепот. Бебињата чии мајки земале АКЕ инхибитори треба внимателно да се следат за појава на хипотензија (погледнете во точка 4.3 и 4.4).

Поврзани со индапамид

Не постојат или постојат лимитирани податоци (помалку од 300 исходи од бремености) од употребата на индапамид кај бремени жени.

Пролонгираното изложување на тијазиди за време на третиот триместар од бременоста може да го намали плазматскиот волумен на мајката, како и утероплацентарниот проток на крв, што може да предизвика фето-плацентарна исхемија и ретардација на растот. Студиите кај животни не индицираат директни или индиректни штетни дејства во однос на репродуктивната токсичност (погледнете во точка 5.3).

Како мерка на претпазливост, се препорачува да се избегнува употреба на индапамид за време на бременост.

Поврзани со амлодипин

Не е утврдена безбедноста на амлодипин за време на бременоста.

Податоците од ограничен број на бремени жени изложени на амлодипин не укажуваат дека амлодипин или некој друг антагонист на калциумовите рецептори има штетно влијание врз здравјето на фетусот. Сепак, може да дојде до ризик од задоцнето породување. Во студиите на животни, репродуктивната токсичност била забележана при високи дози (погледнете во точка 5.3).

Доѕње



Лекот Ко-Амлеса не се препорачува за време на доењето. Поради тоа, треба да се донесе одлука дали да се прекине со доењето или да се прекине со терапијата со лекот Ко-Амлеса, земајќи ја во предвид важноста на оваа терапија за мајката.

Поврзани со периндоприл

Затоа што нема достапни информации во врска со употребата на периндоприл за време на доењето, не се препорачува употреба на периндоприл и се препорачуваат алтернативни терапии со подобро утврден безбедносен профил за време на доење, особено додека се дои новороденче или предвремено родено бебе.

Поврзани со индапамид

Нема доволни информации во врска со излучувањето на индапамид/метаболити во млекото кај луѓето. Може да настане хиперсензитивност на сулфонамиди-негови деривати и хиперкалемија. Не може да се исклучи ризик кај новороденчиња/бебиња. Не се препорачува индапамид за време на доењето.

Поврзани со амлодипин

Амлодипин се излучува во млекото кај луѓето. Односот на дозата која ја прима доенчето преку мајката се смета дека е во интерквартилен опсег од 3 – 7%, со максимални 15%. Дејството на амлодипин врз доенчињата не е познат. Одлуката дали да се продолжи/ или да се прекине со доење или да се продолжи/или да се прекине терапијата со амлодипин треба да се направи земајќи го во обзир бенефитот за детето од доење и бенефитот од терапијата со амлодипин за мајката.

Плодност

Поврзано со периндоприл и индапамид

Студиите за репродуктивна токсичност не покажаа дејство врз плодноста кај женски и машки стаорци (погледнете во точка 5.3). Не се очекува дејство врз плодноста кај луѓето.

Поврзно со амлодипин

Реверзибилни биохемиски промени во главата на сперматозоите се пријавени кај некои од пациентите третирани со блокатори на калциумовите канали. Клиничките податоци се недоволни во однос на потенцијалното дејство на амлодипин во однос на плодноста. Во една студија кај стаорци, беа забележани несакани дејства врз плодноста кај машки единки (погледнете во точка 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не се изведени студии за влијанието на лекот Ко-Амлеса врз способноста за возење и за ракување со машини. При возење или ракување со машини треба да се има во предвид дека повремено може да се појават вртоглавица или замор

4.8 Несакани дејства

а. Безбедносен профил

Администрацијата на периндоприл ја инхибира ренин-ангиотензин-алдостерон спрегата и има тенденција да ја намали загубата на калиум предизвикана од индапамид.



Најчесто пријавувани несакани дејства кои се забележани:

- со периндоприл: зашеметеност, главоболка, парестезија, дисгеузија, визуелни нарушувања, вертиго, тинитус, хипотензија, кашлица, диспнеа, абдоминална болка, запек, диспепсија, дијареа, гадење, повраќање, пруритус, исип, спазми во мускулите и астенија.
 - со индапамид: хипокалемија, хиперсензитивни реакции, претежно дерматолошки, кај пациенти со предиспозиција за алергиски реакции и астма и макуло-папуларен исип.
 - со амлодипин: поспаност, вртоглавица, главоболка, палпитации, црвенило, болки во стомакот, гадење, оток на глуждовите, едем и замор.
- Многу чести ($\geq 1/10$)
 - Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$)
 - Помалку чести ($\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)
 - Ретки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\,000$)
 - Многу ретки ($< 1/10\ 000$)
 - Непознати (честотата не може да се утврди од достапните податоци)

MedDRA Класа на системи на органи	Несакани дејства	Фреквенција		
		Периндоприл	Индапамид	Амлодипин
Инфекции и инфестации	Ринитис	Многу ретки	-	Помалку чести
Нарушувања на крета и на лимфниот систем	Еозинофилија	Помалку чести*	-	-
	Агранулоцитоза (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	Многу ретки	-
	Апластична анемија	-	Многу ретки	-
	Панцитопенија	Многу ретки	-	-
	Леукопенија	Многу ретки	Многу ретки	Многу ретки
	Неутропенија (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	-	-
	Хемолитична анемија	Многу ретки	Многу ретки	-
Нарушувања на имунолошкиот систем	Тромбоцитопенија (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	Многу ретки	Многу ретки
	Хиперсензитивност (реакции, претежно дерматолошки реакции, кај пациенти со предиспозиција за алергиски реакции и асма)		Чести	Многу ретки

Ендокрини нарушувања	Синдром на несоодветно лачење на антидиуретичен хормон (SIADH)	Ретки	-	-
Нарушувања на метаболизмот и нутритивни нарушувања	Хипергликемија (погледнете во точка 4.4 и 4.5)	Помалку чести*	-	-
	Хиперкалемија, реверзибилна по прекин на терапија (погледнете во точка 4.4)	Помалку чести*	-	-
	Хипонатремија (погледнете во точка 4.4)	Помалку чести*	Помалку чести	-
	Хиперкалцемија	-	Многу ретки	-
	Хипокалемија (погледнете во точка 4.4)	-	Чести	-
	Хипохлоремија	-	Ретки	-
	Хипомагнеземија	-	Ретки	-
Психијатриски нарушувања	Инсомниа	-	-	Помалку чести
	Нарушено расположение	Помалку чести	-	Помалку чести
	Депресија	Помалку чести	-	Помалку чести
	Нарушено спиење	Помалку чести	-	-
	Конфузија	Многу ретки	-	Ретки
Нарушувања на нервниот систем	Зашеметеност	Чести	-	Чести
	Главоболка	Чести	Ретки	Чести
	Тремор	-	-	Помалку чести
	Хипоестезија	-	-	Помалку чести
	Парестезија	Чести	Ретки	Помалку чести
	Хипертонија	-	-	Многу ретки
	Периферна неуропатија	-	-	Многу ретки
	Екстрапирамидални нарушувања	-	-	Непознати
	Дисгеузија	Чести	-	Помалку чести
	Поспаност	Помалку чести*	-	Чести

	Синкопа	Помалку чести*	Непознати	Помалку чести
	Удар можно секундарно како резултат на прекумерна хипотензија кај високо ризични пациенти (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	-	-
	Можна појава на хеаптална енцефалопатија во случаи на хепатална инсуфициенција (погледнете во точка 4.3 и 4.4)	-	Непознати	-
<i>Нарушување на очите</i>	Визуелни нарушувања	Чести	Непознати	Чести
	Миопија (погледнете во точка 4.4)	-	Непознати	-
	Заматен вид	-	Непознати	-
	Акутен глауком од затворен агол	-	Непознати	-
	Хороидална ефузија	-	Непознати	-
<i>Нарушувања на увото и ушниот лавиринт</i>	Вртоглавица	Чести	Ретки	-
	Тинитус	Чести	-	Помалку чести
<i>Кардијални нарушувања</i>	Палпитации	Помалку чести*	-	Чести
	Тахикардија	Помалку чести*	-	Помалку чести
	Ангина пекторис (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	-	-
	Аритмија (вклучително брадикардија, вентрикуларна тахикардија, атријална фибрилација)	Многу ретки	Многу ретки	Помалку чести
	Миокарден инфаркт можно како резултат секундарно на прекумерна хипотензија кај високо ризични пациенти (погледнете	Многу ретки	-	Многу ретки



	во точка 4.4)			
	Torsade de pointes (потенцијално фатални) (погледнете во точка 4.4 и 4.5)	-	Непознати	-
<i>Васкуларни на рушувања</i>	Црвенило	Ретки	-	Чести
	Хипотенизја (и дејства поврзани со хипотензија) (погледнете во точка 4.4)	Чести	Многу ретки	Помалку чести
	Васкулитис	Помалку чести *	-	Многу ретки
	Raynaud's феномен	Непознати	-	-
<i>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</i>	Кашлица (погледнете во точка 4.4)	Чести	-	Помалку чести
	Диспеја	Чести	-	Чести
	Бронхоспазам	Помалку чести	-	-
	Еозинофилна пневмонија	Многу ретки	-	-
<i>Гастроинтестинални нарушувања</i>	Абдоминална болка	Чести	-	Чести
	Констипација	Чести	Ретки	Чести
	Дијареа	Чести	-	Чести
	Диспепсија	Чести	-	Чести
	Гадење	Чести	Ретки	Чести
	Повраќање	Чести	Помалку чести	Помалку чести
	Сува уста	Помалку чести	Ретки	Помалку чести
	Панкреатитис	Многу ретки	Многу ретки	Многу ретки
	Гастритис	-	-	Многу ретки
	Гингивална хиперплазија	-	-	Многу ретки
<i>Хепатобилијарни нарушувања</i>	Хепатитис (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	Непознати	Многу ретки
	Жолтица	-	-	Многу ретки
	Неправилна функција на црниот дроб	-	Многу ретки	-
<i>Нарушувања на кожата и на подкожното ткиво</i>	Quincke's едем	-	-	Многу ретки
	Ангиоедем (погледнете во точка	Помалку чести	Многу ретки	Многу ретки

	4.4)			
	Пруритус	Чести	-	Помалку чести
	Исип	Чести	-	Помалку чести
	Макуло-папуларен исип	-	Чести	Помалку чести
	уртикарија (погледнете во точка 4.4)	Помалку чести	Многу ретки	Помалку чести
	Егзантема	-	-	Помалку чести
	Алопеција	-	-	Помалку чести
	Пурпура	-	Помалку чести	Помалку чести
	Дисколорација на кожата	-	-	Помалку чести
	Хиперхидроза	Помалку чести	-	Помалку чести
	Фотосензитивна реакција	Помалку чести *	Непознати	Многу ретки
	Пемфигоид	Помалку чести *	-	-
	Влошување на псоријаза	Ретки*	-	-
	Еритема милтиформе	Многу ретки	-	Многу ретки
	Токсична епидермална некролиза	-	Многу ретки	Непознати
	Ексфолијативен дерматитис	-	-	Многу ретки
	Стивенс-Џонсонов синдром	-	Многу ретки	Многу ретки
	Спазми во мускулите	Чести	Непознати	Чести
	Отекување на глуждот	-	-	Чести
	Можно влошување на постоечки акутен дисеминиран лупус еритематозус	-	Непознати	-
<i>Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво</i>	Артралгија	Непознати *	-	Помалку чести
	Миалгија	Непознати *	-	Помалку чести
	Мускулна слабост	-	Непознати	-
	Рабдомиолиза	-	Непознати	-



	Болка во грбот	-	-	Помалку чести
<i>Ренални и уринарни нарушувања</i>	Ренална инсуфициенција	Непознати	-	-
	Акутна ренална слабост	Ретки	Многу ретки	-
	Проблеми со мокрење, ноктурија, зголемена уринарна фреквенција	-	-	Непознати
	Анурија/Олигурија	Ретки	-	-
<i>Нарушувања на репродуктивниот систем и нарушувања на градите</i>	Еректилна дисфункција	Непознати	-	Непознати
	Гинекомастија	-	-	Непознати
<i>Отити нарушувања и состојби на местото на администрација</i>	Астенија	Чести	-	Чести
	Болка во градите	Непознати *	-	Непознати
	Болка	-	-	Непознати
	Замор	Непознати *	-	Непознати
	Периферен едем	Непознати *	-	Многу чести
	Прексија	Непознати *	-	-
	Замор	-	Ретки	Чести
<i>Иститувања</i>	Зголемено ниво на уреа во крвта	Непознати *	-	-
	Зголемено ниво на креатинин во крвта	Непознати *	-	-
	Зголемено ниво на билирубин во крвта	Ретки	-	-
	Зголемени хепатални ензими	Ретки	Непознати	Многу ретки **
	Намален хемоглобин и намален хематокрит (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	-	-
	Зголемено ниво на глукоза во крвта	-	Непознати	Многу ретки
	Зголемено ниво на урична киселина во крвта	-	Непознати	-
	Пролонгација на QT интервалот на електрокардиограмот (погледнете во точка 4.4 и 4.5)	-	Непознати	-
	Зголемена тежина, намалена тежина	-	-	Непознати
<i>Повреди, труење и</i>	Паѓање	Непознати *	-	-

процедурални компликации				
-----------------------------	--	--	--	--

* Честотата е калкулирана врз основа на клинички испитувања со несакани дејства кои се пријавени од спонтани извештаи.

**повеќето се конзистентни со холестаза

Опис на одбрани несакани реакции

За време на фаза II и III од студиите за компарација на индапамид 1,5mg и 2,5 mg, анализата на калиум во плазмата покажа дозно-зависен ефект на индапамид:

- Индапамид 1,5mg: калиум во плазмата <3,4 mmol/l беше забележан кај 10 % од пациентите и < 3,2 mmol/l кај 4 % од пациентите по терапија од 4 до 6 недели. По 12 неделна терапија, средниот пад на нивото на калиум во плазмата беше 0,23 mmol/l.
- Индапамид 2,5 mg: калиум во плазмата <3,4 mmol/l беше забележан кај 25 % од пациентите и < 3,2 mmol/l кај 10 % од пациентите по 4 до 6 неделна терапија. По 12 неделна терапија, средниот пад на калиумот во плазмата беше 0,41 mmol/l.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Комбинација на периндоприл/индапамид

Симптоми

Најверојатна несаканао реакција во случаи на предозирање е хипотензија и можна појава на рефлексна тахикардија, понекогаш поврзана со гадење, повраќање, грчеви, вртоглавица, поспаност, ментална конфузија, олигурија која може да прогредира до анурија (поради хиповолемија). Може да дојде до појава на нарушувања на нивоата на солите и на водата (ниско ниво на натриум, ниско ниво на калиум).

Третман

Првите мерки што треба да се преземат се состојат од брзо елиминирање на проголтаниот производ(и) со гастрична лаважа и/или администрација на активен јаглен, а потоа е потребно враќање на рамнотежата на течностите и електролитите во специјализиран медицински центар, се додека тие не се вратат во нормала.

Ако се појави значителна хипотензија, таа може да се третира со поставување на пациентот во лежечка позиција со спуштена глава. Ако е потребно, може да се даде интравенска инфузија на изотоничен физиолошки раствор, или може да се користи било кој друг метод на волуменска експанзија.

Периндоприлат, активната форма на периндоприл, подлежи на дијализа. Поради тоа што амлодипин е во висока мера поврзан за протеините, дијализата најверојатно нема да биде од корист.

Амлодипин

Ограничено е искуството кај луѓето со намерно предозирање со амлодипин



Симптоми

Достапните податоци укажуваат дека предозирањето во најголем дел може да резултира со прекумерна периферна вазодилатација и можна појава на рефлексна тахикардија. Биле пријавени значителна и продолжена системска хипотензија, вклучувајќи и шок со фатален исход.

Не-кардиоген пулмонален едем ретко е пријавен како резултат на предозирање со амлодипин што може да се манифестира со одложено појавување (24-48 часа после ингестија) и за кој има потреба од механичка вентилација. Раните мерки за ресусцитација (вклучително преголема количина на течност) за одржување на перфузијата и срцевиот минутен волумен може да бидат одлучувачки фактори.

Третман

Клинички значајната хипотензија како резултат на предозирање со амлодипин бара активна кардиоваскуларна поддршка, вклучувајќи и чести следења на срцевата и респираторната функција, подигнување на екстремитетите и потребно е да се внимава на циркулирачкиот волумен на течности и на излучувањето на урина.

Лек за вазоконстрикција може да биде корисен за враќање на васкуларниот тонус и крвниот притисок, под услов да не постои контраиндикација за неговата употреба. Калциум глуконат даден интравенски, може да биде корисен во намалувањето на ефектот на блокада на калциумовите канали.

Гастричната лаважа може да биде корисна во некои случаи. Кај здрави волонтери се покажа дека употребата на активен јаглен по најмногу 2 часа од администрацијата на 10 mg амлодипин ја намали стапката на апсорпција на амлодипин.

Поради тоа што амлодипин е во висока мера поврзан за протеините, дијализата најверојатно нема да биде од корист.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Лекови кои делуваат на ренин-ангиотензин системот, АКЕ инхибитори, други комбинации, АТС код: C09BX01

Лекот Ко-Амlesa е комбинација од сол на периндоприл терт-бутиламин, инхибитор на ангиотензин конвертирачкиот ензим, индапамид, хлоросулфамоилен диуретик и амлодипин, калциум антагонист. Неговите фармаколошки својства се изведени од својствата на секоја компонента одделно, заедно со оние кои се должат на синергичкото дејство на комбинацијата на трите лекови заедно.

Механизам на дејство

Периндоприл

Периндоприл е инхибитор на ангиотензин конвертирачкиот ензим (АКЕ инхибитор) кој го претвора ангиотензин I во ангиотензин II, супстанција која врши вазоконстрикција, покрај тоа ензимот ја стимулира секрецијата на алдостерон во кората на надбубрежните жлезди и го стимулира разградувањето на брадикинин, една вазодилататорна супстанција, во неактивен хептапептид.

Ова резултира со:

- намалување на секрецијата на алдостерон,
- зголемување на активноста на ренинот во плазмата, затоа што алдостеронот повеќе нема негативно дејство,



- при хронична терапија доведува до намалување на вкупниот периферен отпор со преференцијално дејство на васкуларното корито во мускулите и бубрезите, без појава на придружно задржување на солта и водата, или рефлексна тахикардија. Антихипертензивното дејство на периндоприл, исто така се јавува и кај пациенти со ниски или нормални концентрации на ренин.

Периндоприл дејствува преку неговиот активен метаболит, периндоприлат. Останатите метаболити се неактивни.

Периндоприл го намалува обемот на работа на срцето:

- со вазодилататорното дејство на вените, најверојатно предизвикано од промените во метаболизмот на простагландините: намалување на дијастолниот притисок,
- со намалување на вкупниот периферен отпор: намалување на систолниот притисок.

Студиите на пациенти со срцева инсуфициенција покажаа:

- намалување на притисоците на полнење на левата и десната комора,
- намалување на вкупниот периферен васкуларен отпор,
- зголемување на обемот на срцевата работа и подобрување на срцевиот индекс,
- зголемување на регионалниот проток на крв во мускулите.

Резултатите од тестот со вежби, исто така покажаа подобрување.

Индапамид

Индапамид е сулфонамиден дериват со индолен прстен, фармаколошки поврзан со тиазидната група на диуретици. Индапамид ја инхибира реасорпцијата на натриум во сегментот на кортикално разредување. Тој ја зголемува уринарната екскреција на натриумот и хлоридите, и во помала мера, екскрецијата на калиум и магнезиум, а со тоа го зголемува производството на урина и има антихипертензивно дејство.

Амлодипин

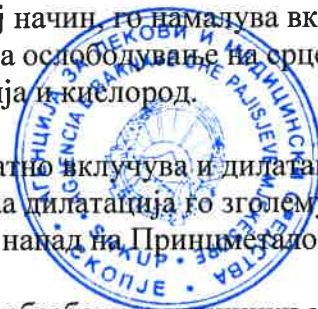
Амлодипин е калциум антагонист и го инхибира приливот на калциумови јони во срцевите и васкуларните мазни мускули. Механизмот на антихипертензивно дејство се должи на директниот релаксаторен ефект врз васкуларните мазни мускули. Точниот механизам со кој амлодипин ја олеснува ангината не е целосно јасен, но е дефиниран преку следните две дејства:

1. Амлодипинот ги шири периферните артериоли и на тој начин го намалува вкупниот периферен отпор (afterload) против кој срцето работи. Ова ослободување на срцето ги намалува миокардните побарувања за трошење на енергија и кислород.

2. Механизмот на дејство на амлодипин, исто така, веројатно вклучува и дилатација на главните коронарни артерии и коронарни артериоли. Оваа дилатација го зголемува снабдувањето со кислород на миокардот кај пациенти со напад на Принцметалова ангина.

Кај пациенти со хипертензија, дозирањето еднаш дневно обезбедува клинички значајно намалување на крвниот притисок (и во лежечка и во стоечка положба) во интервал од 24 часа.

Кај пациенти со ангина, администрацијата еднаш дневно на амлодипин го зголемува вкупното време на вежбање, времето на појавување на ангината, и времето до



депресијата на сегментот 1mm ST. Амлодипин ја намалува и фреквенцијата на напади на ангина и потрошувачката на таблетите глицерил тринитрат.

Амлодипин не е поврзан со било какви несакани метаболни дејства или промени во плазматските липиди, и поради тоа е погоден за употреба кај пациенти со астма, дијабетес и гихт.

Клиничка ефикасност и безбедност

Периндоприл

Периндоприл е активен при сите степени на хипертензија: блага до умерена или тешка. Намалувањето на систолниот и дијастолниот артериски притисок се забележува во лежечка и во стоечка положба.

Антихипертензивното дејство по единечна доза е најизразено по 4 до 6 часа и се одржува во текот на 24 часа.

Постои висок степен на преостанато блокирање на ангиотензин конвертирачкиот ензим во рок од 24 часа, приближно 80%.

Кај пациентите кои реагираат, нормализирањето на крвниот притисок се постигнува по еден месец и тоа се одржува без тахифилаксија.

Повлекување на третманот нема повратно дејство на хипертензијата.

Периндоприл има вазодилататорни својства и ја враќа еластичноста на главните артериски садови, ги корегира хистоморфометричните промени во отпорот на артериите и предизвикува намалување на левата вентрикуларна хипертрофија.

Доколку е потребно, додавањето на тијазиден диуретик, овозможува дополнителна синергија.

Комбинацијата на АКЕ инхибитор со тијазиден диуретик го намалува ризикот од појава на хипокалемија, кој е поврзан само со диуретикот.

Податоци од клинички испитувања за двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Во две големи, рандомизирани, контролирани студии (ONTARGET - ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) беше испитана употребата на комбинацијата на АКЕ-инхибитор со ангиотензин II рецептор-блокатор.

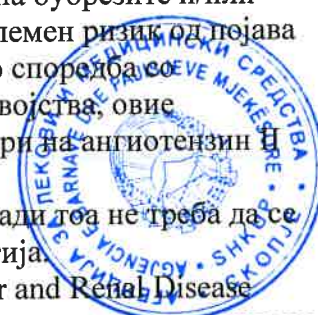
ONTARGET е студија спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларна или цереброваскуларна болест, или со тип 2 дијабетес мелитус, придружена со докази за оштетување на органите.

VA NEPHRON -D е студија кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и дијабетична нефропатија.

Овие студии не покажале значаен корисен ефект врз функцијата на бубрезите и/или кардиоваскуларните исходи и морталитетот, а бил забележан зголемен ризик од појава на хиперкалемија, акутна бубрежна повреда и/или хипотензија во споредба со монотерапијата. Со оглед на нивните слични фармакодинамски својства, овие резултати се релевантни и за другите АКЕ-инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецепторите.

АКЕ-инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецепторите поради тоа не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) е студија дизајнирана со цел да се тестира користа од додавање на алискирен на стандардната терапија со АКЕ-инхибитори или блокатори на ангиотензин II рецепторите кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и хронично бубрежно заболување, кардиоваскуларно заболување, или и двете заедно. Студијата била прекината рано,



поради зголемениот ризик од појава на несакани исходи. Појавата на кардиоваскуларната смрт и удар била почеста кај групата третирана со алискирен отколку кај плацебо групата, и исто така негативните настани и сериозните несакани настани од интерес (хиперкалемија, хипотензија и бубрежна дисфункција) почесто биле пријавени кај групата третирана со алискирен отколку кај плацебо групата.

Индапамид:

Индапамид, како монотерапија има антихипертензивно дејство кое трае 24 часа. Ова дејство се јавува во дози во кои својствата на диуретикот се минимални.

Неговото антихипертензивно дејство е пропорционално со подобрувањето на артериската усогласеност и намалувањето на вкупниот отпор и на периферниот васкуларен отпор на артериолите.

Индапамид ја намалува левата вентрикуларна хипертрофија.

Кога е надмината дозата на тијазидни диуретици и на диуретици сродни на тијазидите, антихипертензивното дејство достигнува максимум, додека несаканите дејства продолжуваат да се зголемуваат. Ако не е ефикасна терапијата, не треба да се зголеми дозата.

Исто така, се покажа дека гледано краткорочно, среднорочно и долгорочно кај пациенти со хипертензија, индапамид:

- нема дејство врз метаболизмот на липидите: триглицериди, LDL-холестерол и HDL-холестерол,
- нема дејство врз метаболизмот на јаглените хидрати, дури и кај дијабетични пациенти со хипертензија.

Амлодипин

Беше изведена студија (ALLHAT) на антихипертензивната терапија и терапијата за намалување на липидите за да се спречи срцев удар, за да се споредат терапиите на поновите лекови (амлодипин или АКЕ-инхибитор како прва линија) со оние на тијазидните диуретици, при блага до умерена хипертензија. Немаше значајна разлика во однос на кардиоваскуларните исходи помеѓу терапијата базирана на амлодипин и терапијата базирана на тијазидни диуретици.

Периндоприл/индапамид

Кај хипертензивни пациенти без оглед на возраста, периндоприл/индапамид поседува дозно зависно антихипертензивно дејство на дијастолниот и систолниот артериски притисок, во лежечка или стоечка положба. Ова антихипертензивно дејство трае 24 часа. Намалувањето на крвниот притисок се постигнува за помалку од еден месец, без појава на тахифилаксија; прекилот на терапијата нема повратно дејство. За време на клиничките испитувања, истовремената употреба на периндоприл и индапамид создава антихипертензивни дејства од синергиска природа во однос на секој од лековите администриран поединечно.

PISCHEL, една мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа активно контролирана студија со ехокардиографија, го испитала ефектот на комбинацијата периндоприл/индапамид на LVH наспроти монотерапијата со еналаприл.

Во PISCHEL, хипертензивните пациенти со LVH (дефиниран како индекс на лева вентрикуларна маса (LVMI) > 120 g/m² кај мажи и > 100 g/m² кај жени) биле рандомизирани на терапија со периндоприл терт-бутиламин 2 mg/ индапамид 0,625 mg или со еналаприл 10 mg еднаш дневно при лекување од една година. Дозата била прилагодувана заради контрола на крвниот притисок, до периндоприл терт-бутиламин 8 mg и индапамид 2,5 mg или еналаприл 40 mg еднаш дневно. Само 34% од испитаниците останале на терапија со периндоприл терт-бутиламин 2 mg/ индапамид 0,625mg (наспроти 20% со еналаприл 10 mg).

На крајот од третманот, LVMI се намалил значително повеќе во групата третирана со периндоприл/индапамид (-10,1 g/m²) отколку кај групата третирана со еналаприл (-1,1 g/m²) кај сите рандомизирани популации на пациенти. Разликата помеѓу групите според промената на LVMI била -8,3 (95% CI (-11,5, -5,0), p <0,0001).

Подобро дејство на LVMI бил постигнат со повисоки дози на периндоприл/индапамид. Во врска крвниот притисок, се проценува дека просечната разлика помеѓу групите во рандомизираниите популации изнесува -5,8 mmHg (95% CI (-7,9, -3,7), p <0,0001) за систолниот крвен притисок и -2,3 mmHg (95% CI (-3,6 -0,9), p = 0,0004) за дијастолниот крвен притисок соодветно, во корист на групата третирана со периндоприл/индапамид.

Педијатриска популација

Периндоприл/Индапамид

Не се достапни податоци за употреба на периндоприл/индапамин кај деца.

Амлодипин

Во една студија која вклучила 268 деца на возраст од 6 до 17 години со претежно секундарна хипертензија, споредбата на доза од 2,5 mg и 5,0 mg амлодипин со плацебо, покажа дека двете дози го намалиле систолниот крвен притисок значително повеќе отколку плацебо. Разликата помеѓу двете дози не била статистички значајна.

Не се испитани долготрајните дејства на амлодипин врз растот, пубертетот и општиот развој. Исто така, не е одредена ниту долгорочната ефикасност на амлодипин при терапија во детството, за намалување на кардиоваскуларниот морбидитет и морталитетот во зрелата возраст.

5.2 Фармакокинетика

Периндоприл

Апсорпција

По перорална администрација, апсорпцијата на периндоприл е брза и максималните концентрации се постигнуваат во рок од 1 час. Плазматскиот полуживот на периндоприл е еднаков на 1 час.

Земањето на храна ја намалува конверзијата во периндоприлат, па оттука ја намалува и биорасположливоста, па затоа периндоприл треба да се администрира орално како еднократна дневна доза наутро, пред оброкот.

Докажана е линеарна поврзаност помеѓу дозата на периндоприл и плазматската изложеност.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција на неврзаниот периндоприлат е приближно 0,2 l/kg. Протеинското врзување на периндоприлат за плазматските протеини изнесува 20%, и тоа главно за ангиотензин конвертирачкиот ензим, но е дозно зависно.

Биотрансформација

Периндоприл е лек што се разложува на активен метаболит во организмот. Дваесет и седум проценти од применетата доза периндоприл стигнува во крвотокот во форма на активен метаболит периндоприлат. Покрај активниот метаболит периндоприлат, периндоприл дава уште пет метаболити, кои се неактивни. Максималните плазматски концентрации на периндоприлат се постигнуваат во рок од 3 до 4 часа.



Елиминација

Периндоприлат се елиминира преку урината и крајниот полуживот на неврзаната фракција изнесува приближно 17 часа, што резултира со стабилна состојба во рок од 4 дена.

Линеарност/не-линеарност

Демонстриран е линеарен однос помеѓу периндоприл и неговата експозиција во плазмата.

Посебни популации

Постари

Елиминацијата на периндоприлат е намалена кај постарите лица, како и кај пациенти со срцева или ренална инсуфициенција.

Ренално нарушување

Пожелно е прилагодување на дозата при ренална инсуфициенција, во зависност од степенот на нарушување (креатинин клиренс).

Во случај на дијализа

Клиренсот на периндоприлат при дијализа изнесува на 70 ml/min.

Цироза

Кинетиката на периндоприл е модифицирана кај пациенти со цироза: хепаталниот клиренс на првичната молекула е редуциран за половина. Сепак, квантитетот на периндоприлат кој се формира не е редуциран и затоа не е потребно прилагодување на дозирањето (погледнете во точка 4.2 и 4.4).

Индапамид

Апсорпција

Индапамид се апсорбира брзо и комплетно од страна на дигестивниот тракт. Максималното плазматско ниво кај луѓето се постигнува за приближно еден час по перорална администрација на лекот.

Дистрибуција

Врзувањето за плазматските протеини изнесува 79%.

Биотрансформација/елиминација

Полувремето на елиминација е помеѓу 14 и 24 часа (просечно 18 часа). Повторената администрација не произведува акумулација. Елиминацијата се врши претежно преку урината (70% од дозата) и преку фецесот (22%) во форма на неактивни метаболити.

Посебна популација

Ренално нарушување

Фармакокинетиката е непроменета кај пациентни со ренална инсуфициенција.

Амлодипин

Апсорпција, дистрибуција



По перорална администрација на терапевтски дози, амлодипинот добро се апсорбира и ги достигнува највисоките нивоа во крвта по 6 до 12 часа по земањето на дозата. Апсолутната биорасположивост се проценува на 64 до 80%. Волуменот на дистрибуција е приближно 21 l/kg. Биорасположивоста не е под влијание на храна. *In vitro* студиите покажаа дека околу 97,5% од циркулирачкиот амлодипин се врзува за плазматските протеини.

Метаболизам/елиминација

Крајниот плазматски полуживот на елиминација е приближно 35 до 50 часа и е во согласност со дозирањето еднаш дневно.

Амлодипин се метаболизира во црниот дроб до неактивни метаболити. Приближно 60% од дозата се излачува во урината, од кои 10% како непроменет амлодипин.

Постари лица

Времето на постигнување на максималните плазматски концентрации на амлодипин е слично кај постарите и помладите лица. Кај постарите пациенти клиренсот на амлодипинот има тенденција да се намалува, што резултира со зголемување на AUC и на полуживотот на елиминација. Препорачаниот режим на дозирање за постари лица е ист, иако зголемувањето на дозата треба да се врши со претпазливост.

Ренално нарушување

Фармакокинетиката на индапамид е непроменета кај пациенти со ренална инсуфициенција.

Хепатално нарушување

Кинетиката на периндоприл се менува кај пациенти со цироза: хепаталниот клиренс на почетната молекула е намален за половина. Сепак, количината на периндоприлат која се создава не се намалува и затоа не е потребно прилагодување на дозата (погледнете во точка 4.2 и 4.4).

Како и со сите калциум антагонисти, полуживотот на амлодипинот е продолжен кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб.

Педијатриска популација

Била спроведена популациска фармакокинетска студија на 74 деца со хипертензија на возраст од 12 месеци до 17 години (со 34 пациенти на возраст од 6 до 12 години и 28 пациенти на возраст од 13 до 17 години) кои примале амлодипин во дози од 1,25 и 20 mg, дадени еднаш или два пати дневно. Кај деца од 6 до 12 години и кај адолесцентите од 13 до 17 години типичниот перорален клиренс (CL/F) бил 22,5 и 27,4 l/h кај машките и 16,4 и 21,3 l/h кај женските. Била забележана голема варијабилност во изложеноста помеѓу поединците. Податоците пријавени за деца под 6 години се ограничени.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Периндоприл

Во студиите на хронична перорална токсичност (кај стаорци и мајмуни), целен орган е бубрегот, со реверзибилна штета.

Не е забележана мутагеност во *in vitro* и *in vivo* студиите.

Токсиколошките студии на репродуктивноста (кај стаорци, глупци, зајаци и мајмуни) не покажале знаци на ембриотоксичност и тератогеност. Сепак, за ACE инхибиторите, како класа, се покажа дека предизвикуваат несакани дејства на крајот на феталниот развој, што резултира со смрт на фетусот и конгенитални дејства кај глодарите и



зајаците. Биле забележани бубрежни оштетувања и зголемување на перинаталната и постнаталната смртност.

Не е забележана канцерогеност во долгорочните студии кај стаорци и глувци.

Индапамид

Највисоките перорално администрирани дози на различни животински видови (од 40 до 8000 пати поголеми од терапевтската доза) покажаа егзацербација на диуретските својства на индапамид. Главните симптоми на труење во текот на студиите за акутна токсичност со индапамид администриран интравенски или интраперитонеално се поврзани со фармаколошкото дејство на индапамид, односно доаѓа до појава на брадипнеа и периферна вазодилатација.

Индапамид покажа негативни резултати на тестовите за мутагени и канцерогени својства.

Периндоприл/Индапамид

Комбинацијата на периндоприл/индапамид има благо зголемена токсичност отколку нејзините косебни компоненти. Реналните манифестации не се потенцирани кај стаорците. Сепак, комбинацијата продуцира гастро-интестинална токсичност кај кучиња и матернотоксичност кај стаорци без било какви тератогени ефекти. Сепак овие несакани дејства се појавуваат при дози кои кореспондираат со безбедни дози во споредба со терапевтските дози кои се употребуваат. Студиите за репродуктивна токсичност не покажа ембриотоксичност или тератогеност и плодноста не беше нарушена.

Амлодипин

Репродуктивните студии кај стаорци и кај глувци покажаа закаснето породување, продолжило траење на породувањето и намалено преживување кај малечките, при дози за приближно 50 пати поголеми од максималната препорачана доза за луѓе базирано врз основа на mg/kg.

Немало никакво дејство врз плодноста на стаорци третирани со амлодипин (мажите 64 дена, а жените 14 дена пред парење) со дози до 10 mg/kg/ден (8 пати * од максималната препорачана човечка доза од 10 mg врз база на mg/m²). Во една друга студија на стаорци во која машките стаорци биле третирани со амлодипин бесилат во рок од 30 дена во дози споредливи со човечките дози врз база на mg/kg, пронајдени се намалени нивоа на фоликуло-стимулирачкиот хормон и тестостеронот во плазмата, како и намалување на густината на спермата и на бројот на зрели сперматиди и Sertoli клетки. Стаорците и глувците третирани со амлодипин во исхраната во рок од две години, во концентрации пресметани да обезбедат секојдневни нивоа на дозата од 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден не покажаа докази за карциногеност. Највисоката доза (за глувци, слично и за стаорци двапати * поголема од максималната препорачана доза од 10 mg/врз база на m²/mg) беше блиску до максималната толерирана доза за глувците, но не и за стаорците.

Студиите за мутагеност не покажале дејства поврзани со лекот на ниво на генот или на хромозомот.

* Врз основа на тежина на пациентот од 50 kg

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

микростална целулоза (E460)
калциум хлорид хексахидрат
прежелатиниран скроб (Тип 1500)



натриум скроб гликолат (Тип А)
натриум хидроген карбонат,
безводна колоидна силика,
магнезиум стеарат (Е572)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

Ко-Амлеса 2 mg/5 mg/0,625 mg: 2 години
Ко-Амлеса 4 mg/5 mg/1,25 mg: 3 години
Ко-Амлеса 4 mg/10 mg/1,25 mg: 3 години
Ко-Амлеса 8 mg/5 mg/2,5 mg: 3 години
Ко-Амлеса 8 mg/10 mg/2,5 mg: 3 години

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 30°C.
Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина и влага.

6.5 Пакување

Блистер пакување (OPA/Alu/PVC/Alu): 30 таблети во пакување.

6.6 Упатство за употреба

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје,
Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

30 x 2 mg/5 mg/0,625 mg: 11-6867/2
30 x 4 mg/5 mg/1,25 mg: 11-6868/2
30 x 4 mg/10 mg/1,25 mg: 11-6869/2
30 x 8 mg/5 mg/2,5 mg: 11-6871/2
30 x 8 mg/10 mg/2,5 mg: ?

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10.12.2021

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2023

