

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20130072
Разрешение №	
ВГ/МА/МР -	67007 / 06-11-2024
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Запринел плюс 5 mg/1,25 mg филмирани таблетки
Zaprinel plus 5 mg/1,25 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 3,408 mg периндоприл, съответстващ на 5 mg периндоприлов тозилат (perindopril tosilate), който се превръща *in situ* в периндоприл натрий (perindopril sodium) и 1,25 mg индапамид (indapamide).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 148,112 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла, продълговата, двойноизпъкнала филмирана таблетка с ширина приблизително 5 mm и дължина 10 mm, с вдлъбнато релефно изображение „Р“, „Г“ и делителна черта от едната страна и гладка от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония, Запринел плюс е показан при пациенти, чието артериално налягане не е адекватно контролирано с монотерапия с периндоприл.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Една филмирана таблетка Запринел плюс 5 mg/1,25 mg дневно като еднократна доза, за предпочитане е да се приема сутрин преди хранене.

Препоръчително е, когато е възможно, да се извърши титриране на дозата на отделните съставки на таблетката. Запринел плюс 5 mg/1,25 mg филмирани таблетки трябва да се използва, когато артериалното налягане не е адекватно контролирано със Запринел плюс 2,5 mg/0,625 mg филмирани таблетки (ако е наличен). Когато е клинично оправдано, може да се обсъди директно преминаване от монотерапия към терапия със Запринел плюс 5 mg/1,25 mg.

Специални популации

Старческа възраст (вж. точка 4.4)

Лечението трябва да започва след оценка на отговора на артериалното налягане и бъбречната функция.



Бъбречно увреждане (вж. точка 4.4)

Лечението е противопоказано при тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 ml/min).

При пациенти с умерено тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-60 ml/min) се препоръчва лечението да започне с адекватна дозировка на комбинацията от двата лекарствени продукта.

При пациенти с креатининов клирънс 60 ml/min или по-висок не се налага адаптиране на дозата.

Обичайното медицинско проследяване включва често мониториране на креатинина и калия в кръвта.

Чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2)

Лечението е противопоказано при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

При пациенти с умерено чернодробно увреждане не се изисква модификация на дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на периндоприл/индапамид при педиатричната популация все още не са установени. Не са налични данни.

Запринел плюс не трябва да се използва при деца и юноши.

Начин на приложение

Перорално приложение

4.3 Противопоказания

Свързани с периндоприл

- Свръхчувствителност към активното вещество или към други ACE инхибитори (вж. точка 4.4)
- Анамнеза за ангиоедем (едем на Quincke), свързан с предшестваща терапия с ACE инхибитор
- Наследствен/идиопатичен ангиоедем
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Едновременната употреба на Запринел плюс 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).
- Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Периндоприл не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).
- Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5).
- Значима двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия на единствен функциониращ бъбрек (вж. точка 4.4).

Свързани с индапамид

- Свръхчувствителност към активното вещество или други сулфонамиди
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min)
- Чернодробна енцефалопатия
- Тежко чернодробно увреждане
- Хипокалиемия



Свързани със Запринел плюс 5 mg/1,25 mg

- Свръхчувствителност към някои от помощните вещества, описани в точка 6.1.

Поради липса на достатъчно терапевтичен опит Запринел плюс не трябва да се използва при:

- Пациенти на диализа
- Пациенти с нелекувана, декомпенсирана сърдечна недостатъчност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предупреждения

Общи за периндоприл и индапамид

Литий

Комбинацията от литий и комбинацията от периндоприл и индапамид обикновено не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Свързани с периндоприл

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

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и 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.

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

По принцип не се препоръчва комбиниране на периндоприл и калий съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на трапезната сол (вж. точка 4.5).

Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия

При пациенти на лечение с АСЕ инхибитори са получени съобщения за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложнения, неутропенията се проявява рядко. Периндоприл трябва да се използва изключително предпазливо при пациенти с колагенози, на имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид или в комбинация от тези усложняващи фактори, особено при предшестващо увреждане на бъбречната функция. Някои от тези пациенти са развили тежки инфекции, които в малък брой случаи не са отговорили на интензивна антибиотична терапия. Ако при такива пациенти се използва периндоприл, се препоръчва периодично мониториране на левкоцитния брой, като на пациентите трябва да бъдат информирани, че трябва да съобщават за всеки признак на инфекция (напр. възпалено гърло, повишена температура) (вж. точки 4.5 и 4.8).

Реноваскуларна хипертония

При пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при един функциониращ бъбрек, лекувани с АСЕ инхибитори, съществува повишен риск от хиперкалиемия и бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с диуретици може да бъде депримиращ фактор. Загубата на бъбречна функция може да настъпи при минимални изменения в креатинин дори при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия.



Свърхчувствителност/ангиоедем

Рядко при пациенти на лечение с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, включително периндоприл са съобщавани ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса (вж. точка 4.8). Това може да се прояви във всеки един момент от лечението. В такива случаи употребата на периндоприл трябва да бъде спряна незабавно и да се предприеме адекватно мониториране, така че да се гарантира пълно изчезване на симптомите преди изписването на пациента. В случай, че отокът е ограничен само по лицето и устните, състоянието обикновено се овладява без лечение, въпреки че антихистамините се използват успешно за облекчаване на симптомите.

Ангиоедем с ларингеален оток може да бъде фатален. При ангажиране на езика, глотиса или ларинкса с възможна обструкция на дихателните пътища, незабавно трябва да се започне подходяща терапия, която може да включва подкожно приложение на адреналин 1:1000 (0,3 ml до 0,5 ml) и/или мерки за осигуряване проходимост на дихателните пътища.

Пациентите от афроамерикански произход, които получават ACE инхибитори са с по-висока честота на ангиоедем в сравнение с другите раси.

Пациентите с анамнеза за ангиоедем, несвързан с приложението на ACE инхибитори, може да са с по-висок риск от ангиоедем, когато получават ACE инхибитор (вж. точка 4.3).

Рядко при пациенти на лечение с ACE инхибитори е съобщавано за интестинален ангиоедем. Тези пациенти се представят с коремна болка (със или без гадене и повръщане); в някои случаи не е имало предшестваш фациален ангиоедем, а нивата на C1-естеразата са били нормални. Ангиоедем се диагностицира с процедури, включващи абдоминална КТ или ултразвукова диагностика или по време на операция, а симптомите са изчезвали след спиране употребата на ACE инхибитора. Интестиналният ангиоедем трябва да се включва в диференциалната диагноза на пациенти с ACE инхибитори и коремна болка.

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

Съпътстващата употреба на ACE инхибитори с NEP инхибитори (напр. рацекадотрил), mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5). Необходимо е да се подходи с повишено внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) при пациент, който вече приема ACE инхибитор.

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация

При пациенти, които са били на десенсибилизиращо лечение с *hymenoptera* (отрова от пчели, оси) *venom* са получени изолирани съобщения за незатихващи, животозастрашаващи анафилактични реакции, докато са били на лечение с ACE инхибитори. ACE инхибиторите трябва да се използват предпазливо при пациенти с алергична диатеза, на лечение с хипосенсибилизация и да се избягват при пациенти, които са на имунотерапия с пчелна отрова. Все пак тези реакции биха могли да бъдат предотвратени с временно спиране на ACE инхибитора за поне 24 часа преди лечението при пациенти, които се нуждаят от лечение с ACE инхибитор и хипосенсибилизация.



Анафилактични реакции по време на LDL афереза

Рядко пациенти, които са на лечение с ACE инхибитори, по време на LDL афереза с декстран сулфат са получавали животозастрашаващи анафилактични реакции. Тези реакции се избягват чрез временно спиране на терапията с ACE инхибитор преди всяка аферезна процедура.

Пациенти на хемодиализа

При пациенти на хемодиализа с високопропускливи мембрани (напр. AN 69®) и получаващи ACE инхибитор са докладвани анафилактични реакции. При такива пациенти трябва да се обсъди употребата на различен вид диализна мембрана или различен клас антихипертензивни лекарства.

Първичен алдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм като цяло не се влияят от лечение с антихипертензивни лекарства, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Поради това употребата на това лекарство не се препоръчва.

Бременност

Лечението с ACE инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Освен ако терапията с ACE инхибитор не се счита за съществена, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с ACE инхибитори трябва да бъде незабавно прекратено и ако е подходящо да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Свързани с индапамид

Чернодробна енцефалопатия

При увредена чернодробна функция, особено в случай на електролитен дисбаланс, тиазидните диуретици и тиазидоподобните диуретици могат да доведат до развитие на чернодробна енцефалопатия, която може да прогресира до чернодробна кома. Ако това се случи, приложението на диуретици трябва да бъде прекратено веднага.

Фоточувствителност

При употребата на тиазидни и подобни на тиазидите диуретици са съобщени случаи на фоточувствителност (вж. точка 4.8). При развитие на фоточувствителност по време на лечението се препоръчва спиране на лечението. Ако продължаване на терапията с тиазидни диуретици се счита за необходимо, откритите части на тялото трябва да бъдат предпазени от слънчева или изкуствена UVA светлина.

Предпазни мерки при употреба

Общи за периндоприл и индапамид

Бъбречно увреждане

При тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min) лечението е противопоказано.

При някои свръхчувствителни пациенти без предшестващи изявиени бъбречни лезии и за които кръвните изследвания са показали недостатъчност на бъбречната функция, лечението трябва да бъде спряно и е възможно да бъде възстановено с по-ниска доза или само с единия от компонентите.

При тези пациенти обичайното медицинско проследяване включва често мониториране на калий и креатинин на втората седмица след началото на лечението и на всеки два месеца в периода на установена терапия. Бъбречна недостатъчност е съобщавана предимно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или с предшестваща бъбречна недостатъчност, включително стеноза на бъбречната артерия.



Лекарственият продукт обикновено не се препоръчва за употреба в случай на двустранна стеноза на бъбречните артерии или на артерията на единствен функциониращ бъбрек.

Хипотония и дехидратация и намалена концентрация на електролити

При наличие на предшестваща хипонатриемия (главно при пациенти със стеноза на бъбречната артерия) съществува риск от внезапна хипотония. Поради това се препоръчва провеждане на системен контрол за клинични прояви на дехидратация или диселектролитемия, които може да се развият в хода на интеркурентни епизоди на диария или повръщане. При такива пациенти трябва да се провежда редовно изследване на плазмените електролити.

Подчертаната хипотония може да изисква интравенозно приложение на изотонични солеви разтвори.

Преходната хипотония не е противопоказание за продължаване на лечението.

След постигане на задоволителен обем на циркулиращата кръв и артериалното налягане, лечението може да бъде продължено с намалена доза или само с единия от компонентите на лекарствения продукт.

Нива на калий

Комбинацията на периндоприл и индапамид не предотвратява появата на хипокалиемия, особено при пациенти с диабет или при пациенти с бъбречна недостатъчност. Както и при другите антихипертензивни средства, съдържащи диуретик, трябва да се провежда редовно мониториране на плазмените нива на калий.

Свързани с периндоприл

Кашлица

При употреба на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим се съобщава за суха кашлица. Тя обикновено е персистираща и изчезва при спиране на лечението. При поява на такива симптоми трябва да се има предвид ятрогенна етиология. Ако се предпочита употребата на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, трябва да се обсъди продължаване на лечението.

Педиатрична популация

Ефикасността и поносимостта на периндоприл при деца и юноши, самостоятелно или в комбинация не са били установени.

Риск от артериална хипотония и/или бъбречна недостатъчност (в случай на сърдечна недостатъчност, дехидратация или ниско ниво на електролити и др.)

При пациенти с първоначално ниско артериално налягане, стеноза на бъбречната артерия, конгестивна сърдечна недостатъчност или цироза с отоци и асцит е наблюдавана подчертана стимулация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, предимно при изразена дехидратация или хипоелектролитемия (строга диета с ограничен прием на натрий или продължително диуретично лечение).

Поради това блокирането на тази система от инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим може да причини, особено при първо приложение и през първите две седмици от лечението, внезапно понижение на артериалното налягане и/или повишение на плазмените нива на креатинин, което е индикация за бъбречна недостатъчност. Понякога това може да е остра, макар и рядка проява с различно време на първо проявление.

В такива случаи лечението трябва да започне с по-ниска доза, която постепенно да се повишава.



Старческа възраст

Преди началото на лечението трябва да се изследват бъбречната функция и нивата на калий. Началната доза постепенно се адаптира съобразно артериалното налягане, особено в случаи на дехидратация и хипоелектролитемия, за да се избегне внезапна поява на хипотония.

Атеросклероза

Рискът от хипотония съществува при всички пациенти, но пациенти с исхемична болест на сърцето или недостатъчност на мозъчното кръвообращение се нуждаят от повишено внимание, като лечението трябва да започне с по-ниска доза.

Реновазална хипертония

Лечението на реновазалната хипертония е реваскуларизация. Независимо от това, инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим може да имат благоприятен ефект при пациенти с реновазална хипертония, на които предстои коригираща операция или при които осъществяването на оперативно лечение е невъзможно.

Ако Запринел плюс се предписва на пациенти с доказана или подозирана стеноза на бъбречната артерия, лечението трябва да започне в условията на стационар, в ниска доза, като се мониторира бъбречната функция и нивата на калия, тъй като такива пациенти развиват функционална бъбречна недостатъчност, която изчезва при спиране на лечението.

Сърдечна недостатъчност/тежка сърдечна недостатъчност

При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (IV стадий), лечението трябва да започва под лекарски контрол с по-ниски начални дози. Лечението с бета-блокери при пациенти с хипертония и коронарна недостатъчност не трябва да се спира: ACE инхибиторите трябва да се добавят към бета-блокера.

Пациенти с диабет

При пациенти с инсулинозависим захарен диабет (със спонтанна тенденция към по-високи нива на калий), лечението трябва да започва под лекарски контрол с по-ниски начални дози. При пациенти с диабет и предшестващо лечение с перорални антидиабетни средства или инсулин, а именно през първия месец от лечението с ACE инхибитори, трябва да се извършва строг контрол на нивото на кръвната захар (вж. точка 4.5).

Етнически различия

Както и при останалите инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, периндоприл очевидно е по-слабо ефективен по отношение понижаване на артериалното налягане при пациенти от черната раса в сравнение с пациенти с друга расова принадлежност, вероятно поради по-високата честота на ниски ренинови нива в тази популация.

Хирургия/анестезия

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим може да провокират хипотония по време на анестезия, особено когато използвания анестетик има хипотензивно действие.

Поради това се препоръчва лечението с дългодействащи ACE инхибитори като периндоприл да бъде спряно, ако е възможно един ден преди операцията.

Стеноза на аортна или митрална клапа/ хипертрофична кардиомиопатия

ACE инхибиторите трябва да се използват предпазливо при пациенти с обструкция на изхода на лява камера.

Чернодробна недостатъчност

Рядко употребата на ACE инхибитори се свързва 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 ACE инхибитори, които развият жълтеница или подчертано повишение в нивата на чернодробните ензими трябва да спрат



употребата на ACE инхибитори и да получат адекватно медицинско проследяване (вж. точка 4.8).

Хиперкалиемия

При някои пациенти лекувани с ACE инхибитори, включително периндоприл е било наблюдавано повишение на серумния калий. ACE инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Обикновено ефектът не е значим при пациенти с нормална бъбречна функция. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват такива като бъбречна недостатъчност, влошена бъбречна функция, възраст (> 70 години), захарен диабет, интеркурентни заболявания, по-специално дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременно използване на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол; или пациенти, приемащи други лекарствени продукти, свързани с повишаване на серумния калий (напр. хепарин, котримоксазол - известен още като триметоприм/сулфаметоксазол, други ACE инхибитори, ангиотензин-II рецепторни антагонисти, ацетилсалицилова киселина ≥ 3 g/ден, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС, имуносупресанти като циклоспорин или такролимус, триметоприм) и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин рецепторни блокери. Използването на калиеви добавки, калий съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на готварската сол, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция може да доведе до значимо повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да предизвика сериозни, понякога фатални аритмии.

Калий-съхраняващите диуретици и ангиотензин-рецепторните блокери трябва да се прилагат внимателно при пациенти, приемащи ACE инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват.

Ако съпътстващата употреба на гореспоменатите средства се счита за необходима, те трябва да се използват предпазливо и с често мониториране на серумния калий (вж. точка 4.5).

Свързани с индапамид

Водно-електролитен дисбаланс

Натриеви нива

Те трябва да бъдат изследвани преди започване на лечението, а след това на определени интервали от време. Понижението на натриевите нива първоначално може да е безсимптомно, поради което редовното им контролиране се счита за особено важно. Изследването трябва да е по-често при пациенти в старческа възраст и такива с цироза (вж. точки 4.8 и 4.9). Всяко диуретично лечение може да причини хипонатриемия, понякога с много сериозни последици. Хипонатриемията с хиповолемия може да е причина за дехидратация и ортостатична хипотония. Съпътстващата загуба на хлоридни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза: честотата и степента на този ефект са леки.

Калиеви нива

Изчерпването на калий и развитието на хипокалиемия е основният риск при употребата на тиазидни и тиазидоподобни диуретици. Хипокалиемията може да причини мускулни нарушения. Съобщени са случаи на рабдомиолиза, главно в контекста на тежка хипокалиемия. Рискът от поява на понижени калиеви нива ($< 3,4$ mmol/l) трябва да бъде предотвратен при някои популации с висок риск като пациенти в старческа възраст и/или такива с недोхранване, независимо от това дали са с множествена лекарствена терапия, цироза с отоци и асцит, пациенти с коронарна недостатъчност и такива със сърдечна недостатъчност.

В такива случаи хипокалиемията повишава кардиотоксичността на сърдечните гликозиди, както и риска от ритъмни нарушения.

Пациентите с по-дълъг QT-интервал, независимо дали е вроден или ятрогенен, са с повишен риск. Хипокалиемия с брадикардия действа като фактор, който благоприятства появата на тежки ритъмни нарушения, предимно *torsades de pointes*, които може да са фатални. Във всички случаи е необходимо често изследване на калия. Първото измерване на калийните нива на калий трябва да бъде направено през първата седмица след започване на лечението.



При установяване на ниски нива на калий е необходимо извършване на корекция. Хипокалиемията, открита във връзка с ниска серумна концентрация на магнезий, може да бъде рефрактерна на лечение, освен ако серумният магнезий не се коригира.

Калциеви нива

Тиазидните диуретици и тиазидоподобните диуретици може да понижат уринната екскреция на калций и така да доведат до леко и преходно повишение на плазмените нива на калций. Изразеното повишение на серумния калций може да е свързано с недиагностициран хиперпаратиреоидизъм. В такива случаи лечението трябва да бъде спряно до изследване на функцията на паращитовидните жлези.

Плазмен магнезий

Доказано е, че тиазидите и техните аналози, включително индапамид, повишават отделянето на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия (вж. точки 4.5 и 4.8).

Кръвна захар

Мониториране на кръвната захар е важно при пациенти с диабет, особено при ниски нива на калий.

Пикочна киселина

При пациенти с хиперурикемия се наблюдава тенденция за повишена честота на пристъпите на подагра.

Бъбречна функция и диуретици

Тиазидните и тиазидоподобните диуретици са напълно ефективни само при нормална или леко увредена бъбречна функция (креатинин под 25 mg/l, т.е. 220 µmol/l за възрастни).

При пациенти в старческа възраст, стойността на плазмения креатинин трябва да се адаптира в зависимост от възрастта, телесното тегло и пола на пациента, съобразно формулата на Cockcroft:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{възраст}) \times \text{телесно тегло} / 0,814 \times \text{плазмен креатинин}$$

със: възраст в години

телесно тегло в килограми

плазмен креатинин измерен в микромол/l.

Формулата е подходяща за пациенти мъже в старческа възраст и трябва да бъде адаптирана за жени, като резултатите се умножат по 0,85.

Хиповолемията, която е резултат на загуба на вода и соли вследствие на диуретична терапия в началото на лечението води до понижение на гломерулната филтрация. Тя може да доведе до повишение на уреята и креатинина в кръвта. Тази преходна функционална бъбречна недостатъчност не е нежелано обстоятелство при пациенти с нормална бъбречна функция, макар че би могла да влоши предшестващо бъбречно увреждане.

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно начало на намаление на зрителната острота или болка в окото, които обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от започване на лекарството. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първоначалното лечение е да се прекрати приемът на лекарството възможно най-бързо. Може да се наложи да се обмисли незабавно медицинско или хирургично лечение, ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рискови фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.



Спортисти

Спортистите трябва да имат предвид, че този продукт съдържа активни вещества, които може да са причина за положителен тест за допинг.

Помощни вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Общи за периндоприл и индапамид

Съпътстващата употреба не се препоръчва

Литий

При съпътстваща употреба на литий с АСЕ инхибитори е докладвано обратимо повишение на серумните концентрации на литий и литиева токсичност. Употребата на периндоприл в комбинация с индапамид и литий не се препоръчва, но ако комбинацията е доказано необходима, трябва да се провежда много внимателно мониториране на серумните нива на литий (вж. точка 4.4).

Съпътстваща употреба, която изисква специално внимание

Баклофен

Потенциране на антихипертензивния ефект. Ако е необходимо, да се извърши мониториране на артериалното налягане и бъбречната функция и адаптиране на дозата на антихипертензивното лекарство.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (вкл. ацетилсалицилова киселина $\geq 3\text{g/ден}$)

Когато АСЕ инхибитори се прилагат едновременно с НСПВС (като ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дозови режими, COX2-инхибитори и неселективни НСПВС), може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможност за остра бъбречна недостатъчност и повишение на серумния калий, особено при пациенти с предшестващо увредена бъбречна функция. Комбинацията трябва да се използва предпазливо, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани, като се обсъди мониториране на бъбречната функция след започване на съпътстващата терапия и периодично след това.

Съпътстваща употреба, която изисква известна предпазливост

Антидепресанти от групата на имипрамин (трициклични), невролептици

Усилен антихипертензивен ефект и повишен риск от ортостатична хипотония (адитивен ефект).

Свързани с периндоприл

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).

Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

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

Сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приема на последната доза от терапията с периндоприл. Лечение с периндоприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа след приема на последната доза от сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.4).

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

Лекарства предизвикващи хиперкалиемия

Въпреки че серумният калий обикновено остава в нормални граници, хиперкалиемия може да се появи при някои пациенти, лекувани със Запринел плюс. Някои лекарства или терапевтични класове могат да увеличат честотата на хиперкалиемия: алискирен, калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, НСПВС, хепарини, имunosупресори, като циклоспорин или такролимус, триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Комбинацията от тези лекарства повишава риска от хиперкалиемия. Поради това не се препоръчва комбинирането на Запринел плюс с гореспоменатите лекарства. Ако е показана съпътстваща употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий.

Съпътстваща употреба е противопоказана (вж. точка 4.3)

Алискирен

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

Екстракорпорални лечения

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

Съпътстващата употреба не се препоръчва (вж. точка 4.4)

Алискирен

При други пациенти, освен тези с диабет или нарушена бъбречна функция, нараства рискът от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдова заболеваемост и смъртност (вж. точка 4.4).

Съпътстваща терапия с ACE инхибитор и блокер на ангиотензиновите рецептори

В литературата се съобщава, че при пациенти с установена атеросклеротична болест, сърдечна недостатъчност или с диабет с терминален стадий на органно увреждане, едновременната терапия с ACE инхибитор и ангиотензин рецепторни блокери е свързана с по-висока честота на хипотония, синкоп, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с употребата на едно средство, действащо на ранни етапи на ангиотензин-алдостероновата система. Двойната блокада (например чрез комбиниране на ACE инхибитор с ангиотензин II рецепторен антагонист) трябва да бъде ограничена до отделни



случаи с внимателно проследяване на бъбречната функция, нивата на калий и кръвното налягане (вж. точка 4.4).

Естрамустин

Риск от повишени нежелани реакции като ангионевротичен оток (ангиоедем).

Калий-съхраняващи диуретици (напр. триамтерен, амилорид и др.), калиеви соли
Хиперкалиемия (потенциално фатална), особено съчетана с бъбречно увреждане (адитивни хиперкалиемични ефекти). Комбинацията от периндоприл с гореспоменатите лекарства не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако едновременната употреба все пак е показана, те трябва да се използват с повишено внимание и с често проследяване на серумния калий. За употребата на спиронолактон при сърдечна недостатъчност вижте точка „Съпътстващата употреба изисква специално внимание“.

Съпътстващата употреба изисква специално внимание

Антидиабетни средства (инсулини, перорални хипогликемични средства)

Епидемиологични проучвания показват, че едновременното приложение на АСЕ инхибитори и антидиабетни лекарства (инсулин, перорални хипогликемизиращи средства) може да доведе до усилване на понижаващия кръвната захар ефект с риск от хипогликемия. Това явление изглежда е по-вероятно да се прояви през първите седмици от комбинираното лечение и при пациенти с бъбречно увреждане.

Калий-несъхраняващи диуретици

Пациенти на лечение с диуретици и особено тези, които са с хиповолемия или диселектролитемия може да получат силно понижение на кръвното налягане след започване на терапията с АСЕ инхибитори. Вероятността за хипотензивни ефекти може да се намали чрез спиране употребата на диуретика, повишаване на съдовия обем или прием на сол преди започване на терапията с ниска и прогресивно нарастваща доза периндоприл.

- *При артериална хипертония*, когато предишната терапия с диуретик може да е причинила загуба на сол/обем, или трябва да се спре диуретика преди започване на АСЕ инхибитора, като в този случай може да се въведе отново калий-несъхраняващ диуретик, или да се започне АСЕ инхибитор с ниска доза, която да се увеличава постепенно.
- *При застойна сърдечна недостатъчност, лекувана с диуретици*, АСЕ инхибиторът трябва да се започне с много ниска доза, вероятно след понижаване на дозата на свързания с него калий-несъхраняващ диуретик.

Във всички случаи бъбречната функция (нивата на креатинин) трябва да се следи през първите няколко седмици от лечението с АСЕ инхибитор.

Калий-съхраняващи диуретици (еплеренон, спиронолактон)

С еплеренон или спиронолактон в дози между 12,5 mg до 50 mg на ден и с ниски дози АСЕ инхибитори:

При лечение на сърдечна недостатъчност от клас II-IV (NYHA) с фракция на изтласкване <40% и предходно лечение с АСЕ инхибитори и бримкови диуретици, съществува риск от хиперкалиемия, потенциално фатална, особено в случай на неспазване на препоръките за тази комбинация. Преди започване на комбинацията проверете за отсъствие на хиперкалиемия и бъбречно увреждане.

Препоръчва се внимателно проследяване на калиемията и креатининемията през първия месец от лечението веднъж седмично в началото и всеки месец след това.

Съпътстваща употреба, която изисква известна предпазливост

Антихипертензивни средства и вазодилататори

Съпътстващата употреба на тези лекарства може да усилва хипотензивните ефекти на периндоприл. Съпътстващата употреба с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи артериалното налягане.



Алопуринол, цитостатици или имunosупресори, системни кортикостероиди или прокаинамид

Съпътстващото приложение с АСЕ инхибитори може да доведе до повишен риск от левкопения (вж. точка 4.4).

Анестетици

АСЕ инхибиторите може да усилят хипотензивния ефект на някои анестетици (вж. точка 4.4).

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците може да намалят антихипертензивните ефекти на АСЕ инхибиторите.

Злато

Нитритоидни реакции (симптомите включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) са описани рядко при пациенти на терапия с инжекционно злато (натриев ауротиомалат) и съпътстваща терапия с АСЕ инхибитори, включително периндоприл.

Свързани с индапамид

Съпътстваща терапия, която изисква специално внимание

Лекарства, за които е известно че провокират *torsades de pontes*

Поради риск от хипокалиемия, индапамид трябва да се прилага предпазливо в комбинация с лекарствени продукти, за които е известно че са свързани с развитието на *torsade de pointes*, като, но без да се ограничават до:

- Клас IA антиаритмици (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид);
- клас III антиаритмици (напр. амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилийум, соталол);
- някои антипсихотици
фенотиазини (напр. хлорпромазин, циамамазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин),
бензамиди (напр. амисулприд, сулпирид, султоприд, тиаприд),
бутирофенони (напр. дроперидол, халоперидол),
други антипсихотици (напр. пимозид),
други вещества (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, интравенозен еритромицин, халофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, интравенозен винкамин, метадон, астемизол, терфенадин).

Превенция на ниските калиеви нива и при необходимост корекцията им: мониториране на QT-интервала.

Понижаващи калия лекарства

Амфотерицин В (IV), глюкокортикоиди и минералкортикоиди (за системно приложение), тетракозактид, стимулиращи лаксативи: повишен риск от ниски нива на калий (адитивен ефект). Мониториране на нивата на калий и при необходимост корекция; при лечение с дигиталис се изисква повишено внимание. Да се използват нестимулиращи лаксативи.

Дигиталисови препарати

Хипокалиемията и/или хипомагнезиемията предразполагат към токсични ефекти на дигиталис. Препоръчва се мониториране на плазмения калий, магнезий и ЕКГ и ако е необходимо, да се коригира терапията.

Алопуринол

Едновременното лечение с индапамид може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Съпътстваща терапия, която изисква известно внимание

Калий-съхраняващи диуретици (амилорид, спиронолактон, триамтерен)

Въпреки че рационалните комбинации са подходящи при някои пациенти, все пак могат да се наблюдават



проявят хипокалиемия или хиперкалиемия (особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет). Трябва да се наблюдават плазменият калий и ЕКГ и, ако е необходимо, да се ревизира терапията.

Метформин

Лактатна ацидоза, свързана с метформин и причинена от възможна функционална бъбречна недостатъчност, поради употребата на диуретици (по-специално бримкови диуретици). Да не се използва метформин при плазмени нива на креатинин, превишаващи 15 mg/l (135 micromol/l) за мъже и 12 mg/l (110 micromol/l) за жени.

Йод-контрастни вещества

При дехидратация, дължаща се на диуретици е налице повишен риск от развитие на бъбречна недостатъчност, особено при високи дози йод-контрастни вещества. Преди рентгеноконтрастното изследване е необходима адекватна хидратация на пациента.

Калций (соли)

Риск от повишени нива на калций, поради намалено елиминиране на калций с урината.

Циклоспорин, такролимус

Риск от повишени нива на креатинина, без това да се отрази на циркулиращите нива на циклоспорин, дори без загуба на соли и вода.

Кортикостероиди, тетракозактид (системно приложение)

Отслабване на антихипертензивния ефект (ретенция на течности и соли вследствие на кортикостероидите).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Като се имат предвид ефектите на отделните съставки на този комбиниран продукт върху бременността и кърменето, Запринел плюс не се препоръчва за употреба през първия триместър на бременността. Употребата на Запринел плюс е противопоказана през втория и третия триместър от бременността.

Запринел плюс не се препоръчва по време на кърмене. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или приема на Запринел плюс предвид важността това лечение за майката.

Бременност

Свързани с периндоприл

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

Епидемиологичните данни относно тератогенния риск от прилагане на АСЕ инхибитори през първия триместър от бременността не са убедителни; въпреки това повишението на риска не може да бъде изключено. При пациентките, при които продължаване на започналото лечение с АСЕ инхибитори се счита за наложително, е необходимо при планиране на бременност да се смени антихипертензивната терапия с алтернативна, с установен профил на безопасност по време на бременност. Ако се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се прекрати незабавно и ако е подходящо да се започне алтернативно лечение.

Излагането на плода на действието на АСЕ инхибитори по време на втория и третия триместър е свързано с възникване на фетотоксичност (влошаване на бъбречната функция, олигохидрамнион, забавено вкостяване на черепните кости) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).



Ако се установи експозиция на ACE инхибитори от началото на втория триместър на бременността, е препоръчително провеждане на ултразвуково изследване за проследяване на бъбречната функция и черепа на плода.

Новородените, чиито майки са приемали ACE инхибитори трябва да бъдат стриктно проследявани за поява на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Свързани с индапамид

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на индапамид при бременни жени. Продължителното излагане на тиазиди по време на третия триместър от бременността може да намали плазмения обем на майката, както и утероплацентарния кръвоток, което да доведе до фетоплацентарна исхемия и забавяне на растежа.

Проучванията при животни не показват преки или косвени вредни действия по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка, за предпочитане е да се избягва употребата на индапамид по време на бременност.

Кърмене

Употребата на Запринел плюс не се препоръчва по време на кърмене.

Свързани с периндоприл

Тъй като няма информация относно употребата на периндоприл по време на кърмене, периндоприл не се препоръчва за употреба през този период, като се предпочита използване на алтернативна терапия с по-добре установен профил на безопасност, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Свързани с индапамид

Няма достатъчно информация за екскретирането на индапамид или метаболитите му в човешкото мляко. Биха могли да се появят свръхчувствителност към производни на сулфонамидите и хипокалиемия. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Индапамид е непосредствено свързан с тиазидните диуретици, които по време на кърмене се свързват с намаляване или дори спиране на лактацията.

Индапамид не се препоръчва по време на кърмене

Фертилитет

Общи за периндоприл и индапамид

Проучванията за репродуктивна токсичност не показват влияние върху фертилитета при женски и мъжки плъхове (вж. точка 5.3). Не се очаква влияние върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Двете активни вещества на Запринел плюс, самостоятелно или в комбинация, нямат ефект върху способността за шофиране и работа с машини, но при някои пациенти може да възникнат индивидуални реакции свързани с ниско кръвно налягане, особено в началото на лечението или при комбинация с други антихипертензивни лекарства.

Като резултат може да се засегне способността за шофиране и работа с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Обобщен профил на безопасността

Приложението на периндоприл инхибира ренин-ангиотензин-алдостероновата ос и води до тенденция за намаляване на калиевата загуба причинена от индапамид. Четири процента от пациентите на лечение с периндоприл/индапамид са получили хипокалиемия (нива на калий < 3,4 mmol/l).

Най-често съобщаваните нежелани реакции са:

- при периндоприл: замаяност, главоболие, парестезия, дисгеузия, зрителни нарушения, вертиго, шум в ушите, хипотония, кашлица, диспнея, коремни болки, запек, диспепсия, диария, гадене, повръщане, сърбеж, обрив, мускулни спазми и астения.
- при индапамид: хипокалиемия, реакции на свръхчувствителност, основно дерматологични, при пациенти с предразположение към алергични и астматични реакции и макулопапулозни обриви.

б. Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани по време на клинични изпитвания и/или постмаркетингова употреба и са класифицирани по следната честота:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни).

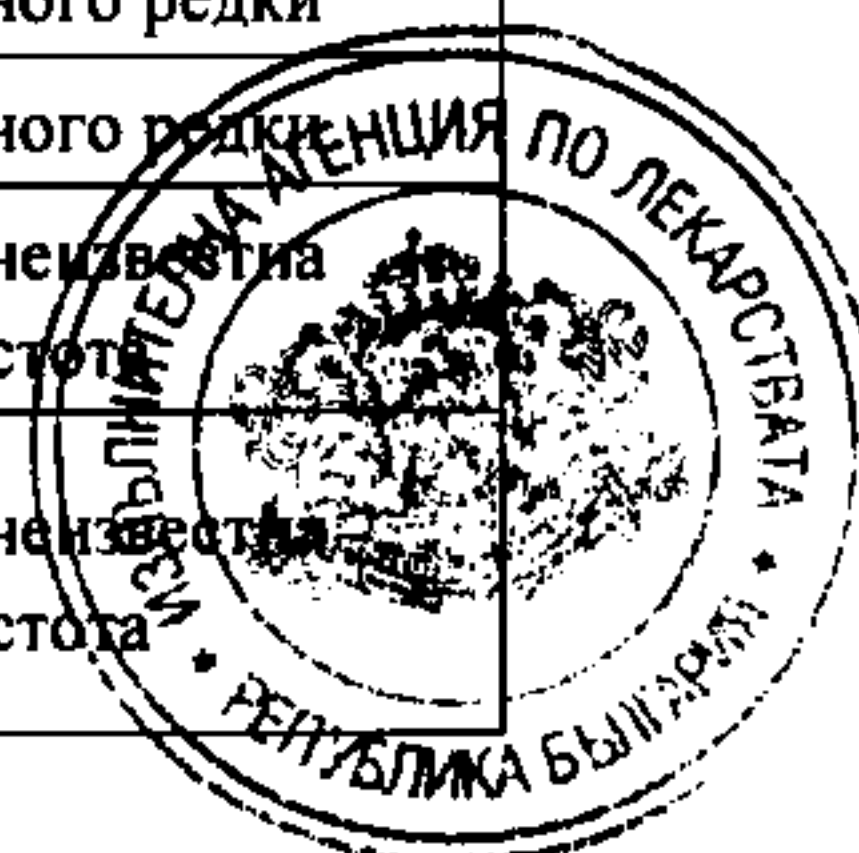
MedDRA Системо-органен клас	Нежелани реакции	Честота	
		Периндоприл	Индапамид
Инфекции и инфекстации	Ринит	Много редки	-
Нарушения н кръвоносната и лимфната система	Еозинофилия	Нечести*	-
	Агранулоцитоза (вж. 4.4)	Много редки	Много редки
	Апластична анемия	-	Много редки
	Панцитопения	Много редки	-
	Левкопения	Много редки	Много редки
	Неутропения (вж. точка 4.4)	Много редки	-
	Хемолитична анемия	Много редки	Много редки
	Тромбцитопения (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (реакции, основно дерматологични, при пациенти с предразположение към алергични и астматични реакции)	-	Чести
Нарушения на ендокринната система	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH)	Редки	-
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия	-	Чести
	Хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5)	Нечести*	-
	Хиперкалиемия, обратима след прекръпяване на терапията (вж. точка 4.4)	Нечести*	-



	Хипонатриемия, (вж. точка 4.4)	Нечести*	Нечести
	Хипохлоремия	-	Редки
	Хипомагниемия	-	Редки
	Хиперкалциемия	-	Много редки
Психични нарушения	Промяна на настроението	Нечести	-
	Нарушение на съня	Нечести	-
	Депресия	Нечести*	-
	Объркване	Много редки	-
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести	-
	Главоболлие	Чести	Редки
	Парестезия	Чести	Редки
	Дисгеузия	Чести	-
	Сънливост	Нечести*	-
	Синкоп	Нечести*	С неизвестна честота
	Възможен инсулт вследствие на прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки	-
	Възможност за възникване на чернодробна енцефалопатия в случай на чернодробна недостатъчност (вж. точки 4.3 и 4.4)	-	С неизвестна честота
Нарушения на очите	Зрителни нарушения	Чести	С неизвестна честота
	Хориоидален излив (вж. точка 4.4)	-	С неизвестна честота
	Остра миопия (вж. точка 4.4)	-	С неизвестна честота
	Остра закритоъгълна глаукома (вж. точка 4.4)	-	С неизвестна честота
	Замъглено зрение	-	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Вертиго	Чести	Редки
	Шум в ушите	Чести	-
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести*	-
	Тахикардия	Нечести*	-
	Стенокардия (вж. точка 4.4)	Много редки	-
	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия, предсърдно мъждене)	Много редки	Много редки
	Инфаркт на миокарда, възможно вторичен поради прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки	-



	<i>Torsade de pointes</i> (потенциално фатален) (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	С неизвестна честота
Съдови нарушения	Хипотония (и ефекти свързани с хипотонията) (вж. точка 4.4)	Чести	Много редки
	Васкулит	Нечести*	-
	Зачервяване на лицето	Редки*	-
	Феномен на Raynaud	С неизвестна честота	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица (вж. точка 4.4)	Чести	-
	Диспнея	Чести	-
	Бронхоспазъм	Нечести	-
	Еозинофилна пневмония	Много редки	-
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	Чести	-
	Запек	Чести	Редки
	Диария	Чести	-
	Диспепсия	Чести	-
	Гадене	Чести	Редки
	Повръщане	Чести	Нечести
	Сухота в устата	Нечести	Редки
	Панкреатит	Много редки	Много редки
	Чревен ангиоедем	Много редки	-
Хепатобилиарни нарушения	Хепатит (вж. точка 4.4)	Много редки	С неизвестна честота
	Нарушена чернодробна функция	-	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж	Чести	-
	Обрив	Чести	-
	Макулопапуларен обрив	-	Чести
	Уртикария (вж. точка 4.4)	Нечести	Много редки
	Ангиоедем (вж. точка 4.4)	Нечести	Много редки
	Пурпура	-	Нечести
	Хиперхидроза	Нечести	-
	Реакция на фоточувствителност	Нечести*	С неизвестна честота
	Пемфигоид	Нечести*	-
	Влошаване на псориазис	Редки*	-
	Еритема мултиформе	Много редки	-
	Токсична епидермална некролиза	-	Много редки
	Синдром на Stevens-Johnson	-	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми	Чести	С неизвестна честота
	Възможно влошаване на вече съществуващ остър дисеминиран лупус еритематодес	-	С неизвестна честота



	Артралгия	Нечести*	-
	Миалгия	Нечести*	С неизвестна честота
	Рабдомиолиза	-	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност	Нечести	Много редки
	Анурия/олигурия	Редки	-
	Остра бъбречна недостатъчност	Редки	Много редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	Нечести	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Чести	-
	Болка в гърдите	Нечести*	-
	Неразположение	Нечести*	-
	Периферен оток	Нечести*	-
	Пирексия	Нечести*	-
	Слабост	-	Редки
Изследвания	Повишена урея в кръвта	Нечести*	-
	Повишена креатинин в кръвта	Нечести*	-
	Повишена билирубин в кръвта	Редки	-
	Повишени чернодробни ензими	Редки	С неизвестна честота
	Намалени хемоглобин и хематокрит (вж. точка 4.4)	Много редки	-
	Повишена глюкоза в кръвта	-	С неизвестна честота
	Повишена пикочна киселина в кръвта	-	С неизвестна честота
	Удължен QT интервал на електрокардиограмата (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	С неизвестна честота
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Падане	Нечести*	-

* Честотата е изчислена по данни от клинични изпитвания за нежелани реакции, откривани чрез спонтанни съобщения.

Описание на избрани нежелани реакции

По време на проучвания фаза II и III, сравняващи индапамид 1,5 mg и 2,5 mg, анализът на плазмения калий показва дозозависим ефект на индапамид:

- индапамид 1,5 mg: плазмен калий $<3,4 \text{ mmol/l}$ се наблюдава при 10% от пациентите и $<3,2 \text{ mmol/l}$ при 4% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12-седмично лечение средното понижение на плазмения калий е $0,23 \text{ mmol/l}$.



- индапамид 2,5 mg: плазмен калий <3,4 mmol/l се наблюдава при 25% от пациентите и <3,2 mmol/l при 10% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12-седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е 0,41 mmol/l.

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

Симптоми

Най-вероятната нежелана реакция при предозиране е хипотония, понякога съпътствана от гадене, повръщане, крампи, замаяност, сънливост, психична обърканост, олигурия, която може да прогресира до анурия (поради хиповолемия). Може да се развие нарушения на водно-солевия баланс (ниски нива на натрий, ниски нива на калий).

Лечение

Първите мерки, които трябва да бъдат предприети включват бързо елиминиране на приетите продукти посредством стомашна промивка и/или приложение на активен въглен, последвано от възстановяване на водно-електролитното равновесие в специализиран център до връщането му в нормални стойности.

При развитие на подчертана хипотония, тя трябва да се лекува чрез поставяне на пациента легнал на гръб, с по-ниско разположение на главата. При необходимост може да се прилагат изотонични водно-солеви разтвори или да се използват други методи за повишаване на циркулиращия обем.

Активната форма на периндоприл, периндоприлат, подлежи на диализа (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: периндоприл и диуретици, АТС код: C09BA04

Запринел плюс е комбинация от периндоприлов тозилат, инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим и индапамид, хлорсулфамидов диуретик. Неговите фармакологични характеристики се обясняват с тези на всяка от съставките приети поотделно, в допълнение към адитивния синергичен ефект на двата продукта, когато са в комбинация.

Механизъм на действие

Свързан със Запринел плюс

При Запринел плюс се установява адитивен синергизъм на антихипертензивните ефекти на двете съставки.

Свързани с периндоприл

Периндоприл е инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II, съдосвиваща субстанция; в допълнение, инхибира



стимулира секрецията на алдостерон от надбъбречната кора и стимулира разпадането на брадикинин, вазодилататор в неактивни хептапептиди.

Това води до:

- намаляване секрецията на алдостерон,
- повишение на плазмената активност на ренина, тъй като алдостерон не може да упражнява отрицателна обратна връзка,
- намаление на общото периферно съдово съпротивление с преференциално действие върху съдовете в мускулите и бъбреците, без съпътстващо задържане на сол и течности или рефлекторна тахикардия с хронично лечение.

Антихипертензивното действие на периндоприл се проявява при пациенти с ниски или нормални концентрации на ренин.

Периндоприл действа чрез активния си метаболит периндоприлат. Останалите метаболити са неактивни.

Периндоприл намалява натоварването на сърцето:

- посредством вазодилатиращ ефект върху вените, вероятно дължащ се на промени в метаболизма на простагландини: намаляване на преднатоварването,
- посредством намаляване на тоталното периферно съдово съпротивление: намаляване на следнатоварването.

Проучванията проведени при пациенти със сърдечна недостатъчност са показали:

- понижение на налягането на пълнене на лява и дясна камера,
- понижение на тоталното периферно съдово съпротивление,
- увеличение на ударния обем и подобряване на сърдечния индекс,
- повишение на регионалния кръвоток в мускулите.

Тестовите с физическо натоварване също са показали подобрене.

Свързани с индапамид

Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, фармакологично свързан с тиазидната група диуретици. Индапамид инхибира реабсорбцията на натрий в кортикалния дилуционен сегмент. Той повишава екскрецията на натрий и хлориди в урината и в по-малка степен екскрецията на калий и магнезий, като по този начин повишава диурезата и има антихипертензивно действие.

Фармакологични ефекти

Свързани със Запринел плюс

При пациенти с хипертония без значение от възрастта, Запринел плюс проявява дозозависим антихипертензивен ефект върху диастолното и систолното артериално налягане в легнало или изправено положение. Този антихипертензивен ефект продължава 24 часа. Понижаването на артериалното налягане се получава за по-малко от един месец без тахифилаксия; спиране на лечението не води до rebound феномен. В клинични проучвания съпътстващото приложение на периндоприл и индапамид води до антихипертензивни ефекти, синергични по своя характер спрямо всеки един от продуктите, прилагани самостоятелно.

PICXEL, едно многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно контролирано проучване е оценило ефекта в електрокардиограмата на комбинацията периндоприл/индапамид върху левокамерната хипертрофия (LVH) спрямо монотерапия с еналаприл.

В проучването PICXEL пациентите с хипертония и LVH (определена като индекс на левокамерната маса (LVMI) > 120 g/m² при мъже и > 100 g/m² при жени) са рандомизирани да



получават периндоприл терт-бутиламин 2 mg (еквивалентни на 2,5 mg периндоприл аргинин или периндоприлов тозилат)/индапамид 0,625 mg или еналаприл 10 mg веднъж дневно в продължение на една година. Дозата е адаптирана в зависимост от контрола на артериалното налягане до периндоприл терт-бутиламин 8 mg (еквивалентни на 10 mg периндоприл аргинин или периндоприлов тозилат) и индапамид 2,5 mg или еналаприл 40 mg веднъж дневно. Само 34% от пациентите са останали на лечение с 2 mg периндоприл терт-бутиламин (еквивалентни на 2,5 mg периндоприл аргинин или периндоприлов тозилат)/индапамид 0,625 mg (спрямо 20% с еналаприл 10 mg).

В края на лечението индексът на масата на лява камера се е понижил значително повече при пациентите от групата на лечение с периндоприл/индапамид ($-10,1 \text{ g/m}^2$) спрямо групата пациенти на лечение с еналаприл ($-1,1 \text{ g/m}^2$) във всички рандомизирани популации пациенти. Разликата между групите пациенти по отношение на промените в LVMI е бил $-8,3$ (95% CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

По-добрият ефект върху LVMI е достигнат с по-високи дози периндоприл/индапамид от тези одобрени за Запринел плюс.

По отношение на артериалното налягане изчислените междугрупови различия в рандомизираните популации са били съответно $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-7,9; -3,7)$, $p < 0,0001$) за систолното налягане и $-2,3 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-3,6; -0,9)$, $p=0,0004$) за диастолното артериално налягане, в полза на групата пациенти на лечение с периндоприл/индапамид.

Свързани с периндоприл

Периндоприл е активен във всички степени на хипертонията: лека до умерено тежка или тежка. Понижение на систолното и диастолното артериално налягане е наблюдавано в легнало и изправено положение.

Антихипертензивната активност след еднократна доза е максимално между 4-тия и 6-тия час и се поддържа за период от 24 часа.

На 24-тия час има висока степен на остатъчно блокиране на ангиотензин конвертиращия ензим, приблизително 80%.

При пациенти, които се повлияват от терапията, нормализиране на артериалното налягане се постига след един месец и се поддържа без ефект на тахифилаксия.

Спиране на лечението не води до *rebound* феномен.

Периндоприл е вазодилатор и възстановява еластичността на главните артерии, коригира хистоморфометричните промени в резистентните артерии и води до намаляване на левокамерната хипертрофия.

Добавянето на тиазиден диуретик при необходимост води до адитивен синергизъм.

Комбинацията от инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим и тиазидни диуретици понижава риска от хипокалиемия, свързана със самостоятелното приложение на диуретици.

Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS) - данни от клинични изпитвания

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Treatment 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 NIDDK (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 мозъчносъдова 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.

Свързани с индапамид

Индапамид като монотерапия има антихипертензивно действие, което продължава 24 часа. Този ефект се проявява в дози, които са минимални по отношение на диуретичната активност.

Неговото антихипертензивно действие е пропорционално на подобрението в артериалния комплайънс и понижението на тоталното и артериоларното периферно съдово съпротивление.

Индапамид намалява левокамерната хипертрофия.

При превишаване на дозата на тиазидните и тиазидоподобните диуретици, антихипертензивният ефект достига плато, при което се повишават нежеланите лекарствени реакции. Ако лечението е неефективно, дозата не трябва да се повишава.

Освен това, установено е, че краткосрочно, средносрочно и дългосрочно при пациенти с хипертония индапамид:

- няма ефект върху липидния метаболизъм: тлиглицериди, LDL-холестерол и HDL-холестерол
- няма ефект върху въглехидратния метаболизъм, дори при пациенти с хипертония и диабет.

Педиатрична популация

Липсват данни относно периндоприл/индапамид при деца.

5.2 Фармакокинетични свойства

Свързани с периндоприл/индапамид

Едновременното приложение на периндоприл и индапамид не променя техните фармакокинетични характеристики при сравняване с прилагането им поотделно



Свързани с периндоприл

Абсорбция и бионаличност

След перорално приложение, абсорбцията на периндоприл е бърза и максимални плазмени концентрации се достигат в рамките на един час. Плазменият полуживот на периндоприл е равен на 1 час.

Тъй като приема на храна намалява превръщането до периндоприлат, следователно и бионаличността, периндоприл трябва да се прилага перорално като еднократна доза, сутрин преди хранене.

Разпределение

Обемът на разпределение е приблизително 0,2 l/kg за несвързания периндоприлат. Свързването с плазмените протеини на периндоприлат е 20%, предимно с ангиотензин конвертиращия ензим, но е зависимо от концентрацията.

Биотрансформация

Периндоприл е лекарство прекурсор. Двадесет и седем процента от приложената доза периндоприл достига кръвообращението като активния метаболит периндоприлат. Освен активния метаболит, периндоприл се разпада до други пет метаболита, които са неактивни. Пиковата плазмена концентрация на периндоприлат се достига в рамките на 3 до 4 часа.

Елиминиране

Периндоприлат се елиминира с урината, а терминалният полуживот на несвързаната фракция е приблизително 17 часа, като стационарно състояние се постига в рамките на 4 дни.

Елиминирането на периндоприлат намалява при пациенти в старческа възраст, а също и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност.

Линейност/нелинейност

Доказана е линейна зависимост между дозата на периндоприл и неговата плазмена експозиция.

Специални популации

Старческа възраст

Елиминирането на периндоприлат намалява при пациенти в старческа възраст, а също и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност.

Бъбречно увреждане

Адаптирането на дозата при бъбречна недостатъчност е желателно да става в зависимост от степента на увреждане (креатининов клирънс).

В случай на диализа

Диализният клирънс на периндоприлат е 70 ml/min.

Цироза

Кинетиката на периндоприл се променя при пациенти с цироза: чернодробният клирънс на изходната молекула намалява наполовина. Все пак, количеството на образувания периндоприлат не намалява, поради което не се налага адаптиране на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Свързани с индапамид

Абсорбция

Индапамид се абсорбира бързо и напълно от храносмилателния тракт.

Максимално плазмено ниво при хора се достига приблизително един час след перорално приложение на продукта.



Разпределение

Свързването с плазмените протеини е 79%.

Биотрансформация и елиминиране

Елиминационният полуживот е между 14 и 24 часа (средно 18 часа). Приложението на многократни дози не води до акумулиране. Елиминира се предимно с урината (70% от дозата) и фецеса (22%) под формата на неактивни метаболити.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката не се променя при пациенти с бъбречна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Запринел плюс има малко по-висока токсичност от отделните му съставки. Изглежда бъбречните ефекти не се потенцират при плъхове. Все пак, комбинацията води до гастроинтестинални токсични прояви при кучета, а токсичните ефекти при майката се повишават при плъхове (в сравнение с периндоприл самостоятелно).

Независимо от това тези ефекти са били установени при дозови нива, много близки до границата на безопасност в сравнение с използваните терапевтични дози.

Предклиничните проучвания, проведени самостоятелно с периндоприл и индапамид не са показали генотоксичен или канцерогенен потенциал.

Проучванията за репродуктивна токсичност не показват ембриотоксичност или тератогенност и фертилитетът не е нарушен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро

Лактоза монохидрат

Царевично нишесте

Натриев хидрогенкарбонат

Прежелатинизирано нишесте (царевично)

Повидон K30

Магнезиев стеарат (E572)

Филмово покритие

Частично хидролизиран поли(винилов алкохол) (E1203)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол/PEG 3350 (E1521)

Талк (E553b)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

28 месеца

След отваряне да се използва в рамките на 100 дни.



6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте опаковката плътно затворена, за да се предпази от влага.
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бели, непрозрачни РР опаковки с бели непрозрачни РЕ капачки със сушител, снабдени със защитен от фалшификация полиетиленов пръстен, ограничаващ достъпа на въздух, съдържащи 30, 60, 90, 90 (3x30) или 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20130072

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

Дата на първо разрешаване: 12 февруари 2013 г.
Дата на последно подновяване: 02 ноември 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

