

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амолприл 4 mg/5 mg таблетки

Амолприл 8 mg/5 mg таблетки

Амолприл 4 mg/10 mg таблетки

Амолприл 8 mg/10 mg таблетки

Amolpril 4 mg/5 mg tablets

Amolpril 8 mg/5 mg tablets

Amolpril 4 mg/10 mg tablets

Amolpril 8 mg/10 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № ... 20160344178(79/80

Разрешение № 36062-5/12-01-2017

Одобрение №/.....

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Амолприл 4 mg/5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 4 mg терт-бутиламинов периндоприл (perindopril tert-butylamine), еквивалентен на 3,338 mg периндоприл и 5 mg амлодипин (amlodipine), като 6,94 mg амлодипинов безилат.

Амолприл 8 mg/5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 8 mg терт-бутиламинов периндоприл (perindopril tert-butylamine), еквивалентен на 6,676 mg периндоприл и 5 mg амлодипин (amlodipine), като 6,94 mg амлодипинов безилат.

Амолприл 4 mg/10 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 4 mg терт-бутиламинов периндоприл (perindopril tert-butylamine), еквивалентен на 3,338 mg периндоприл и 10 mg амлодипин (amlodipine), като 13,88 mg амлодипинов безилат.

Амолприл 8 mg/10 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 8 mg терт-бутиламинов периндоприл (perindopril tert-butylamine), еквивалентен на 6,676 mg периндоприл и 10 mg амлодипин (amlodipine) като 13,88 mg амлодипинов безилат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Амолприл 4 mg/5 mg таблетки са бели, до почти бели, елипсовидни, двойноизпъкнали, с размери 5 mm x 9 mm и надпис „4|5” от едната страна.

Амолприл 4 mg/10 mg таблетки са бели, до почти бели, правоъгълни, двойноизпъкнали, с размери 8 mm (дължина) и надпис „4|10” от едната страна



Амолприл 8 mg/5 mg таблетки са бели, до почти бели, триъгълни, двойноизпъкнали, с размери 9 mm (височина) и надпис „8|5” от едната страна.

Амолприл 8 mg/10 mg таблетки са бели, до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали, с диаметър 9 mm и надпис „8|10” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Амолприл не е подходящ за начално лечение.

При необходимост от промяна в дозировката, дозата на Амолприл би могла да бъде променена или може да се прецени индивидуализиране на лечението с нефиксирана комбинация.

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

Елиминирането на периндоприлат е понижено при пациенти в старческа възраст и при пациенти с бъбречна недостатъчност. По тази причина, обичайното медицинско проследяване трябва да включва често изследване на креатинина и калия.

Амолприл може да бъде приложен при пациенти с $Cl_{cr} > 60 \text{ ml/min}$, но не е подходящ при пациенти с $Cl_{cr} < 60 \text{ ml/min}$. При такива пациенти се препоръчва индивидуално титриране на дозата на отделните компоненти.

Промените в плазмената концентрация на амлодипин не съответстват на степента на бъбречната недостатъчност. Амлодипин не се отстранява чрез диализа.

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

Начинът на дозиране при пациенти с чернодробна недостатъчност не е установен. Поради това Амолприл трябва да се прилага с повишено внимание.

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Перорално приложение.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към периндоприл или към друг ACE инхибитор, към амлодипин или към други дихидропиридинови или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Анамнеза за ангиоедем във връзка с предшестващо лечение с ACE инхибитор;
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем;
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6);
- Тежка хипотония;
- Шок, включително кардиогенен шок;



- Обструкция на изходния тракт на лявата камера (например високостепенна аортна стеноза);
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт;
- Едновременната употреба на Амолприл с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Взаимодействия

Не се препоръчва едновременната употреба на Амолприл с литий, калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки (вижте точка 4.5).

Свързани с периндоприл

□войно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

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

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

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

Серъхчувствителност /Ангиоедем:

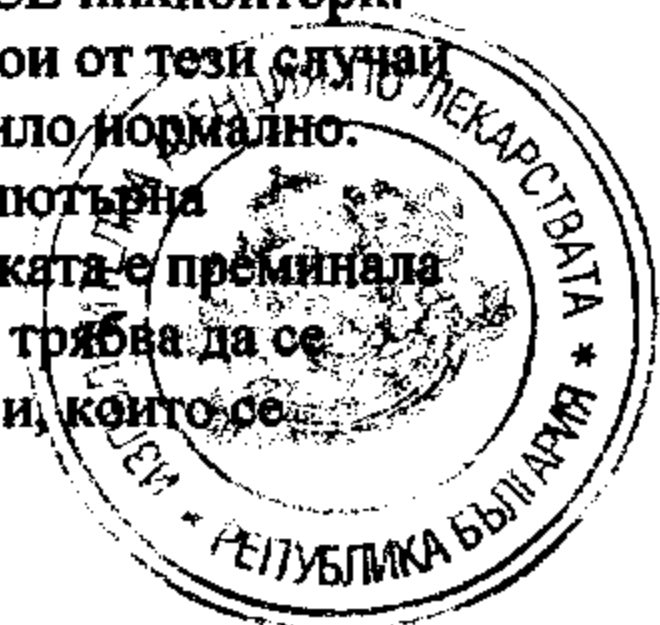
Рядко се съобщава за ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл (вж. точка 4.8).

Той може да настъпи по всяко време при лечение. В такива случаи приемът на Амолприл трябва да бъде спрял незабавно, трябва да започне съответно мониториране, което продължава докато настъпи пълно излекуване на симптомите. В случаите, при които отокът обхваща само лицето и устните, състоянието обикновено преминава без лечение, въпреки че антихистаминовите средства понякога облекчават оплакванията.

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

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

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



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

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

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация:

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

Неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия

Съобщава се за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция и липса на други усложняващи фактори неутропения настъпва рядко. Периндоприл трябва да се прилага с изключителна предпазливост при пациенти със съдова колагеноза, имunosупресорно лечение, лечение с алопуринол или прокаинамид или с комбинация от тези усложняващи фактори, особено при предшестващо нарушение на бъбречната функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в отделни случаи не се повлияват от интензивна антибиотична терапия. В тези случаи, при употреба на периндоприл, се препоръчва периодично изследване на левкоцитите, а пациентът трябва да докладва за всеки признак на инфекция (например зачервено гърло, висока телесна температура).

Бременност

Лечение с АСЕ инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с АСЕ инхибитор не се счита жизненоважна, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато бременността е установена, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се спре незабавно и, ако е подходящо да се назначи алтернативно лечение (вижте точка 4.3. и 4.6).

Хипотония

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

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

При настъпване на хипотония пациентът трябва да бъде поставен в хоризонтално положение и, ако е необходимо, да получи интравенозна инфузия на разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0.9%). Преходният хипотензивен отговор не е противопоказание за прием на допълнителни дози, които обикновено могат да бъдат приложени без затруднение, когато кръвното налягане се повиши след обемно заместване.

Стеноза на аортната и митралната клапа /хипертрофична кардиомиопатия

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

Бъбречна недостатъчност



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

Рутинното изследване на калия и креатинина са част от нормалната медицинска практика при пациенти с бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

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

Чернодробна недостатъчност

Рядко, АСЕ инхибиторите са свързани със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациенти получаващи АСЕ инхибитори, които развиват жълтеница или значително повишение на чернодробните ензими, трябва да спрат АСЕ инхибитора и да получат съответно медицинско проследяване (вж. точка 4.8).

Раса

АСЕ инхибиторите причиняват по-често ангионевротичен оток при пациенти от черната раса в сравнение с пациенти от друга раса. Подобно на други АСЕ инхибитори, периндоприл може да бъде по-слабо ефективен за понижаване на кръвното налягане при пациенти от черната раса, отколкото при тези от друга раса, вероятно поради по-честите ниско-ренинови състояния сред популацията на чернокожите хипертоници.

Кашлица

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

Хирургия /Анестезия

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

Хиперкалиемия

При някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл, се наблюдава повишаване на серумния калий. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, възраст (> 70 години), захарен диабет, придружаващи състояния, по-специално дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременно използване на калий-съхраняващи диуретици (например спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или съдържащи калий заместители на готварската сол; пациенти, приемащи лекарства, свързани с повишение на серумния калий (напр. хепарин). Употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий съдържащи заместители на готварската сол при пациенти с увредена бъбречна функция може да доведе до значително повишаване на нивото на серумния калий. Хиперкалиемията може да доведе до сериозни, понякога фатални аритмии. В случаите, когато едновременно използване на периндоприл или някое от гореспоменатите средства се счита за уместно, те трябва да се използват с повишено внимание и при често изследване на серумния калий (вж. точка 4.5).



Диабетици

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

Амлодипин

Пациенти с нарушена чернодробна функция

Както при всички калциеви антагонисти, полуживотът на амлодипин е удължен и стойностите на AUC са повишени при пациенти с нарушена чернодробна функция. Поради това, при такива пациенти лекарството трябва да бъде прилагано с повишено внимание и при строг контрол на чернодробните ензими.

Пациенти със сърдечна недостатъчност

Пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

В едно дългосрочно плацебо-контролирано проучване на амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA) с неисхемична етиология, амлодипин е бил свързан с повече съобщения за белодробен оток, въпреки липсата на значителна разлика в честотата на случаите на влошена сърдечна недостатъчност в сравнение с плацебо (вж. точка 5.1).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременна употреба, която не се препоръчва

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин--ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или съдържащи калий заместители на готварската сол:

Въпреки че обикновено нивото на серумен калий остава в рамките на нормалното, при някои пациенти, лекувани с периндоприл може да възникне хиперкалиемия. Калий-съхраняващите диуретици, като спиронолактон, триамтерен или амилорид, калиевите добавки или калий-съдържащите заместители на готварската сол могат да доведат до значително повишаване на серумния калий и по тази причина не се препоръчват (вж. точка 4.4). Ако едновременната употреба е показана поради доказана хипокалиемия, необходимо е повишено внимание и чест контрол на серумния калий.

Литий

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

Естрамустин

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

Едновременна употреба, изискваща специално внимание

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително аспирин >3 g/ден:

Когато АСЕ инхибитори се прилагат едновременно с нестероидни противовъзпалителни средства (напр. ацетилсалицилова киселина в противвъзпалителна терапевтична схема, инхибитори и неселективни НСПВС), може да отслабне антихипертензивният им ефект. Едновременното приложение на АСЕ инхибитори и нестероидни противовъзпалителни средства може да повиши риска от влошаване на бъбречната функция, включително в



възможна и остра бъбречна недостатъчност, и да повиши серумния калий, особено при пациенти с предшестваща бъбречна недостатъчност. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при лица в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат достатъчно хидратирани, а след започване на комбинираното лечение е необходим преглед на бъбречната функция, след което тя трябва да се контролира периодически.

Противодиабетни средства (инсулин, хипогликемични сулфонамидни средства):

Употребата на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим могат да увеличат хипогликемичния ефект при диабетици, провеждащи лечение с инсулин или с хипогликемични сулфонамидни средства. Настъпването на хипогликемия е много рядко (вероятно настъпва подобрене на глюкозния толеранс с последващо намаление на инсулиновите нужди).

CYP3A4 инхибитори

При едновременната употреба на CYP3A4 инхибитор еритромицин при млади пациенти и дилтиазем при пациенти в старческа възраст, плазмените концентрации на амлодипин са се повишили съответно с 22% и 50%. Клиничното значение от тази находка не е сигурно. Не може да се изключи обаче, че мощни CYP3A4 инхибитори (като кетоназол, итраконазол, ритонавир) може да повишат плазмените концентрации на амлодипин в по-голяма степен, отколкото дилтиазем. Едновременната употреба на амлодипин и CYP3A4 инхибитори трябва да става при стриктен контрол.

Не са докладвани нежелани реакции, свързани с това взаимодействие.

CYP3A4 индуктори (рифампицин, жълт кантарион, антиконвулсанти като карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон)

Едновременното приложение на CYP3A4 индуктори може да доведе до по-ниска плазмена концентрация на амлодипин поради повишен чернодробен метаболизъм на амлодипин от тези индуктори. Амлодипин трябва да се прилага с повишено внимание при едновременна употреба с CYP3 A4 индуктори.

Баклофен

Усилване на антихипертензивния ефект. Контрол на кръвното налягане функция и съответно съобразяване на дозата на антихипертензивното средство, ако е необходимо.

Едновременна употреба, която трябва да се има предвид

Диуретици

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

Симпатикомиметици:

Симпатикомиметиците могат да намалят антихипертензивните ефекти на ACE инхибиторите.

Продукти, съдържащи злато:

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

Бета-блокери, прилагани при сърдечна недостатъчност (бисопролол, карведилол, метопролол)

Риск от хипотония, сърдечна слабост при пациенти със сърдечна недостатъчност, независимо от това дали тя е латентна или декомпенсирана (добавяне на негативен инотропен ефект). Бета-блокерите могат да намалят симпатиковия рефлекс в случай на прекомерна хемодинамична реперкусия.



Антихипертензивни средства (напр. бета-блокери) и вазодилататори

Едновременната употреба на тези средства може да засили хипотензивните ефекти на периндоприл и амлодипин. Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане и следователно изисква повишено внимание.

Кортикостероиди, тетракозактид

Намаление на антихипертензивния ефект (задържане на соли и течности, дължащо се на кортикостероидите).

Алфа-блокери (празосин, алфузосин, доксazosин, тамсулозин, теразосин)

Увеличен антихипертензивен ефект и повишен риск от ортостатична хипотензия.

Амифостин

Може да засили антихипертензивния ефект на амлодипин.

Трициклически антидепресанти/антипсихотични средства/анестетици

Увеличен антихипертензивен ефект и увеличен риск от ортостатична хипотензия.

Други комбинации

Самостоятелно, амлодипин се прилага безопасно с тиазидни диуретици, бета-блокери, АСЕ инхибитори, дълго-действащи нитрати, сублингвален нитроглицерин, дигоксин, варфарин, аторвастатин, силденафил, антиацидни лекарствени продукти (алуминиев хидроксиден гел, магнезиев хидроксид, симетикон), циметидин, нестероидни противовъзпалителни средства, антибиотици и перорални хипогликемични средства.

Всъщност, специфични проучвания, провеждани с определени лекарствени продукти, не са показали влияние върху амлодипин:

- Едновременното приложение на амлодипин и циметидин не променя фармакокинетиката на амлодипин;
- Когато силденафил и амлодипин се употребяват в комбинация, всяко едно от лекарствата проявява своя собствен антихипертензивен ефект;
- Сок от грейпфрут: едновременното приложение на 240 ml сок от грейпфрут с еднократна доза от 10 mg амлодипин при 20 здрави доброволци не е оказало значим ефект върху фармакокинетиката на амлодипин.

Освен това, определени клинични проучвания, проведени с някои лекарства са доказали, че амлодипин не оказва ефект върху фармакокинетиката им:

- Аторвастатин: едновременната употреба на многократни дози амлодипин 10 mg с 80 mg аторвастатин не води до значими промени в равновесните фармакокинетични параметри на аторвастатин;
- Дигоксин: едновременното приложение на амлодипин и дигоксин не променя серумните концентрации на дигоксин или бъбречния клирънс на дигоксин при здрави доброволци;
- Варфарин: при здрави доброволци – мъже: едновременното приложение с амлодипин не е променило значимо ефекта на варфарин върху времето на протромбиновия отговор;
- Циклоспорин: Фармакокинетичните проучвания доказват, че амлодипин не променя значимо фармакокинетиката на циклоспорин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Предвид на ефектите на отделните компоненти на този комбиниран продукт върху бременността и кърменето:

Амолприл не се препоръчва през първия триместър на бременността.

Употребата на Амолприл е противопоказана при втория и третия триместър на бременността.



Употребата на Амолприл не се препоръчва при кърмене. Следователно трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или приемът на Амолприл, като се има предвид значението на терапията за майката.

Бременност

Свързани с периндоприл

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

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

Известно, че ACE инхибиторната експозиция през втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксични ефекти при човека (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на черепната осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

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

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

Свързани с амлодипин

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

В проучвания при животни е наблюдавана репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3). Приложението по време на бременност се препоръчва само когато няма по-безопасна алтернатива и когато болестта сама по себе си носи по-висок риск за майката и плода.

Кърмене

Свързани с периндоприл

Поради липсата на клиничен опит с употребата на периндоприл по време на кърмене, той не се препоръчва при кърмещи жени, като за предпочитане е алтернативно лечение с по-добър профил на безопасност, установен по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Свързани с амлодипин

Не е известно дали амлодипин се излъчва в кърмата. Подобни лекарствени продукти, блокери на калциевите канали, от групата на дихидропиридините, се излъчват в кърмата. Решението дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/спре лечението с амлодипин трябва да се вземе под внимание ползата от кърменето за детето и ползата от лечение за майката.

Фертилитет

Клиничните данни относно потенциалното влияние на амлодипин върху фертилитета не са достатъчни. В едно проучване при плъхове са установени неблагоприятни ефекти върху фертилитета при мъжките животни (вж. точка 5.3).



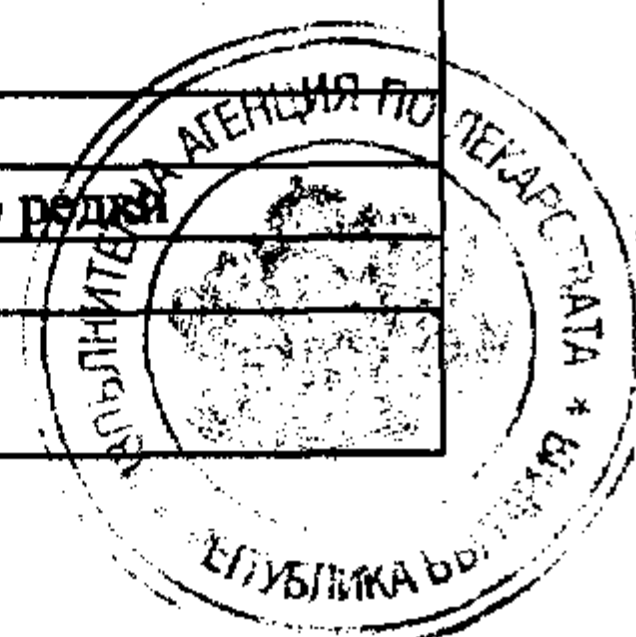
4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите на Амлоприл върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че понякога може да настъпи виене на свят или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите реакции е съобразена с MedDRA конвенцията : чести (> 1/100 до 1/10); нечести (> 1/1 000 до 1/100); редки (> 1/10 000 до 1/1 000); много редки (< 1/10 000), неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

MedDRA-база данни на системо-органични класове	Нежелани лекарствени реакции	Честота	
		Амлодипин	Периндоприл
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения /неутропения (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки
	Агранулоцитоза или панцитопения (вж. точка 4.4)		Много редки
	Тромбоцитопения (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки
	Хемолитична анемия при пациенти с наследствен дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа (вж. точка 4.4)		Много редки
	Понижен хемоглобин и хематокрит		Много редки
Нарушения на имунната система	Алергична реакция: уртикария		Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	хипергликемия	Много редки	-
	Увеличаване на телесното тегло	Нечести	-
	Отслабване	Нечести	-
	Хипогликемия (вж. точка 4.4 и 4.5)	-	С неизвестна честота
Психични нарушения	Безсъние	Нечести	-
	Промени в настроението	Нечести	Нечести
	Разстройство на съня	-	Нечести
Нарушения на нервната система	Сънливост	Чести	-
	Замайване	Чести	Чести
	Главоболие	Чести	Чести
	Тремор	Чести	Чести
	Хипостезия	Нечести	-
	Парестезия	Нечести	Чести
	Хипертония	Много редки	-
	Периферна невропатия	Много редки	-
	Световъртеж	-	Чести
	Обърканост	-	Много редки
Нарушения на очите	Зрителни нарушения	Нечести	Чести
Нарушения на ухото и лабиринта	Шум в ушите	Нечести	Чести



Сърдечни нарушения	Палпитации	Чести	-
	Синкоп	Нечести	-
	Болка в гърдите	Редки	-
	стенокардия		Много редки
	Инфаркт на миокарда, евентуално вследствие на сериозна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки
	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	Много редки	Много редки
Съдови нарушения	Зачервяване	Чести	-
	Хипотония (и свързаните с нея ефекти)	Нечести	Чести
	Мозъчно-съдови инциденти, евентуално вследствие на сериозна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	-	Много редки
	васкулит	Много редки	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Нечести	Чести
	Ринит	Нечести	Много редки
	Кашлица	Много редки	Чести
	Бронхоспазм	-	Нечести
	Еозинофилна пневмония	-	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Гингивална хиперплазия	Много редки	-
	Коремна болка, гадене	Чести	Чести
	повръщане	Нечести	Чести
	диспепсия	Нечести	Чести
	Нарушена дефекация	Нечести	-
	Сухота в устата	Нечести	Нечести
	Дисгеузия	Нечести	Чести
	Диария, запек	-	Чести
	панкреатит	Много редки	Много редки
Хепатобилиарни нарушения	гастрит	Много редки	-
	Хепатит, холестатична жълтеница	Много редки	-
	Цитолитичен или холестатичен хепатит (вж. точка 4.4)	-	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Много редки	-
	Оток на Квинке		



	Ангиедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и /или ларинкса (вж. точка 4.4)		Нечести
	Еритема мултиформе	Много редки	Много редки
	алопеция	Нечести	-
	пурпура	Нечести	-
	Промяна в цвета на кожата	Нечести	-
	хиперхидроза	Нечести	-
	изпотяване	-	Нечести
	сърбеж	Нечести	Чести
	обрив	Нечести	Чести
	Синдром на Стивънс-Джонсън	Много редки	-
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия, миалгия	Нечести	-
	Мускулни спазми	Нечести	Чести
	Болка в гърба	Нечести	-
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нарушено уриниране, никтурия, повишена честота на уриниране	Нечести	-
	Бъбречно увреждане	-	Нечести
	Остра бъбречна недостатъчност	-	Много редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	импотентност	Нечести	Нечести
	гинекомастия	Нечести	-
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Оток, периферен оток	Чести	-
	отпадналост	Чести	-
	Болка в гърдите	Нечести	-
	Астения	Нечести	Чести
	болка	Нечести	-
	неразположение	Нечести	-
Изследвания	Повишаване на чернодробните ензими - ALT, AST (най-вече свързано с холестаза)	Много редки	-
	Повишени нива на билирубин и на чернодробните ензими		Редки
	Повишено ниво на урея в кръвта и на серумен креатинин, хиперкалиемия (вж. точка 4.4)		С неизвестна честота

Допълнителна информация за амлодипин: Изолирани случаи на екстрапирамидни симптоми са докладвани при прилагане на блокери на калциевите канали.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции



Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Липсва информация за предозиране с Амлоприл при хора.

Относно амлодипин опитът с умишлено предозиране при хора е ограничен. В случай на голямо предозиране може да възникне прекомерна периферна вазодилатация с последваща изразена и вероятно продължителна системна хипотония. При системна хипотония, дължаща се на предозиране с амлодипин се налага лечение в кардиологично отделение.

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

Няма вероятност диализата да бъде от полза при предозиране с амлодипин. Амлодипин не се отстранява чрез диализа.

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

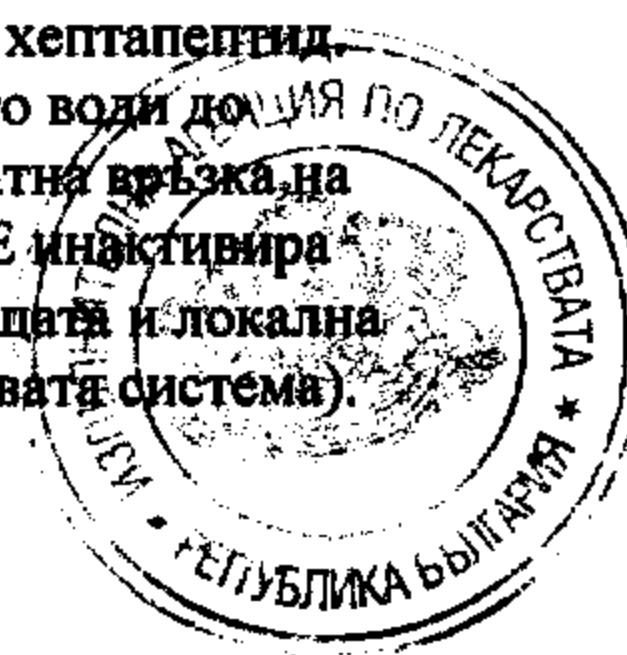
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ACE инхибитори и калциеви антагонисти

АТС код: C09BB04

Периндоприл:

Периндоприл е инхибитор на ензима, който конвертира ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензин конвертиращ ензим, ACE). Конвертиращият ензим, или киназа, е екзопептидаза, която улеснява превръщането на ангиотензин I във вазоконстриктора ангиотензин II и същевременно води до разграждане на вазодилататора брадикинин до неактивен хептапептид. Инхибицията на ACE намалява плазмената концентрация на ангиотензин II, което води до повишена плазмена ренинова активност (чрез инхибиране на отрицателната обратна връзка на рениновото освобождаване) и понижава секрецията на алдостерон. Тъй като ACE инактивира брадикинин, инхибирането на ACE води и до повишена активност на циркулиращата и локална каликреин-кининови системи (по този начин и до активиране на простагландиновата система).



Възможно е този механизъм да допринася за хипотензивното действие на ACE инхибиторите и отчасти е отговорен за някои от техните нежелани ефекти (напр. кашлица).

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

Хипертония:

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

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

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

Понижението на кръвното налягане настъпва бързо. При пациенти, с повлияващо се кръвно налягане нормализацията се постига в рамките на един месец и продължава без поява на тахифилаксия.

Спирането на лечението не води до ребаунд-ефект.

Периндоприл намалява левокамерната хипертрофия.

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

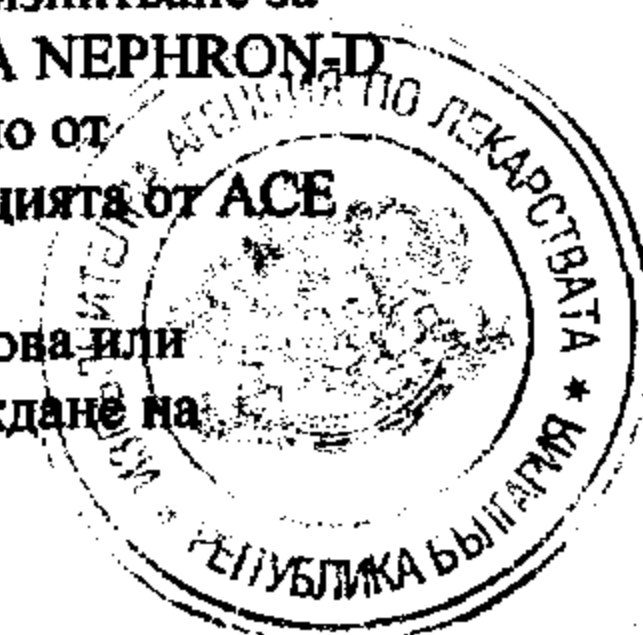
Пациенти със стабилна коронарна болест на сърцето:

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

Общо дванадесет хиляди двеста и осемнадесет (12 218) пациенти на възраст над 18 години са били рандомизирани за прием на 8 mg терт-бутиламинов периндоприл (n=6110) или плацебо (n=6108). Проучената популация е с данни за коронарна болест на сърцето без данни за клинични прояви на сърдечна недостатъчност. Общо 90% от пациентите са били с предшестваш миокарден инфаркт и/или предшестваша коронарна реваскуларизация. Повечето пациенти са получили изпитваното лекарство заедно с конвенционално лечение, включващо тромбоцитни инхибитори, липидопонижаващи средства и бета-блокери. Основен критерий за ефикасност е комбинацията от сърдечно-съдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт и/или сърдечен арест с успешна ресусцитация. Лечението с 8 mg терт-бутиламинов периндоприл веднъж дневно е довело до значителна абсолютна редукция на основната крайна точка с 1,9% (20% намаление на относителния риск, 95% ДИ [9,4; 28,6] -p<0,001). При пациенти с преживян миокарден инфаркт и/или реваскуларизация в сравнение с плацебо се наблюдава абсолютна редукция с 2,2% на основната крайна точка, съответстващо на 22,4% намаление на относителния риск (95% ДИ [12,0; 31,6] -p<0,001).

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

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на



ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

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

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Амлодипин:

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

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

1. Амлодипин разширява периферните артериоли и така намалява общото периферно съпротивление (следнатоварване), срещу което работи сърцето. Тъй като сърдечната честота остава непроменена, това отбременяване на сърцето намалява миокардната консумация на енергия и кислородните нужди.
2. Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва и дилатация на главните коронарни артерии и на коронарните артериоли в нормални и исхемични сегменти. Тази дилатация повишава снабдяването с кислород на миокарда при пациенти със спазъм на коронарните артерии (вариантна ангина или ангина на Prinzmetal).

При пациенти с хипертония еднократния дневен прием осигурява клинично значимо намаление на кръвното налягане и в хоризантално, и в изправено положение през цялото денонощие. Поради бавното начало на действието му, острата хипотония не е характерна за приложението на амлодипин.

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

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

Изпитване на лечение за профилактика на сърдечен удар (ALLHAT): Рандомизирано, двойно-сляпо проучване за заболяемост и смъртност ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) е проведено с цел сравняване на новите терапии: амлодипин (блокатор на калциевите канали) или ACE инхибитор с тиазидния диуретик като лечение от първа линия при пациенти с лека до умерена хипертония. Не са наблюдавани клинично значими разлики при двата вида лечение по-отношение на сърдечно-съдовите заболявания.



Педиатрична популация

В клинично проучване, включващо 268 деца на възраст от 6 до 17 години с преобладаваща вторична хипертония, при което се сравняват дози амлодипин от 2,5 mg и 5 mg спрямо плацебо, е установено, че и двете дози понижават систоличното кръвно налягане в значително по-голяма степен, отколкото плацебо. Разликата между двете дози прилаганите две дози не е статистически значима. Дългосрочният ефект на амлодипин върху растежа, пубертета и общото развитие не са проучени. Дългосрочната ефективност на лечението с амлодипин в детска възраст за намаляване на заболяемостта и смъртността от сърдечно-съдови заболявания в зряла възраст, все още не е установена.

5.2 Фармакокинетични свойства

Скоростта и степента на абсорбция на периндоприл и амлодипин от Амолприл не са съществено различни от скоростта и степента на абсорбция съответно на периндоприл и амлодипин като отделни таблетни форми.

Периндоприл

След перорално приложение, абсорбцията на периндоприл е бърза и пикови концентрации се достигат за не повече от 1 час. Плазменият полуживот на периндоприл е 1 час.

Периндоприл е пролекарство. Двадесет и седем процента от приетия периндоприл е в кръвообращението под формата на активния метаболит периндоприлат. Освен периндоприлат, периндоприл има пет други метаболита, всички активни. Пикова концентрация на периндоприлат се достига за 3 до 4 часа.

Тъй като приемането на храна намалява превръщането до периндоприлат, следователно бионаличността, терт-бутиламиновият периндоприл трябва да се прилага перорално в еднократна дневна доза сутрин преди хранене.

Демонстрирана е линейна връзка между дозата на периндоприл и неговата плазмена експозиция.

Обемът на разпределение е приблизително 0,2 l/kg за несвързания периндоприлат. Свързването на периндоприлат с плазмените протеини е 20%, главно с ангиотензин-конвертиращия ензим, но то е зависимо от концентрацията. Периндоприлат се елиминира чрез урината и времето на полуживот на несвързаните фракции е приблизително 17 часа, което води до равновесна концентрация до 4 дни.

Елиминирането на периндоприлат се намалява при хора в старческа възраст, а също и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2). Поради това обичайното медицинско проследяване трябва да включва честа проверка на нивата на креатинин и калий.

Диализният клирънс на периндоприлат е 70 ml/min.

Кинетиката на периндоприл се променя при пациенти с цирроза: чернодробният клирънс на основната молекула се редуцира на половина. Обаче, количеството на образувания се периндоприлат не се редуцира и затова не се налага корекция на дозата (вж. точка 4.2 и 4.4).

Амлодипин

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира бавно, като пиковите плазмени нива се достигат 6-12 часа след прием. Абсолютната бионаличност се определя между 64% и 80%. Обемът на разпределение е около 21 l/kg. Бионаличността му не се влияе от приема на храна. При *in vitro* изследвания е определено, че около 97,5% от циркулиращия амлодипин се свързват с плазмените протеини.



Плазменият му полуживот е около 35-50 часа при прием веднъж дневно. Амлодипин се метаболизира в голяма степен в черния дроб до неактивни метаболити. Около 60% от приложената доза се екскретира в урината, като 10% от това количество представлява непроменен амлодипин.

Употреба при пациенти в старческа възраст:

Времето за достигане на пикови концентрации на амлодипин е сходно при пациенти в старческа възраст и по-млади индивиди. Клирънсът на амлодипин показва тенденция да се понижава, което води до повишение на AUC и на елиминационния полуживот при индивиди в старческа възраст. Въпреки че дозовата схема при пациенти в старческа възраст е същата, при увеличаване на дозата се изисква повишено внимание.

Употреба при пациенти с бъбречна недостатъчност: вж. точка 4.2.

Употреба при пациенти с чернодробна недостатъчност:

При пациентите с чернодробно нарушение има намален клирънс на амлодипин с последващо увеличаване на полуживота.

Педиатрична популация

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Периндоприл:

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

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

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

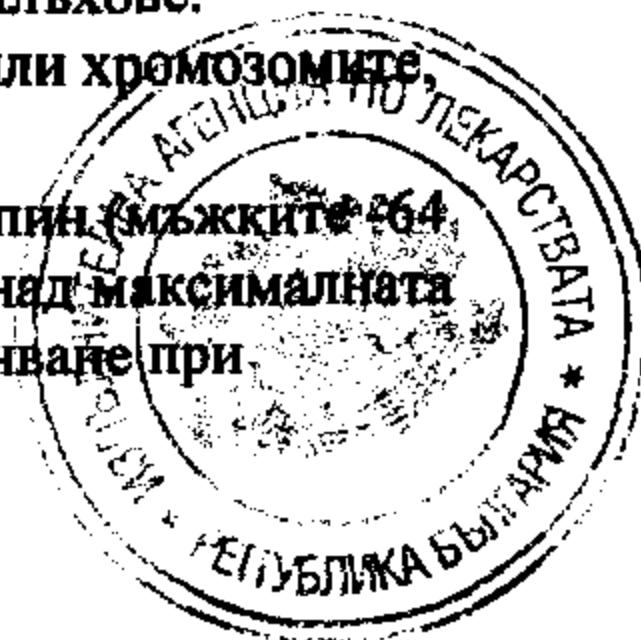
В дългосрочни изпитвания при плъхове и мишки не е наблюдавана канцерогенност.

Амлодипин:

Карциногенност, мутагенност, нарушение на фертилитета

При плъхове и мишки, третирани в продължение на две години с амлодипин в храната, в концентрации, осигуряващи дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/дневно не са установени доказателства за канцерогенност. Най-високата доза (при мишки е сходна, а при плъхове е два пъти* над максималната препоръчвана клинична доза от 10 mg съотнесено към mg/m²) е била близка до максималната понесена доза при мишки, но не и при плъхове. Проучвания на мутагенните свойства не са установили влияние върху гените или хромозомите, свързано с лекарството.

Не се наблюдава повлияване на фертилитета при плъхове, третирани с амлодипин (мъжките - 64 дни, а женските - 14 дни преди чифтосването) в дози от 10 mg/kg/ден (8* пъти над максималната препоръчвана доза при хора от 10 mg/ден, отнесено към mg/m²). В друго проучване при



плъхове, в което мъжките индивиди са третирани с амлодипинов безилат в продължение на 30 дни в дози, сходни с тези при хора, на база mg/kg, е установена понижена концентрация на фоликуло-стимулиращ хормон и тестостерон в плазмата, както и намалена плътност на семенната течност и намаление на броя на зрели сперматозоиди и сертолиевы клетки.

Изпитвания за репродуктивна токсичност при плъхове и мишки показват удължен срок на бременността, удължен родов процес и повишение на постнаталната смъртност при дози около 50 пъти над максималната препоръчителна доза за хора на база mg/kg.

*На база пациент с тегло 50 kg

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев нишестен гликолат (тип А)
Глицеролов дибехенат
Калциев хидрогенфосфат, безводен
Трехалоза дихидрат
Целулоза микрокристална (Е460)
Магнезиев оксид, лек
Кросповидон
Магнезиев стеарат (Е572)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Блистерни опаковки (AL/AL):
2 години.

Опаковка за таблетки от полипропилен с висока плътност (HDPE):
2 години.

Срок на годност след първо отваряне:
6 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

AL/AL блистери: Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Бутилка от полипропилен с висока плътност (HDPE): Да се съхранява под 30 °С. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминий/Алуминий блистер
Бутилка от полипропилен с висока плътност (HDPE), съдържаща сушител, запечатана с фолио и затваряща се със защитена от отваряне от деца полипропиленова (PP) капачка.



Блистерни опаковки от 10, 30, 60, 90 таблетки.
Бутилка: 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер:

Амолприл 4 mg/5 mg: 20160377

Амолприл 8 mg/5 mg: 20160378

Амолприл 4 mg/10 mg: 20160379

Амолприл 8 mg/10 mg: 20160380

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

11.11.2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2016

