

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Залпам Плюс 5 mg/1,25 mg/5 mg филмирани таблетки
Zalпам Plus 5 mg/1,25 mg/5 mg film-coated tablets

Залпам Плюс 5 mg/1,25 mg/10 mg филмирани таблетки
Zalпам Plus 5 mg/1,25 mg/10 mg film-coated tablets

Залпам Плюс 10 mg/2,5 mg/5 mg филмирани таблетки
Zalпам Plus 10 mg/2,5 mg/5 mg film-coated tablets

Залпам Плюс 10 mg/2,5 mg/10 mg филмирани таблетки
Zalпам Plus 10 mg/2,5 mg/10 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рвз. №	20240318/19/20/21
Разрешение №	27-11-2024
BG/MA/MP -	67216-9
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Залпам Плюс 5 mg/1.25 mg/5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg периндоприл аргинин (perindopril arginine), еквивалентни на 3,395 mg периндоприл (perindopril), 1,25 mg индапамид (indapamide) и 5 mg амлодипин (amlodipine) (като амлодипинов безилат (as amlodipine besilate)).

Залпам Плюс 5 mg/1.25 mg/10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg периндоприл аргинин (perindopril arginine), еквивалентни на 3,395 mg периндоприл (perindopril), 1,25 mg индапамид (indapamide) и 10 mg амлодипин (като амлодипинов безилат (as amlodipine besilate)).

Залпам Плюс 10 mg/2.5 mg/5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg периндоприл аргинин (perindopril arginine), еквивалентни на 6,790 mg периндоприл (perindopril), 2,5 mg индапамид (indapamide) и 5 mg амлодипин (като амлодипинов безилат (as amlodipine besilate)).

Залпам Плюс 10 mg/2,5 mg/10 mg филмирани Таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg периндоприл аргинин (perindopril arginine), еквивалентни на 6,790 mg периндоприл (perindopril), 2,5 mg индапамид (indapamide) и 10 mg амлодипин (като амлодипинов безилат (as amlodipine besilate)).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Залпам Плюс 5 mg/1,25 mg/5 mg: бели, продълговати филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "TEV" от едната страна и "2" от другата страна. Размери: приблизително 12,3 mm x 6,5 mm.

Залпам Плюс 5 mg/1,25 mg/10 mg: светлобежови, кръгли филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "TEV" от едната страна и "3" от другата страна. Диаметър: приблизително 9,0 mm.

Залпам Плюс 10 mg/2,5 mg/5 mg: светлобежови, продълговати филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "TEV" от едната страна и "4" от другата страна. Размери: приблизително 12,3 mm x 6,5 mm.



Залпам Плюс 10 mg/2,5 mg/10 mg: бели, кръгли филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "TEV" от едната страна и "5" от другата страна. Диаметър: приблизително 9,0 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Залпам Плюс е показан като заместителна терапия за лечение на есенциална хипертония при пациенти, които вече са контролирани с периндоприл/индапамид във фиксирана дозова комбинация и амлодипин, прилагани в същата дозировка.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Една филмирана таблетка Залпам Плюс дневно като еднократна доза, за предпочитане приета сутрин и преди хранене.

Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за начално лечение.

При необходимост от промяна на дозировката, трябва да се извърши титриране на дозите на компонентите поотделно.

Специални популации

Бъбречно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4)

При тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) лечението е противопоказано.

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-60 ml/min), Залпам Плюс в дози 10 mg/2,5 mg/5 mg и 10 mg/2,5 mg/10 mg е противопоказан. При пациенти с креатининов клирънс ≥ 60 ml/min не се изисква промяна на дозата. Препоръчва се лечението да започне с подходяща дозировка от свободната комбинация на монопродуктите.

Обичайното медицинско проследяване би трябвало да включва често мониториране на креатинина и калия.

Едновременната употреба на периндоприл с алискирен е противопоказана при пациенти с бъбречни увреждания ($\text{ГФ} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точка 4.3).

Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречно увреждане, поради което се препоръчва нормалната дозировка. Амлодипин не се диализира (вж. точка 5.2).

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

При тежко чернодробно увреждане, Залпам Плюс е противопоказан.

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, Залпам Плюс трябва да се прилага внимателно, тъй като при тези пациенти липсват установени препоръки за дозиране на амлодипин.

Старческа възраст (вж. точка 4.4)

В старческа възраст елиминирането на периндоприлат е намалено (вж. точка 5.2).

Лечението трябва да започне след преценка на ефекта върху кръвното налягане и бъбречната функция.

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на фиксираната комбинация от периндоприл/индапамид/амлодипин при деца и подрастващи не са установени. Липсват данни.



Начин на приложение

Перорално приложение.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, други сулфонамиди, дихидропиридинови производни, други АСЕ инхибитори или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Анамнеза за ангиоедем (едем на Quincke), свързана с лечение с АСЕ инхибитори в миналото (вж. точка 4.4)
- Пациенти на диализа
- Пациенти с нелекувана декомпенсирана сърдечна недостатъчност
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min)
- Умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 60 ml/min) за дозите на Залпам Плюс, които съдържат комбинация от 10 mg/2,5 mg периндоприл/индапамид (т.е. Залпам Плюс 10 mg/2,5 mg/5 mg и 10 mg/2,5 mg/10 mg).
- Наследствен/идиопатичен ангиоедем
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Чернодробна енцефалопатия
- Тежко чернодробно увреждане
- Хипокалиемия
- Комбиниране с неантиаритмични средства, предизвикващи torsades de pointes (вж. точка 4.5)
- Тежка хипотония
- Шок, включително кардиогенен шок
- Обструкция на изходния тракт на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза)
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт
- Едновременната употреба на Залпам Плюс с алискирен-съдържащи продукти при пациентите със захарен диабет или увредена бъбречна функция ($\text{ГФ} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1)
- Едновременна употреба със сакубитрил/валсартан. Лечение със Залпам Плюс не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. 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).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Всички предупреждения, свързани с някой от компонентите, изброени по-долу, важат и за фиксираната дозова комбинация в Залпам Плюс.

Специални предупреждения

Литий

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

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 готварската сол

Комбинацията от периндоприл и калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол обикновено не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия

При пациенти, получаващи АСЕ инхибитори се съобщава за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори рядко се наблюдава неутропения. Необходимо е изключително голямо внимание при прилагане на периндоприл при пациенти с колагенни съдови заболявания, имуносупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид, или комбинация от тези усложняващи фактори, особено ако е налице и предшестващо нарушение на бъбречните функции. Някои от тези пациенти понякога развиват сериозни инфекции, които в някои случаи не се повлияват от интензивна антибиотична терапия. При прилагане на периндоприл при такива пациенти се препоръчва периодично проследяване на броя на белите кръвни клетки и инструктиране на пациентите да съобщават за всякакви признаци на инфекция (напр. болки в гърлото, висока температура) (вж. точка 4.8).

Реноваскуларна хипертония

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

Свърхчувствителност/ангиоедем

Рядко се съобщава за ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, включително периндоприл. Това може да стане във всеки момент в хода на лечението. В тези случаи периндоприл трябва да се спре незабавно и да се назначи подходящо проследяване, за да се осигури пълно излекуване на симптомите преди пациентът да бъде освободен. В случаите, в които подуването е ограничено и засяга само лицето и устните, състоянието преминава обикновено без лечение, въпреки че за облекчаване на симптомите може да има полза от антихистамини.

Ангиоедем, свързан с оток на ларинкса, може да бъде фатален. В случаите на засягане на езика, глотиса или ларинкса, което вероятно може да причини запушване на дихателните пътища, трябва незабавно да се приложи подходяща терапия, която може да включва подкожно прилагане на епинефрин разтвор 1:1000 (0,3 ml до 0,5 ml) и/или мерки за осигуряване на проходимостта на дихателните пътища.

Съобщава се, че сред чернокожите пациенти, които получават АСЕ инхибитори, има по-висока честота на ангиоедем в сравнение с нечернокожите.

Пациентите с анамнеза за ангиоедем, който не е свързан с лечение с АСЕ инхибитори, са изложени на повишен риск от ангиоедем по време на лечението с АСЕ инхибитори (вж. точка 4.3).

При пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, се съобщава за интестинален ангиоедем. Оплакванията при тези пациенти включват болки в корема (със или без гадене и повръщане), в някои случаи не е установен предшестващ ангиоедем на лицето и нивата на С-1 естеразата са



били нормални. Ангиедемът е диагностициран чрез процедури, които включват СТ или ултразвуково изследване на корема, или при хирургична операция, като симптомите са отзвучали след спиране на приема на АСЕ инхибитора. Интестиналният ангиедем трябва да се включи в диференциалната диагноза при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, които имат оплаквания от коремни болки.

Комбинирането на периндоприл със сакубитрил/валсартан е противопоказано поради увеличен риск от ангиедем (вж. точка 4.3). Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза от лечението с периндоприл. Ако лечението със сакубитрил/валсартан е прекратено, лечението с периндоприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5). Едновременната употреба на АСЕ 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 ангиедем (напр. подуване на дихателните пътища или езика, със или без нарушено дишане) (вж. точка 4.5). Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се започва рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор.

Анафилактоидни реакции по време на десенситизация

Съобщава се за изолирани случаи на пациенти, преживели животозастрашаващи анафилактоидни реакции при лечение с АСЕ инхибитори по време на десенситизираща терапия с отрова от хименоптера (пчели, оси). АСЕ инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание при алергични пациенти, подложени на десенситизационна терапия и трябва да се избягват при тези, при които се провежда имунотерапия с отрови. Тези реакции може обаче да се предотвратят, като временно се спре прилагането на АСЕ инхибитора за срок от минимум 24 часа преди лечението при пациенти, при които се налага както лечение с АСЕ инхибитори, така и десенситизация.

Анафилактоидни реакции по време на LDL-афереза

Рядко, пациенти получаващи АСЕ инхибитори по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL-афереза) с декстранов сулфат, са получавали животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Такива реакции са избягвани чрез временно спиране на лечението с АСЕ инхибитори преди всяка афереза.

Пациенти на хемодиализа

За анафилактоидни реакции се съобщава при пациенти, подложени на диализа с високодебитни мембрани (напр. AN 69®) и лекувани едновременно с АСЕ инхибитори. При тези пациенти трябва да се обмисли използване на друг тип диализни мембрани, или на антихипертензивно средство от друг клас.

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 АСЕ инхибитори не трябва да започва по време на бременност. Освен в случаите, когато продължаване на лечението с АСЕ инхибитори се смята за незаменимо, пациентите, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с доказан профил на безопасност за прилагане по време на бременността. При диагностициране на бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва незабавно да бъде спряно и ако е подходящо, трябва да започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).



Чернодробна енцефалопатия

При нарушена чернодробна функция, тиазидните диуретици и аналозите на тиазидните диуретици могат да причинят чернодробна енцефалопатия, което може да прогресира до кома. Ако настъпи такова състояние, прилагането на диуретици трябва да бъде прекратено веднага.

Фоточувствителност

При тиазидните диуретици и техни аналози са съобщени случаи на реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението възникнат реакции на фоточувствителност, препоръчва се спиране на лечението. Ако се приеме за необходимо повторно прилагане на диуретик, препоръчва се откритите части да се защитят от слънцето и от изкуствени UVA лъчения.

Предпазни мерки при употреба

Бъбречна функция

- При тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) лечението е противопоказано.
- При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min) е противопоказано лечението с дозите на Залпам Плюс, които съдържат комбинация от 10 mg/2,5 mg периндоприл/индапамид (т.е. Залпам Плюс 10 mg/2,5 mg/5 mg и 10 mg/2,5 mg/10 mg).
- При някои пациенти с хипертония без подлежащи изразени бъбречни увреждания, при които кръвните изследвания на бъбречната функция показват функционална бъбречна недостатъчност, лечението трябва да бъде спряно и евентуално започнато отново или с по-ниска доза или само с една от съставките.
При такива пациенти обичайното медицинско проследяване би трябвало да включва често мониториране на калия и креатинина, след първите две седмици, и след това през два месеца през периода на терапевтична стабилизация. За бъбречна недостатъчност се съобщава главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или с подлежаща бъбречна недостатъчност, включително стеноза на бъбречната артерия.
Обикновено лекарството не се препоръчва в случаи на двустранна стеноза на бъбречната артерия или при единствен функциониращ бъбрек.
- Риск от артериална хипотония и/или бъбречна недостатъчност (в случай на сърдечна недостатъчност, хиповолемия или загуба на електролити и т.н.): при периндоприл се наблюдава изразена стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, особено при изявена хиповолемия или недостиг на електролити (диета със строго ограничаване на приема на натрий или продължително лечение с диуретици), при пациенти с първоначално ниско кръвно налягане, в случаи на стеноза на бъбречната артерия, на застойна сърдечна недостатъчност или на цироза с едем и асцит. Поради това, блокирането на тази система с инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим може да причини, особено при първото прилагане и през първите две седмици от лечението, внезапно спадане на кръвното налягане и/или повишаване на плазмените нива на креатинина, което показва наличие на функционална бъбречна недостатъчност. Понякога, макар и рядко, началото може да е остро и времето до настъпването да е различно.
В такива случаи лечението трябва да започне с по-ниска доза, която постепенно да се увеличава. При пациенти с исхемично сърце или мозъчносъдова болест може прекомерното спадане на кръвното налягане да доведе до миокарден инфаркт или мозъчносъдов инцидент.
- Тиазидните диуретици и техните аналози проявяват цялостно ефекта си само когато бъбречната функция е нормална или минимално нарушена (плазмен креатинин под ниво от порядъка на 25 mg/l, т.е. 220 µmol/l при възрастни).
При хората в старческа възраст тези стойности на плазмения креатинин трябва да се коригират съобразно възрастта, телесното тегло и пола.
Хиповолемията, настъпила вторично от загубата на вода и натрий, причинява намаляване на гломерулната филтрация.
Това може да доведе до повишаване на уреята в кръвта и плазмения креатинин.



Посочената преходна функционална бъбречна недостатъчност не води до нежелани последици при пациенти с нормална бъбречна функция, но може да утежни вече съществуващо бъбречно увреждане.

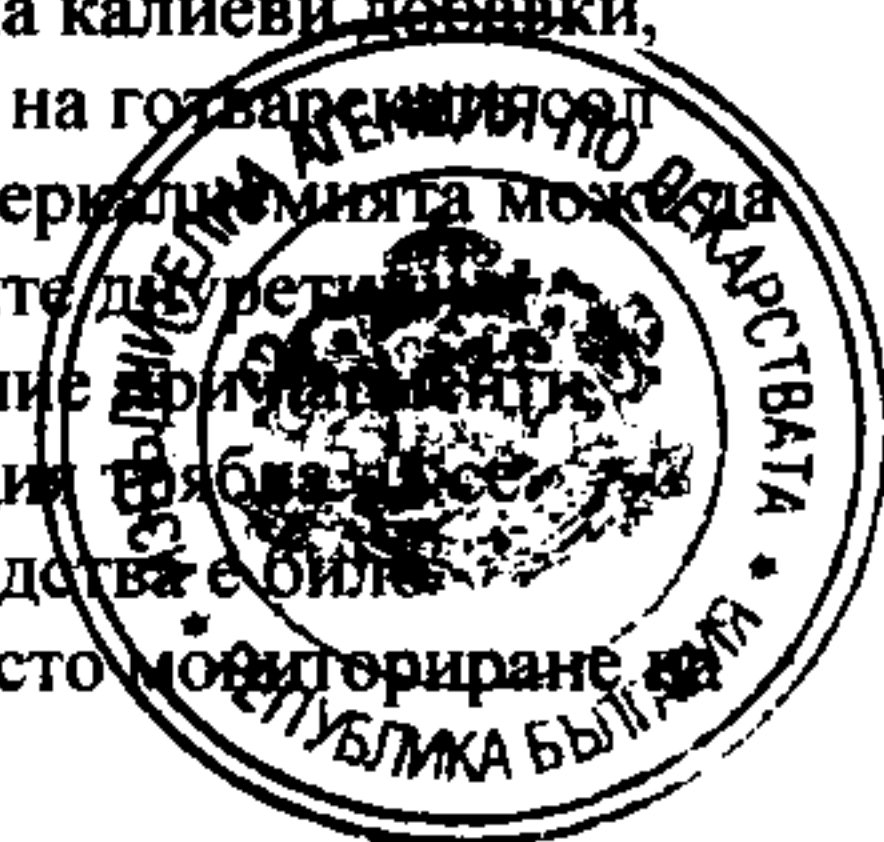
- Амлодипин може да се използва при пациенти с бъбречна недостатъчност в нормални дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречно увреждане.
- Ефектът от комбинацията Залпам Плюс не е изследван при нарушена бъбречна функция. При нарушена бъбречна функция дозите на Залпам Плюс трябва да съответстват на дозите на индивидуалните му компоненти, взети поотделно.

Хипотония и хиповолемия и недостиг на електролити

- Има риск от внезапна хипотония при наличие на вече съществуващ недостиг на натрий (особено при пациенти със стеноза на бъбречната артерия). Поради това трябва да се проведе систематично изследване за клинични признаци на хиповолемия и недостиг на електролити, които биха могли да възникнат при интеркурентен епизод на диария или повръщане. При такива пациенти трябва редовно да се мониторираат плазмените електролити.
Изразената хипотония може да наложи прилагане на интравенозна инфузия на изотоничен физиологичен разтвор. Преходната хипотония не е противопоказание за продължаване на лечението. След възстановяване на задоволителен обем на кръвта и кръвното налягане, лечението може да започне отново или с намалена доза, или само с един от компонентите.
- Намаляването на нивата на натрия може в началото да е безсимптомно, поради което редовното изследване е много съществено. Изследванията трябва да се провеждат често при пациенти в старческа възраст или пациенти с цироза (вж. точки 4.8 и 4.9). Всяко лечение с диуретици може да причини хипонатриемия, понякога с много сериозни последици. Хипонатриемия с хиповолемия може да е причината за дехидратация и ортостатична хипотония. Едновременната загуба на хлоридни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза: честотата и степента на този ефект са ниски.

Нива на калия

- Комбинацията на индапамид с периндоприл и амлодипин не предотвратява началото на хипокалиемия, особено при пациенти с диабет или пациенти с бъбречна недостатъчност. Както при останалите антихипертензивни средства в комбинация диуретик, трябва да се извършва редовно мониториране на плазмените нива на калия.
- Повишаването на серумните нива на калия е наблюдавано при някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл. АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Обикновено ефекта не е значим при пациенти с нормална бъбречна функция. Рисковите фактори за развитие на хипокалиемия включват бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, възраст (> 70 години), захарен диабет, интеркурентни събития, в частност дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр., спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол; или такива пациенти, които приемат други медикаменти, свързани с повишаването на серумния калий (напр. хепарин, ко-тримоксазол, известен още като триметоприм/сулфаметоксазол) и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин рецепторни блокери. При пациенти с увредена бъбречна функция, употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на готварската сол може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Калий-съхраняващите диуретици, ангиотензин рецепторните блокери трябва да се използват с внимание при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, и серумния калий и бъбречната функция трябва да се наблюдават. Ако съвместното прилагане на посочените по-горе средства е било преценено за уместно, те трябва да се използват внимателно при често мониториране на серумния калий (вж. точка 4.5).



- Недостигът на калий с хипокалиемия е основен риск при тиазидните диуретици и аналозите на тиазидните диуретици. Хипокалиемията може да предизвика мускулни нарушения. Съобщени са случаи на рабдомиолиза, особено в контекста на тежка хипокалиемия. Рискът от поява на ниски нива на калий ($< 3,4 \text{ mmol/l}$) трябва да бъде предотвратяван при определени високорискови популации, например при хората в старческа възраст и/или с непълноценно хранене, независимо дали приемат множество медикаменти, при пациенти с цироза с едем и асцит, при пациенти с ИБС и пациенти със сърдечна недостатъчност.

В такива случаи хипокалиемията повишава кардиотоксичността на дигиталисовите препарати (сърдечните гликозиди) и риска от ритъмни нарушения.

Пациенти, при които се открива удължен QT интервал са също изложени на риск, независимо дали първопричината е вродена или ятрогенна. Хипокалиемията, както и брадикардията в тези случаи се превръща в предразполагащ фактор за поява на тежки ритъмни нарушения и по-конкретно - torsades de pointes, което може да е фатално. Във всички случаи е необходимо по-често изследване на нивата на калия. Първото измерване на нивата на плазмения калий трябва да стане през първата седмица след започване на лечението. При установяване на ниски нива на калия, те трябва да се коригират. Хипокалиемията установена заедно с ниска серумна концентрация на магнезий, може да не се повлияе от лечението, освен ако серумният магнезий не бъде коригиран.

Нива на калция

Тиазидните диуретици и техните аналози могат да намалят екскрецията на калций с урината и да причинят леко и преходно повишаване на нивата на плазмения калций. Изразеното повишаване на нивата на калция може да бъде свързано с недиагностициран хиперпаратиреоидизъм. В такъв случай лечението трябва да спре преди изследването на паратиреоидната функция (вж. точка 4.8).

Плазмен магнезий

Доказано е, че тиазидите и свързаните с тях диуретици, включително индапамид, повишават отделянето на магнезий в урината, което може да доведе до хипомагнезиемия (вж. точка 4.5 и 4.8).

Реноваскуларна хипертония

Лечението на реноваскуларната хипертония е реваскуларизация. Въпреки това, инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим може да са от полза при пациенти с картина на реноваскуларна хипертония, които чакат коригираща операция, или в случаите, когато такава операция не може да бъде направена.

Ако Залпам Плюс е предписан на пациенти с установена или подозирана стеноза на бъбречната артерия, лечението трябва да започне в болнични условия с ниски дози и е необходимо да се мониторира бъбречната функция и нивата на калий, тъй като някои пациенти са развили функционална бъбречна недостатъчност, която е отзвучала при спиране на лечението.

Кашлица

Съобщава се за суха кашлица при използване на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим. Характеризира се със своята упоритост и с това, че изчезва при спиране на лечението. В случай на поява на този симптом, трябва да се обмисли ятрогенната му етиология. Ако въпреки това има предпочитания към предписване на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, може да се обмисли продължаване на лечението.

Атеросклероза

Риск от хипотония съществува при всички пациенти, но повишено внимание е необходимо да се обърне при пациенти с исхемична болест на сърцето или с церебрална циркулаторна недостатъчност, като лечението се започне с ниска доза.

Хипертонична криза

Безопасността и ефективността на амлодипин при хипертонична криза не са установени.



Сърдечна недостатъчност/тежко нарушение на сърдечната функция

При пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да се подхожда с внимание.

В дългосрочно, плацебо-контролирано клинично проучване, проведено при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA) честотата на белодробен оток е била по-висока в групата, лекувана с амлодипин в сравнение с групата, лекувана с плацебо. Калциевите антагонисти, включително амлодипин, трябва да се използват предпазливо при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като те повишават риска от бъдещи сърдечносъдови инциденти и смъртност. При пациенти с тежко нарушена сърдечна функция (клас IV), лечението трябва да започне под лекарско наблюдение с намалена начална доза. Лечението с бета-блокери не трябва да се прекратява при хипертонични пациенти с коронарна недостатъчност: към бета-блокера трябва да се добави АСЕ инхибитор.

Аортна стеноза или стеноза на митралната клапа / хипертрофична кардиомиопатия

АСЕ инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с обструкция на изходящите пътища от лявата камера.

Пациенти с диабет

При пациенти с инсулинозависим захарен диабет (спонтанна тенденция към повишени нива на калия) лечението трябва да започне под лекарско наблюдение с намалена начална доза. При пациентите с диабет, лекувани преди това с перорални антидиабетни медикаменти или инсулин, нивата на гликемията трябва да се следят внимателно, конкретно през първия месец на лечение с АСЕ инхибитор. При пациенти с диабет е важно да се мониторира кръвната глюкоза, особено при ниски нива на калия.

Етнически различия

Както и при другите инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, периндоприл видимо е по-слабо ефективен за намаляване на кръвното налягане при чернокожи, отколкото при такива, които не са чернокожи, вероятно поради по-голямата честота на нискоренинови състояния в популацията на чернокожите хипертоници.

Хирургични операции / анестезия

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим могат да причинят хипотония в случай на анестезия, особено когато приложеният анестетик е средство с хипотоничен потенциал. Ето защо се препоръчва лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим с удължено действие, като например периндоприл, ако е възможно да бъде спряно един ден преди операцията.

Чернодробно увреждане

В редки случаи АСЕ инхибиторите са свързвани със синдром, който започва като холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (в някои случаи) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациенти, получаващи АСЕ инхибитори, които развият жълтеница или забележимо повишаване на нивата на чернодробните ензими, трябва да прекратят АСЕ инхибитора и да получат подходящо медицинско проследяване (вж. точка 4.8).

При пациенти с увредена чернодробно функция полуживотът на амлодипина се удължава и стойностите на AUC са по-високи; липсват установени препоръки за дозиране. Поради това, лечението с амлодипин трябва да започне от ниските стойности на дозовия диапазон и трябва да се подхожда внимателно, както при започване на лечението, така и при повишаване на дозата. При пациенти с тежко чернодробно увреждане може да се наложи бавно титриране на дозата и внимателно мониториране.

Ефектът от комбинацията от периндоприл/индапамид/амлодипин не е изследван при нарушена чернодробна функция. Имайки предвид ефекта на всеки отделен компонент от тази комбинация, Залпам Плюс е противопоказан при пациенти с тежко увредена чернодробна функция, а при пациенти с леко до умерено увредена чернодробна функция е необходимо да се подхожда с повишено внимание.



Пикочна киселина

При пациенти с хиперурикемия може да се повиши склонността към подагрозни кризи.

Старческа възраст

Преди започване на лечението трябва да се изследват бъбречната функция и нивата на калия. Началната доза в следствие се коригира според повлияването на кръвното налягане, особено в случаи на недостиг на течности и електролити, за да се избегне неочаквано развитие на хипотония.

В старческа възраст повишаването на дозата на амлодипина трябва да става с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

Помощни вещества

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

Хориоидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или производните на сулфонамид лекарства, могат да причинят идиосинкратична реакция, изразяваща се в хориоидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остро начало на намалена зрителна острота или очна болка и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици след започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до постоянна загуба на зрението. Първоначалното лечение се изразява в спиране приема на лекарството възможно най-бързо. Може да се наложи да се обмислят съответно медицинско или хирургично лечение, ако вътреочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.

Спортисти

Спортистите трябва да имат предвид, че този продукт съдържа активно вещество, което може да предизвика положителна реакция при допингов контрол.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE 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 ангиоедем (вж. точка 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 започва преди да са изминали 36 часа след приема на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.4).

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

Лекарства, индуциращи хиперкалиемия:

Въпреки, че серумния калий обикновено остава в нормални граници, хиперкалиемия може да се появи при някои пациенти, лекувани със Залпам Плюс. Някои лекарства или терапевтични класове могат да повишат честотата на хиперкалиемията: алискирен, калиеви соли, калиеви съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), ACE инхибитори, антагонисти на рецептора за ангиотензин II, НСПВС, хепарини, имunosупресивни средства, като например цисплатина или такролимус, триметоприм и ко-тримоксазол.



(триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик като амилорид. Комбинацията от тези лекарства повишава риска от хиперкалиемия. Поради това, комбинирането на Залпам Плюс с гореспоменатите лекарства не се препоръчва. Ако е предписана едновременна употреба, трябва да се подхожда с внимание и с често проследяване на серумния калий.

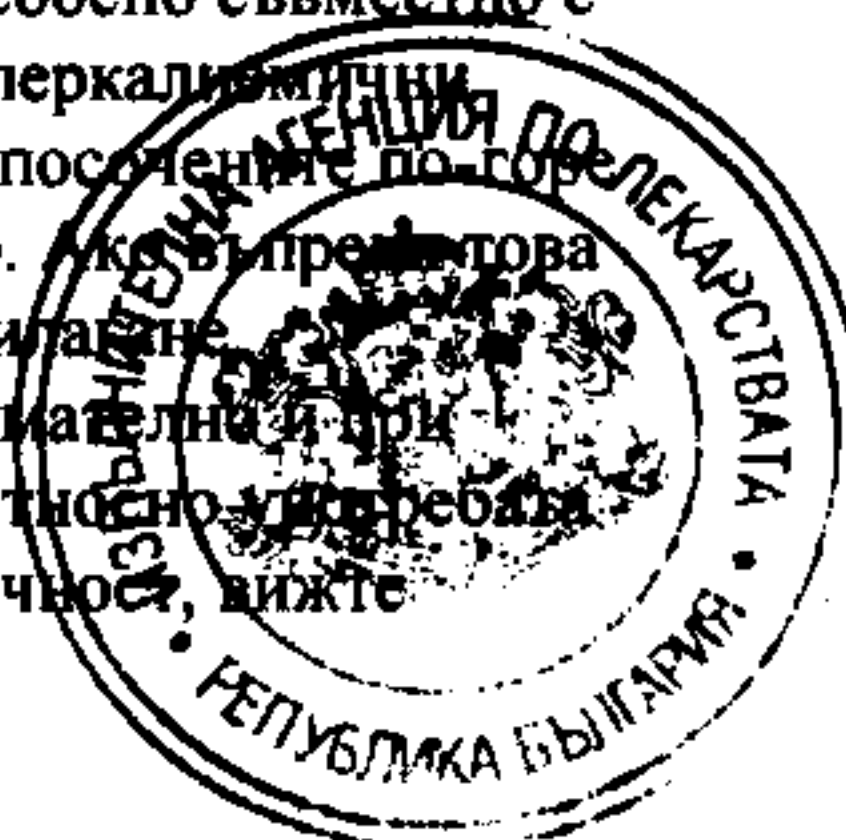
Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).

Алискирен: при пациенти с диабет или нарушена бъбречна функция има повишен риск от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и повишена сърдечносъдова заболяемост и смъртност.

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

Едновременна употреба не се препоръчва:

Компонент	Известно взаимодействие със следния продукт	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
периндоприл / индапамид	литий	Обратимо повишаване на серумните концентрации и токсичността на лития се съобщават при едновременно прилагане на литий с ACE инхибитори. Прилагането на периндоприл в комбинация с индапамид съвместно с литий не се препоръчва, но ако комбинацията е необходима, трябва да се провежда внимателно мониториране на серумните нива на лития (вж. точка 4.4).
периндоприл	алискирен	При други пациенти, освен пациентите с диабет или нарушена бъбречна функция, нарастват рискът от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдовата заболяемост и смъртност. (вж. точка 4.4)
	едновременно лечение с ACE инхибитори и ангиотензин рецепторни блокери	В литературата има съобщения, че при пациенти с установена атеросклеротична болест, сърдечна недостатъчност или диабет с терминално органно увреждане, едновременното лечение с ACE инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер е свързано с повишена честота на хипотония, синкоп, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение със самостоятелното прилагане на един лекарствен продукт, повлияващ системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Двойната блокада (например, чрез комбиниране на ACE инхибитор с антагонист на рецептора за ангиотензин II) трябва да се ограничи само до индивидуално определени случаи при внимателно мониториране на бъбречната функция, нивата на калия и кръвното налягане. (Вижте точка 4.4)
	естрамустин	Риск от повишаване на нежеланите лекарствени реакции, като например ангионевротичен оток (ангиоедем).
	калий-съхраняващи лекарства (напр. триамтерен, амилорид, ...), калий (соли)	Хиперкалиемия (потенциално фатална), особено съвместно с увредена бъбречна функция (адитивни хиперкалиемични ефекти). Комбинацията на периндоприл с посочените по-горе лекарства не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако въпреки това съществуват показания за съвместното прилагане, медикаментите трябва да се използват внимателно и при често мониториране на серумния калий. Относно употребата на спиронолактон при сърдечна недостатъчност, вижте



		„Едновременна употреба, която изисква специално внимание“.
амлодипин	дантролен (инфузия)	При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечносъдов колапс във връзка с хиперкалиемия след прилагане на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риска от хиперкалиемия се препоръчва да се избягва едновременното прилагане на калциеви антагонисти, като амлодипин, при пациенти със склонност към злокачествена хипертермия и при цялостното лечение на злокачествената хипертермия.
	грейпфрут или сок от грейпфрут	При някои пациенти може да се повиши бионаличността, което води до повишени ефекти на намаляване на кръвното налягане

Едновременна употреба, която изисква специално внимание:

Компонент	Известно взаимодействие със следния продукт	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
периндоприл /индапамид	баклофен	Повишен антихипертензивен ефект. Мониторирайте кръвното налягане и при необходимост коригирайте дозата на антихипертензивния медикамент.
	нестероидни противовъзпалителни средства (включително високи дози ацетилсалицилова киселина)	При едновременно прилагане на АСЕ инхибитори с нестероидни противовъзпалителни средства (например ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителна схема на дозиране, инхибитори на COX-2 и неселективни НСПВС), може да настъпи понижаване на антихипертензивния ефект. Едновременното прилагане на АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност и повишаване на нивата на серумния калий, особено при пациенти с подлежаща влошена бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага внимателно, особено при хората в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се обмисли мониториране на бъбречната функция при започване на едновременно лечение и периодически в хода на терапията.
периндоприл	антидиабетни средства (инсулин, перорални хипогликемични средства)	На базата на епидемиологични проучвания се предполага, че едновременното прилагане на АСЕ инхибиторите и антидиабетните лекарства (инсулин, перорални хипогликемични лекарства) може да предизвика повишаване на хипогликемичния ефект с риск от хипогликемия. Оказва се, че настъпването на това явление е по-вероятно през първите седмици от комбинираното лечение и при пациенти с увредена бъбречна функция.
	несъхраняващи калий диуретици	Пациентите на диуретици, и особено тези, които имат недостиг на течности и/или соли, може да получат прекомерно намаляване на кръвното налягане след започване на лечението с АСЕ инхибитор. Вероятността от хипотонични ефекти може да са намали чрез прекъсване на диуретика, чрез повишаване на обема на течностите или приема на соли преди началото на лечението с ниски и прогресивни дози периндоприл. При артериална хипертония, когато предшестващата диуретична терапия може да е причинила недостиг на соли/телесни течности, трябва или диуретикът да се приеме преди започване на лечението с АСЕ инхибитор, или в случай впоследствие може да се включи отново несъхраняващ калий диуретик, или АСЕ инхибиторът трябва да започне в по-ниска доза, която прогресивно да се повиши. При лекувана с диуретици застойна сърдечна недостатъчност, лечението с АСЕ инхибитора трябва да започне с много ниска



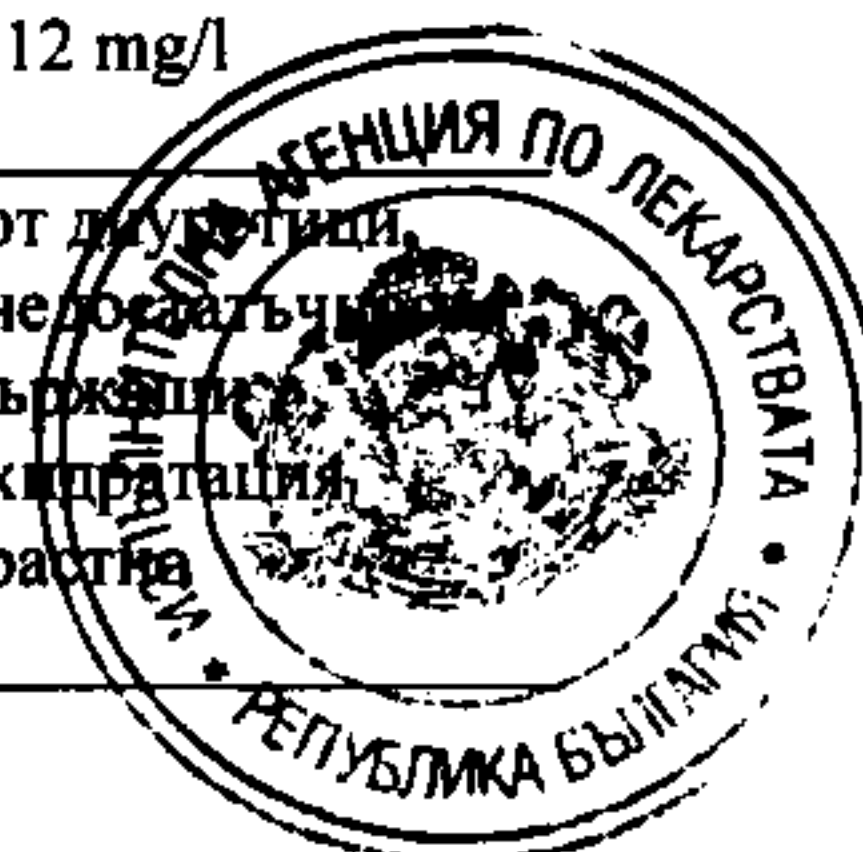
		дозировка, при възможност след намаляване на дозата на съответния несъхраняващ калий диуретик. При всички случаи трябва да се проследява бъбречната функция (креатининови нива) през първите седмици на лечението с АСЕ инхибитор.
	калий-съхраняващи диуретици (еплеренон, спиронолактон)	С еплеренон или спиронолактон в дози между 12,5 mg до 50 mg дневно и с ниски дози на АСЕ инхибитори: При лечението на сърдечна недостатъчност от II-IV клас (по NYHA) с фракция на изтласкване <40% и предшестващо лечение с АСЕ инхибитори и бримкови диуретици, риск от хиперкалиемия, която е потенциално летална, особено в случаи на неспазване на препоръките за предписване на тази комбинация. Преди започване на комбинацията трябва да се провери, че липсват хиперкалиемия и увредена бъбречна функция. Препоръчва се внимателно мониториране на калиемията и креатинемията през първия месец от лечението веднъж седмично, а след това – веднъж месечно
индапамид	torsades de pointes - индуциращи лекарства:	Поради риск от хипокалиемия е необходимо повишено внимание при прилагане на индапамид съвместно с лекарствени продукти, които индуцират torsades de pointes, като, но не само: - клас Ia антиаритмични средства (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид); - клас III антиаритмични средства (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилиум, соталол); - някои антипсихотици: - фенотиазини (напр. хлорпромазин, циамамазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (напр. амисулприд, сулпирид, султоприд, тиаприд), бутирофенони (напр. дроперидол, халоперидол), други антипсихотици (пимозид); - други вещества като бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин i.v., метадон, астемизол, терфенадин. Профилактика на ниските нива на калия и корекцията им при необходимост: мониториране на QT интервала.
	амфотерицин В (за i.v. приложение), глюкокортикоиди и минералкортикоиди (за системно приложение), тетракозактид, стимулиращи перисталтиката лаксативни средства	Повишен риск от ниски нива на калия (адитивен ефект). Мониториране на нивата на калий и, ако е необходимо, коригирането им; особено внимание се изисква в случай на лечение със сърдечни гликозиди. Не трябва да се използват стимулиращи перисталтиката лаксативни средства.
	сърдечни гликозиди	Хипокалиемията и/или хипомагнезиемията предразполагат към дигиталисова токсичност. Препоръчва се проследяване на плазмения калий, магнезий и ЕКГ и, ако е необходимо, лечението да бъде коригирано.
	алопуринол	Едновременното лечение с индапамид може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.
амлодипин	CYP3A4 индуктори	При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4, плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли регулиране на дозата както по време, така и след съпътстващо лечение, особено събития индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, жълтосанталин).



СУР3А4 инхибитори	Едновременната употреба на амлодипин със силни или умерени инхибитори на СУР3А4 (протеазни инхибитори, азолови противогъбични средства, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значително повишаване на експозицията на амлодипин. Клиничният превод на тези фармакокинетични вариации може да бъде по-изразен при възрастни хора. Следователно може да се наложи клинично наблюдение и коригиране на дозата. Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите, когато амлодипин се прилага едновременно с кларитромицин.
-------------------	---

Едновременна употреба, която трябва да се има предвид

Компонент	Известно взаимодействие със следния продукт	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
периндоприл / индапамид / амлодипин	имипраминоподобни антидепресанти (трициклични), невroleптици	Повишен антихипертензивен ефект и повишен риск от ортостатична хипотония (адитивен ефект).
	други антихипертензивни средства	Употребата на други антихипертензивни лекарствени продукти може да доведе до допълнителен ефект на намаляване на кръвното налягане.
	кортикостероиди, тетракозактид	Намаляване на антихипертензивния ефект (задръжка на натрий и вода, дължаща се на кортикостероидите).
периндоприл	антихипертензивни средства и вазодилататори	Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати, или други вазодилататори, може допълнително да намали кръвното налягане.
	алопуринол, цитостатици или имуносупресивни средства, системни кортикостероиди или прокаинамид	Едновременно прилагане с АСЕ инхибитори може да доведе до повишен риск от левкопения
	анестетици	АСЕ инхибиторите може да усилят хипотоничните ефекти на някои анестетици
	диуретици (тиазидни или бримковидиуретици)	Предшестващо лечение с високи дози диуретици може да има за резултат хиповолемия и носи риск от хипотония при започване на лечението с периндоприл.
	симпатикомиметици	Симпатомиметиците могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.
	злато	Рядко се съобщава за нитритонидни реакции (симптомите им включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) при пациенти, лекувани с инжекционни форми на злато (натриев ауротиомалат) с едновременно прилагане на АСЕ инхибитор, включително периндоприл.
	метформин	Лактатна ацидоза, дължаща се на метформина, поради възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с диуретици и особено с бримковите диуретици. Не използвайте метформин, ако плазменият креатинин надвишава 15 mg/l (135 micromol/l) за мъже и 12 mg/l (110 micromol/l) за жени.
индапамид	йод-съдържащи контрастни материи	При наличие на дехидратация, предизвикана от диуретици, съществува повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при употреба на високи дози йод-съдържащи контрастни средства. Трябва да се проведе рехидратация преди прилагането на йод-съдържащото контрастно вещество.



	калций (соли)	Риск от повишени нива на калций, поради намаляване на елиминирания в урината калций
	циклоспорин	Риск от повишаване на плазмените нива на креатинин без промяна на нивата на циркулиращия циклоспорин, даже и при липса на загуба на соли и вода.
амлодипин	аторвастатин, дигоксин или варфарин	При клинични проучвания за взаимодействия амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин
	такролимус	Съществува риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта, когато се прилага едновременно с амлодипин. За да се избегне токсичността на такролимус е необходимо проследяване на неговите нива в кръвта, когато амлодипин се прилага при пациенти, които се лекуват с такролимус, и при необходимост да се коригира дозата на такролимус.
	механистична цел на рапамицин (mTOR) инхибитори	mTOR инхибиторите, като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на CYP3A. Амлодипин е слаб инхибитор на CYP3A. При едновременна употреба с mTOR инхибитори, амлодипин може да повиши експозицията на mTOR инхибиторите.
	циклоспорин	Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия на циклоспорин с амлодипин при здрави доброволци или други популации, с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, при които се наблюдават различни повишения на минималните плазмени концентрации на циклоспорин (средно от 0% до 40%). Трябва да се обмисли проследяване на нивата на циклоспорин при бъбречно трансплантирани пациенти, които се лекуват с амлодипин, и при необходимост да се намали дозата на циклоспорин.
	симвастатин	Съвместното прилагане на многократни дози от 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин води до повишаване на експозицията на симвастатин със 77% в сравнение със самостоятелното прилагане на симвастатин. Дозата на симвастатин при пациенти, приемащи амлодипин, трябва да се ограничи до 20 mg дневно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Предвид ефектите на всяко едно от активните вещества в този комбиниран лекарствен продукт върху бременността и кърменето, Залпам Плюс не се препоръчва през първия триместър на бременността. Залпам Плюс е противопоказан през втория и третия триместър на бременността.

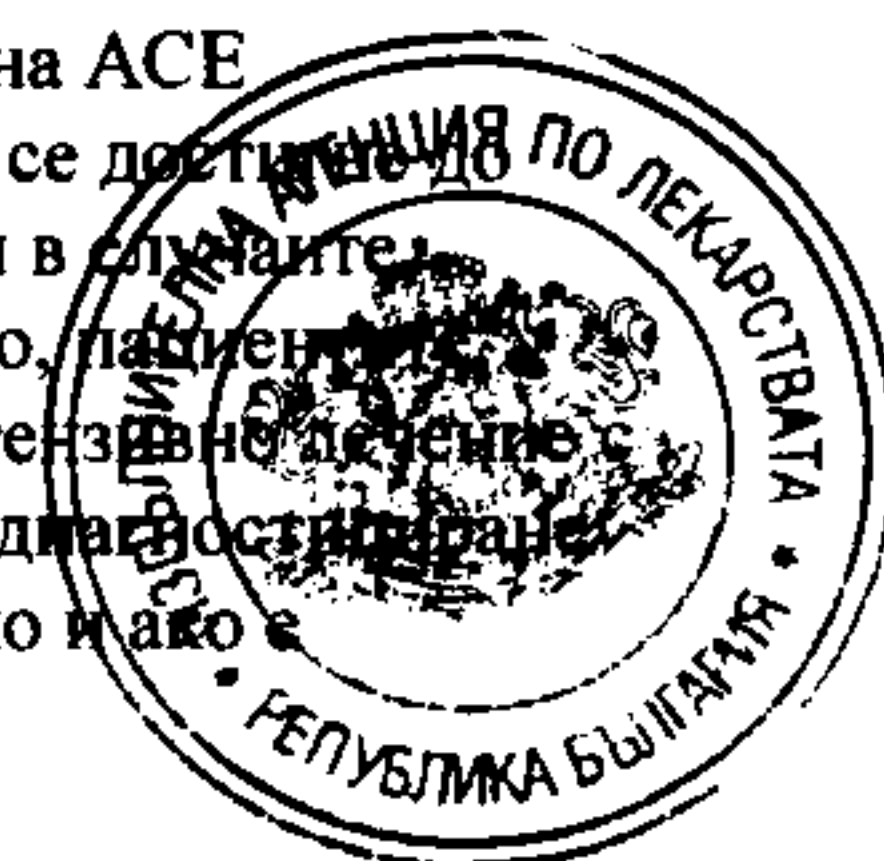
Залпам Плюс е противопоказан по време на кърмене. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията със Залпам Плюс, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Бременност

Периндоприл

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

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не дават възможност да се достигне до заключение; не може обаче да се изключи малко повишаване на риска. Освен в случаите, когато продължаване на лечението с ACE инхибитори се смята за незаменимо, пациентите, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с доказан профил на безопасност за прилагане по време на бременността. При диагностициране на бременност, лечението с ACE инхибитори трябва незабавно да бъде спряно и ако е подходящо, трябва да започне алтернативна терапия.



Известно е, че експозицията на лечение с АСЕ инхибитори през втория и третия триместър на бременността индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Ако експозицията на АСЕ инхибитори е настъпила от втория триместър на бременността, препоръчват се ултразвукови прегледи за изследване на бъбречната функция и черепа.

Деца, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за откриване на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Индапамид

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на индапамид при бременни жени. Продължителната експозиция на тиазиди през третия триместър на бременността може да намали майчиния плазмен обем, както и маточноплацентния кръвоток, което може да причини фетоплацентна исхемия и забавяне на растежа. Освен това, съобщава се за редки случаи на хипогликемия и тромбоцитопения при новородени след експозиция близо до термина.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Амлодипин

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

Репродуктивна токсичност е наблюдавана при високи дози в проучвания върху животни (вж. точка 5.3).

Кърмене

Залпам Плюс е противопоказан по време на кърмене.

Периндоприл

Поради липса на информация относно прилагането на периндоприл в периода на кърмене, периндоприл не се препоръчва и се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено кърмаче.

Индапамид

Има недостатъчна информация за екскрецията на индапамид/метаболитите в кърмата. Може да се появи свръхчувствителност към сулфонамидни производни и хипокалиемия. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Индапамид има голямо сходство с тиазидните диуретици, които са свързани в периода на кърмене с понижено или дори потиснато отделяне на кърма.

Амлодипин

Амлодипин се екскретира в кърмата. Делът на майчината доза, приет от новороденото е оценен в интерквартилен диапазон 3-7%, с максимум от 15%. Ефектът на амлодипин върху новородените не е известен.

Фертилитет

Общо за периндоприл и индапамид

Проучвания за репродуктивна токсичност не показват ефект върху фертилитета при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3). Не се очакват ефекти върху фертилитета при хората.

Амлодипин

Съобщава се за обратими биохимични промени в главичките на сперматозоидите при мъжки пациенти, лекувани с калциеви антагонисти. Клиничните данни са недостатъчни, за да се оцени потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. В едно проучване с плъхове са наблюдавани нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на фиксираната комбинация периндоприл/индапамид/амлодипин върху способността за шофиране и работа с машини.

Периндоприл и индапамид не влияят върху способността за шофиране и работа с машини, но при някои пациенти може да възникнат индивидуални реакции, свързани с ниското кръвно налягане.

Амлодипин може да повлияе в слаба до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите получат замаяване, главоболие, умора, изтощение или гадене, способността им да реагират може да бъде нарушена.

В резултат от това, способността за шофиране или работа с машини може да се наруши. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

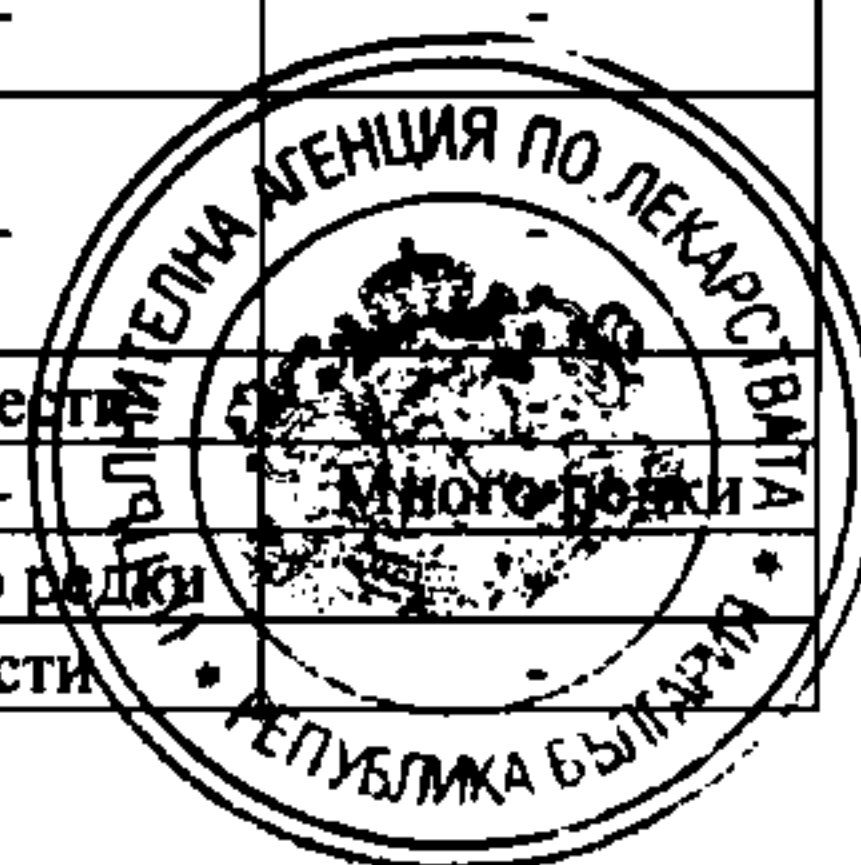
Обобщен профил на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при периндоприл, индапамид и амлодипин, представени поотделно, са: хипокалиемия, замаяване, главоболие, парестезии, сомнолентност, дисгеузия, зрителни нарушения, диплопия, тинитус, световъртеж, палпитации, зачервяване, хипотония (и свързани с хипотонията ефекти), кашлица, диспнея, стомашно-чревни нарушения (коремни болки, констипация, диария, диспепсия, гадене, повръщане, промяна в навика за дефекация), сърбеж, обрив, макулопапулозен обрив, мускулни спазми, подуване на глезените, астения, едем и умора.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани по време на лечение с периндоприл, индапамид или амлодипин и са разпределени в следните категории по честоти: много чести ($\geq 1/10$); чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести (от $\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $\leq 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органични класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Периндоприл	Индапамид	Амлодипин
Инфекции и инфестации	Ринит	Много редки	-	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия	Нечести*	-	-
	Агранулоцитоза (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки	-
	Апластична анемия	-	Много редки	-
	Панцитопения	Много редки	-	-
	Левкопения (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки	Много редки
	Неутропения (вж. точка 4.4)	Много редки	-	-
	Хемолитична анемия	Много редки	Много редки	-
Нарушения на имунната система	Тромбоцитопения (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки	Много редки
	Свръхчувствителност	-	Нечести	Много редки
Нарушения на ендокринната система	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (CHCAH)	Редки	-	-
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5)	Нечести*	-	-
	Хиперкалиемия, обратима при спиране на лечението (вж. точка 4.4)	Нечести*	-	-
	Хипонатриемия (вж. точка 4.4)	Нечести*	Нечести	-
	Хипергликемия	-	-	Много редки
	Хиперкалциемия	-	Много редки	-
	Хипокалиемия (вж. точка 4.4)	-	Чести	-



	Хипохлоремия		Редки	
	Хипомагнезиемия		Редки	
Психични нарушения	Безсъние	-	-	Нечести
	Промени в настроението (включително тревожност)	Нечести	-	Нечести
	Депресия	Нечести	-	Нечести
	Нарушения на съня	Нечести	-	-
	Състояние на обърканост	Много редки	-	Редки
Нарушения на нервната система	Замайване	Чести	-	Чести
	Главоболие	Чести	Редки	Чести
	Парестезия	Чести	Редки	Нечести
	Сънливост	Нечести*	-	Чести
	Хипоестезия	-	-	Нечести
	Дисгеузия	Чести	-	Нечести
	Тремор	-	-	Нечести
	Синкоп	Нечести*	С неизвестна честота	Нечести
	Хипертония	-	-	Много редки
	Периферна невропатия	-	-	Много редки
	Екстрапирамидни нарушения (екстрапирамиден синдром)	-	-	С неизвестна честота
	Инсулт, възможно и вторичен поради прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки	-	-
	Възможност за начало 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	Чести
	Остра закритоъгълна глаукома	-	С неизвестна честота	-
	Хороидален излив	-	С неизвестна честота	-
	Диплопия	-	-	Чести
	Миопия	-	С неизвестна честота	-
	Замъглено виждане	-	С неизвестна честота	-
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус	Чести	-	Нечести
	Световъртеж	Чести	Редки	-
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести*	-	Чести
	Тахикардия	Нечести*	-	-
	Стенокардия (вж. точка 4.4)	Много редки	-	-
	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	Много редки	Много редки	Нечести
	Миокарден инфаркт, възможно и вторичен поради прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки	-	Много редки
	Torsade de pointes (потенциално фатално) (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	С неизвестна честота	-
	Зачервяване на лицето	Редки	-	-
Съдови нарушения	Хипотония (и ефекти, свързани с хипотония) (вж. точка 4.4)	Чести	Много редки	Нечести
	Васкулит	Нечести*	-	Много редки



	Феномен на Raynaud	С неизвестна честота	-	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица (вж. точка 4.4)	Чести	-	Нечести
	Диспнея	Чести	-	Чести
	Бронхоспазъм	Нечести	-	-
	Еозинофилна пневмония	Много редки	-	-
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	Чести	-	Чести
	Констипация	Чести	Редки	Чести
	Диария	Чести	-	Чести
	Диспепсия	Чести	-	Чести
	Гадене	Чести	Редки	Чести
	Повръщане	Чести	Нечести	Нечести
	Сухота в устата	Нечести	Редки	Нечести
	Промени в навика за дефекация	-	-	Чести
	Хиперплазия на венците	-	-	Много редки
	Панкреатит	Много редки	Много редки	Много редки
	Гастрит	-	-	Много редки
Хепатобилиарни нарушения	Хепатит (вж. точка 4.4)	Много редки	С неизвестна честота	Много редки
	Жълтеница	-	-	Много редки
	Нарушена чернодробна функция	-	Много редки	-
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж	Чести	-	Нечести
	Обрив	Чести	-	Нечести
	Макулопапулозен обрив	-	Чести	-
	Уртикария (вж. точка 4.4)	Нечести	Много редки	Нечести
	Ангиедем (вж. точка 4.4)	Нечести	Много редки	Много редки
	Алоpecia	-	-	Нечести
	Пурпура	-	Нечести	Нечести
	Променен цвят на кожата	-	-	Нечести
	Хиперхидроза	Нечести	-	Нечести
	Екзантем	-	-	Нечести
	Реакция на фоточувствителност	Нечести*	С неизвестна честота (вж. точка 4.4)	Много редки
	Влошаване на псориазис	Редки	-	-
	Пемфигоид	Нечести*	-	-
	Еритема мултиформе	Много редки	-	Много редки
	Синдром на Stevens-Johnson	-	Много редки	Много редки
	Ексфолиативен дерматит	-	-	Много редки
	Токсична епидермална некролиза	-	Много редки	С неизвестна честота
	Едем на Quincke	-	-	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми	Чести	С неизвестна честота	Чести
	Оток на глезените	-	-	Чести
	Артралгия	Нечести*	-	Нечести
	Мускулна слабост	-	С неизвестна честота	-
	Миалгия	Нечести*	С неизвестна честота	Нечести
	Рабдомиолиза	-	С неизвестна честота	-
	Болки в гърба	-	-	-
	Възможно влошаване на предварително съществуващ системен лупус еритематодес	-	С неизвестна честота	-
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Микционни нарушения	-	-	Нечести
	Никтурия	-	-	Нечести
	Полакиурия	-	-	Нечести



	Анурия/олигурия	Редки	-	-
	Остра бъбречна недостатъчност	Редки	-	-
	Бъбречна недостатъчност	Нечести	Много редки	-
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	Нечести	Нечести	Нечести
	Гинекомастия	-	-	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Чести	-	Чести
	Умора	-	Редки	Чести
	Оток	-	-	Много чести
	Болки в гръдния кош	Нечести*	-	Нечести
	Болки	-	-	Нечести
	Общо неразположение	Нечести*	-	Нечести
	Периферен оток	Нечести*	-	-
	Фебрилитет	Нечести*	-	-
Изследвания	Увеличаване на телото	-	-	Нечести
	Намаляване на телото	-	-	Нечести
	Повишена урея в кръвта	Нечести*	-	-
	Повишен креатинин в кръвта	Нечести*	-	-
	Повишен билирубин в кръвта	Редки	-	-
	Повишени чернодробни ензими	Редки	С неизвестна честота	Много редки
	Намален хемоглобин и намален хематокрит (вж. точка 4.4)	Много редки	-	-
	Удължен QT интервал при електрокардиограма (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	С неизвестна честота	-
	Повишена глюкоза в кръвта	-	С неизвестна честота	-
	Повишена пикочна киселина в кръвта	-	С неизвестна честота	-
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Падане	Нечести*	-	-

* Честотата е изчислена по данни от клинични изпитвания за нежелани лекарствени 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 mmol/l се наблюдава при 10 % от пациентите и <3,2 mmol/l при 4% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12-седмично лечение средното понижение на плазмения калий е 0,23 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 всякаква подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Доня Гера“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране



Няма информация относно предозиране на комбинацията от периндоприл/индапамид/амлодипин при хора.

За комбинацията периндоприл/индапамид

Симптоми

Най-вероятната нежелана реакция в случай на предозиране би била хипотонията, свързана понякога с гадене, повръщане, крампи, замайване, сънливост, психична обърканост, олигурия, която може да прогресира до анурия (поради хиповолемия). Може да възникне нарушение на солевия и водния баланс (ниски нива на натрий, ниски нива на калий).

Лечение

Началните мерки, които трябва да се предприемат, включват бързо елиминиране на поетите вещества със стомашна промивка и/или въвеждане на активен въглен, последвани от възстановяване на водно-електролитното равновесие до нормално състояние в специализирани лечебни заведения.

При поява на изразена хипотония, тя може да се лекува чрез поставяне на пациента в легнало положение с ниско разположена глава. При необходимост може да се приложи интравенозна инфузия на изотоничен физиологичен разтвор или да се използват други методи за повишаване на обема на течностите.

Периндоприлатът, който е активната форма на периндоприл, може да се диализира (вж. точка 5.2).

За амлодипин

Опитът с умишлено предозиране при хора е ограничен.

Симптоми

Наличните данни предполагат, че значителното предозиране би могло да доведе до тежка периферна вазодилатация и възможно до рефлексна тахикардия. Съобщавано е за изразена и вероятно продължителна системна хипотония до шоково състояние и шок, включително с фатален изход.

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

Лечение

Клинично значимата хипотония, дължаща се на предозиране с амлодипин, изисква предприемане на активни мерки за поддържане на функциите на сърдечно-съдовата система, включително често мониториране на сърдечната и дихателната функции, повдигане на крайниците и насочване на вниманието към циркулаторния обем и диурезата.

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.

В някои случаи може да е от полза стомашна промивка. Приложението на активен въглен при здрави доброволци до два часа след прием на 10 mg амлодипин е намалило степента на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин се свързва във висок процент с плазмените протеини, диализата вероятно няма да е от полза.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори, комбинации. АСЕ инхибитори, блокери на калциевите канали и диуретици, АТС код: C09BX01

Фиксираната комбинация от периндоприл/индапамид/амлодипин е комбинация от три антихипертензивни компонента с допълващи се механизми на действие за контролиране на кръвното налягане при пациенти с хипертония. Периндоприл аргининовата сол е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим, индапамид е хлорсулфамоилов диуретик, а амлодипин е инхибитор на навлизането на калциеви йони от дихидропиридиновата група.

Фармакологичните свойства на фиксираната комбинация от периндоприл/индапамид/амлодипин се дължат на всеки един от тези компоненти, взети поотделно. Освен това, комбинацията от периндоприл/индапамид показва адитивен синергизъм в антихипертензивните ефекти на двете вещества.

Механизъм на действие

Периндоприл

Периндоприл е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II - вазоконстрикторно вещество; в допълнение на това, ензимът стимулира секрецията на алдостерон от кората на надбъбреците и стимулира разграждането на брадикинина - вазодилатиращо вещество, до неактивни хептапептиди.

Резултатът от това е:

- намаляване на секрецията на алдостерон,
- повишаване на плазмената активност на ренина, тъй като алдостеронът вече не оказва негативна обратна връзка,
- намаляване на общото периферно съпротивление с преимуществено действие върху съдовото русло в мускулите и бъбреците, без съпровождаща задръжка на соли и вода или рефлексна тахикардия при хронично лечение.

Антихипертензивното действие на периндоприла настъпва и при пациенти с ниски или нормални нива на ренин.

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

Периндоприл намалява работата на сърцето:

- чрез вазодилататорен ефект върху вените, вероятно причинен от промени в метаболизма на простагландините: намаляване на преднатоварването,
- чрез намаляване на общото периферно съпротивление: намаляване на следнатоварването.

Проучванията, проведени при пациенти със сърдечна недостатъчност, са показали следното:

- намаляване на налягането на пълнене на лявата и дясната камера,
- намаляване на общото периферно съдово съпротивление,
- повишаване на минутния обем на сърцето и подобряване на сърдечния индекс,
- повишаване на регионалния кръвоток в мускулите.

При степ-тестовите с физическо натоварване също се наблюдава подобрене.

Индапамид

Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тиазидната група. Индапамид инхибира реабсорбцията на натрий в разширения сегмент на нефронния кортекс. Това повишава екскрецията на натрий и хлорид в урината, а в



по-малка степен – екскрецията на калий и магнезий, с което повишава диурезата и осъществява своето антихипертензивно действие.

Амлодипин

Амлодипин е инхибитор на входящия калциев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калциевите йони) и инхибира трансмембрания входящ поток на калциев йони в сърдечната и съдовата гладка мускулатура.

Фармакодинамични ефекти

Периндоприл/индапамид

При пациенти с хипертония, независимо от възрастта им, комбинацията периндоприл/индапамид води до дозозависим антихипертензивен ефект върху диастолното и систолното налягане в легнало и изправено положение. По време на провеждане на клинични изпитвания, едновременното прилагане на периндоприл и индапамид е довело да антихипертензивни ефекти със синергичен характер, в сравнение със всеки един от продуктите, приложен самостоятелно.

Периндоприл

Периндоприл е активен при всички степени на хипертония: лека до умерена или тежка. Намаляването на систолното и диастолното артериално налягане се наблюдава в легнало и в изправено положение.

Антихипертензивната активност след еднократна доза е максимална между 4-ия и 6-ия час и се поддържа в продължение на 24 часа.

Висока степен на остатъчна блокада на ангиотензин-конвертиращия ензим се установява на 24-ия час, като тя е приблизително 80%.

При пациенти, които отговарят на лечението, нормализираното кръвно налягане се постига след един месец и се поддържа без тахифилаксия.

Спирането на лечението не води до "рибаунд" (рикуширащ) ефект по отношение на хипертонията.

Периндоприл има вазодилаторни свойства и възстановява еластичността на главните артериални трункуси, коригира хистоморфометричните изменения на артериалната резистентност и води до редукция на левокамерната хипертрофия.

Добавянето при необходимост на тиазиден диуретик води до адитивен синергизъм.

Комбинацията от инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим с тиазиден диуретик намалява риска от хипокалиемия, свързан със самостоятелното прилагане на диуретик.

Индапамид

Индапамид като монотерапия има антихипертензивен ефект с продължителност от 24 часа. Този ефект настъпва при дози, при които диуретичните свойства са минимални.

Неговото антихипертензивно действие е пропорционално на подобряването на артериалния комплайанс и на намаляването на общото и на артериоларното периферно съдово съпротивление.

Индапамид намалява левокамерната хипертрофия.

След определена доза, тиазидните диуретици и техните производни достигат плато на антихипертензивния си ефект, но техните нежелани реакции продължават да се увеличават. Ако липсва ефект от лечението, дозата не трябва да се повишава.

Освен това е доказано, че в краткосрочен, средносрочен и дългосрочен план при пациенти с хипертония, индапамид:

- няма ефект върху липидния метаболизъм: триглицеридите, LDL-холестерол, HDL-холестерол,



- няма ефект върху въглехидратния метаболизъм, включително и при хипертоници с диабет.

Амлодипин

Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипина се дължи на пряк релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, по който амлодипин облекчава стенокардната болка засега не е напълно изяснен, но амлодипин намалява общия исхемичен товар чрез следните два вида действие:

Амлодипин разширява периферните артериоли и така намалява общото периферно съпротивление (следнатоварването), срещу което работи сърцето. Тъй като сърдечната честота остава постоянна, описаното разтоварване на сърцето намалява консумация на енергия и кислородните нужди на миокарда.

Механизмът на действие на амлодипин включва вероятно и дилатация на главните коронарни артерии и коронарните артериоли, както в нормалните, така и в исхемичните зони. Дилатацията повишава снабдяването на миокарда с кислород при пациенти с коронарен спазъм (ангина на Prinzmetal или вариантна ангина).

При пациенти с хипертония еднократната дневна доза амлодипин осигурява клинично значимо намаляване на кръвното налягане и в легнало, и в изправено положение през целия 24-часов интервал. Поради бавното начало на действието му, острата хипотония не е характерна при приложението на амлодипин.

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.

Клинична ефикасност и безопасност

Фиксираната комбинация от периндоприл/индапамид/амлодипин не е проучвана за заболяемост и смъртност.

Периндоприл /индапамид

При проучването PICXEL - многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо проучване с активна контрола, е направена оценка на ефекта от комбинацията периндоприл/индапамид в сравнение с еналаприл като монотерапия върху левокамерната хипертрофия (left ventricular hypertrophy, LVH) чрез ехокардиографско изследване.

В PICXEL хипертонични пациенти с LVH (която е дефинирана като индекс на масата на лявата камера (left ventricular mass index, LVMI) $> 120 \text{ g/m}^2$ при мъже и $> 100 \text{ g/m}^2$ при жени) са били рандомизирани или да приемат периндоприл тертбутиламин 2 mg (еквивалентен на 2,5 mg периндоприл аргинин)/индапамид 0,625 mg, или еналаприл 10 mg веднъж дневно за период на лечение от една година. Дозата е била адаптирана съобразно контрола на кръвното налягане, до 8 mg периндоприл тертбутиламин (еквивалентен на 10 mg периндоприл аргинин) и 2,5 mg индапамид или 40 mg еналаприл веднъж дневно. Само 34% от пациентите са останали на лечение с периндоприл тертбутиламин 2 mg (еквивалентен на 2,5 mg периндоприл аргинин)/индапамид 0,625 mg (спрямо 20% на еналаприл 10 mg).

В края на лечението LVMI намаляла статистически значимо повече в групата на периндоприл/индапамид ($-10,1 \text{ g/m}^2$), отколкото в групата на еналаприл ($-1,1 \text{ g/m}^2$) в цялата популация на рандомизирани пациенти. Междугруповата разлика в промяната на LVMI е била $-8,3$ (95% CI $(-11,5; -5,0)$, $p < 0,0001$).

По-добър ефект по отношение на LVMI е бил постигнат при по-високи от дозите в одобрените периндоприл/индапамид 2,5 mg/0,625 mg и периндоприл/индапамид 5 mg/1,25 mg.

По отношение на кръвното налягане, изчислените медианни междугрупови разлики в рандомизираната популация са били съответно $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-7,9; -3,7)$, $p = 0,0004$) за систолното кръвно налягане и $-2,3 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-3,6; -0,9)$, $p = 0,0004$) за диастолното кръвно налягане, в полза на групата на периндоприл/индапамид.



Проучването ADVANCE е многоцентрово, международно, рандомизирано, с 2x2 факториален замисъл клинично изпитване, целта на което е да се направи оценка на ползата от намаляване на кръвното налягане с фиксирана дозова комбинация от периндоприл / индапамид в сравнение с плацебо, надхвърлящи тези при стандартната терапия (и двойно-сляпо сравняване) и на базиращата се на гликлазид с модифицирано освобождаване интензивна стратегия за контрол на глюкозата (целеви стойности на HbA1c от 6,5% или по-малко) в сравнение със стандартен контрол на глюкозата (проучване PROBE [Проспективно, рандомизирано, незаслепено проучване със заслепена оценка]) върху големи макросъдови и микросъдови събития при пациенти с диабет тип 2.

Първичният критерий за крайна оценка е бил съставна величина от големи макросъдови (сърдечносъдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт) и микросъдови (новопоявила се или влошила се нефропатия и очно заболяване) събития.

В проучването са участвали общо 11 140 пациенти с диабет тип 2 (средни стойности: възраст 66 години, индекс на телесната маса (BMI) 28 kg/m², давност на диабета 8 години, HbA1c 7,5% и SBP/DBP 145/81 mmHg). От тях, 83% са имали хипертония, 32% и 10% съответно са имали анамнеза за макро- или микро- съдови заболявания и 27% са имали микроалбуминурия.

Едновременно прилаганите лечения са включвали средства за намаляване на кръвното налягане (75%), средства за намаляване на липидите (35% предимно статини 28%), аспирин или други антитромбоцитни средства (47%).

След 6-седмичен въвеждащ период на незаслепен прием на комбинацията периндоприл/индапамид и обичайния намаляващ нивата на глюкозата медикамент, пациентите на случаен принцип са били разпределени да получават плацебо (n=5571) или комбинацията от периндоприл/индапамид (n=5569).

След проследяване със средна продължителност от 4,3 години, лечението с периндоприл/индапамид е дало като резултат статистически значимо намаляване на относителния риск 9 % по първичния критерий за крайна оценка (95% CI, [0,828; 0,996]=0,041).

Движещата сила на тази полза е било статистически значимо намаляване на относителния риск с 14% по отношение на общата смъртност (95%CI [0,75; 0,98] p=0,025), с 18% по отношение на сърдечносъдовата смъртност (95%CI [0,68; 0,98], p=0,027) и с 21% по отношение на общия брой бъбречни събития (95%CI [0,74; 0,86], p<0,001) в групата на периндоприл/индапамид в сравнение с плацебо групата.

В представляващата интерес подгрупа на пациентите с хипертония, намаляването на относителния риск е било 9 % по отношение на сумарния брой на големите макро-съдови и микро-съдови събития в групата на периндоприл/индапамид в сравнение с плацебо групата (95%CI [0,82; 1,00], p=0,052).

Установено е също така статистически значимо намаляване на относителния риск с 16 % по отношение на общата смъртност (95%CI [0,73; 0,97], p=0,019), с 20% по отношение на сърдечно-съдовата смъртност (95%CI [0,66; 0,97], p=0,023) и с 20 % по отношение на сумарния брой на всички бъбречни събития (95%CI [0,73; 0,87], p<0,001) в групата на периндоприл/индапамид в сравнение с плацебо групата.

Ползите от интервенцията на намаляване на кръвното налягане са били независими от онези, наблюдавани при интензивната стратегия за контролиране на глюкозата.

Амлодипин

Проведено е рандомизирано, двойно-сляпо проучване върху заболяемост и смъртност, наречено антихипертензивно и понижаващо липидите лечение за профилактика на сърдечен удар (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) за сравняване на нови лекарствени терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (калциев антагонист) или лизиноприл 10-40 mg/ден (ACE инхибитор) като лечения от първа линия спрямо тиазиден диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/ден при лека до умерена хипертония.

Рандомизирани са били общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години или по-възрастни и са били проследявани в продължение на средно 4,9 години. Пациентите са имали най-малко още един допълнителен рисков фактор за коронарна болест на сърцето, включващ предшестващ миокарден инфаркт или мозъчен удар (> 6 месеца преди включване в проучването) или документация за друго атеросклеротично сърдечносъдово заболяване (51,5%), захарен диабет от тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана с електрокардиограма или ехокардиография (20,9%), тютюнопушене към



момента на проучването (21,9%). Първичният критерий за крайна оценка е бил съставна величина от фатална коронарна болест на сърцето и не-фатален миокарден инфаркт. Не е установено наличие на статистически значима разлика по отношение на първичния критерий за крайна оценка между лечението на база амлодипин и лечението на база хлорталидон: съотношението на риска (RR) е било 0,98 при 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Сред вторичните критерии за крайна оценка се установява, че статистически значимо по-висока е била честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставния комбиниран сърдечносъдов критерий за крайна оценка) в групата на амлодипин, в сравнение с групата на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, при съотношение на риска (RR) от 1,38 (95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Не е установено обаче наличие на статистически значима разлика по отношение на първичния критерий за крайна оценка между лечението на база амлодипин и лечението на база хлорталидон: съотношението на риска (RR) е било 0,96 при 95% CI (0,89-1,02) $p=0,20$.

Данни от клиничните проучвания за двойната блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС):

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 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.

Педиатрична популация

Липсват данни относно фиксираната комбинация от периндоприл/индапамид/амлодипин при деца.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с фиксираната комбинация от периндоприл/индапамид/амлодипин във всички подгрупи на педиатричната популация при хипертония (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).



5.2 Фармакокинетични свойства

Фиксирана комбинация от периндоприл/индапамид/амлодипин

Едновременното приложение на периндоприл/индапамид и амлодипин не променя техните фармакокинетични свойства в сравнение със самостоятелното им прилагане.

Периндоприл

Абсорбция и бионаличност

След перорално приложение, абсорбцията на периндоприл протича бързо с достигане на пикови плазмени концентрации в рамките на 1 час (периндоприл е прекурсор и активният метаболит е периндоприлат). Плазменият полуживот на периндоприла е равен на 1 час. Приемът на храна намалява конверсията до периндоприлат, оттам и бионаличността, поради което периндоприл аргинин трябва да се прилага перорално като еднократна дневна доза сутрин и преди хранене.

Разпределение

Обемът на разпределение е около 0,2 l/kg за несвързания периндоприлат. Степента на свързване на периндоприлат с плазмените протеини е 20%, особено с ангиотензин-конвертиращия ензим, но зависи от концентрацията.

Биотрансформация

Периндоприл е прекурсор. Двадесет и седем процента от приложената доза от периндоприл достига циркулацията под формата на активния метаболит - периндоприлат. Освен активния периндоприлат, периндоприл дава още пет метаболита, които са неактивни. Пикови плазмени концентрации на периндоприлат се достигат в рамките на 3 до 4 часа.

Елиминиране

Периндоприлатът се елиминира с урината и крайният елиминационен полуживот на несвързаната фракция е около 17 часа, резултат от което е постигане на стационарно състояние в рамките на 4 дни.

Линейност/нелинейност

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

Специални популации

- *Старческа възраст:* при пациенти в старческа възраст, както и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност, елиминирането на периндоприлат е намалено.
- *Бъбречно увреждане:* желателно е коригиране на дозата при бъбречна недостатъчност в зависимост от степента на увреждане (креатининов клирънс).
- *В случай на диализа:* клирънсът на периндоприлат е равен на 70 ml/min.
- *При пациенти с цирроза:* фармакокинетиката на периндоприл се променя, чернодробният клирънс на родителската молекула намалява наполовина. Не намалява обаче количеството на образувания периндоприлат и поради това не се налага корекция на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Индапамид

Абсорбция

Индапамид се абсорбира бързо и цялостно от храносмилателния тракт.

Максимална плазмена концентрация при хора се постига приблизително един час след перорално прилагане на продукта.

Разпределение

Свързването с плазмените белтъци е 79%.



Метаболизъм и елиминиране

Времето на полуелиминиране е между 14 и 24 часа (средно 18 часа). Многократното въвеждане не води до кумулиране.

Елиминирането е главно с урината (70% от дозата) и фекалиите (22%) под формата на неактивни метаболити.

Специални популации

Фармакокинетичните свойства не се променят при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Амлодипин

Абсорбция и бионаличност

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре с пикови кръвни нива между 6 и 12 часа след приема. Изчислената абсолютна бионаличност е между 64 и 80%.

Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Разпределение

Обемът на разпределение е около 21 l/kg. *In vitro* проучвания показват, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.

Метаболизъм

Амлодипин се метаболизира във висока степен от черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от първоначалното съединение и 60% от метаболитите се екскретират в урината.

Елиминиране

Крайният полуживот на елиминиране от плазмата е около 35-50 часа и е съвместим с еднократно дневно дозиране.

Специални популации

- Употреба при пациенти в старческа възраст: времето за достигане на максимална плазмена концентрация на амлодипин е сходно при лица в старческа възраст и по-млади лица. Клирънсът на амлодипин показва тенденция към по-ниски стойности с последващо повишение на AUC и елиминационния полуживот при пациенти в старческа възраст. Нарастването на AUC (площта под кривата време-концентрация) и времето на полуелиминиране при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са били според очакваното за проучваната възрастова група пациенти.
- Употреба при пациенти с нарушена чернодробна функция: съществуват силно ограничени клинични данни относно приемането на амлодипин от пациенти с нарушена чернодробна функция. Пациенти с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин в резултат на удължения полуживот и повишаването на AUC с около 40-60%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

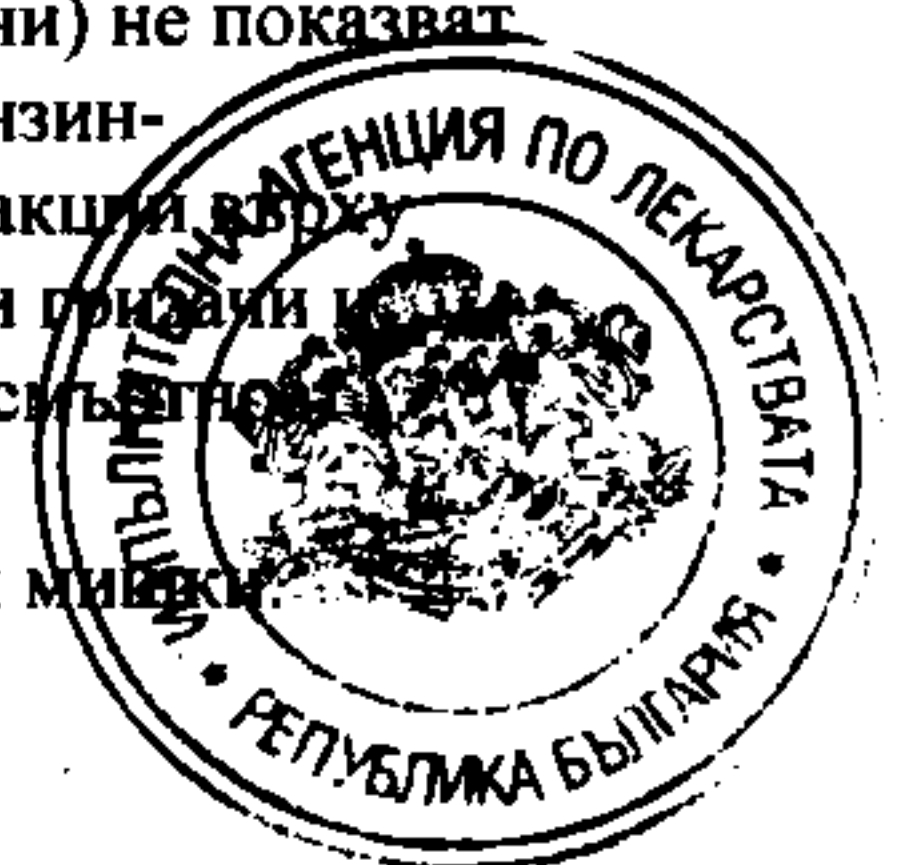
Периндоприл

При проучванията за хронична токсичност при перорален прием (плъхове и маймуни), целевият орган е бъбрекът с обратими увреждания.

Не се наблюдава мутагенност при *in vitro* или *in vivo* изследвания.

Репродуктивните токсикологични проучвания (плъхове, мишки, зайци и маймуни) не показват признаци на ембриотоксичност или тератогенност. За инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, като клас обаче е установено, че индуцират нежелани реакции върху късното развитие на плода, които водят до смърт на плода и вродени ефекти при зайци: наблюдавани са бъбречни лезии и повишаване на пери- и постнаталната смъртност. Фертилитетът не е нарушен нито при мъжки, нито при женски плъхове.

Не е наблюдавана карциногенност при дългосрочни проучвания при плъхове и мишки.



Индапамид

Най-високите дози, приложени перорално при различни животински видове (40 до 8000 пъти по-големи от терапевтичната доза), показват засилване на диуретичните ефекти на индапамид. Главните симптоми на отравяне в проучвания за остра токсичност с интравенозно или интраперитонеално приложен индапамид, са свързани с фармакологичното действие на индапамид, т.е. брадикардия и периферна вазодилатация.

Индапамид не показва мутагенни и карциногенни свойства в проведените проучвания.

Проучванията за репродуктивна токсичност не показват ембриотоксичен или тератогенен ефект при плъхове, мишки и зайци.

Фертилитетът не е нарушен нито при мъжки, нито при женски плъхове.

Периндоприл/индапамид

Комбинацията периндоприл/индапамид има леко повишена токсичност в сравнение с токсичността на отделните компоненти. При плъхове липсва видимо потенциране на бъбречните прояви. Комбинацията обаче води до стомашно-чревна токсичност при кучета и изглежда токсичните ефекти за майката нарастват при плъхове (в сравнение с периндоприл).

Все пак, тези нежелани реакции се появяват при дозови нива, които съответстват на силно изразените граници на безопасност в сравнение с използваните терапевтични дози.

Предклиничните проучвания, проведени поотделно за периндоприл и индапамид, не показват генотоксичен, карциногенен или тератогенен потенциал.

Амлодипин

Проучвания върху репродуктивността при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на потомството при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при хора, изчислена на база mg/kg.

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки за 64 дни и женски за 14 дни преди чифтосване) при дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* максималната препоръчителна доза при хора от 10 mg, изчислена на база mg/m²). В друго проучване, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипин безилат в продължение на 30 дни в доза, сравнима с дозата при хора на базата на mg/kg, е установено намаляване в плазмата на фоликулостимулиращия хормон и тестостерона, както и намаляване на плътността на спермата и на броя зрели сперматиди и сертолиеви клетки.

Плъхове и мишки, третирани с амлодипин, добавян в храната им в продължение на две години в концентрации, изчислени така, че да осигурят нива на дневната доза от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден, не показват признаци на карциногенност. Най-високата доза (при мишки равна, а при плъхове два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена на база mg/m²) е била близка до максималната толерирана доза за мишки, но не и за плъхове.

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

*Въз основа на тегло на пациента от 50 kg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетно ядро

Микрокристална целулоза

Калциев карбонат

Прежелатинизирано нишесте

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Колоиден, безводен силициев диоксид



Залтам Плюс 5 mg/1,25 mg/5 mg и Залтам Плюс 10 mg/2,5 mg/10 mg

Филмово покритие

Макрогол поли(винилов алкохол), присаден съполимер

Талк

Титанов диоксид (E171)

Глицеролов монокаприлокапрат (тип I)

Поли(винилов алкохол)

Залтам Плюс 5 mg/1,25 mg/10 mg и Залтам Плюс 10 mg/2,5 mg/5 mg

Филмово покритие

Макрогол поли(винилов алкохол), присаден съполимер

Талк

Титанов диоксид (E171)

Глицеролов монокаприлокапрат (тип I)

Поли(винилов алкохол)

Жълт железен оксид (E172)

Черен железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ОРА/Al/PE-алуминий блистери с интегриран слой сушител, съдържащи 10, 30, 90 и 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(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Залпам Плюс 5 mg/1,25 mg/5 mg Per №
Залпам Плюс 5 mg/1,25 mg/10 mg Per №
Залпам Плюс 10 mg/2,5 mg/5 mg Per №
Залпам Плюс 10 mg/2,5 mg/10 mg Per №

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

