

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Amlessa – Амлеса 4 mg/5 mg таблети
Amlessa – Амлеса 4 mg/10 mg таблети
Amlessa – Амлеса 8 mg/5 mg таблети
Amlessa – Амлеса 8 mg/10 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Амлеса таблети 4 mg/5 mg

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

Амлеса таблети 4 mg/10 mg

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

Амлеса таблети 8 mg/5 mg

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

Амлеса таблети 8 mg/10 mg

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

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

Амлеса таблетите од 4 mg/5 mg се бели до приближно бели, тркалезни, малку биконвексни таблети со закосени рабови, со ознака U 1 на едната страна на таблетата. Дијаметар: приближно 7 mm.

Амлеса таблетите од 4 mg/10 mg се бели до приближно бели, биконвексни таблети во форма на капсула, со разделна линија од едната страна. Таблетите имаат ознака U на едната страна и ознака 2 на другата страна од разделната линија. Димензии: приближно 12,5 mm x 5,5 mm. Разделната линија е наменета само за кршење на таблетата заради олеснување на голтањето, а не за да се подели таблетата на две еднакви дози.

Амлеса таблетите од 8 mg/5 mg се бели до приближно бели, тркалезни, биконвексни таблети со закосени рабови, со ознака U 3 на едната страна на таблетата. Дијаметар: приближно 9 mm.

Амлеса таблетите од 8 mg/10 mg се бели до приближно бели, тркалезни, биконвексни таблети со закосени рабови и со разделна линија од едната страна. Таблетите имаат ознака U на едната страна и ознака 4 на другата страна од разделната линија. Дијаметар: приближно 9 mm. Таблетата може да се подели на две еднакви половини.



4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот Амлеса е индициран како супституциона терапија за терапија на есенцијална хипертензија и/или стабилна коронарна артериска болест, кај пациенти кои веќе се контролираат со периндоприл и амлодипин, кои се даваат истовремено според истата доза како и во комбинацијата.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Фиксно-дозната комбинација не е погодна како почетна терапија.

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

Пациенти со ренално нарушување и постари лица (погледнете во точките 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.

Лекот Амлеса може да се администрира кај пациенти со креатинин клиренс ≥ 60 ml/min, но не се препорачува кај пациенти со креатинин клиренс < 60 ml/min. Кај овие пациенти се препорачува индивидуална 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 точките 4.4 и 5.2)

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

Педијатриска популација

Лекот Амлеса не треба да се користи кај деца и адолесценти, поради тоа што ефикасноста и подносливоста на периндоприл како монотерапија или во комбинација со амлодипин, се уште не се утврдени кај децата и адолесцентите.

Начин на употреба

Перорална употреба.

Една таблета дневно како единечна доза, која по можност треба да се земе во утринските часови и пред оброкот.

4.3 Контраиндикации

Поврзани со периндоприл

- Хиперсензитивност на периндоприл или на било кој друг АКЕ инхибитор,
- Историја на ангиоедем поврзан со претходна терапија со АКЕ инхибитор
- Херeditарен или идиопатски ангиоедем
- Вториот и третиот триместар од бременоста (погледнете во точките 4.4 и 4.6)
- Истовремената употреба на лекот Амлеса со лекови што содржат алискирен кај пациенти со дијабетес мелитус или ренално нарушување ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²)

- е контраиндицирана (погледнете во точките 4.5 и 5.1).
- Истовремена употреба со сакубитрил/валсартан (погледнете во точките 4.4 и 4.5).
- Екстракорпорални терапии што доведуваат до контакт на крвта со негативно наелектризирани површини (погледнете во точка 4.5).
- Значителна билатерална стеноза на бубрежна артерија или стеноза на артеријата на еден функционален бубрег (погледнете во точка 4.4).

Поврзани со амлодипин

- Тешка хипотензија
- Хиперсензитивност на амлодипин или на било кој друг дихидропиридин
- 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

Поврзани со лекот Амлеса

Сите контраиндикации поврзани со посебните компоненти како што е наведено погоре, се применуваат и за фиксно-дозната комбинација на лекот Амлеса.

- Преосетливост на некој од ексципиенсите наведени во точка 6.1

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Сите мерки на претпазливост поврзани со посебните компоненти како што е наведено погоре, се применуваат и за фиксно-дозната комбинација на лекот Амлеса.

Поврзани со периндоприл

Мерки на претпазливост

Хиперсензитивност/Ангиоедем

Кај пациентите третирани со АКЕ инхибитори, вклучувајќи го и периндоприл, ретко била пријавена и појавата на ангиоедем на лицето, екстремитетите, усните, мукозните мембрани, јазикот, глотисот и/или ларинксот (погледнете во точка 4.8). До оваа појава може да дојде во секое време во текот на терапијата. Во такви случаи, терапијата со лекот Амлеса треба веднаш да се прекине и треба да се воспостави соодветен мониторинг се до целосното повлекување на симптомите. 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 и веднаш треба да се администрира соодветна терапија. Таа може да вклучи администрација на адреналин и/или обезбедување на слободен проток на дишните патишта. Пациентот треба да биде под близок медицински надзор се до целосното повлекување на симптомите.

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 појавата 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 операцијата, а симптомите се повлекле по прекилот на терапијата со АКЕ инхибиторот.

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

Пациентите кои се на истовремена терапија со mTOR инхибитори (на пр. сиролимус, еверолимус, темзиролимус) може да бидат изложени на зголемен ризик од појава на ангиоедем (на пр. отекување на дишните патишта или јазикот, со или без респираторно нарушување) (погледнете во точка 4.5).

Интестиналниот ангиоедем треба да биде вклучен во диференцијалната дијагноза на пациенти третирани со АКЕ инхибитори кои имаат болки во стомакот (погледнете во точка 4.8).

Комбинацијата на периндоприл со сакубитрил/валсартан е контраиндицирана поради зголемениот ризик од појава на ангиоедем (погледнете во точка 4.3). Сакубитрил/валсартан не смее да се иницира се додека не изминат 36 часа од земањето на последната доза на периндоприл. Ако се прекине терапијата со сакубитрил/валсартан, терапијата со периндоприл не смее да се започне се додека не изминат 36 часа од последната доза на сакубитрил/валсартан (погледнете во точките 4.3 и 4.5). Истовремената употреба на АКЕ инхибитори со други NEP инхибитори (на пр. рацекадотрил), исто така може да го зголеми ризикот од појава на ангиоедем (погледнете во точка 4.5). Затоа, кај пациентите што се третираат со периндоприл потребна е внимателна проценка на односот помеѓу користа и ризикот, пред да се иницира третман со NEP инхибитори (на пр. рацекадотрил).

Анафилактоидни реакции за време на афереза на липопротеини со ниска густина (LDL)

Ретко, кај пациентите кои примале АКЕ инхибитори за време на афереза на липопротеинот со ниска густина (LDL) со декстран сулфат, дошло до појава на анафилактоидни реакции кои биле опасни по животот. Овие реакции биле избегнати со привремено повлекување на терапијата со АКЕ инхибиторот пред секоја афереза.

Анафилактоидни реакции за време на десензибилизација

Кај пациенти кои примале АКЕ инхибитори за време на терапијата на десензибилизација (на пример, на отровот хименоптера), дошло до појава на анафилактоидни реакции. Кај истите пациенти, овие реакции биле избегнати со привремено повлекување на АКЕ инхибиторите, но тие повторно се појавиле по ненамерното внесување на АКЕ инхибиторот.

Неутропенија/Агранулоцитоза/Тромбоцитопенија/Анемија

Кај пациентите кои примаат АКЕ инхибитори била пријавена појавата на неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија и анемија. Кај пациенти со нормална бубрежна функција и без други комплицирачки фактори, неутропенијата се појавува ретко. Периндоприл треба да се користи со голема претпазливост кај пациенти со колагенско васкуларно заболување, 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 можат да развијат сериозни инфекции, кои во некои случаи не одговорице 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).

Бременост

АКЕ инхибиторите не треба да се иницираат за време на бременоста. Освен доколку континуираната терапија со АКЕ инхибитори не се смета за неопходна, на пациентите кои планираат бременост треба да им се препорачаат алтернативни антихипертензивни терапии кои имаат утврден безбедносен профил за употреба во текот на бременоста. Кога ќе се утврди бременост, терапијата со АКЕ инхибиторите треба веднаш да се прекине и доколку е соодветно, треба да се започне со алтернативна терапија (погледнете во точките 4.3 и 4.6).

Реноваскуларна хипертензија

Постои зголемен ризик од појава на хипотензија и ренална инсуфициенција кога пациентите со билатерална стеноза на бубрежната артерија или стеноза на артеријата што води до еден функционален бубрег се третираат со АКЕ инхибитори (погледнете во точка 4.3). Терапијата со диуретици може да биде придонесувачки фактор. Губењето на бубрежната функција може да се појави и само при мали промени во серумскиот креатинин, дури и кај пациенти со унилатерална стеноза на бубрежната артерија.

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

Постојат докази дека истовремената употреба на АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен го зголемува ризикот од појава на хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи и акутна бубрежна инсуфициенција). Поради тоа, не се препорачува двојна блокада на RAAS преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен (погледнете во точките 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 инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокатори не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти кои боледуваат од дијабетична нефропатија.

Примарен алдостеронизам

Пациентите со примарен хипералдостеронизам генерално нема да одговорат на терапијата со антихипертензивни лекови кои дејствуваат преку инхибиција на ренин-ангиотензин системот. Затоа, употребата на овој лек не се препорачува.

Посебни предупредувања

Хипотензија

АКЕ инхибиторите може да предизвикаат пад на крвниот притисок. Симптоматската хипотензија била ретко забележана кај некомплицирани хипертензивни пациенти и таа е поверојатно да се појави кај пациентите чиј волумен бил осиромашен, на пример, при терапија со диуретици, исхрана со ограничен внес на соли, дијализа, дијареја или повраќање, или кои имаат тешка ренин-зависна хипертензија (погледнете во точките 4.5 и 4.8). Кај пациентите со висок ризик од појава на симптоматска хипотензија, за време на терапијата со лекот Амлеса треба внимателно да се следат крвниот притисок, реналната функција и серумскиот калиум.

Слични предупредувања се однесуваат и на пациентите со исхемична срцева или



цереброваскуларна болест, кај кои преголемиот пад на крвниот притисок може да доведе до миокарден инфаркт или цереброваскуларна незгода.

Ако се појави хипотензија, пациентот треба да се постави во лежечка позиција, и доколку е потребно, треба да му се даде интравенозна инфузија на 9 mg/ml (0.9%) раствор на натриум хлорид. Минливиот хипотензивен одговор не е контраиндикација за натамошните дози, кои обично можат да се даваат без проблеми, откако ќе се зголеми крвниот притисок по волуменската експанзија.

Аортна или митрална стеноза/хипертрофична кардиомиопатија

Како и со другите АКЕ инхибитори, периндоприл треба да се користи со претпазливост кај пациенти со митрална стеноза и со опструкција на излезниот тракт на левата комора, како што се аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатија.

Ренално нарушување

Во случаи на ренално нарушување (креатинин клиренс < 60 ml/min), се препорачува индивидуално титрирање на дозата со поединечните компоненти (погледнете во точка 4.2).

Рутинското следење на калиумот и креатининот се дел од вообичаената медицинска пракса за пациенти со ренално нарушување (погледнете во точка 4.8).

Кај некои пациенти со билатерална стеноза на реналната артерија или со стеноза на артеријата што води до еден функционален бубрег, кои биле третирани со АКЕ инхибитори, било забележано зголемување на нивоата на серумски креатинин и уреа во крвта, што обично било реверзибилно по прекин на терапијата. Ова е особено веројатно да се случи кај пациентите со ренална инсуфициенција. Ако реноваскуларната хипертензија е исто така присутна, постои зголемен ризик од појава на тешка хипотензија и ренална инсуфициенција. Кај некои хипертензивни пациенти без очигледна претходно постоечка ренална васкуларна болест биле забележани зголемувања на серумскиот креатинин и уреа во крвта, што вообичаено биле мали и минливи, особено кога периндоприл бил даван истовремено со диуретик. Ова е поверојатно да се случи кај пациенти со претходно постоечко ренално нарушување.

Хепатална инсуфициенција

Ретко, АКЕ инхибиторите биле поврзани со синдром кој започнува со холестатска жолтица и прогресира до фулминантна хепатална некроза и (понекогаш) до смрт. Механизмот на овој синдром не е познат. Кај пациентите кои примале АКЕ инхибитори и кои развиле жолтица или кај коишто се појавиле значителни покачувања на нивоата на хепаталните ензими, треба да се прекине терапијата со АКЕ инхибиторот и тие треба да добијат соодветен медицински мониторинг (погледнете во точка 4.8).

Расни разлики

АКЕ инхибиторите предизвикуваат повисока стапка на појава на ангиоедем кај црните пациенти отколку кај пациентите кои не и припаѓаат на црната раса. 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, што веројатно се должи на повисоката преваленца на состојби со низок ренин кај црната хипертензивна популација.

Кашлица

Кашлицата била пријавена при употребата на АКЕ инхибитори. Карактеристично, кашлицата не е продуктивна, но таа е упорна и исчезнува по повлекувањето на терапијата. Кашлицата индуцирана од некој АКЕ инхибитор треба да се смета како дел



од диференцијалната дијагноза на кашлицата.

Операција/Анестезија

Кај пациентите на кои им претстои голема операција или за време на анестезија со агенци кои доведуваат до хипотензија, лекот Амлеса може да го блокира формирањето на ангиотензин II, поради компензаторното ослободување на ренин. Терапијата треба да се прекине еден ден пред операцијата. Доколку се појави хипотензија и се смета дека се должи на овој механизам, таа може да биде коригирана со волуменска експанзија.

Хиперкалемија

Зголемувања на нивоата на серумскиот калиум биле забележани кај некои пациенти третирани со АКЕ инхибитори, вклучувајќи го и периндоприл. Во факторите на ризик за развој на хиперкалемија се вклучени пациентите со ренална инсуфициенција, влошување на бубрежната функција, возраст (>70 години), дијабетес мелитус, интеркурентните настани, особено дехидратација, акутна срцева декомпензација, метаболна ацидоза и истовремена употреба на диуретици кои штедат калиум (на пример, спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиумови суплементи или замени за соли кои содржат калиум, или оние пациенти кои земаат други лекови поврзани со зголемување на нивоата на серумскиот калиум (на пр. хепарин, триметоприм или ко-тримоксазол, познати и како триметоприм/сулфаметоксазол). Употребата на калиумови суплементи, диуретици кои штедат калиум, или замени за 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. Доколку употребата на периндоприл и горенаведените агенци се смета за соодветна, тие треба да се користат со претпазливост и со често следење на калиум во серумот и бубрежната функција (погледнете во точка 4.5).

Дијабетични пациенти

Во текот на првиот месец од терапијата со АКЕ инхибиторот кај пациенти со дијабетес кои биле третирани со перорални антидијабетици или инсулин, треба внимателно да се следат нивоата на гликоза во крвта (погледнете во точка 4.5).

Во однос на амлодипин

Мерки на претпазливост

Пациенти со нарушена хепатална функција

Кај пациентите со нарушена функција на црниот дроб полуживотот на амлодипин е продолжен и вредностите на AUC се повисоки. Препораките за дозирање се уште не се одредени. Затоа амлодипин треба да се иницира со ниски дози и треба да се биде внимателен и на почетокот на третманот и при зголемувањето на дозата. Кај пациентите со тешко хепатално нарушување може да биде потребна бавна титрација на дозата и внимателно следење.

Пациенти со срцева слабост

Пациентите со срцева слабост треба да се третираат со претпазливост. 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. Блокаторите на калциумовите канали, вклучувајќи го и амлодипин, треба да се користат со претпазливост кај пациенти со конгестивна срцева слабост, бидејќи тие може да го



зголемат ризикот од појава на идни кардиоваскуларни настани и морталитет.

Пациенти со ренално нарушување

Амлодипин може да се користи кај овие пациенти во нормални дози. Промените на плазматските концентрации на амлодипин не се во корелација со степенот на реналното нарушување. Амлодипин не може да се отстрани по пат на дијализа.

Постари пациенти

Кај постарите лица зголемувањето на дозата треба да се врши со претпазливост (погледнете во точките 4.2 и 5.2).

Поврзани со лекот Амлеса

Мерки на претпазливост

Интеракции

Истовремената употреба на лекот Амлеса со литиум, диуретици кои штедат калиум или калиумови суплементи не се препорачува (погледнете во точка 4.5).

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Поврзани со периндоприл

Податоците од клиничките испитувања покажуваат дека двојната блокадата на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS) преку комбинирана употреба на АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен е поврзана со повисока фреквенција на несакани дејства како што се хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи и акутна бубрежна инсуфициенција) во однос на употребата на еден агенс кој делува на системот RAAS (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекови кои предизвикуваат хиперкалемија

Некои лекови или класи на лекови може да ја зголемат појавата на хиперкалемија: алискирен, калиумови соли, диуретици кои штедат калиум, АКЕ инхибитори, ангиотензин-II рецепторни антагонисти, НСАИЛ, хепарини, имunosупресивни лекови како што се циклоспорин или такролимус, триметоприм и комбинација на фиксна доза со сулфаметоксазол (ко-тримоксазол). Комбинацијата на овие лекови го зголемува ризикот од појава на хиперкалемија.

Истовремена употреба што е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3)

Алискирен

Кај пациенти со дијабетес или пациенти со ренално нарушување постои ризик од хиперкалемија, влошување на бубрежната функција и зголемување на кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет.

Екстракорпорални третмани

Екстракорпоралните терапии што доведуваат до контакт на крвта со негативно наелектризиран површини, како што се дијализа или хемофилтрација со одредени мембрани со висок флуks (на пр. мембрани со полиакрилонитрил) и афереза на липопротеин со ниска густина со декстран сулфат, заради зголемен ризик од сериозни



анафилактоидни реакции (погледнете во точка 4.3). Доколку е потребна таква терапија, треба да се земе предвид употребата на различен вид на дијализна мембрана или различна класа на антихипертензивни лекови.

Сакубитрил/валсартан:

Истовремената употреба на периндоприл со сакубитрил/валсартан е контраиндицирана затоа што истовремена инхибиција на неприлизин (NEP) и АКЕ може да го зголеми ризикот од ангиоедем. Терапијата со сакубитрил/валсартан не смее да се започне се додека не изминат најмалку 36 часа од последната доза на периндоприл. Терапијата со периндоприл не смее да се започне се додека не изминат најмалку 36 часа од земањето на последната доза на сакубитрил/валсартан (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Истовремена употреба што не се препорачува (погледнете во точка 4.4):

Алискирен

Кај останатите пациенти, што не се со дијабетес или пациенти со ренално нарушување, се зголемува ризикот од хиперкалемија, влошување на бубрежната функција и кардиоваскуларен морбидитет и морталитет.

Истовремена терапија со АКЕ инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокатор:

Во литературата е објавено дека кај пациенти со утврдено атеросклеротично заболување, срцева слабост или дијабетес со оштетување на краен орган, истовремената терапија со АКЕ инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокатор била поврзана со почеста појава на хипотензија, синкопа, хиперкалемија и влошување на бубрежната функција (вклучувајќи и акутна ренална слабост) во однос на употребата на еден лек со дејство на ренин-ангиотензин-алдостерон системот. Двојната блокада (на пример, со комбинирање на АКЕ инхибитор со ангиотензин II рецепторен антагонист) треба да биде ограничена на индивидуално дефинирани случаи со внимателно следење на бубрежната функција, нивоата на калиум и крвниот притисок.

Естрамустин

Постои ризик од зачестување на појавата на несакани дејства како што е ангионевротичен едем (ангиоедем).

Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол)

Пациентите кои примаат истовремено ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол) може да бидат изложени на зголемен ризик од хиперкалемија (погледнете во точка 4.4).

Диуретици кои штедат калиум (на пр. триамтерен, амилорид...), калиумови соли

Хиперкалемија (потенцијално смртоносна), особено поврзана со ренално нарушување (адитивни хиперкалемични дејства).

Комбинацијата на периндоприл со горенаведените лекови не се препорачува (погледнете во точка 4.4). Доколку е индицирана истовремена употреба, тие треба да се користат со претпазливост и со често следење на серумскиот калиум. Подолу може да погледнете за употребата на спиронолактон при срцева слабост.

Циклоспорин

За време на истовремената употреба на спиронолактон при срцева слабост може да се појави хиперкалемија, погледнете подолу за АКЕ инхибитори со циклоспорин. Се препорачува следење на серумскиот калиум.



Хепарин

За време на истовремената употреба на АКЕ инхибитори со хепарин може да се појави хиперкалемија. Се препорачува следење на серумскиот калиум.

Литиум

При истовремената употреба со АКЕ инхибитори, биле пријавени реверзibilни зголемувања на серумските концентрации на литиумот и токсичност (тешка невротоксичност). Употребата на периндоприл во комбинација со литиум не се препорачува. Доколку комбинацијата е неопходна, се препорачува внимателно следење на нивоата на литиум во серумот (погледнете во точка 4.4).

Истовремена употреба за која е потребна посебна претпазливост

Антидијабетични лекови (инсулини, перорални хипогликемични лекови)

Епидемиолошките студии сугерираат дека истовремената администрација на АКЕ инхибитори и антидијабетични лекови (инсулини, перорални хипогликемични лекови) може да предизвика зголемено дејство на намалување на гликозата во крвта со ризик од хипогликемија. Овој феномен има поголема веројатност да се појави во текот на првите недели од комбинираната терапија и кај пациентите со ренално нарушување.

Диуретици

Пациентите третирани со диуретици, а особено оние кои се со осиромашен волумен и/или соли, може да доживеат прекумерно намалување на крвниот притисок по започнувањето на терапијата со АКЕ инхибитор. Можноста за појава на хипотензивни дејства може да се намали со прекин на диуретикот, со зголемување на волуменот или со внес на соли, пред да се започне терапијата со ниски и прогресивни дози на периндоприл.

При артериска хипертензија, кога претходната диуретска терапија може да предизвика осиромашување на соли/волумен, или мора да се прекине диуретикот пред да се започне терапијата со АКЕ инхибиторот, во кој случај диуретикот кој не штети калиум потоа може повторно да се иницира, или пак АКЕ инхибиторот мора да се иницира со ниска доза и потоа дозата треба постепено да се зголемува.

При конгестивна срцева слабост третирана со диуретик, АКЕ инхибиторот треба да се иницира со многу мала доза, евентуално по намалувањето на дозата на поврзаниот диуретик кој не штети калиум.

Во сите случаи, бубрежната функција (нивоа на креатинин) мора да се следи во текот на првите неколку недели од терапијата со АКЕ инхибиторот.

Диуретици кои штедат калиум (еплеренон, спиронолактон)

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

Во терапијата на срцева слабост од класа II-IV (NYHA) со ејекциона фракција <40%, и која била претходно третирана со АКЕ инхибитори и диуретици на хенлеова петелка, постои ризик од хиперкалемија, потенцијално смртоносна, особено во случај на непочитување на препораките за препишување на оваа комбинација.

Пред да ја започнете терапијата со комбинацијата, потврдете го отсуството на

хиперкалемија и бубрежно нарушување.

Се препорачува внимателно следење на калемијата и креатинемијата еднаш неделно на почетокот во првиот месец од терапијата и на месечни интервали при понатамошната терапија.

Рацекадотрил

За АКЕ инхибиторите (на пример, периндоприл) е познато дека предизвикуваат ангиоедем. Овој ризик може да се зголеми кога тие се користат истовремено со рацекадотрил (лек што се користи за терапија на акутна дијареја).

mTOR инхибитори (на пример, сиролимус, еверолимус, темзиролимус)

Пациентите кои се на истовремена терапија со mTOR инхибитори може да бидат изложени на зголемен ризик од појава на ангиоедем (погледнете во точка 4.4).

Нестероидни противвоспалителни лекови (НСАИЛ) вклучувајќи високи дози на ацетилсалицилна киселина ≥ 3 g/ден

Кога АКЕ инхибиторите се администрираат истовремено со нестероидни противвоспалителни лекови (на пример, ацетилсалицилна киселина во противвоспалителни режими на дозирање, СОХ-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 и до појава на можна акутна ренална инсуфициенција, како и до зголемување на нивоата на серумскиот калиум, 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.

Истовремена употреба за која е потребна одредена претпазливост

Глиптини (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)

Зголемен ризик од ангиоедем, како резултат на намалената активност на дипептидил пептидаза IV (DPP-IV) од страна на глиптин, кај пациенти кои биле третирани со АКЕ инхибитор.

Симпатомиметици

Симпатомиметите 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.

Поврзани со амлодипин

Дантролен (инфузија)

Кај животните, по администрација на верапамил и интравенозен дантролен била забележана појавата на смртоносна вентрикуларна фибрилација и кардиоваскуларен колапс поврзани со хиперкалемија. Поради ризикот од хиперкалемија, се препорачува



избегнување на истовремената администрација на блокатори на калциумови канали, како што е амлодипин, кај пациенти подложни на малигна хипертермија и при терапија на малигната хипертермија.

Истовремена употреба за која е потребна посебна претпазливост

Инхибитори на CYP3A4:

Истовремената употреба на амлодипин со силни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеаза инхибитори, азолни антифунгални лекови, макролиди како еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значително зголемување на изложеноста на амлодипин што доведува до зголемен ризик од хипотензија. 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.

Индуктори на CYP3A4: (рифампицин, hypericum perforatum, антиконвулзивни лекови, т.е. карбамазетин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон):

По истовремена администрација на познати индуктори на CYP3A4, плазматската концентрација на амлодипин може да варира. Затоа, за време на и по истовремената терапија, особено со силни индуктори на CYP3A4 (на пр. рифампицин, *hypericum perforatum*), треба да се следи крвниот притисок и да се земе предвид прилагодување на дозата.

Постои зголемен ризик од хипотензија кај пациенти кои истовремено примаат кларитромицин со амлодипин. Се препорачува внимателно следење на пациентите кога амлодипин се администрира заедно со кларитромицин.

Истовремена употреба која треба да се има предвид

Намалување на крвниот притисок од амлодипин се надополнува со ефектот на намалување на крвниот притисок на останатите лекови со антихипертензивни својства.

Такролимус:

Постои ризик од зголемување на нивоата на такролимус во крвта кога тој се коадминистрира со амлодипин, но фармакокинетскиот механизам на оваа интеракција не е целосно разјаснет. Со цел да се избегне токсичноста на такролимус, при администрацијата на амлодипин кај пациенти третирани со такролимус, потребно е следење на нивоата на такролимус во крвта и прилагодување на дозата на такролимус, доколку е тоа соодветно.

Инхибитори на механичката цел на рапамицин (mTOR):

mTOR инхибиторите, како што се сиролимус, темзиролимис и еверолимус се супстрати за CYP3A. Амлодипин е слаб инхибитор на CYP3A. При истовремена употреба на mTOR инхибитори, амлодипин може да ја зголеми изложеноста на mTOR инхибиторите.

Циклоспорин:

Не се спроведени студии на интеракции со циклоспорин и амлодипин кај здрави волонтери или други популации, со исклучок на пациенти со трансплантација на бубрег, каде што било забележано зголемување на вкупната варијабилна концентрација на циклоспорин (просечно 0% - 40%). Кај пациентите со трансплантиран бубрег кои се на терапија со амлодипин, треба да се земе предвид следење на нивоата на циклоспорин

и треба да се извршат намалувања на дозата на циклоспорин, доколку е тоа потребно.

Симвастатин:

Коадминистрацијата на повеќекратни дози на амлодипин од 10 mg со симвастатин од 80 mg довела до зголемување на изложеноста на симвастатин од 77%, во споредба со симвастатин како монотерапија. Потребно е ограничување на дозата на симвастатин до 20 mg на ден кај пациентите што се третираат со амлодипин.

Други комбинации

Во клиничките студии на интеракции, амлодипин немал влијание врз фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

Администрацијата на амлодипин заедно со грејпфрут или сок од грејпфрут не се препорачува, затоа што кај некои пациенти може да се зголеми биорасположивоста, што доведува до засилување на ефектите на намалување на крвниот притисок.

Поврзани со лекот Амлеса

Истовремена употреба за која е потребна посебна претпазливост

Баклофен: Доаѓа до потенцирање на антихипертензивното дејство. Ако е потребно, треба да се следи крвниот притисок и бубрежната функција и да се прилагоди дозата на антихипертензивниот лек.

Истовремена употреба која треба да се има предвид

- Антихипертензивни лекови (како што се бета блокатори) и вазодилататори:
- Истовремена употреба на овие агенсии може да ги зголеми хипотензивните дејства на периндоприл и амлодипин.
- Истовремената употреба со нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може дополнително да го намали крвниот притисок и затоа треба да се користи со претпазливост.
- Кортикостероиди, тетракосактид: постои намалување на антихипертензивното дејство (задржување на соли и вода поради кортикостероидите).
- Алфа-блокатори (празосин, алфузосин, доксazosин, тамзулозин, теразосин): постои зголемување на антихипертензивното дејство и зголемен ризик од појава на ортостатска хипотензија.
- Амифостатин: може да го потенцира антихипертензивното дејство на амлодипин.
- Трициклични антидепресиви/антипсихотици/анестетици: постои зголемување на антихипертензивното дејство и зголемен ризик од појава на ортостатска хипотензија.



4.6 Плодност, бременост и лактација

Поради дејствата на поединечните компоненти од оваа комбинација на бременоста и доењето:

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

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

Бременост

Во однос на 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 точките 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 не се смета за неопходно, на пациентите кои планираат бременост треба да им се препишат алтернативни антихипертензивни терапии кои имаат утврден безбедносен профил на употреба во текот на бременоста. Кога ќе се дијагностицира бременост, терапијата со АКЕ инхибитори треба веднаш да се прекине и треба 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 дојде до изложување на АКЕ инхибитори за време на вториот триместар од бременоста, се препорачува ехо преглед на бубрежната функција и черепот. Бебињата чишто мајки земале АКЕ инхибитори треба внимателно да се следат за појава на хипотензија (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Во однос на амлодипин

Не е утврдена безбедноста на амлодипин за време на бременоста кај луѓето.

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, можен е ризик од задоцнето породување. Во студиите кај животни, била забележана репродуктивна токсичност при високи дози (погледнете во точка 5.3). Употребата во текот на бременоста се препорачува само кога не постои побезбедна алтернатива и кога самата болест носи поголем ризик за мајката и фетусот.

Доење

Во однос на периндоприл

Поради тоа што нема достапни информации во врска со употребата на периндоприл за време на доењето, лекот Амлеса не се препорачува за употреба и наместо тоа се препорачуваат алтернативни терапии со подобро утврден безбедносен профил на употреба за време на доењето, особено кога се дои новороденче или предвремено родено бебе.



Во однос на амлодипин

Амлодипин се излачува во мајчиното млеко. Процентот од мајчината доза што го добива новороденчето се проценува со интерквартилен опсег од 3-7%, со максимум од 15%. Треба да се донесе одлука дали да се продолжи/прекине со доењето или да се продолжи/прекине со терапијата со амлодипин, земајќи ги предвид користа од доењето за детето и користа од терапијата со амлодипин за мајката.

Плодност

Во однос на периндоприл

Нема никакво дејство врз репродуктивната способност или плодноста.

Во однос на амлодипин

Не постојат доволно клинички податоци во однос на потенцијалниот ефект на амлодипин врз плодноста. Во една студија кај стаорци, биле пронајдени несакани дејства врз плодноста кај мажјаците (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 Амлеса врз способноста за возење и за ракување со машини. При возење или ракување со машини треба да се има предвид дека повремено може да се појават вртоглавица или замор.

4.8 Несакани дејства

Следниве несакани дејства биле забележани за време на третманот со периндоприл или амлодипин дадени како монотерапија, и тие се рангирани според класификацијата на системи на органи MedDRA, според следнава фреквенција:

- 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 процени од достапните податоци)

MedDRA Класа на системи на органи	Несакани дејства	Фреквенција	
		Амлодипин	Периндоприл
Инфекции и инфестации	Ринитис	Помалку чести	Многу ретки
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Еозинофилија		Помалку чести*
	Леукопенија/неутропенија (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	Многу ретки
	Агранулоцитоза или панцитопенија (погледнете во точка 4.4)		Многу ретки
	Тромбоцитопенија (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	Многу ретки

	Хемолитична анемија кај пациенти со вроден недостаток на G-6PDH (погледнете во точка 4.4)	-	Многу ретки
Нарушувања на имунолошкиот систем	Хиперсензитивност	Многу ретки	Помалку чести
Ендокрини нарушувања	Синдром на несоодветно лачење на антидиуретичен хормон (SIADH)	-	Ретки
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Хипогликемија (погледнете во точките 4.4 и 4.5)	-	Помалку чести*
	Хиперкалемија, реверзибилна при прекин на третманот (погледнете во точка 4.4)	-	Помалку чести*
	Хипонатремија	-	Помалку чести*
	Хипергликемија	Многу ретки	-
Психијатриски нарушувања	Инсомнија	Помалку чести	-
	Промени во расположението (вклучувајќи анксиозност)	Помалку чести	Помалку чести
	Депресија	Помалку чести	Помалку чести
	Нарушувања на сонот	-	Помалку чести
Нарушувања на нервниот систем	Сомноленција (особено на почетокот на третманот)	Чести	-
	Вртоглавица (особено на почетокот на третманот)	Чести	Чести
	Главоболка (особено на почетокот на третманот)	Чести	Чести
	Дисгезија	Помалку чести	Чести
	Тремор	Помалку чести	-
	Хипоестезија	Помалку чести	-
	Парестезија	Помалку чести	Чести
	Синкопа	Помалку чести	Помалку чести
	Конфузна состојба	Ретки	Многу ретки
	Хипертонија	Многу ретки	-
	Периферна невропатија	Многу ретки	-
	Цереброваскуларна незгода, евентуално како резултат на прекумерна хипотензија кај пациенти со висок ризик (погледнете во точка 4.4)	Непознати	Многу ретки
	Екстрапирамидални нарушувања	-	-
Нарушувања на очите	Визуелно нарушување	Чести	Чести
	Диплопија	Чести	-
Нарушувања на ушите и ушниот лабиринт	Тинитус	Помалку чести	Чести
	Вертиго	-	Чести
Кардијални нарушувања	Палпитации	Чести	Помалку чести*
	Тахикардија	-	Помалку чести*
	Ангина пекторис (погледнете во точка 4.4)	-	Многу ретки

	Миокарден инфаркт, како последица на прекумерна хипотензија кај пациенти со висок ризик (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	Многу ретки
	Аритмија (вклучувајќи брадикардија, вентрикуларна тахикардија и атријална фибрилација)	Помалку чести	Многу ретки
Васкуларни нарушувања	Поцрвенување	Чести	Ретки
	Хипотензија (и несакани дејства поврзани со хипотензија)	Помалку чести	Чести
	Васкулитис	Многу ретки	Помалку чести*
	Феноменот на Рејно	-	Непознати
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Диспнеа	Чести	Чести
	Кашлица	Помалку чести	Чести
	Бронхоспазам	-	Помалку чести
	Еозинофилна пневмонија	-	Многу ретки
Гастроинтестинални нарушувања	Гингивална хиперплазија	Многу ретки	-
	Абдоминална болка	Чести	Чести
	Гадење	Чести	Чести
	Повраќање	Помалку чести	Чести
	Диспепсија	Чести	Чести
	Променети навики на дебелото црево	Чести	-
	Сува уста	Помалку чести	Помалку чести
	Дијареја	Чести	Чести
	Констипација	Чести	Чести
	Панкреатитис	Многу ретки	Многу ретки
	Гастритис	Многу ретки	-
Хепатобилијарни нарушувања	Хепатитис, жолтица	Многу ретки	-
	Цитолитичен или холестатски хепатитис, (погледнете во точка 4.4)	-	Многу ретки
	Зголемени нивоа на хепатални ензими (главно конзистентно со холестаза)	Многу ретки	-
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Квинков едем	Многу ретки	-
	Ангиоедем на лицето, екстремитетите, усните, мукозните мембрани, јазикот, глотисот и/или ларинксот (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки	Помалку чести
	Еритема мултиформе	Многу ретки	Многу ретки
	Алопеција	Помалку чести	-
	Пурпура	Помалку чести	-
	Обезбојување на кожата	Помалку чести	-
	Хиперхидроза	Помалку чести	Помалку чести
	Пруритус	Помалку чести	Чести
	Исип, егзантем	Помалку чести	Чести

	Уртикарија (погледнете во точка 4.4)	Помалку чести	Помалку чести
	Фотосензитивни реакции	Многу ретки	Помалку чести*
	Пемфигоид	-	Помалку чести*
	Влошување на псоријаза	-	Ретки
	Стивенс-Джонсонов синдром	Многу ретки	-
	Ексфолијативен дерматитис	Многу ретки	-
	Токсична епидермална некролиза	Непознати	-
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	Отекување на зглобовите (отекување на глуждовите)	Чести	-
	Артралгија	Помалку чести	Помалку чести*
	Миалгија	Помалку чести	Помалку чести*
	Мускулни грчеви	Чести	Чести
	Болка во грбот	Помалку чести	-
Ренални и уринарни нарушувања	Нарушено мокрење, ноктурија, полакиурија	Помалку чести	-
	Ренално нарушување	-	Помалку чести
	Акутна ренална инсуфициенција	-	Ретки
	Анурија/Олигурија	-	Ретки
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите	Еректилна дисфункција	Помалку чести	Помалку чести
	Гинекомастија	Помалку чести	-
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Едем	Многу чести	-
	Периферен едем	-	Помалку чести*
	Замор	Чести	-
	Болка во градите	Помалку чести	Помалку чести*
	Астенија	Чести	Чести
	Болка	Помалку чести	-
	Малаксаност	Помалку чести	Помалку чести*
	Пирексија	-	Помалку чести*
Испитувања	Зголемување на телесната тежина, намалување на телесната тежина	Помалку чести	-
	Зголемена уреа во крвта	-	Помалку чести*
	Зголемен креатинин во крвта	-	Помалку чести*
	Зголемен билирубин во крвта	-	Ретки
	Зголемени хепатални ензими	-	Ретки
	Зголемен хемоглобин и намален хематокрит	-	Многу ретки
Повреда, труење, и процедурални компликации	Пад	-	Помалку чести*

* Фреквенцијата е пресметана од клинички испитувања за несакани дејства откриени од спонтани извештаи

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



4.9 Предозирање

Не постојат информации за предозирањето со лекот Амлеса кај луѓето.

За амлодипин, искуството со намерно предозирање кај луѓето е ограничено. Големото предозирање може да доведе до прекумерна периферна вазодилатација со последователна значителна и веројатно продолжена системска хипотензија. Секоја појава на хипотензија поради предозирање со амлодипин бара мониторинг на одделот за интензивна кардиолошка нега. Вазоконстриктор може да биде корисен за враќање на васкуларниот тонус и крвниот притисок, но само доколку не постои контраиндикација за неговата употреба. Интравенскиот калциум глуконат може да биде корисен за спречување на дејствата на блокадата на калциумовите канали.

Амлодипин не може да се отстрани по пат на дијализа.

Ретко е пријавен не-кардиоген пулмонален едем како последица на предозирање со амлодипин што може да се манифестира со одложен почеток (24-48 часа по земање на лекот) и потреба од кислородна поддршка. Други рани мерки на реанимација (вклучително и преоптоварување со течности) за одржување на перфузија и срцев минутен волумен може да бидат одлучувачки фактори.

За периндоприл достапни се само ограничени податоци за предозирањето кај луѓето. Симптомите поврзани со предозирање со АКЕ инхибитори може да вклучат хипотензија, циркулаторен шок, електролитен дисбаланс, ренална инсуфициенција, хипервентилација, тахикардија, палпитации, брадикардија, вртоглавица, анксиозност и кашлица.

Препорачаната терапија на предозирањето е интравенска инфузија на физиолошки раствор. Ако се појави хипотензија, пациентот треба да се постави во шок позиција. Ако се достапни, исто така може да се смета на третман со инфузија со ангиотензин II и/или интравенски катехоламини. Периндоприл може да се отстрани од системската циркулација по пат на хемодијализа (погледнете во точка 4.4). Терапијата со пејсмејкер е индицирана за брадикардијата која не одговара на терапијата. Постојано треба да се следат виталните знаци, нивоата на електролити во серумот и концентрациите на креатинин.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Лекови со дејство на ренин-ангиотензин системот, АКЕ инхибитори и блокатори на калциумови канали, АТС код: C09BB04.

Периндоприл

Периндоприл е инхибитор на ензимот кој го претвора ангиотензин I во ангиотензин II (ангиотензин конвертирачки ензим АКЕ). Конвертирачкиот ензим, или киназа, е егзопептидаза која овозможува конверзија на ангиотензин I во вазоконстрикторот ангиотензин II, и исто така предизвикува деградација на вазодилататорот брадикинин во неактивен хептапептид. Инхибицијата на АКЕ резултира со намалување на нивоата на ангиотензин II во плазмата, што доведува до зголемување на активноста на плазматскиот ренин (преку инхибиција на негативните ефекти од ослободувањето на



ренинот) и намалена секреција на алдостерон. Поради тоа што АКЕ го дезактивира брадикининот, инхибиција на АКЕ исто така доведува и до зголемување на активноста на циркулирачките и локалните каликреин-кинин системи (а со тоа доведува до активирање на простагландинскиот систем). Можно е овој механизам да придонесува на дејството на намалување на крвниот притисок на АКЕ инхибиторите, и дека е делумно одговорен за некои од нивните несакани дејства (на пример, кашлица).

Периндоприл дејствува преку неговиот активен метаболит, периндоприлат. Останатите метаболити не покажуваат инхибиција на АКЕ активноста *in vitro*.

Хипертензија

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

Периндоприл го намалува периферниот отпор на крвните садови, што доведува до намалување на крвниот притисок. Како последица на тоа, се зголемува периферниот проток на крв, без притоа да и влијае на срцевата стапка.

По правило се зголемува реналниот проток на крв, додека стапката на гломеруларна филтрација (GFR) обично останува непроменета. Антихипертензивното дејство е најголемо помеѓу 4 до 6 часа по единечната доза и тоа се одржува во рок од најмалку 24 часа. Дејствата пред следното дозирање имаат приближно 87 до 100% интензитет од максималните дејства.

Намалувањето на крвниот притисок се случува брзо. Кај пациентите кои ќе одговорат на терапијата, нормализацијата се постигнува во рок од еден месец и таа перзистира без појава на тахифилакса.

Прекилот на терапијата не доведува до повратен ефект.

Периндоприл ја намалува левата вентрикуларна хипертрофија.

Кај луѓето, потврдено е дека периндоприл покажува вазодилататорни својства. Тој ја подобрува еластичноста на големите артерии и го намалува минималниот васкуларен отпор на малите артерии.

Пациенти со стабилна коронарна артериска болест

Студијата EUROPA е една мултицентрична, интернационална, рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана клиничка студија со траење од 4 години.

Дванаесет илјади двесте и осумнаесет (12.218) пациенти постари од 18 години биле рандомизирани да примаат доза од 8 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентно на 10 mg периндоприл аргинин) (n = 6110) или плацебо (n = 6108).

Кај популацијата во студијата постоеле докази за коронарна артериска болест, но немало докази за клинички знаци на срцева слабост. Генерално, 90% од пациентите имале претходен миокарден инфаркт и/или претходна коронарна реваскуларизација. Повеќето од пациентите го земале изучуваниот лек заедно со конвенционалната терапија, вклучувајќи тромбоцитни инхибитори, лекови за намалување на липидите и бета-блокатори.

Главниот критериум за ефикасност бил составен од кардиоваскуларна смртност, нефатален миокарден инфаркт и/или срцев удар со успешна реанимација. Терапијата со доза од 8 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентно на 10 mg периндоприл аргинин) еднаш дневно резултирал со значително апсолутно намалување на примарната крајна цел од 1,9% (релативно намалување на ризикот од 20%, 95%CI [9.4;

28.6] - $p < 0.0001$).

Кај пациенти со историја на миокарден инфаркт и/или реваascularизација, забележана е апсолутна редукција на примарната крајна цел од 2,2% што одговара на релативно намалување на ризикот од 22,4% (95%CI [12.0; 31.6] - $p < 0.001$), во споредба со плацебо.

Во две големи, рандомизирани, контролирани студии (ONTARGET - Глобална Крајна Студија со Телмисартан како монотерапија и во комбинација со Рамиприл) и VA NEPHRON-D (Ветерански прашања за Нефропатијата при Дијабетес)) била испитана употребата на комбинацијата на АКЕ инхибитор со ангиотензин II рецепторен 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 крајни органи. VA NEPHRON-D е студија кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и дијабетична нефропатија.

Овие студии не покажале значајно корисно дејство врз функцијата на бубрезите и/или кардиоваскуларните исходи и морталитетот, а бил забележан и 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 ангиотензин II рецепторни блокатори.

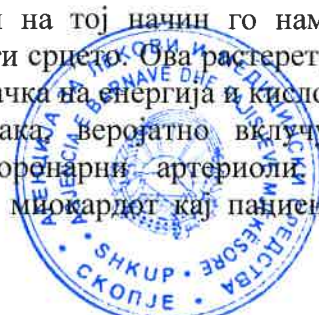
АКЕ инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокатори поради тоа не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

ALTITUDE (Студија со Алискирен при дијабетес тип 2 со користење на кардиоваскуларно и бубрежно заболување како крајни цели) е студија дизајнирана со цел да се тестира користа од додавањето на алискирен на стандардната терапија со АКЕ инхибитори или ангиотензин II рецепторни блокатори кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и хронично бубрежно заболување, кардиоваскуларно заболување, или и двете заедно. Студијата била прекината порано, 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 несаканите дејства и сериозните несакани дејства од интерес (хиперкалемија, хипотензија и бубрежна дисфункција) биле почесто пријавени кај групата третирана со алискирен, отколку кај групата третирана со плацебо.

Амлодипин

Амлодипин е калциумов антагонист и тој го инхибира приливот на калциумови јони во мазните срцеви и васкуларни мускули. Механизмот на антихипертензивното дејство се должи на директното релаксаторно дејство врз мазните васкуларни мускули. Точниот механизам со кој амлодипин ја олеснува ангина не е целосно разбран, но е определен од следниве две дејства:

1. Амлодипинот ги шири периферните артериоли и на тој начин го намалува вкупниот периферен отпор (afterload) против кој работи срцето. Ова растеретување на срцето ги намалува миокардните потреби за потрошувачка 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 Prinzmetalова 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 на амлодипин еднаш дневно го зголемува вкупното време на физичка активност, времето до појавување на ангината, и времето до депресијата на сегментот ST од 1mm. 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.

Била изведена една студија на антихипертензивната терапија и терапијата за намалување на липидите за спречување на срцев удар (ALLHAT), за да се споредат терапиите со поновите лекови (амлодипин или АКЕ-инхибитор како основна терапија) со оние на тиазидните диуретици, при блага до умерена хипертензија. Немало значајна разлика во однос на кардиоваскуларните исходи помеѓу терапијата базирана на амлодипин и терапијата базирана на тиазидни диуретици.

Педијатриска популација

Во една студија во која биле вклучени 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, покажала дека двете дози го намалиле систолниот крвен притисок значително повеќе отколку плацебо. Разликата помеѓу двете дози не била статистички значајна.

Не се испитани долготрајните ефекти на амлодипин врз растот, пубертетот и општиот развој. Исто така, не е одредена ниту долготрајната ефикасност на амлодипин при терапијата во детството, во однос на намалување на кардиоваскуларниот морбидитет и морталитетот во зрелата возраст.

5.2 Фармакокинетика

Стапката и степенот на апсорпција на периндоприл и амлодипин земени преку лекот Амлеса не се значително различни од стапката и степенот на апсорпција на периндоприл и амлодипин земени преку таблетите со поединечни формулации.

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.

Периндоприл е пролек. Дваесет и седум проценти од администрираната доза на периндоприл стигнува во крвотокот во форма на активниот 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.

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



Докажана е линеарна поврзаност помеѓу дозата на периндоприл и неговата плазматска 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 тоа е зависно од концентрацијата. 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.

Елиминација

Елиминацијата на периндоприлат е намалена кај постарите лица, а исто така и кај пациентите со срцева или ренална слабост (погледнете во точка 4.2). Затоа, вообичаеното медицинско следење треба да вклучи чест мониторинг на креатининот и калиумот.

Постари лица, срцева слабост, ренална слабост

Клиренсот на периндоприлат при дијализа изнесува 70 ml/min.

Кинетиката на периндоприл се менува кај пациенти со цироза: хепаталниот клиренс на матичната 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 точките 4.2 и 4.4).

Амлодипин

Апсорпција, дистрибуција, врзување за плазматски протеини

По перорална администрација на терапевтски дози, амлодипинот добро се апсорбира и ги достигнува највисоките нивоа во крвта по 6 до 12 часа од 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 храната. *In vitro* студиите покажаа дека приближно 97,5% од циркулирачкиот амлодипин се врзува за плазматските протеини.

Биотрансформација/Елиминација

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

Амлодипин се метаболизира од страна на црниот дроб до неактивни метаболити. Приближно 60% од дозата се излучува во урината, од кои 10% во форма на 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 амлодипин има тенденција да се намалува, што резултира со зголемување на AUC и на полуживотот на елиминација. Препорачаниот дозен режим кај постарите лица е ист, иако зголемувањето на дозата треба да се врши со претпазливост.

Хепатално нарушување

Достапни се само многу ограничени клинички податоци во врска со администрацијата на амлодипин кај пациенти со хепатално нарушување. Пациентите со хепатална инсуфициенција имаат намален клиренс на амлодипин што доведува до подолг

полуживот и зголемување на AUC од приближно 40-60%.

Педијатриска популација

Била спроведена една популациска фармакокинетска студија кај 74 хипертензивни деца 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 децата на возраст од 6 до 12 години и кај адолесцентите на возраст 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 кај различни поединци. Податоците што се пријавени за деца под 6-годишна возраст се ограничени.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Периндоприл

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

Во *in vitro* и *in vivo* студиите не била забележана мутагеност.

Токсиколошките студии на репродуктивноста (кај стаорци, глувци, зајаци и мајмуни) не покажале знаци на ембриотоксичност и тератогеност. Сепак, за инхибиторите на ангиотензин конвертирачкиот ензим како класа, се покажа дека предизвикуваат несакани дејства на крајот на феталниот развој, што резултира со смрт на фетусот и несакани конгенитални дејства кај глодарите и зајациите. Биле забележани бубрежни лезии и зголемување на перинаталната и постнаталната смртност. Во долготрајните студии кај стаорци и глувци не била забележана канцерогеност.

Амлодипин

Карциногенеза, мутагенеза, нарушување на плодноста

Кај стаорците и глувците третирани со амлодипин во исхраната во рок од две години, со концентрации пресметани да обезбедат секојдневни нивоа на дозата од 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден, не биле забележани докази за карциногеност. Највисоката доза (за глувци, слично и за стаорци е двапати* поголема од максималната препорачана доза од 10 mg врз база на mg/m²) е блиску до максималната толерирана доза кај глувците, но не и кај стаорците.

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

Репродуктивните студии покажаа дека калциумовите антагонисти предизвикуваат ембриотоксични и/или тератогени дејства кај неколку видови, главно во вид на дистални скелетни деформитети.

Немало никакво дејство врз плодноста на стаорците третирани со амлодипин (мажјациите во рок од 64 дена, а женките 14 дена пред парење) при дози до 10 mg/kg/ден (8 пати* поголеми од максималната препорачана човечка доза од 10 mg врз база на mg/m²). Во една друга студија кај стаорци во која мажјациите стаорци биле третирани со амлодипин безилат во рок од 30 дена со дози споредливи со човечките дози врз база на mg/kg, пронајдени се намалени нивоа на фоликуло-стимулирачкиот хормон и тестостерон во плазмата, како и намалување на густината на спермата и на бројот на



зрели сперматиди и Sertoli клетки.

Репродуктивните студии кај стаорци и глувци покажале задоцнето пораѓање, продолжено времетраење на бременоста и намалено преживување на подмладокот, за дози што биле приближно 50 пати повисоки од максималната препорачана доза за луѓето врз основа на mg/kg.

* Врз основа на телесна тежина на пациентот од 50 kg

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

натриум хидроген карбонат
микрокристална целулоза (E460)
прежелатинизиран пченкарен скроб
натриум скроб гликолат (тип А)
колоидна безводна силика
магнезиум стеарат (E572).

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина и влага.
За овој лек не се потребни некои посебни услови на чување во однос на температурата.

6.5 Пакување

Блистер пакување (OPA/Al/PVC//Al фолија): 30 таблети во картонска кутија.

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, Сервисна зона југ, реон 40, Новопроектирана б.б., 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

4 mg/5 mg таблети: 11-3769/3

4 mg/10 mg таблети: 11-6469/2

8 mg/5 mg таблети: 11-6470/2
8 mg/10 mg таблети: 11-6471/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ
25.09.2012/10.07.2018

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
14.6.2023

